

**Aus der Klinik und Poliklinik
für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie
der Universität Würzburg
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Jürgen Deckert**

**ZUSAMMENHANG ZWISCHEN PATHOLOGISCHEN ENTZÜNDUNGSPARAMETERN UND DER
SERUMKONZENTRATION VON ANTIPSYCHOTIKA**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Anne Weidner

aus Burgbernheim

Würzburg, September 2018

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Dipl.-Psych. Stefan Unterecker
Korreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Marcel Romanos
Dekan: Univ.-Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 15.März 2019

Die Promovendin ist Ärztin

-Meinen lieben Eltern-

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1. Antipsychotika	1
1.1.1. Entwicklung und Indikation	1
1.1.2. Pharmakokinetik der Antipsychotika	4
1.1.2.1. Das Cytochrom P450-System.....	6
1.1.2.2. Transporter	9
1.1.3. Pharmakokinetische Aspekte der untersuchten Antipsychotika	10
1.1.3.1. Haloperidol.....	10
1.1.3.2. Risperidon.....	11
1.1.3.3. Olanzapin	13
1.1.3.4. Quetiapin	15
1.1.3.5. Aripiprazol.....	17
1.2. Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)	19
1.2.1. Indikationen für TDM	20
1.2.2. Relevanz von TDM bei einer Behandlung mit Antipsychotika	21
1.2.3. TDM - Praktisches Vorgehen	23
1.2.4. Der therapeutische Referenzbereich	25
1.3. Entzündung	27
1.3.1. Das C-Reaktive Protein (CRP)	31
1.3.2. Leukozyten.....	32
1.4. Zusammenhang zwischen Entzündung und Medikamentenspiegeln	35
1.4.1. Einfluss von Entzündung auf das CYP-System.....	37
1.4.2. Einfluss von Entzündung auf die Serumkonzentrationen von Antipsychotika	40
1.5. Zielsetzung und Hypothesen	42
1.5.1. Zielsetzung.....	42
1.5.2. Hypothesen.....	43
2. Material und Methoden	44
2.1. Therapeutisches Drug Monitoring	45
2.1.1. Steady-State der Serumkonzentrationen der Antipsychotika	45
2.1.2. Blutentnahme und Transport	46
2.1.3. Hochleistungs-Flüssigkeits-Chromatographie (HPLC).....	47

2.1.4. Therapeutische Referenzbereiche der Antipsychotika	49
2.1.5. Dosiskorrigierte Serumkonzentration	53
2.2. CRP-Daten und Analyse	54
2.3. Leukozyten-Daten und Analyse	55
2.4. Stichprobenbeschreibung	56
2.5. Datenverarbeitung	57
2.6. Statistische Berechnungen	57
3. Ergebnisse.....	59
3.1. Deskriptive Statistik.....	59
3.1.1. Deskriptive Statistik der Gesamtstichprobe	59
3.1.2. Deskriptive Statistik der Substichproben.....	61
3.1.2.1. Haloperidol.....	61
3.1.2.2. Risperidon.....	62
3.1.2.3. Olanzapin	64
3.1.2.4. Quetiapin	65
3.1.2.5. Aripiprazol.....	66
3.2. Zusammenhang zwischen Entzündungsparametern und dosiskorrigierter Serumkonzentration	68
3.2.1. Zusammenhang zwischen pathologischem CRP-Wert und dosiskorrigierter Serumkonzentration	68
3.2.1.1. Haloperidol.....	68
3.2.1.2. Risperidon.....	68
3.2.1.3. Olanzapin	68
3.2.1.4. Quetiapin	69
3.2.1.5. Aripiprazol.....	70
3.2.2. Zusammenhang zwischen Leukozyten-Wert und dosiskorrigierter Serumkonzentration	71
3.2.2.1. Haloperidol.....	71
3.2.2.2. Risperidon.....	71
3.2.2.3. Olanzapin	71
3.2.2.4. Quetiapin	71
3.2.2.5. Aripiprazol.....	72
3.3. Pathologischer CRP-Wert unter Berücksichtigung der Obergrenze des therapeutischen Referenzbereichs.....	72
3.3.1. Haloperidol.....	72
3.3.2. Risperidon.....	73

3.3.3. Olanzapin.....	74
3.3.4. Quetiapin	74
3.3.5. Aripiprazol.....	75
3.4. Leukozyten-Anzahl unter Berücksichtigung der Obergrenze des therapeutischen Referenzbereichs.....	76
3.4.1. Haloperidol.....	76
3.4.2. Risperidon.....	76
3.4.3. Olanzapin.....	77
3.4.4. Quetiapin	77
3.4.5. Aripiprazol.....	77
4. Diskussion.....	79
4.1. Diskussion der Haupthypothesen	79
4.1.1. Pathologischer CRP-Wert und dosiskorrigierte Serumkonzentration, klinische Relevanz	79
4.1.2. Leukozyten-Anzahl und dosiskorrigierte Serumkonzentration, klinische Relevanz	93
4.2. Limitationen	98
5. Zusammenfassung	101
6. Literaturverzeichnis	103
7. Abbildungsverzeichnis	120
8. Tabellenverzeichnis	121
9. Anhang	122
9.1. Zusammenhang zwischen pathologischem CRP-Wert und absoluter, nicht dosiskorrigierter Serumkonzentration von Olanzapin.....	122
9.2. SOP-Haloperidol	123
9.3. SOP-Risperidon	124
9.4. SOP-Olanzapin.....	125
9.5. SOP-Quetiapin.....	126
9.6. SOP-Aripiprazol	127

Danksagung

Lebenslauf

Abkürzungsverzeichnis

ABC	adenosine triphosphate-binding cassette
<i>ABCB1</i>	adenosine triphosphate-binding cassette protein subfamily B member 1
AGNP	Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie
ATP	Adenosintriphosphat
BCRP	breast cancer resistance-protein
BPRS	brief psychiatric rating scale
cAMP	cyklisches Adenosinmonophosphat
CRP	C-Reaktives Protein
CYP	Cytochrom P450
D _x -Rezeptor	Dopamin-Rezeptor x
EM	extensive metabolizer
EPMS	Extrapyramidalmotorische Störungen
FDA	food and drug administration
FGA	Antipsychotika der ersten Generation (engl. first generation antipsychotics)
FMO ₃	Flavin-abhängige Monooxygenase 3
GABA-Rezeptor	Gamma-Aminobuttersäure-Rezeptor
HbA1c	Glykohämoglobin
HDL	high density lipoprotein
HPLC	Hochleistungs-Flüssigkeits-Chromatographie (engl. high performance liquid chromatography)
H _x -Rezeptor	Histamin-Rezeptor x
IL-x	Interleukin x
INF α	Interferon alpha
IM	intermediate metabolizer
LPS	Lipopolysaccharid oder Bakterien-Endotoxin
l	Liter
mCRP	monomeres C-Reaktives Protein

<i>MDR</i>	multi drug resistance gene
mRNA	Boten-Ribonukleinsäure (engl. messenger ribonucleic acid)
MRP	multidrug resistance associated protein
NF	Nukleärer Faktor
NMDA-Rezeptor	N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor (Glutamatrezeptor)
PANSS	positive and negative syndrome scale
pCRP	pentameres C-Reaktives Protein
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
P-gp	P-Glykoprotein-Transporter (primär aktiver Efflux Transporter)
PM	poor metabolizer
SD	Standardabweichung
SGA	Antipsychotika der zweiten Generation (engl. second generation antipsychotics)
TDM	Therapeutisches Drug Monitoring
TGA	Antipsychotikum der dritten Generation (engl. third generation antipsychotics)
t_{max}	Zeit bis zur Plasmaspitzen-Konzentration
TNF- α	Tumornekrosefaktor alpha
$t_{1/2}$	Halbwertszeit
UDP-GT	Uridyl 5'-diphospho-Glukuronosyltransferase
UGT	Uridin-Diphosphoglucose-Glucuronosyltransferase
UKW	Universitätsklinikum Würzburg
UM	ultra rapid metabolizer
9-OH-Risperidon	9-Hydroxy-Risperidon oder Paliperidon

1. Einleitung

1.1. Antipsychotika

1.1.1. Entwicklung und Indikation

Die Geschichte der Antipsychotika beginnt mit Chlorpromazin, das als erstes Antipsychotikum vor mehr als sechzig Jahren zunächst an psychotischen Patienten getestet wurde. Aufgrund seiner beruhigenden, jedoch nicht übermäßig sedierenden und v.a. bei sehr agitierten Patienten äußerst effektiven Wirkung, erfuhr es eine rasche Etablierung als Routine-Medikament in der Behandlung von Patienten mit Psychoseerkrankungen (A. B. Casey & Canal, 2017).

Die historisch gesehen ersten antipsychotisch wirksamen Medikamente wie Chlorpromazin oder Haloperidol gehören der Gruppe der Antipsychotika der ersten Generation („first generation antipsychotics“/FGA) an und werden auch Typika oder Neuroleptika genannt. Bei den neueren, weiter entwickelten Antipsychotika spricht man von atypischen Antipsychotika oder Antipsychotika der zweiten Generation („second generation antipsychotics“/SGA). Diese umfassen Substanzen wie beispielsweise Risperidon, Olanzapin, Quetiapin oder Aripiprazol, wobei Aripiprazol oftmals sogar als ein Antipsychotikum der dritten Generation („third generation antipsychotics“/TGA) bezeichnet wird (P. Li, Snyder, & Vanover, 2016; Urichuk, Prior, Dursun, & Baker, 2008).

Weltweit sind Antipsychotika häufig verordnete Medikamente. Deutschland lag mit einer Antipsychotika-Einnahme-Prävalenz von 2,5 % im mittleren Drittel der Prävalenzen von 17 Ländern, die 2014 in eine Studie eingeschlossen wurden (Halfdanarson et al., 2017). Taiwan wies mit 7,82 % den größten Anteil der Antipsychotika einnehmenden Allgemeinbevölkerung dieser 17 Länder auf, Kolumbien mit einem Anteil von 0,32 % den kleinsten Bevölkerungsanteil. Um 1,16 % nahm die Antipsychotika-Prävalenz von 2005 bis 2014 in Deutschland zu (Halfdanarson et al., 2017). Diese Tendenz passt zu den Ergebnissen anderer Studien, die v.a. einen Anstieg im mittleren und östlichen Europa (bis

zu 183 % in Serbien), geringer im nördlichen Europa, verzeichnen (Halfdanarson et al., 2017; Raschi et al., 2013).

48,8 % der deutschen Patienten, die 2014 Antipsychotika einnahmen, waren über 65 Jahre, 20,3 % waren zwischen 20 und 64 Jahre alt (Halfdanarson et al., 2017). Der höhere Anteil älterer Patienten mit Antipsychotika-Verordnungen ist von Relevanz, da gerade mit zunehmendem Alter die Multimorbidität und somit die Polypharmazie zunimmt (Dieset, Andreassen, & Haukvik, 2016). Im Durchschnitt fünf weitere Medikamente nehmen ältere Patienten, die mit Antipsychotika behandelt werden, gleichzeitig ein. Darunter finden sich insbesondere weitere Psychopharmaka, v.a. Anxiolytika, aber auch Analgetika und Antibiotika (Montastruc et al., 2018). In allen Altersgruppen der mit Antipsychotika behandelten Patienten überwiegt der Frauenanteil, einzig in der Gruppe der unter 19-Jährigen nehmen mehr männliche als weibliche Jugendliche Antipsychotika ein (Halfdanarson et al., 2017; Montastruc et al., 2018).

Mark et al. (2010) untersuchten anhand der Daten von 4000 Ärzten bei welchen Diagnosen Psychopharmaka verschrieben werden. Fast 99 % aller verschriebenen Antipsychotika wurden für psychiatrische Diagnosen durch verschiedenste Fachrichtungen verordnet. 34,5 % der Antipsychotika-Verordnungen entfielen auf Behandlungen von Schizophrenien und anderen psychotischen Störungen (Mark, 2010). 39 % der laut des „National Disease and Therapeutic Index“ insgesamt 18.800 im Jahre 2005 verschriebenen Antipsychotika entfielen auf Diagnosen aus dem Spektrum affektiver Erkrankungen. Außerdem wurden Antipsychotika in der Behandlung von deliranten Syndromen, dementiellen Störungen, Aufmerksamkeitsdefizitsyndromen und Angststörungen eingesetzt (Mark, 2010). Auch zur Behandlung einer Vielzahl anderer Diagnosen wie Kopfschmerz, Neuralgien oder beispielsweise auch anhaltender Schlafstörungen ohne zugrunde liegende psychiatrische Diagnose finden Antipsychotika ihren Einsatz (Brinkers, Petz, Voigt, Steinig, & Hoffmeyer, 2007; Cornelis et al., 2017).

Insbesondere FGA werden häufig nicht durch psychiatrische Fachärzte verordnet und häufig für andere Erkrankungen als deren Erstindikation wie

Schizophrenien bzw. psychotische Störungen (Hamann, Ruppert, Auby, Pugner, & Kissling, 2003). Antipsychotika werden sehr häufig „Off-Label“ verordnet, wenngleich sie ein relativ hohes Nebenwirkungsrisiko besitzen. Diese „Off-Label“-Behandlungen stehen v.a. mit einem unkritischen Einsatz durch nicht-psychiatrische Fachärzte bzw. gerade in der Behandlung von für Nebenwirkungen sehr sensiblen, älteren Patienten im Fokus (Lucke et al., 2018).

Im Jahr 2005 gab es noch in 10 von 14 Ländern eine höhere Prävalenz von Typika im Vergleich zu Atypika, 2014 war dies nur noch in einem Land (Taiwan) von den 14 untersuchten der Fall (Halfdanarson et al., 2017). Der Trend geht weiterhin in Richtung einer häufigeren Verordnung der Antipsychotika zweiter Generation mit einem Zuwachs von z.B. 28,4 % in Frankreich von 2007 bis 2014. Insbesondere die Verordnungsprävalenz von Risperidon, Aripiprazol und Quetiapin steigt immer mehr an (Montastruc et al., 2018). 35,4 % an ambulant in Deutschland verschriebenen Antipsychotika waren in den Jahren 2003 und 2004 Antipsychotika der ersten Generation. 64,6 % der Antipsychotika-Verschreibungen, also fast doppelt so viele wie die der FGA, nahmen Verschreibungen von SGA ein (Weinbrenner et al., 2009). Risperidon, Olanzapin und Quetiapin zählen zu den fünf am häufigsten eingenommenen Antipsychotika, bei den unter 64-jährigen zusätzlich Aripiprazol (Halfdanarson et al., 2017; Montastruc et al., 2018; Weinbrenner et al., 2009).

In der Literatur gelten häufig Typika zur Behandlung der Positiv-Symptomatik als wirksamer im Vergleich zu Atypika. Zur Behandlung der Negativ-Symptomatik wiederum wird die Anwendung der Atypika als effizienter beschrieben. Therapeutische Effekte zeigen jedoch beide Medikamentengruppen sowohl zur Behandlung der Positiv- wie auch Negativ-Symptomatik (Grunder, Vernaleken, & Benkert, 2001; Leucht et al., 2009; P. Li et al., 2016; Pike, Leiknes, Wisloff, Ringerike, & Gjertsen, 2009). Erwähnenswert in diesem Zusammenhang ist die CATIE-Studie, in der untersucht wurde, ob eine niedrig dosierte Therapie mit Antipsychotika der ersten Generation bei gleicher Wirksamkeit genauso gut vertragen wird wie die

Behandlung mit Antipsychotika der zweiten Generation (Naber & Lambert, 2009; Swartz et al., 2008) .

Insbesondere auf Grund des günstigeren Nebenwirkungsprofils bei guter Wirkung gewinnen SGA im Vergleich zu FGA neben der Erstindikation der Behandlung psychotischer Störungen immer mehr an Bedeutung in der Behandlung anderer psychiatrischer Erkrankungsbilder wie beispielsweise akuter bipolarer Störungen (Patteet et al., 2012). Quetiapin wirkt als Monotherapeutikum in der Behandlung der bipolaren Depression und hat eine stimmungsstabilisierende Komponente (Chiesa, Chierzi, De Ronchi, & Serretti, 2012; Vieta et al., 2010). Bei der Behandlung unipolarer Depressionen wird der Augmentation mit Aripiprazol, Quetiapin, Olanzapin oder Risperidon eine der Placebo-Behandlung überlegene Wirkung zugeschrieben (Komossa, Depping, Gaudchau, Kissling, & Leucht, 2010). Außerdem erscheint der Einsatz von Quetiapin bei Angststörungen sowie Quetiapin und Risperidon bei Impulskontrollstörungen und auch impulsiven Persönlichkeits-Akzentuierungen vom Borderline-Typ sinnvoll, als Monotherapeutikum wie auch augmentiert (Komossa, Depping, Meyer, Kissling, & Leucht, 2010; Ripoll, 2012; Vulink, Figuee, & Denys, 2011). Risperidon findet ergänzend bei der Behandlung von Autismus-Spektrumstörungen und dem Tourette-Syndrom Anwendung (Canitano & Scandurra, 2011).

1.1.2. Pharmakokinetik der Antipsychotika

Die klinischen Wirkungen und Nebenwirkungen eines Medikamentes hängen mit dessen pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften zusammen, wie Abbildung 1 zusammenfassend aufgreift. Die Pharmakodynamik beschreibt u.a. Rezeptor-vermittelt ablaufende Vorgänge. Bei der Pharmakokinetik kommt dem Metabolismus des Antipsychotikums eine entscheidende Rolle bezüglich seines klinischen Outcomes zu (Preskorn, 2012a, 2012b).

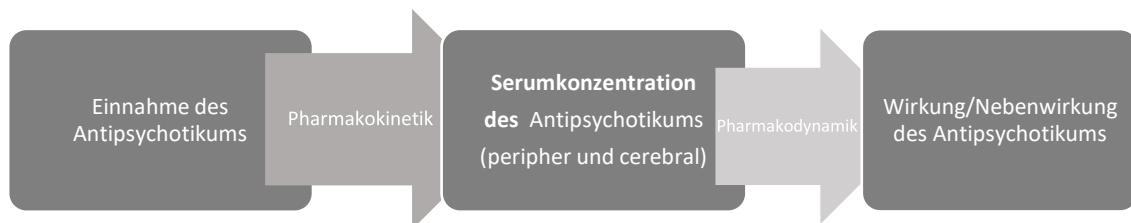


Abbildung 1: Überblick über den Zusammenhang von Pharmakodynamik und Pharmakokinetik (modifiziert nach (Hiemke et al., 2018)).

Als lipophile Stoffe zeigen die meisten psychiatrischen Antipsychotika höhere cerebrale als periphere Serumkonzentrationen mit einem raschen Konzentrationsmaximum innerhalb der ersten sieben Stunden nach Aufnahme bei guter gastrointestinaler Absorption (Hiemke et al., 2018). Grundsätzlich kann man von einer Korrelation cerebraler und peripherer Antipsychotikakonzentrationen sprechen, was in einem Tierversuch für Olanzapin-Konzentrationen gezeigt werden konnte (Aravagiri, Teper, & Marder, 1999). Gerade Antipsychotika mit hohen Efflux-Transporter-Affinitäten an der Blut-Hirn-Schranke, wie Risperidon und Aripiprazol, werden allerdings auch niedrigere cerebrale Konzentrationen im Vergleich zu ihren peripheren Konzentrationen zugeschrieben (Kirschbaum et al., 2010). Bei einem hohen Distributionsvolumen zeigen sich relativ niedrige Serumkonzentrationen von Medikamenten unter Steady-State Bedingungen. Bei Antipsychotika bis 500 ng/ml (Hasselstrom & Linnet, 2004) bei neurologischen Medikamenten werden im Vergleich dazu bis 20 µg/ml erreicht (Reimers et al., 2018).

Die meisten der neuropsychiatrischen Wirkstoffe sind durch eine lineare Pharmakokinetik charakterisiert, was heißt es gibt einen linearen Zusammenhang zwischen therapeutischer Dosierung und Serumkonzentration. Bei Verdopplung der Dosis kann man in etwa von einer Verdopplung der Serumkonzentration ausgehen. Die Elimination erfolgt mit Eliminationshalbwertszeiten von einem halben bis eineinhalb Tagen nach der Metabolisierung (Preskorn, 2012b). Hier obliegt v.a. dem hepatischen Metabolismus eine entscheidende Rolle (Prior & Baker, 2003; Urichuk et al., 2008), neben anderen beteiligten Organen wie Niere, Gastrointestinaltrakt, Haut oder Gehirn (Krishna & Klotz, 1994).

Die hepatische Metabolisierung wird in zwei Phasen aufgeteilt. Durch Oxidation, Reduktion oder Hydrolyse entsteht in Phase I ein hydrophiler Metabolit, der in Phase II durch Verbindung mit einem endogenen Liganden inaktiviert wird. Letzteres erfolgt z.B. durch Glucuronidierung oder Konjugation (Preskorn, 2012b).

1.1.2.1. Das Cytochrom P450-System

Oxidative Vorgänge in Phase I der hepatischen Metabolisierung sind für das hohe Interaktionspotential sowie Schwankungen der Serumkonzentrationen der Antipsychotika hauptverantwortlich (Prior & Baker, 2003). Diese Vorgänge erfolgen durch die Enzym-Familie des Cytochrom P450-Systems (CYP-System). „450“ steht für die Wellenlänge des Absorptionsmaximums bei Massenspektrometrie in Nanometer (nm) (Prior & Baker, 2003). Bisher sind 18 CYP-Familien mit jeweils mehreren Sub-Familien identifiziert, die wiederum aus verschiedenen Genprodukten bestehen. CYP1A2 ist demnach ein CYP-Enzym der Familie 1, Sub-Familie A mit dem Gen-Produkt 2 (Prior & Baker, 2003). Für etwa 80 % der Biotransformationen sind die CYP1-, 2- und 3-Familien verantwortlich, die etwa ein Dutzend der grundsätzlich als funktionsfähig angenommenen, bekannten 57 humanen CYP-Enzyme ausmachen (Zanger & Schwab, 2013).

Die Aktivität der CYP-Enzyme und somit der Metabolismus der entsprechenden Substanzen kann durch verschiedenste Faktoren beeinflusst werden. Der dann CYP-bedingt veränderte Metabolismus kann in erhöhten oder erniedrigten Antipsychotika-Serumkonzentrationen und entsprechenden klinischen Folgen resultieren (Prior & Baker, 2003).

Eine wichtige Rolle spielen in diesem Kontext Medikamenteninteraktionen. Letztere sind dann der Fall, wenn ein verabreichtes Medikament (Substrat) durch ein anderes Medikament (Inhibitor oder Induktor des CYP-Enzyms) im Metabolismus gehemmt oder aktiviert wird. Eine Enzym-Aktivierung (Induktion) benötigt mehr Zeit als eine Enzym-Hemmung. Letztere wird auch Inhibition genannt und resultiert aus der Bildung irreversibel, quasi-irreversibel oder reversibel verbundener Enzym-Substrat- bzw. Enzym-Metabolit-Komplexe (Prior & Baker, 2003). English et al. (2012) geben eine Übersicht bezüglich verschiedener Induktoren und Inhibitoren des CYP-Systems, wie beispielsweise Haloperidol als CYP2D6-Inhibitor oder Carbamazepin als bedeutenden CYP1A2-Induktor (English, Dortch, Ereshefsky, & Jhee, 2012). Auch Antibiotika, wie z.B. Erythromycin, interagieren mit dem CYP-System (Kanazu et al., 2012); Medikamente, die bei von Entzündung betroffenen Patienten nicht zu vernachlässigen sind. Relevant sind die Mechanismen der Medikamenteninteraktion gerade bei Psychose-Patienten, die häufig längerfristig Medikation einnehmen sollten und für die somit ein höheres Risiko einer Polypharmazie besteht. Laut einer französischen Studie nehmen chronische Psychose-Patienten durchschnittlich ca. fünf Medikamente gleichzeitig ein (Montastruc et al., 2018).

Ein weiterer Faktor, der die CYP-Aktivität beeinflusst, ist das Alter der Patienten (Zubenko & Sunderland, 2000). CYP3A4 zeigt nach einigen Studien beispielsweise eine verminderte Aktivität mit zunehmendem Alter (George, Byth, & Farrell, 1995; Kinirons & O'Mahony, 2004). Zane et al. (2018) konnten altersbedingte Veränderungen in der Expression von CYP3A- und CYP2C-Enzymen beschreiben (Zane, Chen, Wang, & Thakker, 2018).

Neben dem Alter spielt auch das Geschlecht eine Rolle für CYP-vermittelte pharmakokinetische Vorgänge (Marazziti et al., 2013). Frauen zeigten in einer

Studie z.B. die doppelte Menge an CYP3A4-Enzymen in untersuchtem hepatischem Gewebe im Vergleich zu Männern (Yang et al., 2010).

Den bedeutendsten exogenen, auf die CYP-Aktivität Einfluss nehmenden Faktor stellt wohl der Nikotinabusus dar. Nikotin als Induktor führt zum 1,2-, 1,5- sowie 1,7-fachen Aktivitäts-Anstieg von CYP1A2 bei Konsum von bis zu fünf, bis zu zehn bzw. mehr als zehn Zigaretten täglich, was nach drei Tagen Abstinenz reversibel ist (Faber & Fuhr, 2004).

Auch körperliche Erkrankungen wie beispielsweise Veränderungen der hepatischen Gewebestruktur bei Leberzirrhose führen zu einer verminderten metabolischen Aktivität der CYP-Enzyme (Edginton & Willmann, 2008).

Immer mehr in den Forschungsfokus rücken zudem überwiegend Cytokin-vermittelte infektions- und inflammationsbedingte Funktionsveränderungen der CYP-Enzyme, auf die in Kapitel 1.4 ausführlich eingegangen wird (Aitken, Richardson, & Morgan, 2006; Slaviero, Clarke, & Rivory, 2003).

Auf expressiver Ebene wird die CYP-Aktivität u.a. durch einen Polymorphismus von Genen beeinflusst, die ihrerseits wiederum für die CYP-Familien codieren. Sie entstehen z.B. durch Mutation, Insertion oder Deletion auf Transkriptionsebene und sind bisher v.a. für CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2D6 gut untersucht, wohingegen über CYP1A2 und CYP3A4 nur wenig auf Molekularebene erforscht ist (Ingelman-Sundberg, Sim, Gomez, & Rodriguez-Antona, 2007; Kirchheiner, Seeringer, & Brockmoller, 2006; Prior & Baker, 2003). Die genetische Variabilität mit divergierender, interindividueller Allel-Ausstattung der CYP-Enzyme resultiert in unterschiedlichen Metabolisationsraten, wonach „Extensive Metabolizer“ (EM), „Poor Metabolizer“ (PM), „Intermediate Metabolizer“ (IM) und „Ultrarapid Metabolizer“ (UM) unterschieden werden (Hiemke et al., 2018; Ingelman-Sundberg et al., 2007). Die unterschiedliche Metabolisierungsgeschwindigkeit kann zu starken interindividuellen Unterschieden in den Medikamenten-Serumkonzentrationen und somit den therapeutischen Effekten und der Verträglichkeit führen (Ingelman-Sundberg et al., 2007; Kirchheiner et al., 2006). Praktische Anwendung findet dieses Thema nicht nur in der mittlerweile möglichen CYP-Genotypisierung beim Menschen (Dong, Tan, Pan, & Ong,

2018), sondern v.a. im Therapeutischen Drug Monitoring (TDM) mit Bestimmung der Serumkonzentrationen.

1.1.2.2. Transporter

Nicht nur für die Metabolisierung von Antipsychotika durch CYP-Enzyme sondern auch für deren Distribution spielen Transporter eine wichtige Rolle. Sogenannte ABC-Proteine sind als ATP-bindende Transporter in Zellmembranen lokalisiert und regeln den Efflux von Substraten aus einer Zelle, die im Vorfeld in die Zelle diffundiert sind (Bruhn & Cascorbi, 2014).

Neben Transportern in Leber- und Nierenzellmembranen ist der wohl bedeutendste ABC-Transporter das P-Glykoprotein (P-gp), für welches das *ABCB1*-Gen codiert und der in Dünndarmendothelzellen sowie in Kapillarendothelmembranen des biliären Systems oder der Blut-Hirn-Schranke lokalisiert ist (Ayrton & Morgan, 2001). Für die Distribution sind neben dem P-gp-Transporter das „breast cancer resistant protein“ (BCRP), codiert durch *ABCG2*, und das „multidrug resistance-associated protein“ (MRP1/2/3), codiert durch *ABCC1/ABCC2/ABCC3*, für die Pharmakokinetik der Antipsychotika relevant (Wolking, Schaeffeler, Lerche, Schwab, & Nies, 2015).

Wie bei den CYP-Enzymen beeinflussen auch bei den Transportern genetische Polymorphismen deren Aktivität (Bruhn & Cascorbi, 2014; Gunes, Spina, Dahl, & Scordo, 2008). Viele Antipsychotika beeinträchtigen zudem per se die Funktion dieser Transporter (Wang, Zhu, Markowitz, Donovan, & DeVane, 2006; Wang et al., 2008). Zudem gibt es Ansätze für iatrogene oder exogene Beeinflussungen des Aktivitätsniveaus. In Tierversuchen konnte eine niedrigere P-gp-Aktivität bei älteren Ratten im Vergleich zu jüngeren gezeigt werden (Bors et al., 2018). Frauen zeigten in einer Studie, in der der Cyclosporin-Metabolismus bei transplantierten Patienten untersucht wurde, eine geringere *ABCB1*-Expression als Männer (Tornatore et al., 2013). Raucher zeigen eine signifikant niedrigere P-gp-Expression als Nichtraucher (Berg et al., 2018). Eine Vielzahl weiterer Faktoren beeinflusst die Aktivität bzw. Expression des ABC-Transporters; z.B. Medikamente (Gouin-Thibault et al., 2017), Stress oder Diäten (Miller, 2015).

1.1.3. Pharmakokinetische Aspekte der untersuchten Antipsychotika

1.1.3.1. Haloperidol

Haloperidol gilt als Vertreter der Typika, gehört zur chemischen Familie der Butyrophenone und ist seit 1959 auf dem Arzneimittelmarkt erhältlich (P. Li et al., 2016; Lopez-Munoz & Alamo, 2009).

Wirkungen und Nebenwirkungen sind durch seine hohe Affinität zu D₂-Rezeptoren gekennzeichnet (D. E. Casey, 1991; P. Li et al., 2016; Nyberg, Nordstrom, Halldin, & Farde, 1995).

Haloperidol kann oral, intravenös oder intramuskulär verabreicht werden. Leucht et al. (2014) sprechen von einer minimalen effektiven oralen Tagesdosis von 4 mg (Leucht et al., 2014). Tagesdosierungen über 10 mg führen nach Rifkin et al. (1991) zu keinerlei weiterem therapeutischen Effekt, was in der Literatur diskutiert wird (Rifkin, Doddi, Karajgi, Borenstein, & Wachspress, 1991). Die Halbwertszeit ($t_{1/2}$) bei oraler Gabe liegt zwischen zwölf und 36 Stunden (Hiemke et al., 2018). Die Plasmaspitzenkonzentration (t_{max}) bei oraler Gabe liegt zwischen 1,7 und 6,1 Stunden. Nur 1 % des aufgenommenen Haloperidols wird unverändert renal eliminiert. Die übrigen 99 % durchlaufen den hepatischen Metabolismus (Brockmoller et al., 2002).

An der Haloperidol-Metabolisierung ist die Uridin-Diphosphoglucose-Glucuronosyltransferase (UGT) beteiligt und katalysiert die Glucuronidierung von Haloperidol. Unter den Metaboliten stellt der Haloperidol-Glucuronid-Metabolit die stärkste Gruppe der Haloperidol-Abbauprodukte im Plasma dar. Mit einem Anteil von 18 % an der Gesamtmenge des renal ausgeschiedenen Haloperidols ist er auch in der Niere der Hauptmetabolit (Someya, Shibasaki, Noguchi, Takahashi, & Inaba, 1992). Bis zu 60 % der Vorgänge, die den Haloperidol-Abbau betreffen, laufen als irreversible Glucuronidierung ab (Brockmoller et al., 2002).

Erwähnenswert ist zudem die Beteiligung des *ABCB1*-codierten P-gp-Transporters am Haloperidol-Metabolismus (Wang et al., 2006).

Im Fokus stehen die CYP-vermittelten, oxidativen Vorgänge, die u.a. das reduzierte Haloperidol in die Muttersubstanz zurückführen. Diese Vorgänge werden in erster Linie durch die Isoform CYP3A4 katalysiert, was in vitro wie in vivo in einigen Arbeiten gezeigt werden konnte (Kudo & Ishizaki, 1999). Ebenfalls CYP3A4 ist an der N-Dealkylierung und reversiblen Oxidation von Haloperidol beteiligt (Tateishi et al., 2000). Eine wichtige Rolle obliegt dem CYP3A4-Isoenzym zudem bei der Oxidation von Haloperidol zum Pyridon-Metaboliten, der neurotoxische Eigenschaften besitzt (Fang & Yu, 1997). Zwar sind genauere Mechanismen noch ungeklärt, wohl besteht jedoch eine Interaktion zwischen diesem Metaboliten mit Neurotransmittern und hierüber der Beteiligung an Nebenwirkungen des Haloperidols wie Extrapyramidalmotorischen (EPMS)-Symptomen oder Spätdyskinesien (Fang & Yu, 1997). Bis zu 30 % der Metabolisierungen entsprechen der Oxidation von Haloperidol zu N-dealkylierten und pyridinierten Metaboliten (Brockmoller et al., 2002; Kudo & Ishizaki, 1999).

Brockmoller et al. (2002) zeigten zudem die Beteiligung von CYP2D6 (Brockmoller et al., 2002). Sie korrelierten Genotypen verschiedener Isoenzym-Polymorphismen mit therapeutischem Effekt und Nebenwirkungen der Serumkonzentrationen von Haloperidol sowie reduziertem Haloperidol. Im Vergleich zur CYP3A4-Beteiligung scheint die CYP2D6-Beteiligung am Haloperidol-Metabolismus deutlich geringer zu sein (Brockmoller et al., 2002).

1.1.3.2. Risperidon

Risperidon gilt als eines der ersten Medikamente aus der Gruppe der SGA. Seit 1993 ist das Benzisoxazol-Derivat als orales Antipsychotikum, seit 2003 als Depotpräparat auf dem Arzneimittelmarkt verfügbar (Moller, 2005).

Pharmakodynamisch gilt Risperidon als ein vorwiegend kombinierter D₂- sowie HT₂-Rezeptor-Antagonist. Es wirkt zudem über Histamin- und α -Adreno-Rezeptoren (Komossa et al., 2011).

Risperidon steht als orale und intramuskuläre Medikation zur Verfügung.

Die maximale Serum-Konzentration nach oraler Aufnahme kann bereits nach $t_{max}=1,6$ Stunden erreicht sein (Zhou et al., 2006). Die Halbwertszeit ($t_{1/2}$) ist mit zwei bis vier Stunden sehr kurz ($t_{1/2}$ von 9-Hydroxy-Risperidon beträgt 17 bis 23 Stunden) (Hiemke et al., 2018). Nach Leucht et al. (2014) beträgt die minimale effektive Tagesdosis 2 mg (Leucht et al., 2014).

In den Risperidon-Metabolismus, dessen Bioverfügbarkeit und Distribution ist das P-gp involviert. Risperidon-Serumkonzentrationen sind höher bei niedriger P-gp-Aktivität und niedriger bei hoher P-gp-Aktivität, woran auch Polymorphismen beteiligt sein können (Gunes et al., 2008). Zudem scheint der ABCG2-codierte BCRP-Transporter beteiligt zu sein (Wang et al., 2008).

Der Hauptanteil der pharmakokinetischen Vorgänge des Risperidons obliegt jedoch den CYP-katalysierten, oxidativen Vorgängen. Risperidon wird in der Leber zu seinem ebenfalls aktiven Hauptmetaboliten 9-Hydroxy-Risperidon (9-OH-Risperidon, Paliperidon) oxidiert bzw. in einem reversiblen Vorgang wieder zur Muttersubstanz reduziert. Letzterer Metabolit wird renal ausgeschieden. Die antipsychotische Wirkung resultiert aus der Summe des aktiven Risperidons und dessen in gleicher Potenz wirksamen Hauptmetaboliten (Caccia, 2000; Olesen et al., 1998; Puangpetch et al., 2016). In dieser Arbeit gilt die Serumkonzentration von Risperidon als „Analyt“, die Konzentration von 9-OH-Risperidon als „Metabolit“ und die Konzentration beider als Summenserumkonzentration.

9-OH-Risperidon unterscheidet sich von seiner Muttersubstanz u.a. durch die Bildung eines Chiralitätszentrums, sodass 9-OH-Risperidon als Minus(-)- oder Plus(+)-Enantiomer auftreten kann (Prior & Baker, 2003). CYP2D6 scheint hauptsächlich für die Bildung des (+)-Enantiomers, CYP3A4 für die Bildung des (-)-Enantiomers zuständig zu sein. Die klinischen Auswirkungen der Enantiomer-Unterschiede sind noch weitgehend unbekannt (Yasui-Furukori et al., 2001).

Spina et al. (2001) zeigten einen signifikanten Anstieg, um 45 %, der aktiven Summenserumkonzentration nach vierwöchiger Behandlung mit dem CYP2D6-Inhibitor Paroxetin, wobei dieser hauptsächlich in einer Hemmung der wohl CYP2D6-affinen Risperidon-Hydroxylierung resultierte (Spina, Avenoso,

Facciola, Scordo, et al., 2001). Auch einige andere Autoren konnten die Beteiligung von CYP2D6 an der Oxidation zu 9-OH-Risperidon zeigen (Puangpetch et al., 2016). CYP2D6-PM zeigen höhere Risperidon/9-OH-Risperidon-Ratios als andere Phänotypen (Novalbos et al., 2010; Olesen et al., 1998), aber keine Veränderung in der Summenserumkonzentration (Olesen et al., 1998) bzw. keine Veränderung in der 9-OH-Risperidon-Serumkonzentration (Scordo et al., 1999). Carbamazepin als CYP3A4-Induktor führt zu niedrigeren Serumkonzentrationen von Risperidon und 9-OH-Risperidon, bei v.a. signifikant veränderter Metaboliten-Differenz, was für einen CYP3A4-affineren Metaboliten sprechen würde (Spina et al., 2000). Itrakonazol als CYP3A4-Inhibitor führt zum signifikanten Anstieg von Risperidon und 9-OH-Risperidon, was sich nach Absetzen des Inhibitors reversibel zeigt (Jung et al., 2005).

Die Auswirkungen von CYP3A4-Polymorphismen auf den Risperidon-Metabolismus sind noch kontrovers diskutiert (Gunes et al., 2008; Xiang, Zhao, Zhou, Duan, & Cui, 2010). Generell scheint CYP2D6 eine etwas dominierendere Rolle im Risperidon-Metabolismus im Vergleich zur CYP3A4-Isoform inne zu haben (Berecz et al., 2004).

1.1.3.3. Olanzapin

Olanzapin, ebenfalls ein Antipsychotikum der zweiten Generation, ist ein Derivat der Thienobenzodiazepine und ähnelt strukturell stark Clozapin, dem ersten SGA (Tolosa-Vilella, Ruiz-Ripoll, Mari-Alfonso, & Naval-Sendra, 2002).

Pharmakodynamisch zeigt Olanzapin eine den Wirkungen und Nebenwirkungen (Citrome et al., 2009; Naber & Lambert, 2009) zu Grunde liegende moderate D₂-Affinität, neben einer vorwiegenden Serotonin-Rezeptor-Affinität (Callaghan, Bergstrom, Ptak, & Beasley, 1999; Li et al., 2016),

Olanzapin wird oral oder als Depotpräparat verabreicht. Die minimale effektive Tagesdosis nach Leucht et al. (2014) liegt bei 7,5 mg (Leucht et al., 2014). Die orale Bioverfügbarkeit liegt bei etwa 70 %. Die Halbwertszeit bewegt sich zwischen 30 und 60 Stunden (Hiemke et al., 2018). T_{max} beträgt 6,2 Stunden nach oraler Einnahme. 60 bis 70 % des oral aufgenommenen Olanzapins bzw.

dessen Metaboliten werden renal ausgeschieden (Callaghan, Bergstrom, Ptak, & Beasley, 1999).

Am Metabolismus bzw. der Distribution des Antipsychotikums ist das P-gp in niedrigem Maße beteiligt (Wang et al., 2006). Neben dem P-gp spielt die Flavin-containing-Monooxygenase 3 (FMO₃) eine Rolle, die den vorwiegend inaktiven Metaboliten Olanzapin-N-Oxid bildet (Ring et al., 1996; Soderberg & Dahl, 2013).

Eine der beiden Hauptrollen in der Olanzapin-Verarbeitung spielt die Glucuronidierung zu den inaktiven Olanzapin-4- und 10-N-Glucuroniden durch v.a. UGT1A4 und UGT2B10, für deren Aktivität Polymorphismen eine wichtige Rolle spielen (Erickson-Ridout, Zhu, & Lazarus, 2011). Diese sind zwei von zehn bekannten Olanzapin-Metaboliten in Plasma und Niere (Callaghan et al., 1999).

Dem CYP1A2-Enzym obliegt die weitere Hauptrolle in der hepatischen Olanzapin-Metabolisierung. Das hieraus resultierende N-Desmethyl-Olanzapin zeigten Ring et al. (1996) in vitro (Ring et al., 1996). Callaghan et al. fanden 1999 eine signifikante Korrelation zwischen der N-Desmethyl-Olanzapin/Olanzapin-Ratio und der Olanzapin-Clearance, was einem signifikanten Zusammenhang zwischen CYP1A2-Aktivität und Olanzapin-Clearance entsprach (Callaghan et al., 1999). Zahlreiche Arbeiten zeigen veränderte Serumkonzentrationen von Olanzapin in Verbindung mit CYP1A2-Inhibitoren wie z.B. Fluvoxamin (Chiu et al., 2004) oder -Induktoren wie z.B. Carbamazepin (Licht, Olesen, Friis, & Laustsen, 2000).

Ein weiterer dominierender CYP1A2-Induktor ist Nikotin. Raucher zeigen signifikante Abfälle der Serumkonzentrationen von Olanzapin, höhere Clearance-Raten und niedrigere Halbwertszeiten im Vergleich zu Nichtrauchern bei gleicher Olanzapin-Dosis (Callaghan et al., 1999; Molden & Spigset, 2009).

Ein weiteres CYP-Enzym, das an der Olanzapin-Pharmakokinetik beteiligt ist, ist die 2D6-Isoform, welches Olanzapin zu dem im Vergleich zu Desmethyl-Olanzapin weniger häufigen, jedoch auch aktiven Metaboliten 2-Hydroxymethyl-Olanzapin oxidiert bzw. hydrolysiert (Callaghan et al., 1999; Prior & Baker, 2003; Urichuk et al., 2008).

Zum Einfluss genetischer Polymorphismen gibt es insbesondere Olanzapin-spezifisch nur wenig Literatur, wenngleich Polymorphismen für die CYP2D6-Form gut untersucht sind (Czerwensky, Leucht, & Steimer, 2015).

1.1.3.4. Quetiapin

Quetiapin, ein Dibenzothiazepin-Derivat, wurde 1997 auf dem Arzneimittelmarkt zugelassen (DeVane & Nemeroff, 2001). Ähnlich wie für Olanzapin gilt auch für Quetiapin das Antipsychotikum Clozapin als Prototyp.

Bezüglich Nebenwirkungen und Wirkungen (Asmal et al., 2013; Khanna et al., 2014) sind aus pharmakodynamischer Sicht seine geringe D₂-Rezeptor-Affinität sowie die bedeutenderen Serotonin-, Histamin- und α -Adreno-Rezeptor-Affinitäten von Bedeutung (DeVane & Nemeroff, 2001; P. Li et al., 2016).

Quetiapin wird in oraler Form verabreicht. Nach Leucht et al. (2014) liegt die minimale effektive Tagesdosis bei 150 mg (Leucht et al., 2014). T_{1/2} ist mit 6 bis 11 Stunden eher kurz im Vergleich zu Haloperidol und Olanzapin (t_{1/2} von N-Desalkyl-Quetiapin beträgt 10 bis 13 Stunden) (DeVane & Nemeroff, 2001). Die maximale Serumkonzentration nach oraler Aufnahme wird dosisabhängig innerhalb von t_{max}=1 bis 1,5 Stunden erreicht. Nur 1 % scheint als unverändertes Quetiapin ausgeschieden zu werden, was die dominierende Beteiligung der hepatischen Metabolisierung zeigt (DeVane & Nemeroff, 2001). UGTs spielen im Quetiapin-Metabolismus eine geringe Rolle (Caccia, 2002; DeVane & Nemeroff, 2001; Spina & de Leon, 2007). Involviert in den Quetiapin-Metabolismus ist ebenfalls der P-gp-Transporter (Wang et al., 2006).

Unter bisher elf bekannten Quetiapin-Metaboliten inklusive Quetiapin als Muttersubstanz selbst, stellt der Sulfoxid-Metabolit mit 15 % der gesamten radioaktiv markierten Metaboliten in einer Studie den Hauptanteil im Plasma dar (DeVane & Nemeroff, 2001). Neben der Sulfoxidation sind die Desalkylierung des Quetiapins zu N- und O-Desalkyl-Quetiapin sowie die Hydroxylierung zu 7-Hydroxy-Quetiapin die entscheidenden Phase I-Reaktionen, an welchen die CYP-Isoenzyme 3A4 und weniger 2D6 beteiligt sind (DeVane & Nemeroff, 2001; Spina & de Leon, 2007). Der oben genannte Sulfoxid-Metabolit nimmt

zwar den größten Plasma-Anteil an Quetiapin-Metaboliten ein (DeVane & Nemeroff, 2001), ist jedoch inaktiv, wohingegen die in deutlich geringerer Konzentration vorhandenen Hydroxy (5 %)- und N-Desalkyl (2 %)-Quetiapin-Metaboliten aktiv sind (Gefvert et al., 1998). N-Desalkyl-Quetiapin (Norquetiapin) zeigt hohe Affinitäten für α -adrenerge, 5-HT_{1A}-, 5HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren, was mit einer effektiven Wirkung bei affektiven- und Angst-Erkrankungen in Zusammenhang stehen könnte (Urichuk et al., 2008).

CYP3A4-Inhibitoren wie z.B. das Antimykotikum Ketokonazol führen zum Anstieg der Plasmakonzentration bzw. verminderter Quetiapin-Clearance von Quetiapin (Grimm, Richtand, Winter, Stams, & Reece, 2006). Verminderte Quetiapin-Serumkonzentrationen entstehen durch CYP3A4-Induktoren wie Carbamazepin (Grimm et al., 2006). Quetiapin-Sulfoxid und N- bzw. O-Desalkyl-Quetiapin scheinen CYP3A4-vermittelt zu entstehen, wohingegen CYP2D6 hauptsächlich an der Quetiapin-Hydrolyse beteiligt ist (Grimm et al., 2006).

Während CYP2D6-Polymorphismen aufgrund der geringeren CYP2D6-Beteiligung keine wesentlichen Veränderungen des Quetiapin-Metabolismus bedingen, obliegt Polymorphismen hinsichtlich der CYP3A4-Aktivität eine Bedeutung (DeVane & Nemeroff, 2001). In einer in vitro-Studie zeigten Zellen mit CYP3A4-präparierten Membranen eine höhere intrinsische Quetiapin-Clearance und niedrigere O-Desalkyl-Quetiapin-Raten als Zellen mit CYP3A5-präparierten Membranen, womit die humane CYP3A-Ausstattung diesbezüglich entscheidend zu sein scheint (Bakken et al., 2009). Es gibt CYP3A4- und CYP3A5-Träger (Bakken et al., 2009; Lamba, Lin, Schuetz, & Thummel, 2002). Van der Weide et al. (2014) registrierten bis zu 2,5-fach höhere Quetiapin-Serumkonzentrationen bei CYP3A4-Polymorphismen im Vergleich zu den Wildtypen bezüglich der Allel-Ausstattung (van der Weide & van der Weide, 2014).

1.1.3.5. Aripiprazol

Aripiprazol, eines der modernsten Atypika, gilt als Prototyp eines nochmals weiterentwickelten Antipsychotikums mit selektiverem Rezeptor-Profil und wird deshalb in der Literatur auch als Antipsychotikum der dritten Generation bezeichnet (P. Li et al., 2016). Seit 2002 ist es auf dem amerikanischen Arzneimittelmarkt zugelassen, in Deutschland seit 2004. Die chemische Struktur ist komplex. Es gehört zur Gruppe der Chinolinderivate und besitzt eine Dichlorophenyl-Gruppe an einem Piperazinyl-Ring (A. B. Casey & Canal, 2017; P. Li et al., 2016).

Sein selektives Rezeptorprofil zeigt sich in einem 5-HT_{2A}-Rezeptor-Antagonismus sowie einem partiellen hochaffinen Agonismus an prä- und postsynaptischen D₂-, D₃- und 5-HT_{1A}-Rezeptoren (Bowles & Levin, 2003; Kilts et al., 2002; P. Li et al., 2016; Shapiro et al., 2003).

Aripiprazol wird oral oder intramuskulär verabreicht. Leucht et al. (2014) beschreiben eine minimale orale effektive Tagesdosis von 10 mg (Leucht et al., 2014). Mit 60 bis 80 Stunden handelt es sich um eine im Vergleich zu anderen Atypika sehr lange Halbwertszeit (Hiemke et al., 2018). Nach 3 bis 5 Stunden ist die Plasmaspitzenkonzentration nach oraler Aufnahme erreicht (A. B. Casey & Canal, 2017; Citrome, Macher, Salazar, Mallikaarjun, & Boulton, 2007).

Aripiprazol zeigt Quetiapin-ähnliche Affinitäten zum P-gp (Nagasaka, Sano, Oda, Kawamura, & Usui, 2014). Eher geringere Affinitäten zeigen sich gegenüber anderen Efflux-Transportern wie dem BCRP-Transporter (Nagasaka, Oda, Iwatsubo, Kawamura, & Usui, 2012).

Auch Aripiprazol unterliegt einem ausgedehnten hepatischen Metabolismus. Die Metabolisierungs-Reaktionen entsprechen Dehydrogenierungs-, Hydroxylierungs- und N-Dealkylisierungs-Vorgängen (Urichuk et al., 2008). Bei längerfristig chronischer Dosierung ist Dehydroaripiprazol als Hauptmetabolit zu finden, also ein Phase I-Produkt, wohingegen bei akuter Gabe das Phase II-Produkt BMS-337041 (ein inaktiver Metabolit) dominiert (A. B. Casey & Canal, 2017). Im Vordergrund steht die Dehydrogenierung von Aripiprazol zum aktiven Metaboliten Dehydroaripiprazol, auch OPC-14875 genannt, welcher etwa 40 %

der gesamten Aripiprazol-Konzentration im Steady-State-Level ausmacht (Kirschbaum et al., 2008). Letzterer zeigt seiner Muttersubstanz entsprechende pharmakodynamische und pharmakokinetische Eigenschaften und trägt somit zu einem entscheidenden Teil der aktiven Wirkungen wie Nebenwirkungen bei (Kim et al., 2008).

Waade et al. (2009) untersuchten den Einfluss von CYP-Induktoren bzw. -Inhibitoren auf die dosiskorrigierten Serumkonzentrationen von Aripiprazol, Dehydroaripiprazol sowie die Summenserumkonzentration von Aripiprazol und Dehydroaripiprazol und verglichen diese mit den entsprechenden Parametern einer Kontrollgruppe (Waade, Christensen, Rudberg, Refsum, & Hermann, 2009). CYP3A4-Induktoren führten zu signifikant niedrigeren Serumkonzentrationen (bis zu 60 %) in allen drei Substanz- bzw. Metabolit-Gruppen. Zu einer signifikanten Erhöhung der Aripiprazol-Serumkonzentration um 45 %, ohne jedoch einen signifikanten Effekt auf die beiden anderen Gruppen, führte die Kombination mit CYP2D6-Inhibitoren (Waade et al., 2009). Aripiprazol scheint von CYP3A4 und CYP2D6 in gleichem Maße metabolisiert zu werden (A. B. Casey & Canal, 2017).

Im Vergleich zum Quetiapin-Metabolismus kommt den CYP2D6-Polymorphismen aufgrund der beträchtlich höheren CYP2D6-Beteiligung beim Aripiprazol-Metabolismus eine wesentlich höhere Bedeutung zu (Suzuki et al., 2014). Kubo et al. (2007) zeigten eine signifikant längere Aripiprazol-Eliminationshalbwertszeit bei CYP2D6-IM im Vergleich zu -EM (75,2 Stunden vs. 45,8 Stunden) bei gesunden japanischen Probanden (Kubo, Koue, Maune, Fukuda, & Azuma, 2007). Die Aripiprazol-Clearance der IM betrug 60 % der Clearance von EM (Kubo et al., 2007).

Tabelle 1 im Folgenden gibt einen Überblick über die Rezeptorprofile sowie metabolisierende CYP-Isoenzyme bzw. Transporter der Antipsychotika dieser Arbeit.

Tabelle 1: Überblick über Pharmakodynamik und Pharmakokinetik der untersuchten Antipsychotika (nach (Bowles & Levin, 2003; Callaghan et al., 1999; D. E. Casey, 1991; DeVane & Nemeroff, 2001; Hiemke et al., 2018; Komossa et al., 2011; P. Li et al., 2016; Shapiro et al., 2003))

Substanz	Rezeptor	CYP450-Enzym	Transporter
Haloperidol	D ₂ -Antagonist	CYP3A4 CYP2D6	UGT
Risperidon	5HT _{1A} -, 5HT _{2A} -, α ₁ - Antagonist D ₂ -Antagonist	CYP3A4 CYP2D6	P-gp BCRP
Olanzapin	5HT _{2A} -, 5HT _{2C} - Antagonist D ₂ -Antagonist	CYP1A2 CYP2D6	UGT P-gp FMO ₃
Quetiapin	5HT _{1A} -, 5HT _{2A} -, α ₁ - Antagonist	CYP3A4 CYP2D6	UGT P-gp
Aripiprazol	5HT _{2A} -Antagonist D ₂ -, D ₃ -, 5HT _{1A} - Antagonist/Agonist	CYP3A4 CYP2D6	P-gp BCRP

1.2. Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)

Per definitionem handelt es sich bei dem Begriff des Therapeutischen Drug Monitorings um das klinisch-laboratorische Messen chemischer Parameter unter Einbeziehung deren medizinischer Interpretation (Kang & Lee, 2009). Seinen Ursprung hat das Therapeutische Drug Monitoring in den 1960er Jahren mit ersten pharmakokinetischen Studien. Es stieg etwas später als eine eigene wissenschaftliche Disziplin auf (Kang & Lee, 2009). Erste Veröffentlichungen aus dem Bereich des Therapeutischen Drug Monitorings beschäftigten sich mit toxischen Nebenwirkungen unter der Behandlung mit, damals wie auch heute noch, klinisch unverzichtbaren Medikamenten wie Digoxin (Duhme, Greenblatt, & Koch-Weser, 1974), Phenytoin (Wu, 1986), Lithium (Brodie, McIntosh, & Hallworth, 1985) oder Theophyllin (Otero, Martin, Barrueco, Garcia, & Dominguez-Gil, 1988), so dass die Wahrscheinlichkeit des Auftretens toxischer Nebenwirkungen durch das Wissen um die ermittelten therapeutischen

Serumkonzentrationen letztlich reduziert werden konnte (Kang & Lee, 2009; Ried, Horn, & McKenna, 1990; Shenfield, 2001). Mit der Methode des Therapeutischen Drug Monitorings lassen sich Plasma- oder Serum-Antipsychotika-Konzentrationen quantifizieren. Therapeutisches Drug Monitoring ermöglicht ein Ableiten der optimalen individuellen Dosis, um die optimale Antipsychotikum-Konzentration, definiert durch die höchste Wirkungs-Nebenwirkungs-Effizienz, zu ermitteln (Kang & Lee, 2009).

1.2.1. Indikationen für TDM

Laut TDM-Arbeitsgruppe der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) (Hiemke et al., 2018) sind die Indikationen für TDM im Wesentlichen wie in Tabelle 2 dargestellt:

Tabelle 2: Indikationen für Therapeutisches Drug Monitoring (modifiziert nach (Hiemke et al., 2018)).

Obligatorische Indikationen

- Dosisoptimierung bei Beginn oder Dosisänderung von „high Recommendation“-Medikamenten
- Überwachung der Spiegelkonzentrationen für die therapeutische Sicherheit

Spezifische Indikationen

- Sicherung der Adherence
- Rückfallprävention oder akutes Rückfallereignis unter Dauermedikation
- Fehlender Benefit
- Komedikation (Medikamenteninteraktion)
- Pharmakokinetisch relevante Erkrankungen wie Leber- oder Nierenerkrankungen
- Akute/chronische Entzündung oder Infekt
- Pathologisches Gewicht

- Kinder oder ältere Patienten (>65 Jahre)
- Schwangerschaft
- Forensische Gründe

Die Konsensus-Leitlinien zur Durchführung von TDM empfehlen bei einer Dauertherapie alle drei bis sechs Monate die Serumkonzentrationen zu überprüfen. Ausnahmen stellen akute Veränderungen der Komedikation oder des Rauchstatus dar (Hiemke et al., 2018).

1.2.2. Relevanz von TDM bei einer Behandlung mit Antipsychotika

Gerade die Medikamentengruppe der Antipsychotika wird durch viele Faktoren v.a. auf pharmakokinetischer Ebene beeinflusst. Alter, Geschlecht, Komedikation, körperliche Erkrankungen oder genetische Polymorphismen sind nur einige wichtige Beispiele für derartige Einflussfaktoren (Czerwensky et al., 2015). Diese Beeinflussung führt dazu, dass die Blutkonzentration eines Antipsychotikums unter einer bestimmten Dosis nicht vorhersagbar ist (Patteet et al., 2012).

Bei Patienten mit einer paranoiden Schizophrenie, einer der Hauptindikationen für die Behandlung mit den Medikamenten dieser Arbeit, zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Diagnose und Rauchverhalten (Combs & Advokat, 2000). Die Prävalenz einer Nikotinabhängigkeit ist generell bei Patienten mit psychotischen Erkrankungen dreimal höher im Vergleich zur Normalbevölkerung (Chaves & Shirakawa, 2008; Wehring et al., 2017). Berücksichtigt man die CYP1A2-vermittelte pharmakokinetische Induktion bei Rauchern, zeigen u.a. die genannten Quellen die besonders für Patienten mit Antipsychotika-Behandlung hohe Relevanz der TDM-Anwendung, um therapeutisch wirksame Antipsychotika-Spiegel zu sichern (Callaghan et al., 1999; Molden & Spigset, 2009).

Gerade Patienten mit chronischen Psychose-Erkrankungen benötigen Langzeitbehandlungen mit Antipsychotika (Fontanella, Hiance-Steelesmith,

Guirgis, & Campo, 2018). Für die Rückfallprävention ist eine zuverlässige Adhärenz unverzichtbar. Diese kann ebenfalls durch längerfristig und regelmäßig durchgeführtes TDM unterstützt werden (Darby, Pasta, Wilson, & Herbert, 2008; Sparshatt, Taylor, Patel, & Kapur, 2010).

Zudem kann man sich nicht immer an den optimalen therapeutischen Serumkonzentrationen orientieren. Für Patienten, die von anderen Antipsychotika-Spiegeln als den empfohlenen therapeutischen Serumkonzentrationen profitieren oder die bereits unter sehr geringer Dosierung unter Nebenwirkungen leiden, ist TDM im Sinne einer individualisierten Pharmakotherapie sinnvoll (Best-Shaw et al., 2014).

Häufig tendieren Therapeuten dazu, die Dosis der antipsychotischen Medikation bei fehlender Besserung zu steigern. Eine Erhöhung der Dosis von z.B. Haloperidol führt dann nicht unbedingt zur Verbesserung der Wirksamkeit, sondern kann sogar eher in vermehrten Nebenwirkungen resultieren, was auch hier für den Einsatz des TDM spricht (Coryell, Miller, & Perry, 1998; Patteet et al., 2012).

Es gibt vier auf empirischer Evidenz basierende Empfehlungsgrade bezüglich der TDM-Anwendung bei Psychopharmaka. Diese rangieren von „sehr empfohlen“ (1) über „empfohlen“ (2) und „nützlich“ (3) bis zu „potentiell nützlich“ (4) als geringstem Empfehlungsgrad (Hiemke et al., 2018).

Für Haloperidol und Olanzapin gilt die höchste Empfehlungsstufe (Raggi, Mandrioli, Sabbioni, & Pucci, 2004), was bedeutet, dass kontrollierte Studien positive TDM-Effekte zeigen konnten. Des Weiteren gibt es Veröffentlichungen über Toxizität und verminderte Verträglichkeit. In dieser Gruppe steht die therapeutische Serumkonzentration für die höchste Response- und Remissions-Wahrscheinlichkeit. Bei Serumkonzentrationen über der therapeutischen Obergrenze besteht ein erhöhtes Risiko für relevante Nebenwirkungen bis hin zu Toxizität, zumal bei weiterer Dosiserhöhung eher keine weitere klinische Symptomverbesserung zu erwarten ist (Bachmann et al., 2008; Bjorndal et al., 1980; Coryell et al., 1998).

Für Risperidon, Aripiprazol und Quetiapin ist TDM empfohlen (Empfehlungsgrad 2) (Hiemke et al., 2018). Hier existieren Veröffentlichungen

über therapeutisch effektive Serumkonzentrationen sowie über Verträglichkeit und Nebenwirkungen bei supratherapeutischen Konzentrationen. TDM erhöht hier die Wahrscheinlichkeit der Response bei bisherigen Non-Respondern (Law et al., 2015). Subtherapeutische Serumkonzentrationen vermindern die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens, supratherapeutische Blutspiegel gehen mit höherem Unverträglichkeits- oder Toxizitätsrisiko einher (Hiemke et al., 2018; Raggi et al., 2004; Stassen et al., 2011).

1.2.3. TDM - Praktisches Vorgehen

Wie Abbildung 2 am Ende des Kapitels zeigt, beginnt der Prozess des Therapeutischen Drug Monitorings mit der Erhebung von Daten über den Patienten bzw. der Faktoren, die für die Interpretation eine wichtige Rolle spielen. Letztere umfassen z.B. Diagnose, demographische Daten, Komedikation, klinische Situation, Begleiterkrankungen, Rauchstatus, etc. (Svirbely & Speicher, 1980). Außerdem bedarf es der Mitteilung einer der unter Tabelle 2 im vorherigen Kapitel zusammengefassten Indikationen zur Durchführung von TDM (Hiemke et al., 2018).

Die Bestimmung der Konzentration des jeweiligen Arzneistoffes kann aus Plasma- oder Serum-Blutproben erfolgen. Der Blutentnahmezeitpunkt sollte unter Steady-State-Bedingungen erfolgen. Es gibt keine signifikanten Unterschiede in den Antipsychotika-Konzentrationen zwischen Plasma- und Serum-Proben (Hermida, Paz, & Tutor, 2008). Die meisten Blutproben können bei Raumtemperatur maximal 24 Stunden gelagert werden. Der Versand muss in der Regel nicht gekühlt erfolgen.

Für eine erfolgreiche Anwendung des TDM sind anschließend validierte, selektive und sensitive Analysemethoden zur Quantifizierung der Antipsychotika-Analyten essentiell (Causon, 1997). Um die Plasma- bzw. Serumkonzentrationen zu messen, bedient sich das Therapeutische Drug Monitoring verschiedener Analyse-Verfahren, wobei die High Performance Liquid Chromatography (HPLC) (Kogan, Pierson, & Verebey, 1983) und Ultra Performance Liquid Chromatography (UPLC) (K. Y. Li et al., 2007), die die

Antipsychotika und deren aktive Metaboliten getrennt nachweisen können, die bedeutendsten Rollen einnehmen (Urban & Cubala, 2017).

Um optimal vom Ergebnis des TDM klinisch profitieren zu können, sollte die Interpretation der gemessenen Antipsychotika bzw. deren aktiver Metaboliten durch Experten wie z.B. einen klinischen Pharmakologen zumindest unterstützt werden (Dvorchik & Vesell, 1976), die Information adäquat verarbeitet werden und im Falle z.B. einer Intoxikation in einem adäquaten zeitlichen Rahmen von z.B. maximal 24h erfolgen können (Flanagan, 2004). Für die Plausibilität des Ergebnisses sollten, wie anfangs berichtet, Diagnose und Dosis des Medikamentes bekannt sein. Es muss überprüft werden, ob die analysierte Konzentration zur Dosis passt und ob sie sich innerhalb des therapeutischen Bereichs (siehe Kapitel 1.2.4.) befindet (Haen, Greiner, Bader, & Wittmann, 2008). Beim Vorliegen von Abweichungen sollten Faktoren wie mögliche Medikamenten-Interaktionen, das Vorliegen genetischer Polymorphismen, körperliche Erkrankungen, die fehlende Compliance oder fehlerhafte Analyse-Schritte mit bedacht werden (Haen et al., 2008). Letztendlich sollte dann eine klinische Entscheidung, der letzte Schritt in der praktischen Umsetzung des TDM, resultieren, die das Anpassen der psychiatrischen, antipsychotischen bzw. einer anderen Komedikation bedeuten kann (Hiemke et al., 2018).

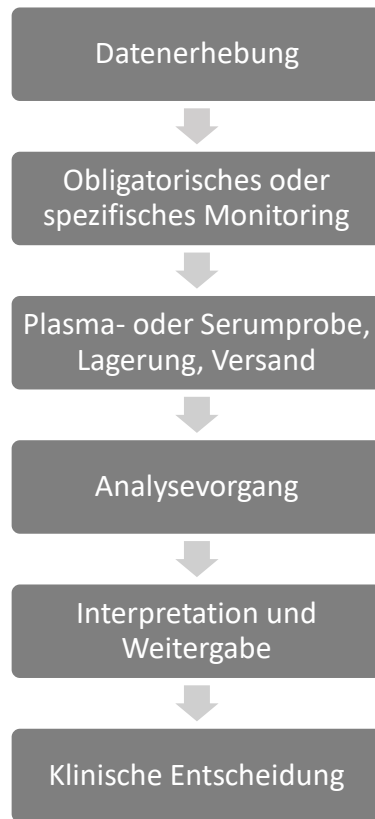


Abbildung 2: Praktisches Vorgehen bei Therapeutischem Drug Monitoring (modifiziert nach (Hiemke et al., 2018)).

1.2.4. Der therapeutische Referenzbereich

Möchte man die analysierten Analyt- bzw. Metabolit-Konzentrationen interpretieren, setzt man diese mit dem therapeutischen Referenzbereich des jeweiligen Antipsychotikums in Zusammenhang (Haen et al., 2008). Klinisch-pharmakologische Effekte, also Wirkung und Nebenwirkung, der psychopharmakologischen Medikamente sind weniger linear von ihrer Dosierung als viel mehr von deren Wirkstoffkonzentrationen abhängig (Lopez & Kane, 2013; Piwowarska et al., 2016). Somit scheint es sinnvoll, sich bei der Interpretation der TDM-Analysen auf einen Konzentrationsbereich zu beziehen, innerhalb dessen das Antipsychotikum maximal effizient wirkt und gleichzeitig maximale Sicherheit und minimale Nebenwirkungsrisiken bestehen. Dieser

Bereich der maximalen Wirkungs-Nebenwirkungseffizienz ist beim TDM als der „therapeutische Referenzbereich“ definiert (Ferner & Aronson, 2016).

Asberg et al. (1971) beschäftigten sich erstmals 1971 mit dem therapeutischen Referenzbereich (Asberg, Cronholm, Sjoqvist, & Tuck, 1971). In dieser TDM-Studie wurde an 29 depressiven Patienten der Zusammenhang der Nortriptylin-Plasmakonzentration mit dem therapeutischen Effekt nach zwei Wochen anhand einer Rating-Skala untersucht. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied des therapeutischen Effektes zwischen den drei Gruppen, die eine niedrige, mittlere bzw. hohe Plasmakonzentration aufwiesen. Der graphisch anhand einer inversen U-Kurve veranschaulichte Zusammenhang ließ die Folgerung zweier unterschiedlicher Gründe eines verminderten therapeutischen Effektes zu; eine zu hohe oder eine zu niedrige Konzentration. Der maximale therapeutische Effekt befand sich im Konzentrationsbereich zwischen diesen beiden Bereichen, dem therapeutischen Referenzbereich (Asberg et al., 1971).

Unterhalb des unteren Referenzwertes unterscheidet sich das Medikament in seiner Wirkung nicht von einem Placebo. Für viele Antidepressiva und Antipsychotika existieren mittlerweile sogenannte „receiver operating characteristic“ (ROC)-Analysen (Hanley & McNeil, 1982). Die Obergrenze des Bereiches unterhalb der ROC-Analyse-Kurve entspricht dem unteren Grenzwert des therapeutischen Bereiches und lässt somit Schätzungen bezüglich dessen Spezifität und Sensitivität zu. Anhand dieses „cut-off“-Wertes unterscheidet man Responder und Non-Responder (Hanley & McNeil, 1982).

Neben dem Heranziehen der ROC-Methode (Muller, Regenbogen, Hartter, Eich, & Hiemke, 2007) werden die oberen Grenzwerte des therapeutischen Referenzbereiches häufiger anhand von Studienergebnissen bezüglich jeweiliger Serumkonzentrationen mit erhöhten Risiken oder dem manifesten Eintreten von Nebenwirkungen festgelegt. Ein Beispiel wäre eine Studie über bestimmte Haloperidol-Serumkonzentrationen, oberhalb derer es zu einer Prolaktin-Erhöhung oder EPMS kommt (V. A. Rao, Bishop, & Coppen, 1980). Aufgrund des Charakters von Nebenwirkungen mit limitierten Untersuchungsmöglichkeiten nach oben (Intoxikation bis hin zum letalen

Ausgang) ist es generell leichter die unteren therapeutischen Grenzwerte abzuschätzen.

Die Basis für die in dieser Arbeit verwendeten therapeutischen Referenzbereiche stellen die Consensus-Leitlinien nach Hiemke et al. (2018) dar. Demnach entspricht der therapeutische Referenzbereich meist den Blutkonzentrationen, bei welchen nach aktueller Literaturlage die effizienteste Wirkung zu erwarten ist (Hiemke et al., 2018). Die Werte des therapeutischen Referenzbereiches stellen orientierende, auf der jeweiligen Population basierende Konzentrationsbereiche dar, die nicht für jeden einzelnen Patienten gelten müssen. Sie gelten nach Hiemke et al. (2018) zudem als Richtwerte für die primäre Indikation des Antipsychotikums und stellen sich als im Fluss befindende, arithmetische Mittelwerte +/- Standardabweichung (SD) der Responder-Blutkonzentrationen dar (Hiemke et al., 2018). Auch fehlen z.B. ausreichende Studien zur spezifischen Charakterisierung des therapeutischen Bereichs bei älteren Patienten oder auch neuen Medikamenten, wofür die Consensus-Leitlinie provisorische Referenzbereiche vorschlägt (Hiemke et al., 2018).

1.3. Entzündung

Wie in Abbildung 2 im vorherigen Kapitel dargestellt, gelten akute oder chronische Entzündungen oder auch Infektionen als spezifische Indikationen für Therapeutisches Drug Monitoring (Hiemke et al., 2018), da eine Entzündung Serumkonzentrationen verändern kann (Zusammenhang siehe Kapitel 1.4).

Grundsätzlich handelt es sich bei dem Begriff der Entzündungsreaktion um die Zusammenfassung komplexer lokaler und systemischer Vorgänge (Renton, 2001). Der Ablauf dieser Vorgänge ist abhängig von der Art der Erkrankung bzw. des Entzündungsinduktors sowie auch der Lokalisation der Entzündung (Netea et al., 2017). Die vier lateinischen Begriffen „dolor“, „calor“, „rubor“ und „tumor“ entsprechen den klinisch zu beobachtenden Charakteristika entzündlicher Vorgänge. Zwischenzeitlich wurde zudem der Begriff der aufgehobenen Funktion, „functio laesa“, hinzugefügt (Munn, 2017). Trotz des

heterogenen Ablaufes resultiert die Entzündungsreaktion immer in einem Ziel; die Ursache der gestörten Homöostase soll beseitigt und letztere wiederhergestellt werden (Slaviero et al., 2003).

Durch die Entzündungsreaktion versucht der Körper sich gegen potentielle Pathogene zu verteidigen, das Ausmaß von Gewebsschäden einzudämmen sowie adäquate Reparaturmechanismen rasch zur Verfügung zu stellen (Munn, 2017).

Exogene (z. B. Infektionen, Gewebsschädigungen durch Verbrennung oder andere Verletzungen bzw. Traumata) oder endogene (z. B. autoimmunologische Erkrankungen oder Tumoren) Pathogene (Netea et al., 2017; Renton, 2001) aktivieren als Induktoren der Entzündungsreaktion zunächst lokale inflammatorische Wächterzellen wie z.B. Makrophagen, Mastzellen oder Neutrophile Leukozyten (Slaviero et al., 2003).

Von den Pathogenen werden Substanzen wie Peptide oder Matrixbestandteile freigesetzt. Diese Substanzen erkennen Oberflächenrezeptoren der Wächterzellen, indem sie daran binden (Munn, 2017). Die Aktivierung dieser Wächterzellen führt zur Produktion bzw. Freisetzung verschiedener proinflammatorischer Cytokine wie z.B. dem Tumornekrose-Faktor α (TNF α), Interleukin-1 (IL-1) oder Interleukin-6 (IL-6). Diese Cytokine breiten sich vom lokalen Entzündungsort systemisch aus und resultieren in verschiedenen systemischen und metabolischen Veränderungen (Slaviero et al., 2003).

Wie in Abbildung 3 zusammengefasst, stimulieren die proinflammatorischen Cytokine z.B. die Synthese und Freisetzung von Cytokinen der zweiten Phase wie Chemokine oder Interleukin-8 (IL-8) und aktivieren Endothelzellen und Fibroblasten (Slaviero et al., 2003).

Diese führen neben der Freisetzung von Entzündungsmediatoren zur Aktivitätssteigerung von Genprodukten wie beispielsweise der Nitritoxid-Synthase (Spitzer, Zheng, Kolls, Vande Stouwe, & Spitzer, 2002). Hierdurch wird mehr Nitritoxid gebildet, dessen Funktion innerhalb der Entzündungskaskade in einer gesteigerten Permeabilität der Blutgefäße, somit der Senkung des arteriellen Blutdrucks und daraus resultierend, einem gesteigerten kardialen Output sowie einer gesteigerten Durchblutung der

geschädigten Gewebsstelle liegt (Slaviero et al., 2003). Durch die gesteigerte Durchblutung nimmt das Gewebe eine rötlichere Farbe an und wird wärmer, was die Kardinalsymptome Röte und Wärme („rubor“ und „calor“) erklärt. Durch die gesteigerte Gefäßpermeabilität treten vermehrt Plasmaproteine in das verletzte Gewebe über, was zur Schwellung („tumor“) führt. Das Kardinalsymptom des Schmerzes („dolor“) resultiert aus den freigesetzten Cytokinen, die zur Sensibilisierung der Schmerzrezeptoren führen (Munn, 2017).

Neben diesem Weg der Entzündungsreaktion agieren die proinflammatorischen Cytokine auch über die Hypothalamus-Hypophysen-Achse (Abbildung 3), die in dieser Arbeit aufgrund ihrer nur geringen Relevanz für den Zusammenhang zwischen Entzündung und pharmakokinetischer Veränderungen nicht weiter beschrieben wird.

Eine weitere Funktion der proinflammatorischen Cytokine ist die Aktivierung systemischer und metabolischer Vorgänge, die hepatisch lokalisiert sind und durch den Begriff der Akute-Phase-Reaktion zusammengefasst werden. Die Hauptfunktion der Akute-Phase-Reaktion dient der Bildung und Modulation der Akute-Phase-Proteine (Cohen & Cohen, 1996). Neben z.B. Fibrinogen, α_1 -Antitrypsin oder α_2 -Makroglobulin steigt vor allem die Konzentration des C-Reaktiven Proteins (CRP) an. Die gesteigerte Produktion der Akute-Phase-Proteine führt letztlich zur gesteigerten Phagozytose der die Homöostase störenden Pathogene, zu einer verminderten Proteolyse und Thrombozytenaggregation. Die Akute-Phase-Proteine aktivieren zudem die Gerinnungskaskade. Durch eine Reduktion der Synthese normaler Exportproteine wie Albumin oder Transferrin können die hepatischen Synthesvorgänge auf die Produktion der Akute-Phase-Proteine konzentriert werden. Gleichzeitig wird einem übermäßigen Verlust der sonst transportierten Substanzen vorgebeugt, der durch inflammatorisch bedingte Vasodilatation oder Durchblutungssteigerung entstehen würde (Slaviero et al., 2003).

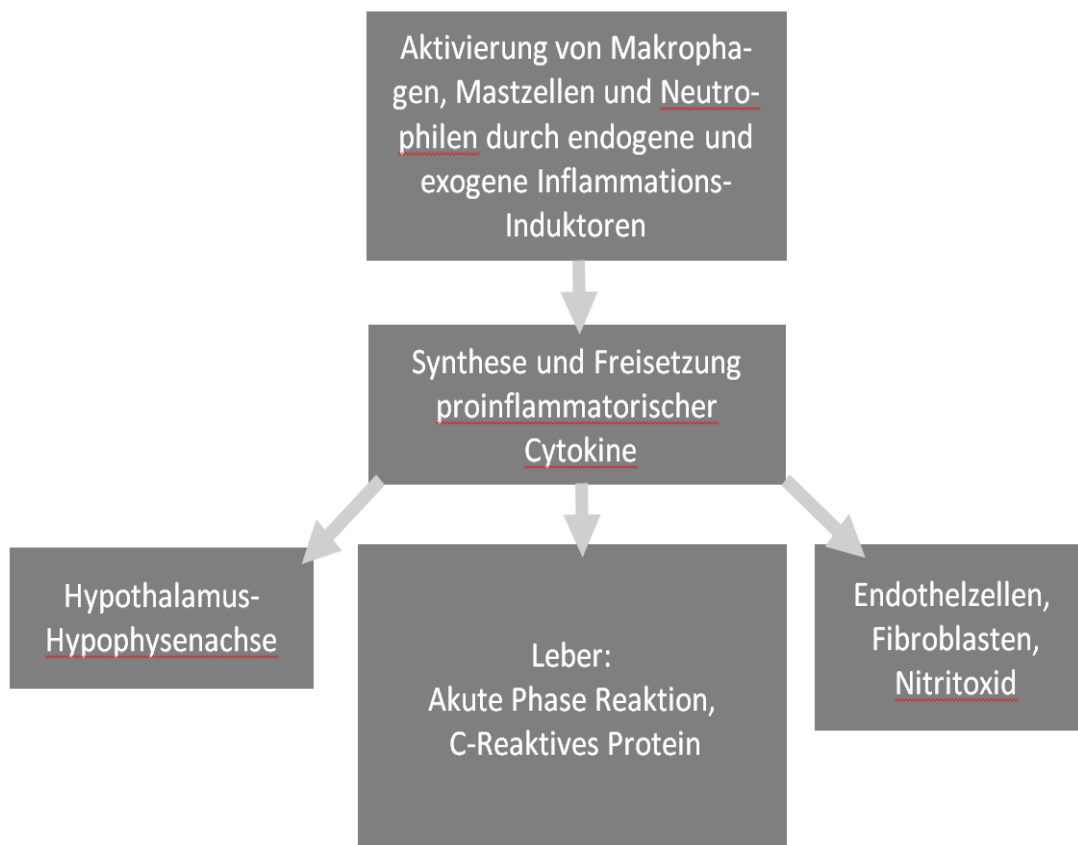


Abbildung 3: Wege der Entzündungsreaktion (modifiziert nach (Slaviero et al., 2003)).

Sobald die Entzündungsursache durch die Entzündungsreaktion beseitigt ist, werden keine Entzündungsmediatoren mehr gebildet. Aufgrund der kurzen Halbwertszeiten dieser biochemischen Stoffe handelt es sich bei einer akuten Entzündungsreaktion um eine vorübergehende Immunantwort mit durch die rasche Clearance dieser Stoffe bedingt nur vorübergehend nachweisbaren biochemischen, inflammatorischen Markern (Ballou & Kushner, 1992).

Aus einer akuten Entzündung kann jedoch auch eine chronische und somit längerfristig nachweisbare Produktion der biochemischen Substanzen einer inflammatorischen Reaktion werden. Beispiele wären hier z.B. eine *Helicobacter Pylori*-Infektion (Piroozmand et al., 2017), an welche sich Immunzellen adaptieren und somit das Pathogen nicht vollständig beseitigen, autoimmunologisch bedingte Entzündungen, bei welchen die Produktion

körpereigener Antigene nicht sistiert, oder Tumore mit eigener Cytokin-Produktion und Immunzell-Rekrutierung (Munn, 2017).

1.3.1. Das C-Reaktive Protein (CRP)

Ein für diese Arbeit verwendeter Entzündungsmarker ist das im vorherigen Kapitel beschriebene Akute-Phase-Protein C-Reaktives Protein (CRP), auf welches im Folgenden näher eingegangen werden soll.

Seinen Namen verdankt das C-Reaktive Protein der Reaktion mit dem C-Polysaccharid von Pneumokokken (Sproston & Ashworth, 2018). Tillet und Frances fanden diese Substanz 1930 in den Seren von an einer Pneumokokken-Pneumonie leidenden Menschen, Hasen und Affen (Hurlimann, Thorbecke, & Hochwald, 1966).

Es besteht als Pentamer aus fünf identischen, nicht kovalent gebundenen Untereinheiten (Clyne & Olshaker, 1999). Bisher unterscheidet man zwei Isoformen des C-Reaktiven Proteins. Das lösliche Pentamer pCRP und das mehr lipophile, monomere bzw. modifizierte mCRP. Das analysierte CRP entspricht immer dem gesamten löslichen pCRP-Anteil im Plasma (Trial, Potempa, & Entman, 2016).

Proinflammatorische Cytokine, v.a. IL-6, katalysieren die hepatisch lokalisierte Bildung des Akute Phase Proteins C-Reaktives Protein. Die Hauptfunktion obliegt dem CRP in der C1q-Molekül Aktivierung und somit der Komplementkaskadenaktivierung (Sproston & Ashworth, 2018).

Das C-Reaktive Protein führt nicht nur zur Aktivierung der alternativen Komplementkaskade sondern kann durch Bindung an das C4bp-Molekül und die folgende Aktivitätsminderung der C5-Konvertase auch zur Deaktivierung derselben beitragen (Sproston & Ashworth, 2018).

Neben der Komplementaktivierung hat das C-Reaktive Protein auch einen Anteil an Zell-vermittelten Vorgängen der Entzündungskaskade (Ballou & Kushner, 1992; Du Clos, 2000; Marnell, Mold, & Du Clos, 2005) .

Die CRP-Konzentration steigt infolge entzündlicher oder infektiöser Vorgänge innerhalb der ersten sechs bis acht Stunden an. Ausgangswerte bei gesunden

Menschen liegen meist unterhalb einer Konzentration von 1 mg/dl. Innerhalb von 48 Stunden können maximale Serumkonzentrationen bis 40mg/dl erreicht werden (Clyne & Olshaker, 1999). Aufgrund seiner Halbwertszeit von vier bis neun Stunden und einer somit raschen, postinflammatorischen Elimination eignet es sich gut als Marker akuter Krankheitsaktivität (Clyne & Olshaker, 1999; Marnell et al., 2005).

Fehlende Tagesschwankungen des CRP-Wertes sowie eine Vielzahl an Studien über die Unabhängigkeit dieses Entzündungsmarkers von Alter, Geschlecht (Marnell et al., 2005), ebenso wie von Blutbildveränderungen oder veränderten Protein-Werten (Deodhar, 1989), sprechen für die Auswahl des C-reaktiven Proteins als Entzündungsmarker für diese Arbeit. Vorteile für das CRP als angewandten Entzündungsmarker sowohl für Inflammations-Screenings wie auch für Verlaufskontrollen bzw. Überwachungen der Wirksamkeit z.B. antibiotischer Behandlungen sind zudem dessen hohe Spezifität wie Sensitivität als biochemischer Marker und eine jederzeit reproduzierbare, rasche und einfache Durchführung der Laboranalyse (Deodhar, 1989).

Nichtsdestotrotz sollte die Aussagekraft des CRP-Wertes als ein unspezifischer biochemischer Marker immer in Zusammenhang mit klinischen Symptomen als Entzündungszeichen (z.B. Fieber, Allgemeinzustand) interpretiert werden (Sanders, Barnett, Correa-Velez, Coulthard, & Doust, 2008).

1.3.2. Leukozyten

Einen weiteren Entzündungsmarker dieser Arbeit stellt die Leukozyten-Anzahl im Rahmen erhobener Blutbilduntersuchungen (EDTA, keine Differentialblutbildbestimmungen) dar, welche im Folgenden näher beschrieben werden soll.

Neben Erythrozyten und Thrombozyten besteht unser hämatologisches System aus Leukozyten (Riley & Rupert, 2015). Myeloblasten und Lymphoblasten stellen die Vorläuferzellen der Leukozyten dar. Lymphoblasten entwickeln sich weiter zu T- und B-Zell-Lymphozyten (40 % aller Leukozyten) sowie Natürlichen Killerzellen (Riley & Rupert, 2015). Myeloblasten dienen als Vorläuferzelle der

Monozyten (bis zu 8 % aller Leukozyten) und Granulozyten (Riley & Rupert, 2015). Charakterisiert durch das Vorhandensein von Granula werden Granulozyten und Agranulozyten unterschieden. Das Cytoplasma von Monozyten und Lymphozyten enthält keine bzw. keine im optischen Mikroskop sichtbaren, derartigen Organellen. Die Granulozyten wiederum werden in Basophile (weniger als 1 % aller Leukozyten), Eosinophile (bis zu 3 % aller Leukozyten) und Neutrophile (bis zu 70 % aller Leukozyten) eingeteilt (Chmielewski & Strzelec, 2018).

Den Leukozyten obliegt im Vergleich zu Erythrozyten oder Thrombozyten der Hauptanteil an zellvermittelten Prozessen der Entzündungsreaktion. Bereits zu Beginn der Entzündungsreaktion sind Leukozyten, genauer die Monozyten, als Wächterzellen involviert (Chmielewski & Strzelec, 2018). Sie erkennen mittels ihrer Oberflächenrezeptoren Matrixbestandteile und Peptide, binden an diese, werden aktiviert und sezernieren proinflammatorische Substanzen bzw. Cytokine (Munn, 2017; Slaviero et al., 2003).

Später in der Immunantwort produzieren B-Lymphozyten Antikörper. T-Lymphozyten organisieren die direkte Immunabwehr z.B. durch direkte Zell-Phagozytose und Natürliche Killerzellen führen indirekt durch Freisetzung zytotoxischer Substanzen zur Elimination der Pathogene (Chmielewski & Strzelec, 2018).

Im physiologischen Gleichgewicht befinden sich 90 % der Leukozyten im Knochenmark, 8 % sind in Geweben verteilt und nur 3 % zirkulieren frei im Blut (Abramson & Melton, 2000).

Die Leukozyten-Anzahl steigt bei einer Entzündung einerseits durch die höhere Produktion im Knochenmark sowie jedoch insbesondere, relativ gesehen, durch den größeren Anteil an frei zirkulierenden, aus dem Knochenmark freigesetzten Leukozyten (Abramson & Melton, 2000). Letztere werden u.a. durch proinflammatorische Cytokine zur Freisetzung aus dem Knochenmark aktiviert (Chmielewski & Strzelec, 2018).

Der entzündungsbedingte Leukozyten-Anstieg beruht fast ausschließlich auf einem Anstieg der Neutrophilen. Ihre zirkulierende Anzahl steigt während eines inflammatorischen Prozesses bis auf die dreifache Menge des Ausgangswertes

an. Innerhalb von fünf Stunden erreichen sie sehr frühzeitig die Inflammationsstelle (Abramson & Melton, 2000).

Von einer Leukozytose spricht man in der amerikanischen Literatur ab einer Leukozyten-Anzahl über 11.000/ μ l (Riley & Rupert, 2015). Im Zentrallabor des Universitätsklinikums Würzburg gelten Referenzwerte von bis zu 10.000 Leukozyten/ μ l als normwertig für erwachsene Menschen.

Die Anzahl der Leukozyten ist altersabhängig. Bei Neugeborenen sind bis zu 35.000 Leukozyten/ μ l noch normwertig, über das Kindesalter, Adoleszentenalter bis zum Erwachsenenalter hinweg sinken die Leukozyten-Normwerte ab (Chmielewski, Boryslawski, Chmielowiec, Chmielowiec, & Strzelec, 2016). Innerhalb der Leukozyten fällt die absolute Lymphozyten-Anzahl ab, wobei die absolute Neutrophilen-Anzahl mit steigendem Alter ansteigt (Nah, Kim, Cho, & Cho, 2018). Für schwangere Frauen gelten etwas höhere Normwerte als für nicht schwangere Frauen. In einer Untersuchung der Blutwerte von 726 gesunden Schwangeren zeigte sich vom ersten bis zum dritten Trimester ein kontinuierlicher Anstieg der Leukozyten-Anzahl bis 13.500/ μ l als physiologisch (Lurie, Rahamim, Piper, Golan, & Sadan, 2008). Für beide Personengruppen, Kinder und schwangere Frauen, gelten Verschiebungen innerhalb der Leukozyten-Untergruppen zugunsten der Neutrophilen-Anzahl (Riley & Rupert, 2015). Von einer Neutrophilie, der häufigsten Leukozytose-Form, spricht man ab einer absoluten Neutrophilen-Anzahl von 7.000/ μ l. Genannt sein sollen hier nur ergänzend die Basophilie, Eosinophilie, Monozytose oder Lymphozytose (auch „Links-Verschiebung“) (Riley & Rupert, 2015).

Durchschnittlich leben Leukozyten elf bis 16 Tage. Monozyten können auch einige Monate leben und Lymphozyten sogar Jahre (Riley & Rupert, 2015).

Neben dem Alter stellt das Geschlecht einen weiteren die Leukozyten-Anzahl beeinflussenden Faktor dar. Die Gesamt-Leukozyten-Anzahl sowie die absolute Neutrophilen-Anzahl zeigt bei Männern höhere Werte als bei Frauen (Nah et al., 2018; Qiao et al., 2014). Multiple Studien zeigen weitere die Leukozyten-Anzahl erhöhende Life-Style-Faktoren wie Rauchen (Carel & Eviatar, 1985) oder

chronischen Stress (Neutrophilie oder Monozytose) (Hansel, Hong, Camara, & von Kanel, 2010; Heidt et al., 2014).

Die Leukozytose per se stellt somit einen reliablen Entzündungsmarker dar, sollte bei Auffälligkeiten jedoch immer in Zusammenhang mit anderen inflammatorischen Biomarkern, ergänzenden Untersuchungen wie einem Differential-Blutbild, der klinischen Symptomatik und, falls notwendig, weiterführender apparativer Diagnostik interpretiert werden (Riley & Rupert, 2015).

1.4. Zusammenhang zwischen Entzündung und Medikamentenspiegeln

Bei den komplexen Vorgängen der Entzündungskaskade handelt es sich um die physiologische Antwort des Körpers auf verschiedenste Störungen der Homöostase, was u.a. auch Infektionen und Entzündungen betrifft (Slaviero et al., 2003). Insbesondere die Akute Phase-Reaktion nimmt während inflammatorischer Vorgänge Einfluss auf den Metabolismus verschiedenster Medikamente, überwiegend der hepatisch über das CYP-System verstoffwechselten Antipsychotika (Renton, 2001).

In den meisten Fällen einer Entzündung führen die Wechselwirkungen zu einer Herabregulation der CYP450-Enzym-Aktivität, nur selten zu einer Induktion (Renton, 2001). Diese Vorgänge laufen nicht nur in der Leber, sondern auch in extrahepatischen Geweben oder cerebral lokalisiert ab (Morgan, 1997).

Die Herabregulation der CYP-Biotransformation führt über den verminderten Medikamentenmetabolismus zu einer erhöhten Serumkonzentration der Antipsychotika, was nicht nur in vermehrten Nebenwirkungen, sondern sogar toxischen Konsequenzen resultieren kann (Chang, Bell, Lauer, & Chai, 1978; Haack et al., 2003; Kraemer et al., 1982).

In einer Vielzahl an Tiermodellen konnte diese CYP-abhängige Veränderung der Biotransformation gezeigt werden. Ein Entzündungsstatus wurde dafür z.B. mittels Injektion von E. coli-Lipopolysacchariden (bakterielles Endotoxin) (Morgan, 1989; Renton, 2000) oder Terpentin (Chindavijak, Belpaire, & Bogaert, 1987), simuliert. Unter diesen Bedingungen wurden verminderte

CYP450-Aktivitäten bei verschiedensten Metabolisierungsvorgängen gefunden (Morgan, 1997; Renton, 2000).

In einem mittels Terpentin simulierten inflammatorischen Modell konnte erstmals gezeigt werden, dass die verminderte mRNA-Codierung für die reduzierte CYP-Expression verantwortlich zu sein scheint (Morgan, 1989). Eine Vielzahl an weiteren Modellen zeigte die verminderte CYP-Aktivität bzw. eine reduzierte Medikamenten-Clearance bei verschiedensten Zellkulturen und Spezies, u.a. auch primär humanen Hepatozyten (Renton, 2001).

Eine geringe Cytochrom P450-Aktivität im zentralen Nervensystem hatte eine ebenfalls verminderte hepatische Cytochrom P450-Aktivität zur Folge, was die zentrale Bedeutung der hepatisch lokalisierten Vorgänge unterstützt (Renton, 2000), weshalb in dieser Arbeit auch vorrangig auf die hepatisch lokalisierten Interaktionen eingegangen wird.

Viele Untersuchungen bezüglich inflammationsbedingt veränderter CYP-Aktivität beim Menschen erfolgten bei Patienten mit Arthritis (Renton, 2001). Mayo et al. (2000) konnten z.B. eine verminderte Verapamil-Clearance bzw. erhöhte Verapamil-Serumkonzentrationen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis zeigen (Mayo, Skeith, Russell, & Jamali, 2000). Verapamil wird CYP2D6-vermittelt metabolisiert. Als CYP-beeinflussende inflammatorische Marker wurden IL-6 und Nitritoxid gemessen (Mayo et al., 2000).

In Anlehnung an die vereinfachte Darstellung inflammatorischer Prozesse durch Abbildung 3 in Kapitel 1.3 können verschiedene Stadien der Entzündungskaskade eine Rolle für diese Interaktionen spielen. Abbildung 4 greift die Hauptlokalisationen in Ergänzung nochmals auf.

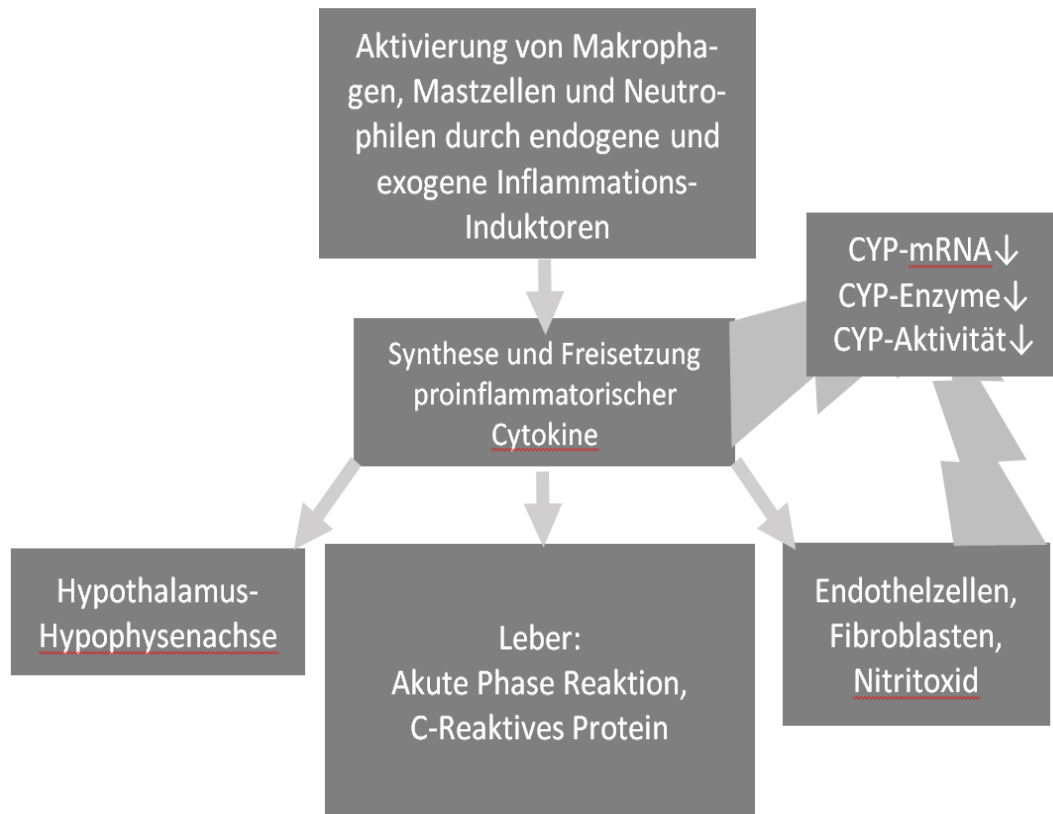


Abbildung 4: Hauptinteraktionsstellen von Entzündung und Medikamentenmetabolismus (modifiziert nach (Slaviero et al., 2003)).

Demnach spielen die Cytokine $\text{TNF}\alpha$, IL-1 und -6 sowie Interferone eine wichtige Rolle. Deren Regulationsmechanismen wiederum erfolgen auf verschiedenen molekularen und nicht-molekularen Ebenen (Slaviero et al., 2003).

1.4.1. Einfluss von Entzündung auf das CYP-System

Stanley et al. (1991) zeigten eine Verminderung der Expression von CYP1A2-Enzymen im Mausmodell durch Interferon, wohingegen Interferone keine Auswirkungen auf die Expression bereits induzierter CYP1A2-Enzyme im Rattenmodell hatten (Stanley, Adams, Balkwill, Griffin, & Wolf, 1991). Bereits induzierte Enzyme könnten somit also durch die Induktion geschützt sein (Clark, Bing, Gottschall, & Williams, 1995). Auch in humanen Hepatozyten

konnte die Herabregulation der CYP-Isoformen 1A1 und 1A2 durch rekombinantes Interferon gezeigt werden (Abdel-Razzak, Corcos, Fautrel, Campion, & Guillouzo, 1994).

Kurokohchi et al. (1992) veröffentlichten erstmals eine scheinbar existierende Cytokin-Selektivität bezüglich der einzelnen CYP-Isoformen (Kurokohchi, Yoneyama, Matsuo, Nishioka, & Ichikawa, 1992), welche für IL-1, IL-2 und TNF α vorrangig gelten (Renton, 2001). Demnach zeigte TNF α z.B. eine Selektivität für CYP1A2, während die Aktivitäten von CYP2E1 und CYP3A2 unbeeinflusst bleiben. IL-1 und IL-2 wiesen Selektivitäten für CYP1A1 und CYP1A2 sowie CYP3A6 auf (Renton, 2001). IL-6 zeigte verschiedene Selektivitäten, u.a. auch für Transporter wie die UGT oder der das P-gp (Y. L. Chen et al., 1992). Chen et al. (1994) konnten zudem eine dosis-abhängige Sensitivität von IL-6 zeigen (Y. L. Chen et al., 1994). Der Cyclosporin-Metabolismus bei transplantierten Patienten hing eng mit der IL-Konzentration zusammen (Y. L. Chen et al., 1994).

Der hepatische Medikamenten-Metabolismus wird bei Entzündungen nicht nur durch veränderte Aktivitäten der CYP-Isoformen, sondern auch von veränderten Aktivitäten der für den Metabolismus essentiellen Transporter beeinflusst. In mit Endotoxin, einem Lipopolysaccharid (LPS), infizierten Rattenzellen und humanen Hepatozyten wurde das *MDR1*-Gen vermindert exprimiert bzw. waren die P-gp-Aktivitäten vermindert (Morgan et al., 2008). Richardson et al. fanden 2006 eine verminderte Expression der UGT-mRNA in LPS- sowie *Citrobacter rodentium*-infizierten Mäuse-Hepatozyten. Die LPS-infizierten Hepatozyten wiesen verminderte UGT1A2- und UGT2B-mRNA-Expressionen auf. Die *C. rodentium*-Gruppe wies dagegen zwar ebenfalls eine verringerte UGT1A-Expression, jedoch keine Verminderung der UGT2B-Expression auf. LPS führt über spezifische Rezeptoren und die folgende Cytokin-Produktion zur Expressionsveränderung, wohingegen Richardson et al. (2006) zudem zeigen konnten, dass *C. rodentium* einen anderen, LPS-unabhängigen Weg zur UGT-Expressionsbeeinflussung nehmen könnte (Richardson, Sherman, Kalman, & Morgan, 2006).

Nicht nur bei der Beeinflussung der CYP-Enzyme sondern scheinbar auch bei der Modulation der Transporter spielt die Cytokin-Selektivität eine wichtige Rolle. Monshouwer et al. (1996) zeigten eine zeitliche Diskrepanz von zwölf Stunden zwischen IL-1 bzw. TNF α und IL-6 bezüglich ihres maximalen Effektes auf die Inhibition von Glucuronidierungs-Vorgängen in Schweine-Hepatozyten (Monshouwer, Witkamp, Nuijmeijer, Van Amsterdam, & Van Miert, 1996).

Die Cytokin-vermittelte Veränderung von CYP-Enzym- oder Transporter-Aktivität bei Entzündung entsteht auf mRNA-Ebene, auf Protein-Ebene oder bzw. und auf der Aktivitäts-Ebene der jeweiligen Enzyme, für die die jeweilige mRNA codiert (Morgan et al., 2008; Renton, 2001).

Auf molekularer Ebene berichten multiple Arbeiten über die Cytokin-vermittelte Beeinflussung der CYP-mRNA-Codierung, einen also bereits prätranslational lokalisierten Zusammenhang von Entzündung und Metabolismus. Die reduzierte mRNA-Codierung führt zu einer verminderten Enzym-Produktion. Die Auswirkung der verminderten Enzym-Produktion hängt direkt mit dem Ausmaß an verminderter Enzym-Aktivität bzw. der resultierenden reduzierten Medikamenten-Clearance zusammen (Renton, 2001). Auf der prätranslationalen Transkriptionsebene konnte für IL-1 eine Reduktion der Enzyminduktion für die CYP1A2-Isoform beschrieben werden (Barker, Fagan, & Pasco, 1992). Einige Cytokine regulieren die Transkription verschiedener CYP-Gene zudem durch deren Beeinflussung von Transkriptionsfaktoren wie dem „Natural Factor“ (NF)-B (Renton, 2001).

IL-6 hingegen aktiviert z.B. das Enzym Hämoxygenase. Die Hämoxygenase baut die Häm-Gruppe des CYP1A2-Gens ab und führt somit zur CYP450-Deaktivierung auf Translationsebene (Fukuda & Sassa, 1994; Mitani, Fujita, Kappas, & Sassa, 1992).

Neben diesen molekularen Mechanismen der CYP-Beeinflussung soll auf noch zwei nicht-molekulare Mechanismen kurz eingegangen werden. Wie in Abbildung 4 ersichtlich, obliegt dem Nitritoxid eine bedeutende Rolle. Nitritoxid ist das Produkt der Nitrit-Synthase, welche während inflammatorischer Vorgänge in hohem Ausmaß hepatisch induziert wird. Es führt durch Bindung

an die CYP-Proteine oder deren Hämoglobingruppen zur mRNA-Deaktivierung und somit reduzierten CYP-Aktivität (Iber et al., 1999).

Einen weiteren, nicht molekularen Mechanismus der CYP-Beeinflussung stellen die während der Entzündungsreaktion freiwerdenden sauerstoffhaltigen Zwischenprodukte dar. Barker et al. zeigten 1994 die durch oxidativen Stress und Hydrogenperoxid vermittelt reduzierte mRNA-Codierung der CYP-Isoformen 1A1 und 1A2, was NF-1-vermittelt schien (Barker, Fagan, & Pasco, 1994; Morel & Barouki, 1998).

1.4.2. Einfluss von Entzündung auf die Serumkonzentrationen von Antipsychotika

Eine Vielzahl an Untersuchungen existiert mittlerweile über infektiös- bzw. inflammationsbedingte Veränderungen der Clozapin-Serumkonzentration. Clozapin ist ein atypisches Antipsychotikum, wird CYP1A2- und 3A4-vermittelt metabolisiert und gilt als ein strukturell naheverwandter Olanzapin-Vorläufer (Iglesias Garcia, Iglesias Alonso, & Bobes, 2017). Seine Serumkonzentration wird CYP1A2-vermittelt nicht nur durch die Anzahl der Zigaretten oder den Body Mass Index sondern eben auch inflammationsbedingt beeinflusst (Iglesias Garcia et al., 2017).

Fallberichte zeigen z.B. eine Verdopplung der Clozapin-Serumkonzentration während akuter Infekte oder akuter Entzündungen (de Leon & Diaz, 2003). Aus im Vergleich zur Ausgangskonzentration inflammationsbedingt 10-fach erhöhten Plasmaspiegeln (van der Molen-Eijgenraam, Blanken-Meijs, Heeringa, & van Grootheest, 2001) resultierten unerwünschte Nebenwirkungen bzw. toxische Wirkungen wie Myoklonien, verstärkte Sedierung, Temperaturerhöhung, Diarrhöen oder Blutdruckveränderungen bis hin zu Aphasie und Akathisie oder einem Delirium (Haack et al., 2003; Pfuhlmann et al., 2009; van der Molen-Eijgenraam et al., 2001).

Verschiedene Arbeiten konnten zudem steigende Clozapin-Serumkonzentrationen beschreiben, die mit hohen CRP-Werten

zusammenhängen (Abou Farha, van Vliet, Kneegtering, & Bruggeman, 2012; Darling & Huthwaite, 2011).

Pfuhmann et al. untersuchten 2009 alle zwischen 2004 und 2007 erhobenen Clozapin-TDM-Analysen des Speziallabors der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie am Universitätsklinikum Würzburg mit pathologischen Serumkonzentrationen über 800 ng/ml. In die Studie eingeschlossen wurden alle TDM-Bestimmungen, bei welchen es eine zeitgleiche CRP-Bestimmung (maximal ein Tag Abweichung) gab (27 Patienten). Verglichen wurde diese Gruppe mit einer Kontrollgruppe, deren Clozapin-Serumkonzentration im therapeutischen Bereich war (36 Patienten). Patienten mit erhöhtem Clozapin-Blutspiegel wiesen signifikant häufiger pathologische CRP-Werte auf als die Patienten der Kontrollgruppe. Der mittlere CRP-Wert war in der Gruppe der erhöhten Serumkonzentrationen signifikant höher. Das Ausmaß der Spiegelerhöhung bzw. der Verminderung der Enzymaktivität hing von der CRP-Konzentration ab (Pfuhmann et al., 2009). Wie oben beschrieben scheinen verschiedene Cytokine, u.a. IL-1 (Barker et al., 1992) und TNF α (Morel & Barouki, 1998), während der Entzündungsreaktion den CYP1A2-vermittelten Clozapin-Metabolismus auf der Transkriptionsebene, der Genexpressionsebene sowie der Enzymaktivitätsebene zu beeinträchtigen (Renton, 2001).

Von Hefner et al. (2016) wurde der Zusammenhang pathologischer CRP-Werte mit den Serumkonzentrationen von Clozapin, Risperidon und Quetiapin untersucht. Es wurden Patienten mit je einem normwertigen und pathologischen CRP-Wert eingeschlossen, von denen es parallel zu den zwei Messzeitpunkten erhobene TDM-Messungen der genannten Antipsychotika gab. Die Patienten wurden in vier Gruppen je nach erhaltenem Antipsychotikum sowie eine Clozapin-Kontrollgruppe eingeteilt. Es wurden nur Messungen von Quetiapin in unretardierter Form eingeschlossen. Die Berechnungen erfolgten mittels der dosiskorrigierten Serumkonzentration. Verglichen wurden Serumkonzentrationen bei normwertigen und erhöhten CRP-Werten. Zudem wurden die metabolischen Ratios aus aktivem Metabolit und Muttersubstanz von 9-OH-Risperidon und Risperidon, Norclozapin und Clozapin bzw.

Norquetiapin und Quetiapin berechnet. Erhöhte CRP-Werte hingen in den Clozapin (n=33)- und Risperidon (n=40)-Stichproben signifikant mit erhöhten dosiskorrigierten Serumkonzentrationen zusammen. In der Quetiapin (n=32)-Gruppe zeigte dieser Zusammenhang ein Trendniveau. Für mit Quetiapin behandelte Patienten zeigte sich eine mittlere Erhöhung der Serumkonzentration um 11,9 %, für mit Risperidon behandelte Patienten um 24,2 % und für mit Clozapin behandelte um 48 %. Es wurden keine weiteren potenziellen Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht, Rauchstatus, Gewicht oder somatische Erkrankungen für den Ein- bzw. Ausschluss berücksichtigt (Hefner, Shams, Unterecker, Falter, & Hiemke, 2016).

1.5. Zielsetzung und Hypothesen

1.5.1. Zielsetzung

Bisherige Ergebnisse von Untersuchungen einzelner inflammationsbedingter CYP- bzw. auch Transporter-Veränderungen auf der Transkriptionsebene, der Genexpressionsebene sowie der Enzymaktivitätsebene liefern Hinweise, dass sich unter systemisch-entzündlichen Bedingungen auch der Metabolismus von Haloperidol, Risperidon, Olanzapin, Quetiapin und Aripiprazol verändert, der größtenteils CYP- bzw. Transporter-vermittelt abläuft (Barker et al., 1992; Fukuda & Sassa, 1994; Hefner et al., 2016; Renton, 2001).

Klinisch relevant ist dieser Zusammenhang aufgrund verstärkter bzw. sogar möglicher toxischer Nebenwirkungen von Medikamenten als Folge eines Anstiegs der Serumkonzentrationen über den therapeutischen Referenzbereich unter inflammatorischen Bedingungen (de Leon & Diaz, 2003; Haack et al., 2003; Pfuhlmann et al., 2009; van der Molen-Eijgenraam et al., 2001).

Als labordiagnostische Marker der im Körper ablaufenden Entzündung, die vorwiegend am ehesten Cytokin-abhängig mit CYP- bzw. Transporter-vermittelten pharmakokinetischen Abläufen des Medikamentenmetabolismus interagiert (Iber et al., 1999; Morgan et al., 2008; Renton, 2001), sind die

Entzündungsparameter C-reaktives Protein und Leukozytose ausgewählt worden.

Studien über den Zusammenhang von Entzündung und einer Veränderung der Pharmakokinetik von Haloperidol, Olanzapin oder Aripiprazol gibt es bisher nicht. Risperidon betreffend, existiert bislang nur eine kleine Studie, für Quetiapin konnte bisher nur ein Zusammenhang auf Trendniveau gezeigt werden (Hefner et al., 2016).

Als labordiagnostischer Marker wurde in früheren Untersuchungen das C-Reaktive Protein herangezogen (Hefner, Shams, Unterecker, Falter, & Hiemke, 2015; Hefner et al., 2016; Molanaei et al., 2012; Pfuhlmann et al., 2009). Ein Zusammenhang zwischen der Leukozyten-Anzahl als Entzündungsmarker und der Serumkonzentration von Psychopharmaka wurde bisher noch nicht untersucht.

Zielsetzung der Arbeit ist daher, den Einfluss von Entzündung, gemessen durch CRP-Wert und Leukozyten-Anzahl, auf die Serumkonzentrationen der Antipsychotika Haloperidol, Risperidon, Olanzapin, Quetiapin und Aripiprazol zu untersuchen.

1.5.2. Hypothesen

Bezugnehmend auf die berichteten Ergebnisse des bisherigen Forschungsstandes sowie bezugnehmend auf die Zielsetzung dieser Arbeit bilden folgende Hypothesen die Grundlage für die Verarbeitung, Auswertung, Interpretation und Diskussion der Daten. Alle Hypothesen beziehen sich jeweils auf die untersuchten Antipsychotika Haloperidol, Risperidon, Olanzapin, Quetiapin und Aripiprazol:

1. Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe des C-Reaktiven Proteins und der dosiskorrigierten Serumkonzentration.
2. Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Leukozyten-Anzahl und der dosiskorrigierten Serumkonzentration.
3. Es besteht ein signifikanter Unterschied bezüglich der CRP-Werte ober- und unterhalb der therapeutischen Obergrenze als Ausdruck der

klinischen Relevanz der postulierten Zusammenhänge. In der Gruppe mit erhöhten Serumkonzentrationen sind die CRP-Werte höher als in der Gruppe mit (sub-)therapeutischen Serumkonzentrationen.

4. Es besteht ein signifikanter Unterschied bezüglich der Leukozyten-Anzahl ober- und unterhalb der therapeutischen Obergrenzen als Ausdruck der klinischen Relevanz der postulierten Zusammenhänge. In der Gruppe mit erhöhten Serumkonzentrationen ist die Leukozyten-Anzahl höher als in der Gruppe mit (sub-)therapeutischen Serumkonzentrationen.

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

2. Material und Methoden

Grundlage dieser Arbeit bilden einerseits Serumkonzentrationen ausgewählter Antipsychotika, die im TDM-Speziellabor der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie am Universitätsklinikum Würzburg analysiert wurden, sowie andererseits pathologische CRP-Werte von Patienten, die sich im Zeitraum Januar 2008 bis März 2015 in stationärer, teilstationärer oder ambulanter Behandlung dieser Klinik befanden. Die CRP-Werte wurden durch das Zentrallabor des Universitätsklinikums Würzburg zur Verfügung gestellt. Anhand der pathologischen CRP-Werte wurde ermittelt, ob beim jeweiligen Patienten am selben Tag eine TDM-Analyse von einem der Antipsychotika Haloperidol, Risperidon, Olanzapin, Quetiapin oder Aripiprazol erfolgt ist, um dann den Patienten in die Stichprobe einzuschließen. Es wurden die TDM-Analysen unretardierter sowie retardierter Quetiapin-Medikation eingeschlossen. Anschließend wurden zu den jeweiligen TDM- und CRP-Datensätzen ebenfalls tagesidentisch zugehörige Werte der Leukozyten-Anzahl ergänzt, soweit vorliegend. Auch die Leukozyten-Datensätze erhielten wir durch das Zentrallabor des Universitätsklinikums Würzburg.

Die vorliegende Arbeit wurde in Form eines statistischen, anonymisierten, retrospektiven, naturalistischen Studiendesigns bearbeitet. Eine Einwilligungserklärung durch Teilnehmer oder Probanden war nach Rücksprache mit der lokalen Ethikkommission nicht erforderlich.

2.1. Therapeutisches Drug Monitoring

2.1.1. Steady-State der Serumkonzentrationen der Antipsychotika

Antipsychotika-Konzentrationen im Blutserum bzw. -plasma fluktuieren im Verlauf des Tages mehr oder weniger stark (Remington & Kapur, 2010), was die Interpretation der zu einem bestimmten Zeitpunkt gemessenen Serumkonzentration schwer macht. Als Standard beim Therapeutischen Drug Monitoring gilt es, die minimale Serum- bzw. Plasmakonzentration des Antipsychotikums unter Steady-State-Bedingungen zu messen (Hiemke et al., 2018).

Die Steady-State-Bedingung ist dann erreicht, wenn ein Patient ein neues oder in der Dosis verändertes Antipsychotikum konstant über einen Zeitraum von mindestens vier bis sechs Halbwertszeiten ($t_{1/2}$) dieses Antipsychotikums eingenommen hat. Der Steady-State ist in 94 % der Fälle nach vier Halbwertszeiten erreicht (Hiemke et al., 2018). Die Halbwertszeit einer Substanz entspricht der Zeitspanne, nach der die im Blut vorhandene Antipsychotika-Menge der eliminierten Menge entspricht (Fang & Mosier, 2014). Tabelle 3 zeigt eine Übersicht der Halbwertszeiten bezüglich dieser Arbeit relevanter Antipsychotika, die nach den Consensus-Leitlinien 2018 gelten (Hiemke et al., 2018):

Tabelle 3: Halbwertszeiten der für diese Arbeit relevanten Antipsychotika (nach (Hiemke et al., 2018)).

Antipsychotikum	Halbwertszeit in Stunden
Haloperidol	12-36
Risperidon	2-4
9-OH-Risperidon	17-23
Olanzapin	30-60
Quetiapin	6-11
Aripiprazol	60-80

Steady-State-Bedingungen für Therapeutisches Drug Monitoring sind nach Aufrechnen der obigen Halbwertszeiten im Durchschnitt also nach ca. einer Woche bzw. bei Olanzapin und v.a. Aripiprazol deutlich längerer, nämlich mehr als zwei Wochen, regelmäßiger, zuverlässiger sowie täglicher Einnahme erreicht.

Die Patienten sollten das Antipsychotikum nicht unmittelbar vor der Blutentnahme eingenommen haben. Die minimale Konzentration ist üblicherweise am Morgen vor der unmittelbar nächsten Medikamenteneinnahme erreicht, was einem Zeitintervall von ca. zwölf bis 16 Stunden, oder 24 Stunden bei Einmalgabe am Morgen, nach der letzten Doseinnahme entspricht. Bei ambulanten Patienten ist die Kommunikation der geplanten Spiegelbestimmung bei Wiedervorstellung sowie das Erfragen der letzten Medikamenteneinnahme unverzichtbar (Hiemke et al., 2018).

2.1.2. Blutentnahme und Transport

Die Blutproben für die Analyse erreichen das Speziallabor für Therapeutisches Drug Monitoring des Universitätsklinikums Würzburg in 7,5 ml Serum-Monovetten (weiß, ohne Zusätze). Die Serumproben können für mindestens 24 Stunden bei Raumtemperatur gelagert werden. Ausnahmen stellen sehr lichtempfindliche Substanzen dar. Olanzapin ist extrem lichtempfindlich und

sollte deshalb rasch nach der Blutentnahme z.B. mittels Alufolie um die Monovette herum lichtgeschützt werden (Andreassen, Falch, & Spigset, 2015). Wird das Blut nicht innerhalb von 72 Stunden weiterverarbeitet, müssen die Serumproben bei minus 20 Grad Celsius gefroren stabil gehalten werden. Kleinere Temperaturschwankungen beeinträchtigen die Haltbarkeit nicht (Haslacher et al., 2017). Haloperidol, Risperidon, Quetiapin und Aripiprazol bedürfen keiner speziellen Handhabung beim Transport (Heller et al., 2004; Hiemke et al., 2018).

Zu jeder Probe existierte zum Zeitpunkt der Erhebung ein spezielles Formular, der sogenannte Probenbegleitschein, welcher zwischenzeitlich am UKW durch eine digitalisierte Variante mittels zentraler Laborauftragserfassung ersetzt wurde. Dieser enthielt bzw. enthält ergänzende Daten zu den Patienten, z.B. Alter, Gewicht, Größe, Rauchverhalten, EKG oder Nierenfunktion. Die Daten des Probenbegleitscheines wurden nicht berücksichtigt.

2.1.3. Hochleistungs-Flüssigkeits-Chromatographie (HPLC)

Orientierend an dem in der Einleitung beschriebenen praktischen Vorgehen folgt nach Eingang der Blutprobe im Labor der Analysevorgang. Eine sehr gut validierte und zur Analyse neuropsychiatrischer Wirkstoffbestandteile bevorzugt angewandte Methode ist die Hochleistungs-Flüssigkeits-Chromatographie (HPLC) (Eap & Baumann, 1996). Die HPLC-Methode konnte für die Analyse einer Vielzahl an Antipsychotika validiert werden, u.a. auch bei Haloperidol (Kogan et al., 1983), Risperidon (Wong et al., 2016), Olanzapin (Choong et al., 2009; Silva Gracia, Koppl, Unholzer, & Haen, 2017), Quetiapin (Sachse, Koller, Hartter, & Hiemke, 2006) und Aripiprazol (Kirschbaum et al., 2005; Marszalek et al., 2017).

Die Serum-Monovetten werden im Labor zunächst zehn Minuten bei 1800 g zentrifugiert. Durch die Zentrifugation werden Makrobestandteile, also Zellen und Proteine, abgetrennt. Die automatisiert vorbereiteten Proben werden direkt in das Hochleistungs-Flüssigkeits-Chromatographie (HPLC)-System injiziert.

Bei diesem System handelt es sich um ein Gerät mit gekoppelter Säulenschaltung und einem variablen UV-Detektor (System Agilent 1100 Series, Agilent, Waldbronn, Deutschland). In diesem Gerät werden die Antipsychotika über die Säule in ihre einzelnen Inhaltsstoffe getrennt. Durch eine UV-Detektion erfolgt die Quantifizierung der Inhaltsstoffe der Probe. Anhand der Wellenlänge und der Retentionszeit, welche der Zeit zwischen Injektion und Detektion entspricht, wird der jeweilige Peak (maximale Absorptionswellenlänge in nm) zugeordnet. Die Nachweisgrenze, die wiederum vom jeweiligen Analyten abhängig ist, liegt bei diesem System mit 1 ng/ml bei bereits sehr geringen Mengen an Antipsychotikum-Konzentration im Blut. Die Daten werden schließlich mittels eines angeschlossenen Computersystems (HP ChemStation; Agilent, Waldbronn, Deutschland) verwertet und ausgeworfen.

Für Haloperidol gilt eine Retentionszeit von 15,425 Minuten und ein Absorptionsmaximum von 252 nm, für Risperidon 7,834 Minuten und eine Wellenlänge von 280 nm. Für Olanzapin liegt die Retentionszeit bei 8,849 Minuten und eine Wellenlänge von 235 nm gilt als Absorptionsmaximum. Bei der Quetiapin-Analyse erfolgt die Absorption mit einem Peak bei 261 nm innerhalb von 13,832 Minuten nach Injektion. Aripiprazol wird innerhalb von 15,505 Minuten nach Injektion bei einem Absorptionsmaximum von 210 nm detektiert.

Konkret wurden die Antipsychotika nach den Richtlinien der Bundesärztekammer (RiLiBäk) auf der Grundlage standardisierter, operationalisierter Prozeduren (SOP) bestimmt. Eine Übersicht der für die Antipsychotika dieser Arbeit relevanten SOPs und die entsprechenden Kapitel des Anhangs gibt Tabelle 4.

Tabelle 4: Übersicht über standardisierte, operationalisierte Prozeduren (SOP) der Antipsychotika dieser Arbeit nach den Richtlinien der Bundesärztekammer (RiLiBäk).

Antipsychotika	SOP-Beschreibung	Kapitel des Anhangs
Haloperidol	SOP-HALO-ME-038/C	9.1
Risperidon/ 9-OH-Risperidon	SOP-RISP-ME-071/C	9.2
Olanzapin	SOP-OLA-ME-055/D	9.3
Quetiapin	SOP-QU-ME-067/D	9.4
Aripiprazol	SOP-ARI-ME-007/C	9.5

2.1.4. Therapeutische Referenzbereiche der Antipsychotika

Die im Steady-State abgenommenen und mittels HPLC analysierten Serumkonzentrationen werden, wie in der Einleitung beschrieben, zur Interpretation mit dem jeweiligen therapeutischen Referenzbereich in Kontext gesetzt (Asberg et al., 1971). Für diese Arbeit nimmt der therapeutische Referenzbereich eine zentrale Stellung ein, da inflammationsbedingt erhöhte Serumkonzentrationen mit Werten über der Obergrenze des therapeutischen Referenzbereiches bezüglich Nebenwirkungen bis hin zu toxischen Wirkungen klinisch relevant werden (V. A. Rao et al., 1980).

Die gemessenen Serumkonzentrationen wurden für unsere Fragestellung als unterhalb und innerhalb versus oberhalb der therapeutischen Referenzbereiche definiert. Die im Folgenden beschriebenen Referenzbereiche der Antipsychotika dieser Arbeit orientieren sich an den Consensus-Leitlinien von 2018 für Therapeutisches Drug Monitoring (Hiemke et al., 2018) und sind in Tabelle 5 am Ende dieses Kapitels nochmals zusammenfassend dargestellt.

Der therapeutische Referenzbereich für Haloperidol liegt nach den Consensus-Leitlinien bei 1 bis 10 ng/ml (Hiemke et al., 2018). Ulrich et al. (1998) konnten die kurvenförmige Abhängigkeit des klinischen Effektes von Haloperidol-Serumkonzentrationen zeigen. Die klinische Effektivität stieg in niedrigen Konzentrationsbereichen sukzessive an, zeigte bei 10 ng/ml ihren Höhepunkt

und nahm bei höheren Konzentrationen wieder ab (Ulrich, Wurthmann, Brosz, & Meyer, 1998). Coryell et al. (1998) untersuchten Patienten, die mit unterschiedlicher Haloperidol-Dosierung Serumkonzentrationen unterhalb von 18 ng/ml, von 18 bis 25 ng/ml und über 25 ng/ml erreichen sollten (Coryell et al., 1998). Nach drei Wochen zeigten die beiden Gruppen mit niedrigerer bzw. mittlerer Serumkonzentration signifikante Symptomverbesserungen im BPRS (>30 %). Non-Responder wurden nochmals aufgeteilt in Patienten, die höhere bzw. niedrigere Dosierungen erhielten. Profitieren konnten die Patienten mit der niedrigeren Dosierung. Somit konnte gezeigt werden, dass Haloperidol-Spiegel über 18 ng/ml sogar eher kontratherapeutisch wirken und Nebenwirkungen ohne jedwede Wirkungsverbesserung erzielen (Coryell et al., 1998).

Der therapeutische Referenzbereich für Risperidon wird nach den Consensus-Leitlinien als Summenspiegel mit seinem aktiven Metaboliten 9-OH-Risperidon angegeben und liegt bei 20 bis 60 ng/ml (Hiemke et al., 2018). Von 42 Patienten mit der Diagnose einer Schizophrenie, die mit einer mittleren Risperidon-Dosis von 4,46 mg/ Tag behandelt waren, wurden an sechs Zeitpunkten innerhalb eines Jahres anhand verschiedener Fragebögen Symptomverbesserungen bzw. Nebenwirkungen erhoben. Es zeigte sich ein kurvenförmiger Zusammenhang zwischen der aktiven Summenserumkonzentration (Risperidon plus 9-OH-Risperidon) und der Symptomverbesserung in der PANSS. Signifikante Besserungen der PANSS-Scores zeigten sich in Summenserumkonzentrationsbereichen von 15 bis 30 ng/ml (Mauri et al., 2001). Lane et al. (2000) untersuchten die Plasmakonzentrationen, Wirksamkeit und Nebenwirkungen von 30 mit Risperidon behandelten Schizophrenie-Patienten (Lane et al., 2000). Innerhalb von drei Tagen wurde die tägliche Dosis bis 6 mg auftitriert. 17 Teilnehmer tolerierten 6 mg Tagesdosis, bei 13 Patienten musste die Dosis aufgrund von Nebenwirkungen reduziert werden. 92,3 % der „Low-Dose“-Probanden und 52,9 % der „High-Dose“-Probanden respondi-erten schlussendlich (Abnahme des PANSS-Scores um mindestens 20 %). Die mittleren Summenserumkonzentrationen der „Low-Dose“-Probanden (40,4 ng/ml) unterschieden sich nicht signifikant von denen der „High-Dose“ Probanden

(49,7 ng/ml) (Lane et al., 2000). Eine Vielzahl weiterer Studien zeigt die Notwendigkeit des Monitorings von Summenspiegeln bzw. deren Zusammenhang mit der klinischen Besserung (Paulzen et al., 2017; Spina, Avenoso, Facciola, Salemi, et al., 2001).

Für eine maximale Wirkungs-Nebenwirkungseffizienz sollte die therapeutische Serumkonzentration von Olanzapin nach den Consensus-Leitlinien zwischen 20 und 80 ng/ml liegen (Hiemke et al., 2018). Fellows et al. (2003) analysierten die Olanzapin-Serumkonzentrationen von 53 Patienten mit der Diagnose einer Schizophrenie (Fellows et al., 2003). Die Behandlung erfolgte mit einer mittleren Olanzapin-Dosis von 15 mg/Tag (5 bis 30 mg/Tag). Die Serumkonzentrationen wurden mittels der HPLC-Methode gemessen. Als klinische Verbesserung galt eine mindestens 20-%ige Reduktion der PANSS-Scores nach sechs Wochen im Vergleich zum ersten Studientag. 13,5 Stunden nach Einnahme entsprach die mittlere Olanzapin-Serumkonzentration 32 ng/ml. Die PANSS-Scores ergaben 42 Responder und elf Non-Responder. Die ROC-Kurven-Analyse ergab einen „cut-off“ von 23 ng/ml für Responder (Fellows et al., 2003). Serumkonzentrationen ab 80 ng/ml werden als Schwelle für relevante Nebenwirkungen angegeben (M. L. Rao, Hiemke, Grasmader, & Baumann, 2001), wenngleich bereits ab 40 ng/ml keine relevanten additiven Symptomverbesserungen bei weiterer Dosissteigerung mehr auftreten sollten (Mauri et al., 2005). Nach Mauri et al. (2005) zeigte sich diesbezüglich ein signifikanter kurvenförmiger Zusammenhang zwischen Olanzapin-Serumkonzentration und klinischer Verbesserung. Serumkonzentrationen lagen hier im Mittel bei 33,12 ng/ml. Ähnliche wirksame und gut verträgliche Serumkonzentrationen werden in verschiedenster aktueller Literatur berichtet (Bergemann, Frick, Parzer, & Kopitz, 2004; Bishara et al., 2013; Citrome et al., 2009; Urban & Cubala, 2017).

Die von der TDM-Arbeitsgruppe der AGNP empfohlene therapeutische Serumkonzentration für Quetiapin liegt zwischen 100 und 500 ng/ml (Hiemke et al., 2018). Bei 80 % von 62 psychiatrischen Patienten zeigten sich in einer Studie von Hasselstrom et al. (2004) unter Routinebedingungen Serumkonzentrationen von 50 bis 650 nmol/l. (Hasselstrom & Linnet, 2004).

10- bis 17-jährige wie auch 18- bis 47-jährige Patienten zeigten einen kontinuierlichen Anstieg der Serumkonzentrationen bei sukzessive erhöhter Tagesdosis von Quetiapin bis 400 mg am zwölften Tag. Es zeigten sich unter dieser Dosierung keine relevanten Nebenwirkungen (Winter, Earley, Hamer-Maansson, Davis, & Smith, 2008). Fisher et al. (2012) untersuchten Quetiapin-Plasmakonzentrationen von 99 Blut-Proben aus der klinischen Routine (Fisher, Handley, Flanagan, & Taylor, 2012). Sie konnten für N-Desalkyl-Quetiapin die höchste Korrelation aller vier untersuchten Metaboliten mit der Dosis zeigen (Fisher et al., 2012). Gerlach et al. (2007) analysierten über einen Zeitraum von zwei Jahren Quetiapin-Serumkonzentrationen 21 jugendlicher Patienten (mittleres Alter 15,9 Jahre) (Gerlach et al., 2007). Bei sehr variablen Tagesdosierungen von 100 bis 800 mg/Tag ergaben sich sehr unterschiedliche Serumkonzentrationen von 19 bis 877 ng/ml. Keiner der Patienten war von relevanten Nebenwirkungen betroffen (Gerlach et al., 2007). Unter 150 mg Quetiapin Tagesdosis konnten Serumkonzentrationen zwischen 179 und 768 ng/ml analysiert werden (Korell, Green, Rae, Remmerie, & Vermeulen, 2018). Nebenwirkungen blieben bei Serumkonzentrationen zwischen 70 und 170 ng/ml aus (Urban & Cubala, 2017).

Um Werte von 100 bis 350 ng/ml handelt es sich bei dem therapeutischen Referenzbereich von Aripiprazol nach den Consensus-Leitlinien (Hiemke et al., 2018). Inklusive des aktiven Metaboliten Dehydroaripiprazol gelten Summenserumkonzentrationen von 150 ng/ml bis 500 ng/ml als therapeutisch (Hiemke et al., 2018). Aktuelle Reviews berichten von ähnlichen Bereichen (Lopez & Kane, 2013; Sparshatt et al., 2010; Urban & Cubala, 2017). Kirschbaum et al. (2005) untersuchten die Aripiprazol-Serumkonzentrationen von 27 Patienten mit der Diagnose einer paranoiden Schizophrenie (Kirschbaum et al., 2005). Die Patienten wurden mit einer mittleren Aripiprazol-Dosierung von 18,4 mg/Tag (10 bis 30 mg/Tag) behandelt. Die Serumkonzentrationen unter Steady-State-Bedingungen lagen bei 105 bis 549 µg/l, wobei die 25. bzw. 75. Perzentile 146 bzw. 254 µg/l betrug (Kirschbaum et al., 2005). Ähnliche Werte ergab eine Studie mit einer mittleren Tagesdosis von 15 mg (20 +/-8 mg/Tag). Die mittlere Serumkonzentration lag bei 214 +/-

140 ng/ml. Die maximale klinische Wirkung konnte bei Blutkonzentrationen zwischen 150 und 300 ng/ml beobachtet werden. Zwischen 110 und 249 ng/ml zeigten sich keine relevanten Nebenwirkungen (Kirschbaum et al., 2008). Responder zeigen höhere Aripiprazol- bzw. signifikant höhere Dehydroaripiprazol-Serumkonzentrationen (Lin, Chen, & Liu, 2011).

Tabelle 5: Therapeutische Referenzbereiche der Antipsychotika dieser Arbeit (nach (Hiemke et al., 2018)).

Antipsychotika	therapeutischer Referenzbereich in ng/ml
Haloperidol	1-10
Risperidon	20-60
Olanzapin	20-80
Quetiapin	100-500
Aripiprazol	100-350

2.1.5. Dosiskorrigierte Serumkonzentration

Die für die Hauptfragestellung entscheidende abhängige Variable „dosiskorrigierte Serumkonzentration“ berechneten wir aus der im TDM-Labor ausgewerteten Analyt-Serumkonzentration in ng/ml dividiert durch die Tagesdosis des jeweiligen Antipsychotikums in mg.

Bei Risperidon wird in unserem TDM-Speziallabor neben dem aktiven Analyten Risperidon auch der aktive Metabolit 9-OH-Risperidon analysiert. Die Summe aus Analyt und aktivem Metabolit ergibt die (aktive) Summenserumkonzentration. In Folge dessen wurden bei Risperidon neben der dosiskorrigierten Summenserumkonzentration auch eine dosiskorrigierte Analytkonzentration sowie eine dosiskorrigierte Metabolitkonzentration durch Division der Tagesdosis berechnet.

2.2. CRP-Daten und Analyse

Nach Zustimmung des Datenschutzbeauftragten des Universitätsklinikums Würzburg erhielten wir aus dem Zentrallabor des Universitätsklinikums Würzburg ein Daten-Dokument mit allen anonymisierten Fall-Identifikationsnummern (Fall-IDs) von Patienten, die in der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie im Zeitraum von Januar 2008 bis März 2015 behandelt wurden und deren Blutprobenanalysen einen pathologischen CRP-Wert ergeben hatten. Anhand dieser Information wurde ermittelt, ob zum gleichen Zeitpunkt eine Bestimmung der Serumkonzentration eines der genannten Antipsychotika im Speziallabor für Therapeutisches Drug Monitoring stattfand. Falls dies der Fall war, wurde der pathologische CRP-Wert zusammen mit dem tagesidentischen TDM-Wert inklusive der Angaben welches Antipsychotikum, Alter, Geschlecht des Patienten und welche Dosis und Serumkonzentration des Antipsychotikums in eine SPSS-Datei aufgenommen. Als „pathologisch“ wurde eine Konzentration des CRP-Wertes von $\geq 0,5$ mg/dl definiert, was der Definition eines physiologischen Referenzwertes von 0 bis $< 0,5$ mg/dl für das C-Reaktive Protein im Zentrallabor des Universitätsklinikums Würzburg entspricht.

Die Blutproben zur Bestimmung des CRP-Wertes entsprachen Routine-Blutentnahmen von stationär, teilstationär oder ambulant in der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie behandelten Patienten. Sie wurden in 4,7 ml Plasma-Monovetten abgenommen, welche nach der Entnahme an das Zentrallabor des Universitätsklinikums zur Analyse weitergeleitet werden. Es handelte sich um die Daten von insgesamt 8767 Patienten mit pathologischen CRP-Werten von 0,5 mg/dl bis einschließlich 46,85 mg/dl, welche im oben genannten Zeitraum analysiert wurden. Wie bei den TDM-Daten gingen wir auch bei den CRP-Daten von einem Entsprechen des Auftrags- sowie Blutentnahme-Datums und des Eingangsdatums der Blutproben im Labor (da innerhalb des Universitätsklinikums) aus.

Die Angaben zur Weiterverarbeitung beziehen sich auf die Testanleitung des Cobas c701 der Firma Roche (Roche Diagnostics GmbH, 2013). Dieses Gerät

verwendet das Zentrallabor des Universitätsklinikums Würzburg zur Bestimmung des C-Reaktiven Proteins. Hauptbestandteil des Tests stellen Latexpartikel dar, die mit monoklonalen Anti-CRP-Antikörpern vom Mausmodell beschichtet sind. Humane CRP-Antigene agglutinieren mit den Antikörpern der Latexpartikel und die Agglutinate werden turbidimetrisch gemessen. Es handelt sich hierbei um die Messung der Lichtintensität, die die Suspension beim Niederschlag der Agglutinate während der Titration durchdringt, zusammenfassend also um einen immunologischen Trübungstest laut Herstellerangaben. Die Nachweisgrenze liegt bei diesem System mit 0,3 mg/l bei bereits sehr geringen Mengen (Roche Diagnostics GmbH, 2013).

2.3. Leukozyten-Daten und Analyse

Auch die den Leukozyten-Werten zugrunde liegenden Blutproben entstammten Routine-Blutentnahmen von stationär, teilstationär oder ambulant in der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie behandelten Patienten. Die Blutproben werden in 2,7 ml EDTA-Monovetten (rot, K3-EDTA, mit 1,6 mg EDTA pro ml) abgenommen, welche nach der Entnahme an das Zentrallabor des Universitätsklinikums zur Analyse weitergeleitet werden. Die EDTA-Monovetten werden im Zentrallabor zunächst zentrifugiert und anschließend über eine Testvorrichtung weiterverarbeitet. Die Probenanalyse erfolgt an einem Gerät namens „XN 9000“ der Firma Sysmex. Der von unserem Zentrallabor verwendete Leukozyten-Referenzbereich reicht von 5.000 bis 10.000 Leukozyten/ μ l. Werte <5.000 und >10.000 Leukozyten/ μ l gelten somit als pathologisch.

Soweit neben der CRP-Bestimmung ein Blutbild mit Ermittlung der Anzahl der Leukozyten erfolgt ist, wurden diese Werte in der SPSS-Datei ergänzt. Lediglich in drei Fällen erfolgte keine Leukozyten-Analyse zum Zeitpunkt der TDM- bzw. CRP-Analyse. Somit blieben in drei Fällen ergänzende Leukozyten-Werte aus, was einer Gesamt-Anzahl von 292 Leukozyten-Werten entspricht. Die Leukozyten-Werte streuten von 1.000 bis 18.200/ μ l.

2.4. Stichprobenbeschreibung

Die wichtigste Grundlage für die Erhebung der TDM-Daten bildet eine Datenbank, die die Ergebnisse der Medikamenten-Serumkonzentrationen der genannten Antipsychotika beinhaltet. Diese Datenbank wurde im Speziallabor für Therapeutisches Drug Monitoring (TDM-Labor) der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie am Universitätsklinikum Würzburg angefertigt. In der Datenbank waren für den Zeitraum von Januar 2008 bis März 2015 insgesamt 39.978 einzelne Proben mit Analyse-Ergebnissen von jeweils bis zu sieben Substanzen pro einzelner Auftrags-Probe eines Patienten an einem Auftragsdatum vermerkt. Hieraus ergeben sich insgesamt 83.606 einzeln analysierte Antipsychotika-Serumkonzentrationen über diesen Zeitraum, die in der zugrundeliegenden Datenbank dokumentiert sind. Blutentnahmedatum, Auftrags- und somit Eingangsdatum der Blutproben entsprachen sich, da die Proben im Haus bestimmt wurden.

Die Stichproben umfassten die in Tabelle 6 zusammengestellten Zahlen an TDM-Bestimmungen insgesamt sowie Übereinstimmungen von jeweiliger CRP- und TDM-Analyse mit Tagesgleichheit. Mehrfachbestimmungen an tagesidentischen TDM-/CRP-Bestimmungen bezüglich eines Patienten an jedoch unterschiedlichen Abnahmetagen wurden eingeschlossen. Dies betraf 49 Patienten, was sich in insgesamt 100 der 490 Fälle widerspiegelt.

Ausschlusskriterien waren fehlende Angaben zu Geschlecht, Alter und/oder Tagesdosis. Auch Patienten, die mit einem Depotpräparat behandelt wurden, soweit im TDM-Datendokument angegeben bzw. von den Auftraggebern im Probenbegleitschein vermerkt, wurden ausgeschlossen. Darüber hinaus konnten einige Analyseergebnisse aufgrund analytisch überlagerter Antipsychotika nicht berücksichtigt werden.

Aufgrund des skizzierten Ausschlusses von Daten ergaben sich letztendlich folgende, in Tabelle 6 in Übersicht dargestellte Fallzahlen für die Stichproben.

Tabelle 6: Anzahl der die Stichprobe ergebenden, im Abnahmedatum übereinstimmenden CRP-TDM-Paare bzw. Leukozyten-TDM-Paare pro Antipsychotikum vor sowie nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien (EA).

Substanz	TDM-Bestimmungen insgesamt vor Ein/Ausschluss	CRP-TDM-Paare <u>vor</u> EA	CRP-TDM-Paare/ Leukozyten-TDM- Paare <u>nach</u> EA
Haloperidol	922	43	30/30
Risperidon	3015	80	45/44
Olanzapin	1910	33	24/23
Quetiapin	7368	283	166/165
Aripiprazol	2315	51	30/30
Gesamt	15530	490	295/292

2.5. Datenverarbeitung

Die Datenverarbeitung erfolgte mit dem Programm IBM®, SPSS ®, Version 24.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Tabellen und Graphiken wurden mit Microsoft®, Office Word®, Version 1805 (Microsoft GmbH, Schwabing, Deutschland) erstellt. Abbildungen wurden mit IBM®, SPSS ®, Version 24.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) erstellt.

2.6. Statistische Berechnungen

Die Ergebnisse der deskriptiven Statistik werden als arithmetische Mittelwerte (AM) ± Standardabweichung des Mittelwertes (SD) angegeben. Teils werden Angaben zu Spannweite, Minimum (Min.) und Maximum (Max.) ergänzt. Alle Angaben der deskriptiven Statistik werden auf zwei Dezimalstellen gerundet angegeben.

Der Fragestellung entsprechend wurden die Haupthypothesen mit der Annahme eines Zusammenhanges von pathologischen CRP-Werten bzw. Leukozyten-Anzahl und dosiskorrigierten Serumkonzentrationen als nicht normalverteilte Werte angenommen. Wir berechneten die Korrelation deshalb

mittels des Spearman's Rho-Koeffizienten als non-parametrischen Test für zwei unabhängige Stichproben. Als Signifikanzgrenze wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt. Die Korrelationen wurden mit dem Korrelationskoeffizienten r beschrieben.

Um die Haupthypothesen mit der Annahme von Gruppenunterschieden bezüglich der pathologischen CRP-Werte und Leukozyten-Anzahlen über und unter den therapeutischen Obergrenzen der Antipsychotika, also zwischen zwei unabhängigen, nicht normalverteilt angenommenen Stichproben, berechnen zu können, ergänzten wir den Mann-Whitney-U-Test als non-parametrischen Test. Die jeweilige Obergrenze des therapeutischen Referenzbereiches wurde als klinisch relevanter, dichotomisierender Faktor gewählt. Wir entschieden uns, auch aufgrund der teils doch eher geringen Datenmenge, zur Berechnung der Gruppenunterschiede den non-parametrischen Mann-Whitney-U-Test heranzuziehen. Als Signifikanzgrenze wurde auch hier $p < 0,05$ festgelegt.

Zur Berechnung von Gruppenunterschieden von mehr als zwei unabhängigen, nicht normalverteilt angenommenen Stichproben, wandten wir den Kruskal-Wallis-Test als non-parametrischen Test an und legten erneut die Signifikanzgrenze auf $p < 0,05$ fest.

3. Ergebnisse

3.1. Deskriptive Statistik

3.1.1. Deskriptive Statistik der Gesamtstichprobe

Die Gesamt-Stichprobe von mit Antipsychotika behandelten Patienten, für die zum gleichen Zeitpunkt eine Serumkonzentrationsbestimmung und ein pathologisches CRP vorliegt, besteht aus 295 Fällen. Diese teilen sich, wie Tabelle 7 zeigt, in 30 Fälle in der Haloperidol-, 45 Fälle in der Risperidon-, 24 Fälle in der Olanzapin- und 30 Fälle in der Aripiprazol- Stichprobe auf. Die größte Stichprobe ergibt sich für mit Quetiapin behandelte Patienten mit 166 Fällen.

Aufgrund der in drei Fällen nicht zeitgleich bestimmten Leukozyten-Werte ergeben sich für alle Berechnungen mit Leukozyten-Werten 292 gültige Fälle. Dadurch bedingt, reduzieren sich die Leukozyten-Stichproben für Risperidon, Olanzapin und Quetiapin um jeweils einen Fall. 48 der anonymisierten Codes wurden zweimal aufgeführt, was einer zweimaligen Übereinstimmung von Auftragsdatum eines pathologischen CRP-Werts und TDM des Antipsychotikums an zwei verschiedenen Behandlungs- bzw. Blutentnahmezeitpunkten entspricht. Das heißt, wie oben beschrieben, wurden Mehrfachmessungen eines Patienten eingeschlossen, solange jedes einzelne TDM/CRP-Paar an einem unterschiedlichen Datum bestimmt wurde. Entsprechend wurden 48 Patienten zweimalig und ein Patient dreimalig in die Stichprobe eingeschlossen.

Tabelle 7: Verteilung der Gesamtstichprobe auf einzelne Antipsychotika (CRP-TDM-Paare/Leukozyten-TDM-Paare).

Substanz	Häufigkeiten	Prozent
Haloperidol	30/30	10,2
Risperidon	45/44	15,3
Olanzapin	24/23	8,1
Quetiapin	166/165	56,3
Aripiprazol	30/30	10,2

122 der 295 Blutentnahmen waren von männlichen Patienten, was 41,40 % der gesamten Stichprobe entspricht. Die übrigen 58,60 % stellen die Blutproben der 173 weiblichen Patientinnen dar. Das mittlere Patientenalter betrug 49,84 Jahre (SD=16,45). Der jüngste Patient war 18 Jahre alt, der älteste 85 Jahre. Die 295 pathologischen CRP-Werte lagen zwischen 0,50 mg/dl im Minimum und 18,06 mg/dl im Maximum. Der durchschnittliche CRP-Wert lag bei 1,77 mg/dl (SD=2,12).

In 276 Fällen (93,6 %) lag der CRP-Wert zwischen 0,50 und 5 mg/dl. Bei 15 Blutentnahmen ergaben sich CRP-Werte zwischen einschließlich 5 mg/dl und 10 mg/dl. Bei vier Blutentnahmen ergaben sich Werte über und einschließlich 10 mg/dl.

Bei 7.690/µl im Mittel lagen die Leukozyten-Werte (SD=2.680), die Spannweite umfasste 1000 Leukozyten/µl im Minimum und 18.200/µl im Maximum. 30 der bestimmten Leukozyten-Werte lagen unter 5.000/µl. 207 Fälle ergaben Werte im Referenzbereich zwischen 5.000 bis 10 .000/µl und 55 Fälle ergaben Werte über 10.000/µl.

Die Verteilung von Geschlecht, Alter, CRP-Wert und Leukozyten-Anzahl über die untersuchten Antipsychotika zeigt Tabelle 8.

Tabelle 8: Deskriptive Statistik Alter, CRP und Leukozyten der Gesamtstichprobe.

	Mittelwert	Minimum	Maximum	Standard- abweichung
Alter (Jahre)	49,84	18	85	16,45
CRP (mg/dl)	1,77	0,5	18,06	2,12
Leukozyten (pro μ l)	7.690	1.000	18.200	2.680

Die jüngste Stichprobe stellte mit einem durchschnittlichen Alter von 44,53 Jahren (SD=15,20) die Aripiprazol-Stichprobe dar, gefolgt von Olanzapin mit einem mittleren Alter von 47,71 Jahren (SD=17,68), Risperidon mit 48,46 Jahren und einer SD von 15,20 und Quetiapin mit einem Alter von 50,46 Jahren (SD=16,34) im Mittel. Die Patienten, die Haloperidol bekamen, waren mit 55,63 Jahren (SD=17,92) im Mittel die älteste Stichprobe.

Der Kruskal-Wallis-Test ergab keinen signifikanten Gruppenunterschied bezüglich der pathologischen CRP-Werte ($p = 0,464$) oder der Leukozyten-Anzahlen ($p = 0,921$) zwischen den einzelnen Antipsychotikagruppen. Bezüglich der einzelnen Mittelwerte sei auf die folgenden Kapitel der deskriptiven Statistik verwiesen.

3.1.2. Deskriptive Statistik der Substichproben

3.1.2.1. Haloperidol

Zwölf der 30 Haloperidol-Bestimmungen erfolgten bei Frauen, was einem Anteil von 40 % entspricht. In 18 Fällen erfolgten die Blutentnahmen bei Männern.

Tabelle 9: Geschlechtsverteilung der Haloperidol-Stichprobe.

		weiblich	männlich	Gesamt
Haloperidol	Anzahl	12	18	30
	Prozent	40	60	100

Das Durchschnittsalter der Haloperidol-Stichprobe lag bei 55,63 Jahren (SD=17,92), 22 Jahre im Minimum, 85 Jahre im Maximum.

Der mittlere CRP-Wert lag bei 2,27 mg/dl, 0,53 mg/dl im Minimum und 18,06 mg/dl im Maximum (SD=3,21). In 28 Fällen (93,30 %) lag der pathologische CRP-Wert zwischen einschließlich 0,5 mg/dl und 5mg/dl. In jeweils einem Fall ergab die CRP-Analyse einen Wert zwischen 5 mg/dl und 10 mg/dl bzw. über 10mg/dl.

Die geringste Dosis dieses Medikamentes wurde mit 1 mg/Tag angegeben, die höchste Dosis erreichte 40 mg täglich. Die durchschnittliche Tagesdosis betrug 10,78 mg (SD=8,62). Die Ergebnisse der TDM-Analysen ergaben Werte der dosiskorrigierten Serumkonzentrationen zwischen 0,13 und 7,00 ng/ml/mg Tagesdosis und mit 1,14 ng/ml/mg Tagesdosis im Mittel (SD=1,32).

Die Leukozyten-Anzahl lag im Mittel bei 7.710/ μ l (SD=3.370). Die wenigsten Leukozyten wies ein Patient mit 1.000 Leukozyten/ μ l auf, die meisten ein Patient mit 15.300 Leukozyten/ μ l. In fünf Fällen ergaben sich Leukozyten-Werte unter 5.000/ μ l. Im Referenzbereich lag die Leukozyten-Anzahl bei 17 der 30 Haloperidol-Datensätze und mehr als 10.000/ μ l ergaben die Werte von acht Blut-Proben bei der Leukozyten-Analyse.

3.1.2.2. Risperidon

25 von der 45 Fälle umfassenden Risperidon-Stichprobe waren weiblich, was einem Anteil von 55,60 % entspricht, 20 waren männlich.

Tabelle 10: Geschlechtsverteilung der Risperidon-Stichprobe.

Risperidon		weiblich	männlich	Gesamt	
		Anzahl	25	20	45
		Prozent	55,6	44,4	100

Der jüngste mit Risperidon behandelte Patient war 21 Jahre alt, der älteste 85 Jahre, das Durchschnittsalter lag bei 48,46 Jahren (SD=15,20).

Die CRP-Werte in der Risperidon-Stichprobe ergaben 1,74 mg/dl im Mittel (SD=1,72), die Spannweite ging von 0,50 mg/dl bis 8,45 mg/dl. In 43 Fällen (95,60 %) lag der pathologische CRP-Wert zwischen 0,5 mg/dl und 5 mg/dl. Die CRP-Analyse einer Blutprobe ergab einen Wert zwischen 5 mg/dl und 10 mg/dl. Bei keinem einzigen Fall lag der CRP-Wert über 10 mg/dl in der Risperidon-Stichprobe.

Die geringste Dosis dieses Medikamentes wurde mit 0,50 mg/Tag angegeben, die höchste Dosis erreichte 8 mg täglich. Im Durchschnitt erhielten die Risperidon-Patienten eine Tagesdosis von 3 mg (SD=1,75).

Die mittlere dosiskorrigierte Summenserumkonzentration lag bei 15,07 ng/ml/mg Tagesdosis (SD=11,79; Min.=0,00 ng/ml/mg Tagesdosis; Max.=63,00 ng/ml/mg Tagesdosis), die mittlere dosiskorrigierte Analyt-Konzentration (Risperidon) betrug 5,33 ng/ml/mg Tagesdosis (SD=7,72) und die mittlere dosiskorrigierte Metabolit-Serumkonzentration (9-OH-Risperidon) betrug 9,74 ng/ml/mg Tagesdosis (SD=6,49).

Die Leukozyten-Werte betragen im Mittel 7.930/µl (SD=2.460), und bewegten sich zwischen 4.500/µl und 14.500/µl. In drei Fällen ergaben sich Leukozyten-Anzahlen unter 5.000/µl. Im Referenzbereich von 5.000 bis 10.000 Leukozyten/µl lagen 33 der 45 Risperidon-Datensätze und pathologische Leukozyten-Werte von über 10.000/µl zeigten sich in acht Proben. Bei einem der 45 Risperidon-Datensätze wurde kein Leukozyten-Wert bestimmt.

3.1.2.3. Olanzapin

In der Olanzapin-Stichprobe waren Männer und Frauen gleichverteilt (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Geschlechtsverteilung der Olanzapin-Stichprobe.

Olanzapin	Anzahl	weiblich	männlich	Gesamt
		12	12	24
	Prozent	50	50	100

Das Durchschnittsalter in der Olanzapin-Stichprobe lag bei 47,71 Jahren (SD=17,68). Der jüngste Patient war 19 Jahre alt, 80 Jahre der älteste.

Die CRP-Werte ergaben 1,91 mg/dl im Mittel und lagen zwischen 0,51 mg/dl im Minimum und 7,61 mg/dl im Maximum (SD=1,92). In 21 Fällen (87,50 %) lag der pathologische CRP-Wert zwischen 0,5 mg/dl und 5 mg/dl. In einem Fall ergab sich ein CRP-Analyse-Wert zwischen 5 mg/dl und 10 mg/dl, in keinem Fall lag der Wert über 10 mg/dl.

5 mg Olanzapin täglich war die geringste, 20 mg die höchste Tagesdosis, was einer mittleren Dosis von 13,23 mg (SD=5,87) entspricht. Die Ergebnisse der dosiskorrigierten Serumkonzentrationen lagen zwischen 0 ng/ml/mg Tagesdosis (also unterhalb der Nachweisgrenze) und 17,60 ng/ml/mg Tagesdosis sowie bei 4,08 ng/ml/mg Tagesdosis im Mittel (SD=4,15).

Die Leukozyten-Werte betragen im Mittel 7.790/ μ l (SD=2.640). Die wenigsten Leukozyten wies ein Patient mit 4.100/ μ l auf, die meisten ein Patient mit 15.300 Leukozyten/ μ l. In zwei Fällen ergaben sich Leukozyten-Anzahlen unter 5.000/ μ l. Im Referenzbereich von 5.000 bis 10.000 Leukozyten/ μ l lagen 16 der 24 Olanzapin-Datensätze und über 10.000 Leukozyten/ μ l wurden in fünf Proben gemessen. In einem der 24 Olanzapin-Datensätze lag keine Leukozyten-Bestimmung vor.

3.1.2.4. Quetiapin

Fast 60 % der 166 Quetiapin-Bestimmungen wurden bei Frauen durchgeführt.

Tabelle 12: Geschlechtsverteilung der Quetiapin-Stichprobe.

Quetiapin		weiblich	männlich	Gesamt
		Anzahl	98	68
	Prozent	59	41	100

Das Durchschnittsalter der Quetiapin-Stichprobe lag bei 50,46 Jahren (SD=16,34), verteilt zwischen 18 Jahren minimal und 85 Jahren maximal.

Die pathologischen CRP-Werte betragen 1,69 mg/dl im Mittel und lagen zwischen 0,50 mg/dl sowie 14,58 mg/dl (SD=1,91). In 155 Fällen (93,40 %) lag der pathologische CRP-Wert zwischen 0,5 mg/dl und 5 mg/dl. Neun CRP-Analysen ergaben einen Wert zwischen 5 mg/dl und 10 mg/dl, in zwei Fällen lag der CRP-Wert über 10 mg/dl.

Die geringste Quetiapin-Tagesdosis betrug 50 mg, die höchste 1200 mg, was einem Mittelwert von 336,75 mg entspricht (SD=220,81).

Die mittlere dosiskorrigierte Serumkonzentration lag bei 0,78 ng/ml/mg Tagesdosis (SD=21,38) mit einem minimalen Wert von 0 ng/ml/mg Tagesdosis und einem maximalen Wert von 16,92 ng/ml/mg Tagesdosis.

Die Leukozyten-Werte betragen im Mittel 7.570/ μ l (SD=2.560). Die wenigsten Leukozyten wies ein Patient mit 1.000/ μ l auf, die meisten ein Patient mit 18.200 Leukozyten/ μ l. In 17 Fällen ergaben sich Leukozyten-Werte unter 5.000/ μ l. Im Leukozyten-Referenzbereich lagen mit 120 der 166 Quetiapin-Datensätze die meisten Patienten. Werte über 10.000 Leukozyten/ μ l ergaben sich bei der Leukozyten-Analyse in 28 Proben. In einem Fall wurden keine Leukozyten bestimmt.

3.1.2.5. Aripiprazol

Zwei Drittel der Aripiprazol-Bestimmungen wurden bei Frauen durchgeführt.

Tabelle 13 zeigt die Geschlechtsverteilung der Aripiprazol-Stichprobe.

Tabelle 13: Geschlechtsverteilung der Aripiprazol-Stichprobe.

Aripiprazol	Anzahl	weiblich	männlich	Gesamt
		20	10	30
	Prozent	66,7	33,3	100

Das Durchschnittsalter der Aripiprazol-Stichprobe lag bei 44,53 Jahren (SD=15,22). Der jüngste Patient war 20 Jahre alt, 73 Jahre der älteste. Der mittlere pathologische CRP-Wert lag bei 1,70 mg/dl. Die CRP-Werte lagen zwischen 0,51 mg/dl und 14,58 mg/dl maximal (SD=2,60). In 29 Fällen (96,70 %) lag der pathologische CRP-Wert zwischen 0,5 mg/dl und 5 mg/dl. Es gab nur einen Ausreißer, bei dem der CRP Wert nicht nur über 5, sondern sogar über 10 mg/dl lag.

5 mg/Tag war die geringste Aripiprazol-Tagesdosis, die höchste Dosis betrug 30 mg täglich. Durchschnittlich 13,50 mg (SD=6,97) erhielten die Patienten pro Tag. Die mittlere dosiskorrigierte Serumkonzentration lag bei 21,26 ng/ml/mg Tagesdosis (SD=18,19) mit einem minimalen Wert von 3,93 ng/ml/mg Tagesdosis und einem maximalen Wert von 93,20 ng/ml/mg Tagesdosis.

Der mittlere Leukozyten-Wert lag bei 7.890/µl (SD=3.000). Die wenigsten Leukozyten wies ein Patient mit 2.900/µl auf, die größte Anzahl an Leukozyten in der Aripiprazol-Stichprobe umfasste 15.200/µl. In drei Fällen ergaben sich Leukozyten-Werte unter 5.000/µl. Im Referenzbereich lagen 21 der 30 Aripiprazol-Datensätze und Werte über 10.000 Leukozyten/µl ergaben sich bei sechs Proben.

Tabelle 14 im Folgenden fasst nochmals die wesentlichen deskriptiven Ergebnisse aller Antipsychotika-Stichproben dieser Arbeit zusammen.

Tabelle 14: Übersicht der wesentlichen deskriptiven Ergebnisse der einzelnen Antipsychotika-Stichproben dieser Arbeit, Alter (Jahre), CRP (mg/dl), Dosis (mg), doskorrSPg= dosiskorrigierte Serumkonzentration (ng/ ml/mg Tagesdosis).

		Mittelwert	Minimum	Maximum	Standard- abweichung
Haloperidol n=30	Alter	55,63	22,00	85,00	17,92
	CRP	2,27	0,53	18,06	3,21
	Leukozyten	7.710	1.000	15.300	3,37
	Dosis	10,78	1,00	40,00	8,62
	doskorrSpg	1,14	0,13	7,00	1,32
Risperidon n=45	Alter	48,46	21,00	85,00	15,20
	CRP	1,74	0,50	8,45	1,72
	Leukozyten	7.930	4.500	14.500	2,46
	Dosis	3,00	0,50	8,00	1,75
	doskorrSpg (Summe)	15,07	0,00	63,00	11,79
Olanzapin n=24	Alter	47,71	19,00	80,00	17,68
	CRP	1,91	0,51	7,61	1,92
	Leukozyten	7.790	4.100	15.300	2,64
	Dosis	13,23	5,00	20,00	5,87
	doskorrSpg	4,08	0,00	17,60	4,15
Quetiapin N=166	Alter	50,46	18,00	85,00	16,34
	CRP	1,69	0,50	14,58	1,91
	Leukozyten	7.570	1.000	18.200	2,56
	Dosis	336,75	50	1200	220,81
	doskorrSpg	0,78	0,00	16,92	1,38
Aripiprazol n=30	Alter	44,53	20,00	73,00	15,22
	CRP	1,70	0,51	14,48	2,60
	Leukozyten	7.890	2.900	15.200	3,00
	Dosis	13,50	5,00	30,00	6,97
	doskorrSpg	21,26	3,93	93,20	18,19

3.2. Zusammenhang zwischen Entzündungsparametern und dosiskorrigierter Serumkonzentration

3.2.1. Zusammenhang zwischen pathologischem CRP-Wert und dosiskorrigierter Serumkonzentration

3.2.1.1. Haloperidol

In der Spearman's Rho-Korrelationsanalyse ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem pathologischen CRP-Wert und der dosiskorrigierten Serumkonzentration von Haloperidol ($n=30$, $r=-0,040$, $p = 0,834$).

3.2.1.2. Risperidon

Auch für die Risperidon-Stichprobe ergibt die Spearman's Rho-Korrelationsanalyse keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem pathologischen CRP-Wert und der dosiskorrigierten Summenserumkonzentration ($n=45$; $r=0,049$; $p = 0,749$). Ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang ergibt sich zwischen dem pathologischen CRP-Wert und der dosiskorrigierten Risperidon-Metabolit-Serumkonzentration ($n=45$, $r=-0,040$, $p = 0,834$) bzw. zwischen dem pathologischen CRP-Wert und der Risperidon-Analyt-Serumkonzentration ($n = 45$, $r = -0,040$, $p = 0,834$).

3.2.1.3. Olanzapin

Der pathologische CRP-Wert zeigt in der Spearman's Rho-Korrelationsanalyse keinen signifikanten Zusammenhang mit der dosiskorrigierten Serumkonzentration von Olanzapin ($n=24$; $r=0,385$; $p = 0,063$). Es zeigt sich aber ein Trend ($p < 0,100$), so dass höhere CRP-Werte tendenziell mit höheren Werten des dosiskorrigierten Blutspiegels von Olanzapin einhergehen.

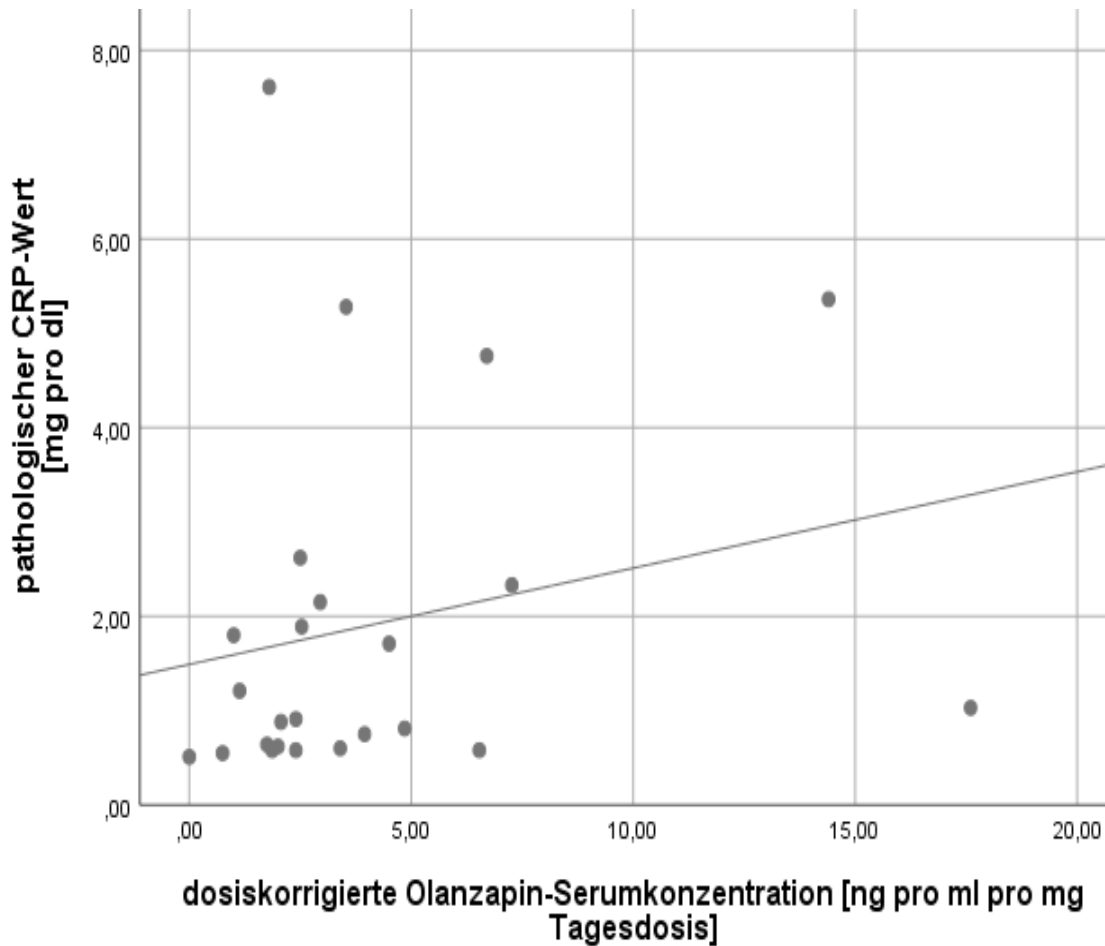


Abbildung 4: Zusammenhang zwischen pathologischem CRP-Wert und dosiskorrigierter Serumkonzentration bei Olanzapin (n=24; $r=0,385$; $p=0,063$).

3.2.1.4. Quetiapin

In der Quetiapin-Stichprobe zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem pathologischen CRP-Wert und der dosiskorrigierten Serumkonzentration in der Korrelationsanalyse nach Spearman's Rho (n=166; $r=0,269$; $p < 0,001$).

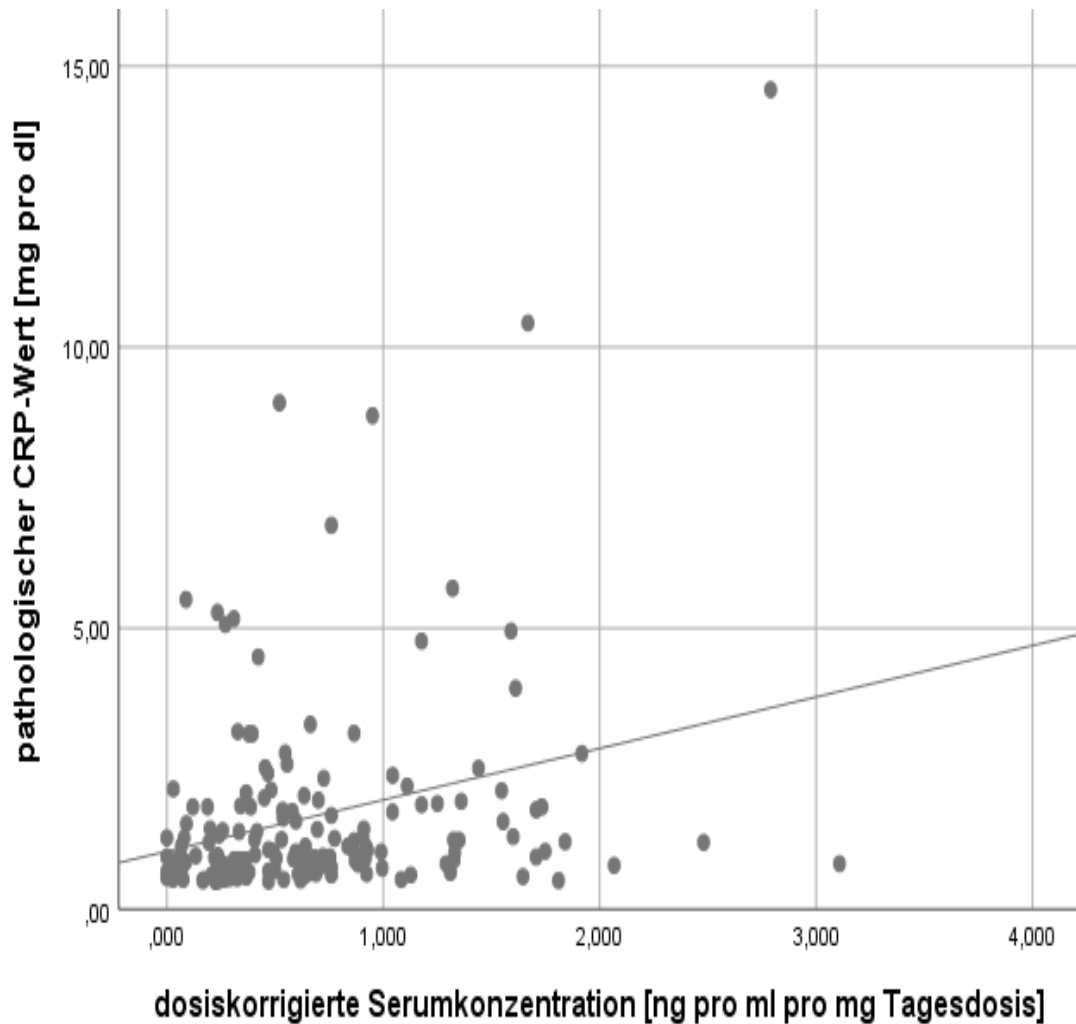


Abbildung 5: Zusammenhang zwischen pathologischem CRP-Wert und dosiskorrigierter Serumkonzentration bei Quetiapin ($n=166$; $r=0,269$; $p < 0,001$).

3.2.1.5. Aripiprazol

Zwischen pathologischem CRP-Wert und dosiskorrigierter Serumkonzentration besteht bei den mit Aripiprazol behandelten Patienten kein signifikanter Zusammenhang in der Spearman's Rho-Korrelationsanalyse ($n=30$; $r=-0,022$; $p = 0,907$)

3.2.2. Zusammenhang zwischen Leukozyten-Wert und dosiskorrigierter Serumkonzentration

3.2.2.1. Haloperidol

In der Haloperidol-Stichprobe ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Leukozyten-Anzahl und dosiskorrigierter Serumkonzentration ($n=30$; $r=0,268$; $p=0,153$).

3.2.2.2. Risperidon

In der Risperidon-Stichprobe kann die Spearman's Rho-Korrelationsanalyse keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Leukozyten-Anzahl und dem dosiskorrigierten Summenspiegel nachweisen ($n=45$; $r=-0,190$; $p=0,218$).

Auch zwischen der Leukozyten-Anzahl und der dosiskorrigierten Metabolit-Serumkonzentration ergibt die Spearman's Rho-Korrelationsanalyse keinen signifikanten Zusammenhang ($n=44$, $r=-0,153$, $p=0,320$). Bezüglich der Risperidon-Analyt-Serumkonzentration und der Leukozyten-Anzahl ergibt sich ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang ($n=44$, $r=-0,052$, $p=0,735$).

3.2.2.3. Olanzapin

Zwischen Leukozyten-Wert und dosiskorrigierter Serumkonzentration bei mit Olanzapin behandelten Patienten zeigt sich keine signifikante Assoziation ($n=24$; $r=-0,148$; $p=0,501$).

3.2.2.4. Quetiapin

Auch in der Quetiapin-Stichprobe konnte kein Zusammenhang zwischen Leukozyten-Wert und dosiskorrigierter Serumkonzentration festgestellt werden ($n=166$; $r=0,014$; $p=0,854$).

3.2.2.5. Aripiprazol

In der Aripiprazol-Stichprobe ergibt sich ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang zwischen den beiden Variablen Leukozyten-Anzahl und Serumkonzentration in der Spearman's Rho-Korrelationsanalyse ($n=30$; $r=-0,003$; $p = 0,989$).

3.3. Pathologischer CRP-Wert unter Berücksichtigung der Obergrenze des therapeutischen Referenzbereichs

3.3.1. Haloperidol

Für die Haloperidol-Stichprobe ergibt der Mann-Whitney-U-Test einen signifikanten Gruppenunterschied bezüglich der mittleren pathologischen CRP-Werte oberhalb der therapeutischen Obergrenze von 10 ng/ml im Vergleich zu den CRP-Werten bei Serumkonzentrationen unterhalb der Obergrenze ($U(23,7)=35,500$; $z=-2,207$; $p = 0,027$). Mittlere CRP-Werte mit 1,03 mg/dl ($SD=0,69$) oberhalb von 10 ng/ml waren niedriger als mittlere CRP-Werte mit 2,65 mg/dl ($SD=3,58$) unterhalb der therapeutischen Obergrenze von Haloperidol.

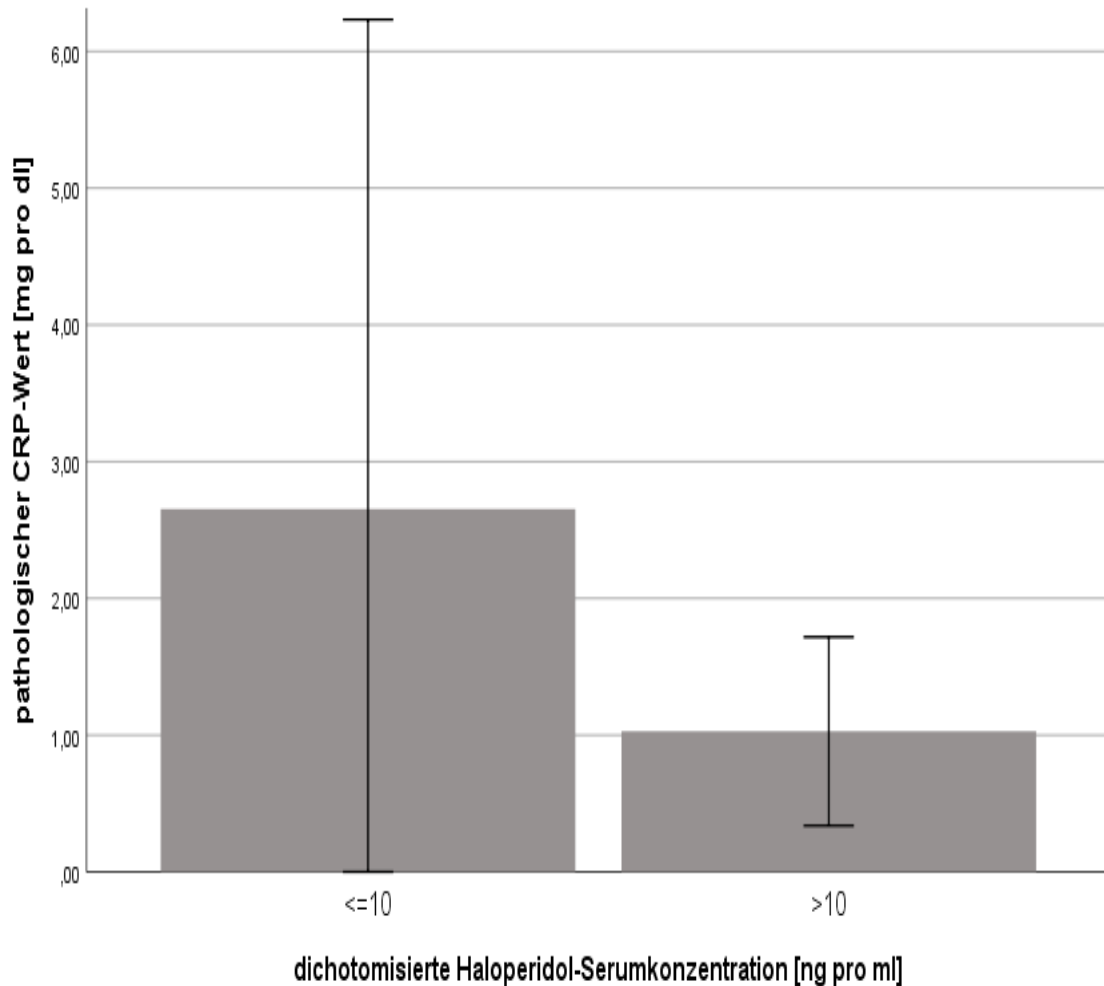


Abbildung 6: Gruppenunterschied bezüglich der mittleren pathologischen CRP-Werte bei Haloperidol-Serumkonzentrationen oberhalb und unterhalb der therapeutischen Obergrenze von 10 ng/ml ($U(23,7)=35,500$; $z=-2,207$; $p = 0,027$) mit Standardabweichung ($SD=0,69$ oberhalb von 10 ng/ml; $SD=3,58$ unterhalb von 10 ng/ml)).

3.3.2. Risperidon

Die CRP-Werte mit 1,17 mg/dl ($SD=0,66$) im Mittel bei erhöhten Risperidon-Summenkonzentrationen waren niedriger als die mittleren CRP-Werte mit 1,86 mg/dl ($SD=1,86$) bei Serumkonzentrationen unterhalb von 60 ng/ml Risperidon.

Der Mann-Whitney-U-Test ergibt keinen signifikanten Gruppenunterschied bezüglich der mittleren CRP-Werte bei erhöhten Risperidon-Summenkonzentrationen über 60 ng/ml im Vergleich zu den CRP-Werten bei Summenkonzentrationen unterhalb der Obergrenze ($U(37,8)=132,000$; $z=-0,475$; $p = 0,635$).

3.3.3. Olanzapin

Mittlere pathologische CRP-Werte mit 1,39 mg/dl (SD=0,82) bei erhöhten Olanzapin-Serumkonzentrationen ab 80 ng/ml waren niedriger als mittlere CRP-Werte mit 1,98 mg/dl (SD=2,03) bei Serumkonzentrationen unterhalb der therapeutischen Obergrenze von Olanzapin.

Die statistischen Berechnungen mittels Mann-Whitney-U-Test zeigen keinen signifikanten Gruppenunterschied bezüglich der mittleren pathologischen CRP-Werte oberhalb der therapeutischen Olanzapin-Obergrenze von 80 ng/ml im Vergleich zu den CRP-Werten bei Serumkonzentrationen unterhalb der Obergrenze ($U(21,3)=27,000$; $z=-0,393$; $p = 0,694$).

3.3.4. Quetiapin

Die CRP-Werte mit 2,90 ng/ml (SD=2,75) im Mittel bei erhöhten Quetiapin-Serumkonzentrationen ab 500 ng/ml waren höher als die mittleren CRP-Werte mit 1,58 ng/ml (SD=1,78) bei Serumkonzentrationen unterhalb der therapeutischen Obergrenze von Quetiapin.

Im Gegensatz zu den vorherigen Antipsychotika ergibt der Mann-Whitney-U-Test einen hoch signifikanten Gruppenunterschied bezüglich der mittleren CRP-Werte oberhalb der therapeutischen Quetiapin-Obergrenze von 500 ng/ml im Vergleich zu den CRP-Werten bei Serumkonzentrationen unterhalb der Obergrenze ($U(152,14)=594,000$; $z=-2,731$; $p = 0,006$).

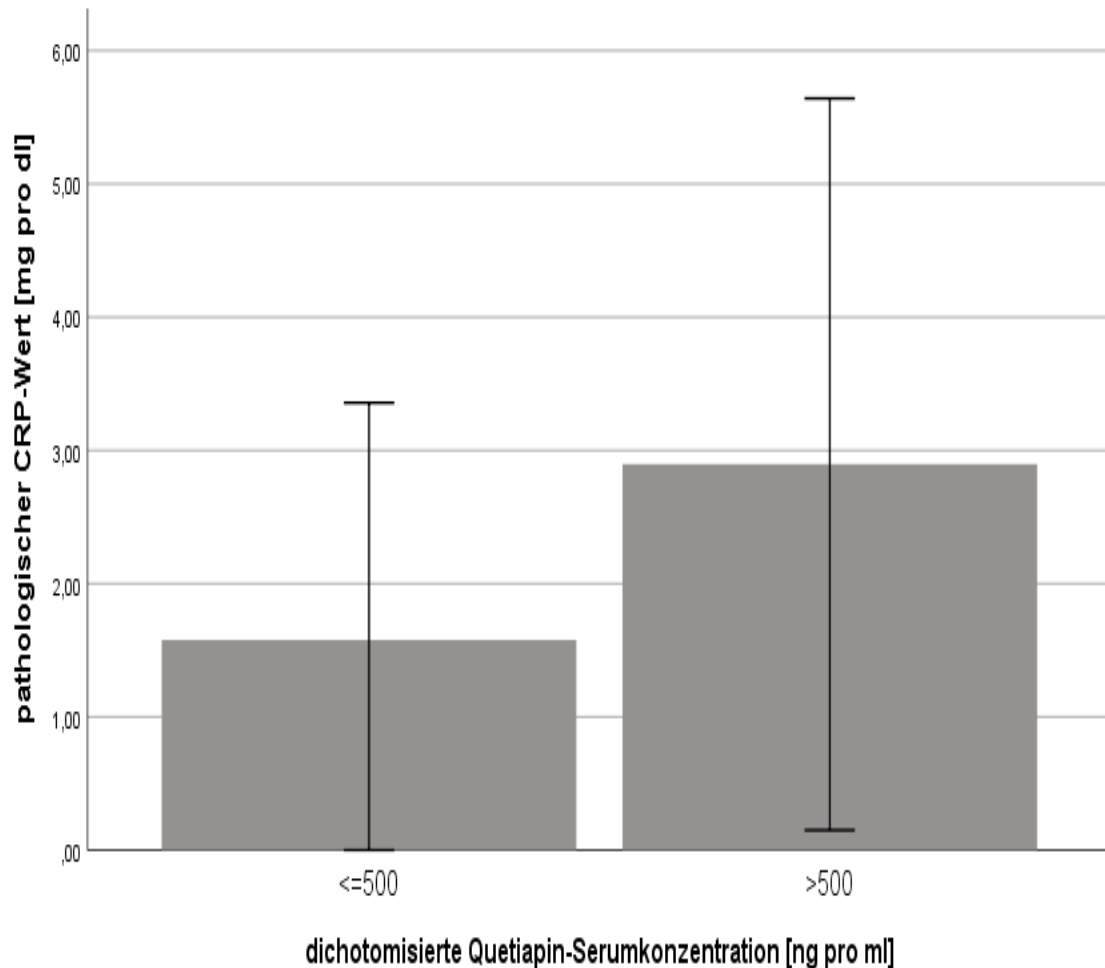


Abbildung 7: Gruppenunterschied bezüglich der mittleren pathologischen CRP-Werte bei Quetiapin-Serumkonzentrationen oberhalb und unterhalb der therapeutischen Obergrenze von 500 ng/ml ($U(152,14)=594,000$; $z=-2,731$; $p = 0,006$) mit Standardabweichung ($SD=2,75$ oberhalb von 500 ng/ml Quetiapin-Konzentration; $SD=1,78$ unterhalb von 500 ng/ml Quetiapin-Serumkonzentration).

3.3.5. Aripiprazol

Die CRP-Werte mit 1,27 mg/dl ($SD=0,91$) im Mittel bei Aripiprazol-Serumkonzentrationen unter 350 ng/ml waren niedriger als die mittleren CRP-Werte mit 2,89 mg/dl ($SD=4,83$) bei Serumkonzentrationen oberhalb der therapeutischen Obergrenze von Aripiprazol.

Berechnungen nach Mann-Whitney-U konnten keinen signifikanten Gruppenunterschied bezüglich der mittleren CRP-Werte oberhalb der therapeutischen Obergrenze von 350 ng/ml im Vergleich zu den CRP-Werten

bei Serumkonzentrationen unterhalb der Obergrenze ($U(22,8)=79,500$; $z=-0,399$; $p = 0,690$) feststellen.

3.4. Leukozyten-Anzahl unter Berücksichtigung der Obergrenze des therapeutischen Referenzbereichs

3.4.1. Haloperidol

Mittlere Leukozyten-Werte mit 7.370 pro μl ($SD=3.430$) unterhalb von 10 ng/ml waren niedriger als mittlere Leukozyten-Werte mit 8.830/ μl ($SD=3.140$) oberhalb der therapeutischen Obergrenze von Haloperidol.

Innerhalb der Haloperidol-Stichprobe ergibt der Mann-Whitney-U-Test keinen signifikanten Gruppenunterschied bezüglich der mittleren Leukozyten-Werte oberhalb der therapeutischen Obergrenze von 10 ng/ml im Vergleich zu den Leukozyten-Werten bei Serumkonzentrationen unterhalb der Obergrenze ($U(23,7)=62,000$; $z=-0,907$; $p = 0,364$).

3.4.2. Risperidon

Mittlere Leukozyten-Werte mit 7.300/ μl ($SD=2.050$) bei erhöhten Summenserkonzentrationen ab 60 ng/ml Risperidon waren niedriger als mittlere Leukozyten-Werte mit 8.070/ μl ($SD=2.550$) bei Serumkonzentrationen unterhalb der therapeutischen Obergrenze von Risperidon.

Der Mann-Whitney-U-Test zeigt keinen signifikanten Gruppenunterschied bezüglich der mittleren Leukozyten-Werte oberhalb der therapeutischen Obergrenze der Risperidon-Summenserkonzentration mit 60 ng/ml im Vergleich zu den Leukozyten-Werten bei Summenserkonzentrationen unterhalb der Obergrenze ($U(36,8)=126,000$; $z=-0,548$; $p = 0,584$).

3.4.3. Olanzapin

Mittlere Leukozyten-Werte mit 7.770/ μ l (SD=2.040) bei erhöhten Summenserumkonzentrationen ab 80 ng/ml Olanzapin waren niedriger als die mittleren Leukozyten-Werte mit 7.790/ μ l (SD=2.770) bei Serumkonzentrationen unterhalb der therapeutischen Obergrenze.

Auch bei den mit Olanzapin behandelten Patienten ergibt der Mann-Whitney-U-Test keinen signifikanten Gruppenunterschied bezüglich der mittleren Leukozyten-Werte oberhalb von 80 ng/ml als therapeutische Obergrenze von Olanzapin im Vergleich zu den Leukozyten-Werten bei Serumkonzentrationen unterhalb der Obergrenze ($U(20,3)=29,000$; $z=-0,091$; $p = 0,927$).

3.4.4. Quetiapin

Mittlere Leukozyten-Werte mit 7.580/ μ l (SD=2.620) bei Quetiapin-Serumkonzentrationen unter 500 ng/ml Quetiapin waren höher als mittlere Leukozyten-Werte mit 7.450/ μ l (SD=1.770) bei Serumkonzentrationen oberhalb der therapeutischen Obergrenze.

Keinen signifikanten Gruppenunterschied zeigt der Mann-Whitney-U-Test bezüglich der mittleren Leukozyten-Werte oberhalb der therapeutischen Quetiapin-Obergrenze von 500 ng/ml im Vergleich zu den Leukozyten-Werten bei Serumkonzentrationen unterhalb der Obergrenze ($U(151,14)=1051$; $z=-0,035$; $p = 0,927$).

3.4.5. Aripiprazol

Mittlere Leukozyten-Werte mit 7.360/ μ l (SD=2.680) bei Serumkonzentrationen unter 350 ng/ml Aripiprazol waren niedriger als die mittleren Leukozyten-Werte mit 9.360/ μ l (SD=3,54) bei Serumkonzentrationen über 350 ng/ml.

Bei den mit Aripiprazol behandelten Patienten zeigt der Mann-Whitney-U-Test entsprechend zu den übrigen Antipsychotika dieser Arbeit keinen signifikanten Gruppenunterschied bezüglich der mittleren Leukozyten-Werte oberhalb der

therapeutischen Obergrenze von 350 ng/ml im Vergleich zu den Leukozyten-Werten bei Serumkonzentrationen unterhalb der Obergrenze ($U(22,8)=63,000$; $z=-1,173$; $p = 0,241$).

4. Diskussion

In dieser Studie wurde der Zusammenhang von Entzündungsparametern und Serumkonzentrationen der Antipsychotika Haloperidol, Risperidon, Olanzapin und Aripiprazol untersucht.

4.1. Diskussion der Haupthypothesen

4.1.1. Pathologischer CRP-Wert und dosiskorrigierte Serumkonzentration, klinische Relevanz

Die größte Stichprobe innerhalb der Gesamtstichprobe dieser Arbeit mit 295 CRP-TDM- bzw. 292 Leukozyten-TDM-Paaren stellte Quetiapin mit 166 CRP-TDM- bzw. 165 Leukozyten-TDM-Fällen dar. Erstmals konnte mit dieser Studie ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen pathologischen CRP-Werten und der dosiskorrigierten Serumkonzentration von Quetiapin gezeigt werden ($p < 0,001$).

Der durchschnittliche CRP-Wert bei Patienten mit einer Serumkonzentration oberhalb des therapeutischen Referenzbereichs von Quetiapin (500 ng/ml, (Hiemke et al., 2018)) lag bei 2,90 mg/dl (SD=2,75), der von Patienten mit einer Serumkonzentration unterhalb der therapeutischen Obergrenze im Mittel bei 1,58 mg/dl (SD=1,78). Dieser Gruppenunterschied zeigte sich signifikant nach Mann-Whitney-U-Testung ($p = 0,006$).

Hefner et al. (2016) untersuchten neben Risperidon und Clozapin auch den Zusammenhang von Quetiapin-Serumkonzentrationen und CRP-Werten. Diese Forschergruppe konnte in ihrer Arbeit einen Trend bezüglich des Zusammenhangs höherer CRP-Werte und steigender Quetiapin-Konzentrationen finden ($p = 0,05$) (Hefner et al., 2016). Sie hatten eine kleinere Quetiapin-Stichprobe mit 32 Fällen. Unsere Stichprobe bildete mit 166 bzw. 165 Fällen eine deutlich größere Stichprobe, was die Signifikanz unseres Ergebnisses im Vergleich zu Hefner et al. (2016) mit bedingen könnte. Andere Unterschiede zwischen den beiden Studien waren zum einen, dass wir nur

pathologische CRP-Werte für die Berechnungen heranzogen, da wir die in vorherigen Studien gezeigten CRP-konzentrationsabhängigen Serumkonzentrationsveränderungen von Antipsychotika (Pfuhlmann et al., 2009) zu Grunde legten. Hefner et al. (2016) schlossen hingegen Patienten ein, die einen pathologischen CRP-Wert mit zeitgleicher TDM-Analyse (+/-1 Tag) aufwiesen und ergänzten den am zeitnächsten normwertigen CRP-Wert inclusive dann wiederum zeitgleich bestimmtem TDM-Wert und verglichen intraindividuell. Diese Forschergruppe berücksichtigte als Ausschlusskriterium CYP-vermittelt interagierende Begleitmedikationen sowie Patienten, die retardierte Quetiapin-Präparate einnahmen, was beides bei uns keine Berücksichtigung finden konnte. Im Gegensatz zu unserer Studie wurden Mehrfach-Messungen in der Studie von 2016 nicht eingeschlossen, man entschied sich für die Messung mit dem höchsten CRP-Wert. Beide Studien kommen trotz dieser Unterschiede im Design zu vergleichbaren Ergebnissen. Der klinischen Schlussfolgerung der Hefner et al. (2016) Arbeitsgruppe bezüglich eines relevanten Zusammenhanges von Quetiapin-Serumkonzentration und Entzündung, v.a. bei pathologischen CRP-Werten ab 0,5 mg/dl, können wir uns somit anschließen. Damit kann es auch vor dem Hintergrund unseres Ergebnisses signifikant höherer Quetiapin-Serumkonzentrationen bei pathologischen und somit erhöhten CRP-Werten sinnvoll sein, die Quetiapin-Dosis im Falle einer Entzündung TDM-kontrolliert anzupassen, um toxischen Nebenwirkungen vorzubeugen.

Berücksichtigt man die in unserer Arbeit im Mittel nur geringfügig erhöhten CRP-Werte mit 1,77 mg/dl (SD=2,12) in der Gesamtstichprobe bzw. 1,69 mg/dl (SD=1,91) in der Quetiapin-Stichprobe, ist dieser signifikante Zusammenhang trotz eines eher niedrigen Korrelationskoeffizienten von $r=0,269$ und nicht möglicher Berücksichtigung einer Unterscheidung zwischen retardierter und unretardierter Form bemerkenswert. Die wahrscheinlichste Erklärung der erhöhten Serumkonzentrationen bei erhöhten CRP-Werten ist die inflammationsbedingte Aktivitätsminderung der Quetiapin-metabolisierenden Enzyme.

Der Metabolismus von Quetiapin erfolgt überwiegend während hepatisch lokalisierter Phase I-Reaktionen durch CYP3A4- und CYP2D6-vermittelte Oxidation, wobei die CYP3A4-Beteiligung überwiegt und auch der P-gp-Transporter eine Rolle spielt (DeVane & Nemeroff, 2001; Hiemke et al., 2018; Spina & de Leon, 2007). Auch die für den Quetiapin-Metabolismus genannten CYP-Isoformen 3A4 und 2D6 werden durch Cytokine wie Interleukin-1 oder -6, TNF α , Interferon α oder γ herunterreguliert (Aitken et al., 2006; Renton, 2000, 2001). Der P-gp-Transporter, der für den Quetiapin-Transport v.a. an der Blut-Hirn-Schranke von Relevanz ist, kann ebenfalls Cytokin-vermittelt herabreguliert werden und durch die verminderte Transport-Aktivität die in unserer Arbeit signifikant erhöhten Serumkonzentrationen mit bedingen (Kawase, 2014; Morgan et al., 2008). Unter durch Endotoxin-Injektion simulierten inflammatorischen Bedingungen in Rattenzellen und humanen Hepatozyten wurde das für das P-gp codierende *MDR1*-Gen vermindert exprimiert bzw. wurden verminderte P-gp-Aktivitäten registriert (Morgan et al., 2008). Untersucht wurde zudem der Einfluss akuter und chronischer Entzündungskonstellationen auf die Expression und Aktivität der ABC-Transporter in Ratten-Gewebezellen. Es konnte eine signifikante Verminderung der *MDR1a*- und *MDR1b*-mRNA-Expression am 21. Tag der Entzündung festgestellt werden (Kawase, 2014). Auch eine Autoinduktion- bzw. Hemmung der CYP-Enzyme wird in der Literatur diskutiert (Haack et al., 2003). In unserem Fall könnte die Auto-Inhibition ein weiterer Weg sein, der letztlich Cytokin-vermittelt die höheren Quetiapin-Serumkonzentrationen mitbedingt. So gibt es Berichte, dass Clozapin als ebenfalls durch CYP3A4 wie CYP1A2 metabolisiertes, atypisches Antipsychotikum, durch eine als Hapten selbst-vermittelte Hypersensibilitätsreaktion, ähnlich einer autoimmunologischen Reaktion, zur Cytokin-Produktion und somit zu inflammatorischen Bedingungen führt (Haack et al., 2003). Diese inflammatorischen Bedingungen können dann wiederum durch die Cytokin-vermittelte CYP-Hemmung in einem Anstieg der Serumkonzentration bei simultanem Anstieg der CRP-Werte resultieren. Bei Quetiapin fehlen allerdings vergleichbare Untersuchungen.

Berücksichtigt werden müssen aber auch weitere, nicht Cytokin-vermittelte Ursachen eines Anstiegs der Quetiapin-Serumkonzentration. Hierzu zählen Polymorphismen mit resultierendem interindividuellem Metabolizer-Status. CYP3A4-Polymorphismen können im Vergleich zu den Wildtypen bezüglich ihrer Allel-Ausstattung bis zu 2,5-fach höhere dosiskorrigierte Serumkonzentrationen von Quetiapin durch eine verminderte CYP-Aktivität bedingen (van der Weide & van der Weide, 2014). Somit könnten auch CYP3A4-Polymorphismen unsere höheren Quetiapin-Serumkonzentrationen mitbedingen. Die Ausstattung mit CYP3A4 oder CYP3A5 spielt bezüglich der Quetiapin-Clearance eine Rolle (Bakken et al., 2009). In einer in vitro-Studie zeigten Zellen mit CYP3A4 präparierten Membranen eine höhere Quetiapin-Clearance als Zellen mit CYP3A5 präparierten Membranen (Bakken et al., 2009). Eine Ungleichverteilung der CYP3A5-Träger in unserer Quetiapin-Stichprobe könnte somit ebenfalls die Unterschiede in der dosiskorrigierten Serumkonzentration bedingen.

Ein weiterer Faktor, der eine Erhöhung der Quetiapin-Serumkonzentration zur Folge haben kann, ist eine antibiotische, antiretrovirale oder antimykotische Begleitmedikation, die bei Entzündungskonstellation eine durchaus sinnvolle therapeutische Maßnahme darstellt und CYP-vermittelt die Serumkonzentration beeinflusst haben könnte. Grimm et al. (2006) beobachteten einen Zusammenhang zwischen dem Einsatz des antimykotisch wirksamen CYP3A4-Inhibitors Ketokonazol und erhöhten Plasmakonzentrationen bzw. einer verminderten Clearance von Quetiapin (Grimm et al., 2006). Auch Makrolidantibiotika wie Erythromycin oder Clarithromycin sind bekannte CYP3A4-Inhibitoren (Kanazu et al., 2012). Interferon- α , Ribavirin als antiretrovirale Therapie, ist ein weiteres Beispiel für eine interagierende Begleitmedikation mit einer resultierend verminderten CYP3A4- und CYP2D6-Aktivität (Becquemont et al., 2002). Solche Komedikationen wurden in unserer Arbeit nicht berücksichtigt. Die eher niedrigen CRP-Werte (Mittelwert der Quetiapin-Stichprobe ist 1,69 mg/dl (SD=1,91)) lassen allerdings eine antibiotische Begleitmedikation eher unwahrscheinlich erscheinen, da sie

Ausdruck einer nur minimalen Entzündung sind, der in der Regel nicht zum Einsatz von Antibiotika führt.

Weitere mögliche Faktoren, die die CYP-Aktivität bzw. die Quetiapin-Serumkonzentration beeinflussen können, sind das Patientenalter oder das Geschlecht. Eine Studie von Castberg et al. (2017) untersuchte die dosiskorrigierten Serumkonzentrationen von Risperidon, Olanzapin, Quetiapin und Clozapin bei 11.968 Patienten. Frauen wiesen bei all diesen untersuchten Substanzen generell 20 bis 30% höhere Serumkonzentrationen auf als Männer (Castberg, Westin, Skogvoll, & Spigset, 2017). Wir fanden in unserer Studie allerdings keinen signifikanten Einfluss des Geschlechts auf die dosiskorrigierte Quetiapin-Serumkonzentration ($p = 0,728$). Zudem beschrieben Castberg et al. (2017) neben der Geschlechtskomponente einen signifikanten Einfluss des Alters auf den Quetiapin-Spiegel (Castberg et al., 2017). 80-jährige zeigten doppelt so hohe Serumkonzentrationen wie 40-jährige, 90-jährige bis zu dreifach höhere Serumkonzentrationen bei allen untersuchten Substanzen (Castberg et al., 2017). Neben einem fehlenden Einfluss des Geschlechts ließ sich auch kein signifikanter Einfluss des Alters auf die untersuchten Quetiapin-Serumkonzentrationen in unseren Analysen nachweisen. Es zeigt sich jedoch ein trendmäßiger Zusammenhang zwischen dosiskorrigiertem Quetiapin-Spiegel und dem Alter der Patienten ($p = 0,062$). Gerade ältere Patienten leiden häufig an stärkeren Nebenwirkungen als jüngere unter gleicher Dosierung (El-Saifi, Jones, & Moyle, 2016). Grundsätzlich ist deshalb zu überlegen, ob bei inflammatorischem Status nicht, vor allem mit zunehmendem Alter, ein engmaschiges TDM-Monitoring der Quetiapin-Serumkonzentration erfolgen sollte.

Zusammenfassend konnte erstmals gezeigt werden, dass die dosiskorrigierte Quetiapin-Serumkonzentration signifikant mit pathologischen CRP-Werten assoziiert ist. Resultierend kann daraus die Empfehlung einer Anpassung der Quetiapin-Dosis trotz seiner großen therapeutischen Breite bei inflammatorischem Status von Patienten, v.a. im höheren Lebensalter, abgeleitet werden. Einschränkend muss jedoch der eher niedrige Korrelationskoeffizient mit $r=0,269$ beachtet werden sowie insbesondere

relevante pharmakokinetische Einflussfaktoren wie Medikamenteninteraktionen oder CYP-Polymorphismen, die im Studiendesign nicht berücksichtigt wurden.

Für Olanzapin konnten wir in unserer Arbeit einen Trend eines Zusammenhangs zwischen dosiskorrigierter Serumkonzentration und pathologischen CRP-Werten nachweisen ($p = 0,063$). Es zeigte sich kein signifikanter Gruppenunterschied zwischen CRP-Werten oberhalb (1,39 mg/dl, SD=0,82) und unterhalb (1,98 mg/dl, SD=2,03) der Obergrenze des therapeutischen Referenzbereichs von Olanzapin mit 80 ng/ml (Hiemke et al., 2018).

Berechnungen nach Spearman's Rho ergaben allerdings einen signifikanten Zusammenhang der absoluten, nicht dosiskorrigierten Olanzapin-Konzentration und pathologischen CRP-Werten ($p = 0,025$) (siehe auch Kapitel 9.1 des Anhangs). Eine Erklärung für die Signifikanz bei fehlender Dosiskorrektur der Serumspiegel ist, dass die Olanzapin-Tagesdosis bei Männern mit 17,08 mg (SD=3,96) fast doppelt so hoch war wie bei Frauen (9,38 mg (SD=4,90)). Im Mann-Whitney-U-Test konnten wir diesbezüglich einen hochsignifikanten Gruppenunterschied ($p < 0,001$) zeigen. Passend dazu werden in der Literatur pharmakodynamische und -kinetische Modelle diskutiert. Es konnte beispielsweise gezeigt werden, dass eine 70-%tige D₂-Rezeptor-Sättigung durch Olanzapin bei Frauen bereits unter einer täglichen Olanzapin-Dosis von 10 mg erreicht wird, wohingegen Männer 20 mg pro Tag benötigen um die gleiche Sättigung zu erreichen (Eugene & Masiak, 2017). Pharmakokinetisch begründen ließe sich diese klinische Erfahrung mit zugrunde liegenden geschlechtsspezifischen CYP-Aktivitäten, wonach z.B. CYP1A2, für den Olanzapin-Metabolismus zuständig, bei Frauen im Vergleich zu Männern weniger aktiv diskutiert wird (Meibohm, Beierle, & Derendorf, 2002). CRP-Konzentrationen werden hingegen eher als geschlechtsunabhängig beschrieben (Ballou & Kushner, 1992; Marnell et al., 2005). Auch in unserer Olanzapin-Stichprobe ergab sich kein signifikanter Gruppenunterschied bezüglich des CRP-Wertes bei Männern und Frauen ($p = 0,773$), jedoch waren die mittleren CRP-Werte der Männer mit 2,62 mg/dl (SD=4,91) höher als die der Frauen mit 2,04 mg/dl (SD=1,36). Somit können die höheren Olanzapin-

Tagesdosen bei Männern mit gleichzeitig höheren mittleren CRP-Werten dazu führen, dass die Berechnungen der Serumkonzentrationen ohne Berücksichtigung der Dosis signifikant wurden.

Erstmals wurde in dieser Arbeit der Zusammenhang zwischen pathologischen CRP-Werten und der dosiskorrigierten Olanzapin-Konzentration untersucht. Ein Vergleich mit anderen Studien ist somit nicht möglich. Eine Ursache für das Nichterreichen des Signifikanzniveaus ist am ehesten die im Vergleich zu der Quetiapin-Stichprobe deutlich geringere Anzahl an Fällen. 24 CRP-TDM-Paare bildeten die Olanzapin-Stichprobe.

Wie den höheren Quetiapin-Konzentrationen dürften auch diesem Olanzapin-Ergebnis hauptsächlich die Cytokin-vermittelten Veränderungen der CYP- und Transporter-Aktivität unter inflammatorischen Bedingungen zu Grunde liegen. Olanzapin ist nicht nur chemisch mit Clozapin verwandt, sondern wird ebenfalls primär über CYP1A2 verstoffwechselt (Tolosa-Vilella et al., 2002; Urichuk et al., 2008). Wie für Clozapin gibt es auch für Olanzapin eine umfassende Evidenz für den Einfluss von Inflammation auf die Blutkonzentration. Allerdings spielen, anders als bei Clozapin, auch CYP2D6 (Callaghan et al., 1999) und UGT-Transporter (Erickson-Ridout et al., 2011) eine Rolle in der Pharmakokinetik von Olanzapin. Passend zu den in unserer Arbeit gefundenen höheren Olanzapin-Serumkonzentrationen bei höheren pathologischen CRP-Werten, also steigenden Entzündungswerten, fanden Congiu et al. (2002) Auffälligkeiten im UGT-bedingten Metabolismus. Sie untersuchten die mRNA-Konzentrationen verschiedener UGT-Isoformen, auch von UGT1A4 und 2B10, die Olanzapin metabolisieren (Erickson-Ridout et al., 2011), und verglichen diese von Patienten mit geringen Leber-Fibrose-Stadien bzw. geringen hepatischen Inflammations-Scores mit denen höherer Fibrose-Stadien bzw. höhergradig inflammatorischen Lebererkrankungen (Congiu, Mashford, Slavin, & Desmond, 2002). Bei allen untersuchten UGTs konnten sie einen Abwärtstrend der mRNA-Konzentration von niedrigen zu höheren Inflammationsstadien finden. Die mRNA-Konzentration der UGT1A4 zeigte sogar signifikant niedrigere Konzentrationen bei starken Leberentzündungen im Vergleich zu geringeren inflammatorischen Scores. Die Cytokin-vermittelt erniedrigten UGT-mRNA-

Konzentrationen führen zu geringerer Expression bzw. Enzym-Aktivität (Congiu et al., 2002). Hierdurch bedingt sein kann ein geringerer Olanzapin-Abbau, was wiederum höhere Olanzapin-Serumkonzentrationen zur Folge hätte. Allerdings konnten Congiu et al. (2002) kaum Veränderungen der mRNA-Konzentrationen bei niedrigeren Entzündungskonstellationen feststellen. Die in unserer Olanzapin-Gruppe mittlere pathologische CRP-Konzentration von 1,91 mg/dl (SD=1,92) spricht für Patienten mit eher weniger stark ausgeprägten inflammatorischen Prozessen, so dass dieser Mechanismus hier wahrscheinlich nicht zum Tragen kam, was eine weitere Ursache der fehlenden Signifikanz sein kann.

Multiple Studien konnten bereits, zumindest in vitro, Einflüsse von Entzündungsmechanismen auf den Metabolismus von CYP1A2 zeigen, wenngleich nicht der Metabolismus von Olanzapin per se untersucht wurde. Für die Cytokine TNF α , IL-1 und IL-6 wurde die Beeinflussung des CYP1A2-Metabolismus gut untersucht (Renton, 2001). Die mRNA-Codierung von CYP1A2 wird von IL-1 beispielsweise auf Transkriptionsebene vermindert (Barker et al., 1992). Das Cytokin Interferon führt im Mausmodell zur Herabregulation des CYP1A2-Enzyms (Stanley et al., 1991). Rekombinantes Interferon führte auch in humanen Hepatozyten zur Herabregulation der CYP-Isoformen 1A1 und 1A2 (Abdel-Razzak et al., 1994). Interessanterweise zeigten Interferone keine Auswirkungen auf die Expression bereits induzierter CYP1A2-Enzyme im Rattenmodell, womit bereits induzierte Enzyme also durch die Induktion geschützt sein können (Clark et al., 1995). Die in unserer Arbeit fehlende Signifikanz kann somit auch durch autoinduziertes CYP1A2 (wie oben beschrieben, Autoinduktion von Clozapin nach (Haack et al., 2003)) ausbleiben, das durch die Autoinduktion per se gegen eine Beeinflussung durch Cytokine geschützt ist. Auch oxidativer Stress reduziert die CYP1A2-Aktivität (Barker et al., 1994). Diese Arten der CYP1A2-Beeinträchtigung spielen wahrscheinlich auch für unser Ergebnis höherer Serumkonzentrationen bei höheren pathologischen CRP-Werten eine zentrale Rolle.

Verglichen mit seinem eng verwandten Vorläufer-Antipsychotikum Clozapin dürfte die CYP1A2-Bedeutung sich im Stoffwechsel entsprechen (Urichuk et al.,

2008). Dennoch gibt es vor allem bezüglich inflammatorischer Beeinflussung des Clozapin-Metabolismus deutlich mehr Literatur über die CYP-Isoform 1A2. Dies kann einerseits daran liegen, dass Nebenwirkungen unter Clozapin-Behandlung auf Grund der geringeren therapeutischen Breite mit 350 bis 600 ng/ml (Hiemke et al., 2018) im Vergleich zu der von Olanzapin mit 20 bis 80 ng/ml (Hiemke et al., 2018) eher auftreten und daher Untersuchungen diesbezüglich deshalb und auf Grund weiterer hochrelevanter Nebenwirkungen wie z.B. einer Agranulozytose (Wicinski & Weclawicz, 2018) häufiger sind.

Ein zentrales Thema in Studien, die über CYP1A2 berichten, stellt das Rauchverhalten der mit Olanzapin behandelten Patienten dar. Die polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe des Tabakrauchs binden an sogenannte Aryl-Hydrokarbon-Rezeptoren der CYP1A2-mRNA und beeinflussen somit auf Transkriptionsebene die CYP1A2-Aktivität (Callaghan et al., 1999; Molden & Spigset, 2009). Nikotin induziert die CYP1A2-Aktivität, was mittels verstärktem Metabolismus niedrigere Olanzapin-Serumkonzentrationen zur Folge hat (Hukkanen, Jacob, Peng, Dempsey, & Benowitz, 2011). Nikotin führt also zur Verminderung der Serumkonzentration von Olanzapin, sodass die entzündungsbedingte Erhöhung der Serumkonzentrationen über eine CYP1A2-Inhibition durch eine Nikotin-vermittelte CYP1A2-Induktion überlagert sein kann. Eine weitere Ursache der fehlenden Signifikanz unseres Ergebnisses kann somit die fehlende Berücksichtigung des Rauchstatus sein. Klinisch relevant ist der Nikotinkonsum bei unseren Stichproben v.a. deshalb, da gerade Patienten mit der Diagnose einer Schizophrenie sehr häufig und viel rauchen (Al Risi, Al Maqbali, Asiri, & Al Sinawi, 2018)

Auch die nicht erfasste Begleitmedikation kann einen wesentlichen Einfluss auf den Metabolismus von Olanzapin ausüben. Während Carbamazepin beispielsweise als CYP1A2-Induktor fungiert und zu einer Abnahme der Olanzapin-Konzentration führt (Licht et al., 2000), kommt es bei einer Behandlung mit dem Antibiotikum Ciprofloxacin zu einer CYP1A2-Inhibition mit potenziellem Anstieg von CYP1A2-Substraten wie Olanzapin (Letsas et al., 2006; Markowitz & DeVane, 1999; Peterson, Peterson, Wornell, Blanchard, & Gonzalez, 2004). Die in unserer Arbeit nicht berücksichtigte Begleitmedikation

kann somit zu einer fehlenden Signifikanz unseres Ergebnisses beigetragen haben. So können Begleit-Medikamente wie Carbamazepin, als Stimmungsstabilisator bei z.B. bipolar erkrankten Patienten eingesetzt, die gleichzeitig Olanzapin erhalten, durch CYP1A2-Induktion niedrigere Olanzapin-Spiegel bedingen, die wiederum ihrerseits die inflammationsbedingt höheren Serumkonzentrationen verschleiern können.

Bezüglich anderer, die Olanzapin-Serumkonzentration möglicherweise beeinflussenden Faktoren wie Alter ($p = 0,704$) und Geschlecht ($p = 0,319$) fanden wir keinen signifikanten Zusammenhang.

Castberg et al. (2017) hingegen konnten anhand einer Datenbank mit 43.079 TDM-Analyse-Werten einen signifikanten Einfluss des Alters auf die Olanzapin-Serumkonzentrationen finden. 80-jährige wiesen z.B. einen Anstieg der Olanzapin-Serumkonzentration um 28% auf, 90-jährige bereits um 106% (Castberg et al., 2017). Geschlechtsvermittelte Einflüsse betreffend, konnten sie bei allen hier untersuchten Antipsychotika, somit auch Olanzapin (neben Risperidon, Quetiapin und Clozapin), generell 20 bis 30% höhere dosiskorrigierte Serumkonzentrationen bei Frauen im Vergleich zu Männern beschreiben (Castberg et al., 2017). Weiss et al. (2005) fanden ebenfalls signifikant höhere Olanzapin-Serumkonzentrationen bei Frauen und älteren Menschen (9,40 % Anstieg pro Lebensdekade) (Weiss, Marksteiner, Kemmler, Saria, & Aichhorn, 2005).

Wir konnten weder für Quetiapin noch für Olanzapin einen Gruppenunterschied bezüglich der Serumkonzentration zwischen Männern und Frauen finden. Dies gilt ebenfalls für die Haloperidol- ($p = 0,374$) und Aripiprazol- ($p = 0,880$) Stichproben nach Mann-Whitney-U-Testung.

Für Risperidon und seinen aktiven Metaboliten 9-OH-Risperidin hingegen zeigte sich ein signifikanter Gruppenunterschied bezüglich der dosiskorrigierten Summenserumkonzentration (**$p = 0,016$**) sowie dosiskorrigierten Metabolitkonzentration (**$p = 0,011$**) zwischen Männern und Frauen. Die dosiskorrigierte Risperidon-Konzentration (Analyt) selbst hingegen zeigte keinen signifikanten Gruppenunterschied ($p = 0,184$). Bezüglich des signifikanten Unterschieds zwischen Frauen und Männern in der

dosiskorrigierten Risperidon-Summenserumkonzentration ist erwähnenswert, dass die mittlere dosiskorrigierte Serumkonzentration von Frauen mit 18,39 ng/ml/mg Tagesdosis (SD=2,71) fast doppelt so hoch wie die von den Männern mit 10,92 ng/ml/mg Tagesdosis (SD=1,69) lag. Auch die mittleren dosiskorrigierten Metabolit (9-OH-Risperidon)- sowie Analyt (Risperidon)-Serumkonzentrationen der Frauen waren höher im Vergleich zu den Blutspiegeln der Männer, wenngleich dieser Unterschied für den Analyten nicht signifikant war. Dieser Unterschied stimmt mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen überein. Als Beispiel sei nochmals die Studie von Castberg et al. (2017) erwähnt, die unter anderem bei Risperidon eine 20 bis 30% höhere dosiskorrigierte Serumkonzentration von Frauen im Vergleich zu der von Männern beschrieben (Castberg et al., 2017). Molden et al. (2016) beschrieben, ebenfalls passend zu unserem Ergebnis, signifikant höhere dosiskorrigierte Summenserumkonzentrationen von Risperidon bei Frauen im Vergleich zu Männern (Molden, Waade, Hoff, & Haslemo, 2016).

Betrachtet man mögliche, einem Geschlechtsunterschied der Risperidon-Serumkonzentrationshöhe zu Grunde liegende Mechanismen, divergiert die aktuelle Literatur stark bezüglich geschlechtsspezifischer Unterschiede in der CYP-Aktivität (M. L. Chen et al., 2000). Risperidon wird überwiegend über CYP2D6 und CYP3A4 verstoffwechselt und ist ein Substrat des P-gp-Transporters (Gunes et al., 2008). Tanaka et al. (1999) berichten in einem Review über Angaben bezüglich höherer und sich nicht unterscheidender CYP3A4-Aktivität bei Frauen im Vergleich zu Männern, wohingegen die CYP2D6-Aktivität sowie die Glucuronidierungsvorgänge bei Männern aktiver zu sein scheinen (Tanaka, 1999). Demnach wären unsere bei Frauen höheren Summenserumkonzentrationen sowie Metabolit-Konzentrationen auf einen CYP2D6-dominierten Risperidon-Metabolismus zurückzuführen. Konzentriert man sich auf die zwar signifikanten Gruppenunterschiede bezüglich der Summenserum- und 9-OH-Risperidon-Konzentration bei Frauen und Männern, eine jedoch fehlende Signifikanz bei der Risperidon-Konzentration, könnte dies daran liegen, dass der Abbau der Muttersubstanz Risperidon weniger oder nicht CYP2D6-vermittelt ist und hier andere CYP-Isoformen bzw. andere Proteine

oder Enzyme eine wichtigere Rolle spielen. Der 9-OH-Risperidon-Abbau bzw. Stoffwechsel hingegen, der dann vorwiegend CYP2D6-vermittelt ablaufen würde, unterliegt per se geschlechtsspezifischen Aktivitätsunterschieden, die den signifikanten Geschlechtsunterschied somit in der Summenserumkonzentration mitbedingen würden. Spina et al. (2001) zeigten dazu passend eine wohl höhere CYP2D6-Beteiligung am Stoffwechsel von 9-OH-Risperidon im Vergleich zur Muttersubstanz Risperidon anhand des CYP2D6-Inhibitors Paroxetin (Spina, Avenoso, Facciola, Scordo, et al., 2001). Die anhand dieses Ergebnisses diskutierte CYP2D6-bevorzugte 9-OH-Risperidon-Metabolisierung kann für weitere Risperidon-Studien bezüglich inflammatorisch bedingter Veränderungen der Aktivität von Interesse sein.

Im Gegensatz zur Quetiapin- und Olanzapin-Stichprobe konnten wir keinen signifikanten Zusammenhang von pathologischem CRP-Wert und dosiskorrigierter Serumkonzentration für unsere Haloperidol-, Risperidon- und Aripiprazol-Stichproben finden. Für Risperidon und Aripiprazol ergaben sich auch für die Gruppenunterschiede der CRP-Werte bei Patienten mit Serumkonzentrationen unter- bzw. oberhalb der therapeutischen Obergrenze keine Signifikanzen.

Die fehlende Signifikanz für die Risperidon-Gruppe kann an einem im Vergleich zur Inflammation größeren Einfluss anderer Faktoren liegen. Beispielsweise konnten wir einen signifikanten Einfluss des Alters (**$p = 0,041$**) auf die pathologischen CRP-Werte in dieser Stichprobe finden. Diesbezüglich ist anzumerken, dass das C-Reaktive Protein in der Literatur als ein eigentlich altersunabhängiger unspezifischer Entzündungsmarker gilt (Marnell et al., 2005). Ein mittleres Alter in unserer Risperidon-Stichprobe von 48,5 Jahren zeigt den durchaus höheren Anteil an älteren Patienten. Erklärbar können die höheren CRP-Werte somit durch die zunehmende Multimorbidität mit steigendem Alter sein, die wiederum höhere CRP-Werte mit sich bringt (Rizza et al., 2012).

In der Haloperidol-Stichprobe allerdings ergab sich im Vergleich zu den Risperidon- und Aripiprazol-Stichproben nach Mann-Whitney-U-Testung ein Gruppenunterschied der CRP-Werte bezüglich der dichotomisierten

dosiskorrigierten Serumkonzentrationen. Es zeigten sich überraschenderweise niedrigere durchschnittliche CRP-Werte bei Patienten mit Serumkonzentrationen oberhalb der therapeutischen Höchstgrenze von 10 ng/ml mit 1,03 mg/dl (SD=0,69) im Vergleich zu den mittleren CRP-Werten bei Serumkonzentrationen unterhalb der Obergrenze mit 2,65 mg/dl (SD=3,58) (**p = 0,050**). Unsere Grundannahme erhöhter dosiskorrigierter Serumkonzentrationen unter höheren pathologischen CRP-Werten basierte auf einer Reihe von beschriebenen Zusammenhängen einer verminderten Aktivität der Haloperidol-metabolisierenden CYP3A4-Isoform (Tateishi et al., 2000), P-gp-Transportern (Blokzijl et al., 2007) und UGTs (Congiu et al., 2002) unter inflammatorischen Bedingungen (Iber et al., 1999; Morgan et al., 2008; Renton, 2001). Unser Befund ist somit gegenläufig zu unserer Hypothese einer Inhibition des Metabolismus im Rahmen von Entzündung, die ja zu höheren Serumkonzentrationen bei höheren CRP-Werten führen sollte. Einschränkend muss festgestellt werden, dass die Haloperidol-Gruppengröße sehr klein ist: Während die CRP-Gruppe unterhalb der therapeutischen Obergrenze 23 Patienten umfasst, weisen lediglich 7 Patienten eine Haloperidol-Serumkonzentration von über 10 ng/ml auf. Ein weiterer Grund der niedrigeren Serumkonzentrationen kann sein, dass kränkere Patienten mit höheren CRP-Werten aus klinischer Sicht vorsorglich mit niedrigeren Dosierungen behandelt wurden. Eine Assoziation zwischen der Haloperidol-Dosis und dem CRP-Wert zeigte die Testung nach Spearman's Rho allerdings nicht, auch ein Gruppenunterschied bezüglich der Dosis bei gruppierten CRP-Werten (0,5 bis 5 mg/dl; 5 bis 10 mg/dl und über 10 mg/dl) zeigte keinen signifikanten Wert. Einen CRP-Wert über 10 mg/dl bzw. zwischen 5 und 10 mg/dl wies in der Haloperidol-Stichprobe nur jeweils ein Patient auf, sodass weitergehende Berechnungen nicht sinnvoll sind.

Erneut können auch hier die unsererseits nicht berücksichtigten Medikamenteninteraktionen eine potentiell wichtige Rolle der Beeinflussung von Serumkonzentrationen gespielt haben. Häufige Anwendung, gerade bei unserer Studienpopulation mit inflammatorischen Erkrankungen, haben Makrolidantibiotika wie Erythromycin oder Clarithromycin, die als CYP3A4-

Inhibitoren höhere Serumkonzentrationen auf Grund des verminderten Haloperidol-Metabolismus bedingen (Kanazu et al., 2012). Kanazu et al. (2012) untersuchten den Midazolam-Metabolismus in humanen und Ratten Leberzell-Kulturen. Sie konnten einen mit steigender Erythromycin-Dosis abnehmenden Midazolam-Metabolismus feststellen. In einer in vivo-Studie mit Dexamethason-behandelten Ratten führten Erythromycin und Clarithromycin zu einer signifikanten Abnahme der totalen Midazolam-Clearance. Sie nahmen eine irreversible CYP3A-Inhibition durch den Ligand-CYP-Komplex an der auch unseren Haloperidol-Metabolismus beeinträchtigt haben kann (Kanazu et al., 2012).

Ein weiterer Grund für den fehlenden Nachweis einer positiven Korrelation zwischen Inflammationsparametern und dosiskorrigierter Serumkonzentration von Haloperidol kann die häufige Verwendung dieses Medikaments bei der Behandlung eines deliranten Syndroms sein (Shen, Peng, Zhang, Meng, & Ji, 2018), so dass die sehr kleine Haloperidol-Stichprobe insgesamt auch noch sehr heterogen ist mit älteren deliranten Patienten einerseits und jüngeren Psychose-Patienten andererseits (im Mittel 55,63 Jahre (SD=17,92), 22 Jahre im Minimum, 85 Jahre im Maximum). Dies macht die Aufdeckung eines Einflusses von Entzündung auf die Serumkonzentration sehr schwierig. Signifikante Einflüsse von Alter ($p = 0,257$) und Geschlecht ($p = 0,124$) auf die Serumkonzentration in unserer Haloperidol-Stichprobe konnten wir nicht feststellen.

Zusammenfassend können wir in Bezug auf unseren postulierten Zusammenhang von pathologischem CRP-Wert und dosiskorrigierter Serumkonzentration für zwei unserer untersuchten fünf Antipsychotika einen solchen berichten. Für Quetiapin fanden wir einen signifikanten positiven Zusammenhang zwischen dosiskorrigierter Serumkonzentration und CRP-Wert, bei Olanzapin konnten wir einen trendmäßigen Zusammenhang nachweisen. Dieser Zusammenhang spricht für eine unter inflammatorischen Bedingungen vorwiegend Cytokin-vermittelte Herunterregulation des CYP-Systems bzw. der Transporter, die den Metabolismus dieser Antipsychotika mit bedingen. Durch den verminderten Metabolismus werden die Antipsychotika verzögert abgebaut,

was höhere Serumkonzentrationen zur Folge hat. Offensichtlich ist neben CYP1A2 vor allem CYP3A4 am stärksten beeinflusst. In den klinischen Alltag transferiert ist es damit also zumindest bei mit Quetiapin sowie Olanzapin behandelten Patienten sinnvoll, engmaschiger auf die Verträglichkeit von Quetiapin und Olanzapin unter inflammatorischen Bedingungen zu achten und gegebenenfalls die Dosis zu reduzieren.

4.1.2. Leukozyten-Anzahl und dosiskorrigierte Serumkonzentration, klinische Relevanz

Erstmals nach aktueller Literaturrecherche wurde in der vorliegenden Arbeit neben dem CRP-Wert als Entzündungsmarker die Leukozyten-Anzahl mit der dosiskorrigierten Serumkonzentration von Antipsychotika in Zusammenhang gebracht.

Anders als beim CRP-Wert konnten wir in der Quetiapin-Stichprobe keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Leukozyten-Anzahl und der dosiskorrigierten Serumkonzentration finden. Auch bei der Berechnung von Gruppenunterschieden der Leukozyten-Anzahl, abhängig von der therapeutischen Quetiapin-Obergrenze von 500 ng/ml, zeigte sich kein signifikantes Ergebnis.

Wie bei Quetiapin zeigte sich auch für unsere übrigen einbezogenen Antipsychotika Haloperidol, Risperidon, Olanzapin und Aripiprazol kein signifikanter Zusammenhang zwischen Leukozyten-Anzahl und dosiskorrigierter Serumkonzentration. Auch die Gruppenunterschiede der Leukozyten-Anzahl in Abhängigkeit von der jeweiligen Obergrenze des therapeutischen Referenzbereichs waren allesamt nicht signifikant.

Eine Analyse des Zusammenhangs zwischen den beiden einbezogenen Entzündungsparametern CRP-Werte und Leukozyten ergab weder für die Gesamtstichprobe ($p = 0,874$) noch in einer der fünf Substichproben ein signifikantes Ergebnis. Die beiden untersuchten Entzündungsparameter sind damit nicht miteinander assoziiert. Dies mag eine Erklärung darstellen, warum im Gegensatz zu einzelnen signifikanten bzw. trendmäßigen Assoziationen

zwischen dem Entzündungsparameter CRP-Wert und der Serumkonzentration sich eine solche für die Leukozyten-Anzahl nicht nachweisen ließ.

Bisherige Arbeiten zum Zusammenhang zwischen Serumkonzentration von Clozapin und Inflammation gehen von einem möglicherweise CRP-konzentrationsabhängigen Anstieg der Antipsychotikakonzentration aus (Hefner et al., 2016; Pfuhlmann et al., 2009). Je stärker die Entzündung, desto höher der CRP-Wert und desto höher wäre die hierdurch bedingte Cytokin-Ausschüttung. Letztere würde zu höheren Serumkonzentrationen in Folge des CYP- und Transporter-vermittelten reduzierten Antipsychotika-Metabolismus führen. Diese Konstellation nahmen wir auch für den Zusammenhang von Leukozyten-Zahl und Serumkonzentration an.

Anders als bei CRP, welches linear ansteigend eine Zunahme an Inflammation abbildet, ist bei der Leukozyten-Anzahl, nach den Referenzwerten unseres Zentrallabors, sowohl ein erhöhter Wert $> 10.000/\mu\text{l}$ als auch ein erniedrigter Wert von $< 5.000/\mu\text{l}$ als pathologisch zu werten. Sowohl die Leukopenie als auch die Leukozytose kann als laborchemisches Korrelat einer klinisch erscheinenden Inflammation auftreten (Riley & Rupert, 2015). Der fehlende lineare Charakter des Entzündungsparameters Leukozyten-Anzahl könnte eine weitere Ursache dafür sein, dass sich hier keine signifikanten Assoziationen zu den Serumkonzentrationen der Antipsychotika nachweisen ließen.

Eine dritte Ursache einer fehlenden signifikanten Assoziation könnten auch systemische bzw. lokale Entzündungsreaktionen darstellen, deren Ausmaß nicht an der Gesamtzahl der Leukozyten ablesbar wäre, die sich aber dennoch auf die Serumkonzentration auswirken. Grund hierfür können Verschiebungen zwischen einzelnen Fraktionen der weißen Blutkörperchen sein. Verschiebungen zwischen spezifischen Fraktionen sprechen für spezifische Arten von Abwehrmechanismen bzw. ursächlichen Pathogenen. Eine Verschiebung hin zu den Neutrophilen ($> 7.000/\mu\text{l}$ absolut) kann u.a. bakteriell oder medikamentös bedingt sein (Riley & Rupert, 2015), z.B. durch Kortikosteroide (Moriarty, Philippidou, & Creamer, 2013) oder Lithium (Boggs & Joyce, 1983). Ebenfalls gibt es Neutropenien ($< 2.000/\mu\text{l}$ absolut), die durch bestimmte bakterielle Infektionen, wie z.B. eine Rickettsien-Infektion, oder

wiederum medikationsbedingt verursacht sein können (Riley & Rupert, 2015). Letztere entstehen häufig durch Antipsychotika. Auch eine Links-Verschiebung der Leukozyten-Fractionen ist möglich. Davon spricht man, wenn vermehrt unreife Granulozyten das Knochenmark in die Peripherie verlassen (Riley & Rupert, 2015). Wenn es nur zu kleineren Verschiebungen zwischen den einzelnen Fraktionen kommt, müssen diese infekti- oder inflammationsbedingten Veränderungen nicht unbedingt oder erst mit deutlicher Latenz in einer Gesamterhöhung der Leukozyten resultieren. Zu nennen sind ergänzend virale Infektionen, die ebenfalls inflammatorische Reaktionen mit einer Cytokin-Ausschüttung zur Folge haben, häufig jedoch nicht anhand einer Leukozytose zu erkennen sind (Riley & Rupert, 2015). Offensichtlich kann der Querschnittsansatz der vorliegenden Arbeit diesen dynamischen Vorgängen einer Entzündungskaskade nicht ausreichend gerecht werden. In weiterführenden Untersuchungen sind daher intraindividuelle Vergleiche im Längsschnitt wichtig.

Betrachtet man die mittleren Leukozyten-Zahlen unserer Quetiapin-Stichprobe mit 7.570/ μ l (SD=2.560) bzw. der Haloperidol-Stichprobe mit 7.710/ μ l (SD=3.370), bei Risperidon mit 7.930/ μ l (SD=2.460), Olanzapin mit 7.790/ μ l (SD=2.640) oder Aripiprazol mit 7.890/ μ l (SD=3.000), passend zu unserer Gesamtstichprobe mit 7.690 Leukozyten/ μ l (SD=2.680), befinden sich alle Werte in der Mitte des Normbereiches von 5.000 bis 10.000/ μ l bzw. 11.000/ μ l in der angloamerikanischen Literatur (Riley & Rupert, 2015). Die mittleren CRP-Werte mit 1,77 mg/dl (SD=2,12) in der Gesamtstichprobe, bzw. 2,27 mg/dl (SD=3,21) bei Haloperidol, 1,74 mg/dl (SD=1,72) bei Risperidon, 1,70 mg/dl (SD=2,60) bei Aripiprazol, 1,91 mg/dl (SD=1,92) bei Olanzapin und 1,69 mg/dl (SD=1,91) bei Quetiapin sind, wie bereits erwähnt, eher geringfügig erhöht. Es ist somit von derart leichten inflammatorischen Prozessen auszugehen, dass diese sich nicht in einer simultan veränderten Leukozyten-Anzahl ausdrücken. Somit sind trotz normaler Leukozyten-Zahlen erhöhte Antipsychotikakonzentrationen bei entzündlichen Prozessen denkbar, wie sie in erhöhten CRP-Werten zum Ausdruck kommen. Differentialblutbild-Untersuchungen, wie sie für eine weitere Differenzierung notwendig wären,

lagen uns für unsere Arbeit nur in begrenztem Maße vor und könnten für weitere Studien hilfreich sein. Auch könnte man für zukünftige Arbeiten nur pathologische Leukozyten-Werte, analog unserer CRP-Wert-Auswahl, einbeziehen.

Die Leukozyten-Anzahl betreffend, zeigte sich ein hoch signifikanter Zusammenhang mit der Variable Geschlecht in der Gesamtstichprobe (**$p = 0,004$**). Frauen hatten demnach in unserer Arbeit mit einer mittleren Leukozyten-Anzahl von 7.340/ μl (SD=2,52) signifikant weniger Leukozyten als Männer mit 8.180/ μl im Mittel (SD=2,81). Geschlechtsunterschiede in der Leukozyten-Anzahl sind weitgehend bekannt (Chmielewski et al., 2016; Chmielewski & Strzelec, 2018). Eine Arbeit, die dieses Ergebnis ebenfalls stützt, ist die von Nilsson et al. (2014), in der die Leukozyten-Anzahl von 207 Männern und 220 Frauen, allesamt 75 Jahre alt, untersucht wurde. Die durchschnittliche Anzahl unterschied sich signifikant und lag bei Frauen (5.700/ μl) signifikant niedriger als bei Männern (6.300/ μl) (Nilsson, Hedberg, & Ohrvik, 2014). Auch Nah et al. (2018) berichten von signifikant höheren Leukozyten-Anzahlen bei Männern im Vergleich zu Frauen (Nah et al., 2018). Somit könnten nicht nur feine Leukozyten-Verschiebungen, sondern auch geschlechtsbedingte Unterschiede den Einfluss inflammatorischer Prozesse maskiert haben. Ein ähnlich interagierender Faktor, vor allem in den relativ kleinen Substichproben, könnten in der Literatur häufiger beschriebene ethnisch bedingte Unterschiede sein. Goswami et al. (2018) beschrieben eine höchst signifikant geringere Gesamt-Leukozyten-Anzahl bzw. auch Neutrophilen-Anzahl bei Studenten aus Afrika im Vergleich zu einer Kontrollgruppe aus Indien (Goswami, Kakkar, & John, 2018).

Berechnungen nach Spearman's Rho ergaben einen negativen Zusammenhang zwischen Alter und Leukozyten-Anzahl in unserer Risperidon-Stichprobe (**$p = 0,013$**). Ältere Menschen wiesen bei negativem Korrelationskoeffizienten eine niedrigere Anzahl an Leukozyten auf. Mit einem durchschnittlichen Alter von 48,46 Jahren (SD=15,20) waren die Patienten unserer Risperidon-Gruppe mittleren Alters, wobei der jüngste Patient 21 Jahre, der älteste mit Risperidon-Medikation 85 Jahre alt war. Dies entspricht den

allgemein bekannten Angaben in der Literatur. Vom Neugeborenen mit als normwertig geltenden, bis zu 35.000 Leukozyten/ μl , über das Kindesalter, das Adoleszentenalter bis zum Erwachsenenalter sinken die Leukozyten-Normwerte ab (Chmielewski et al., 2016). Nach Nah et al. (2018) fällt dabei die absolute Lymphozyten-Anzahl ab, die absolute Neutrophilen-Anzahl steigt im Laufe der Lebensjahre an (Nah et al., 2018). Alter kann damit auch ein konfundierender Faktor sein und mögliche Zusammenhänge maskieren.

Zusammenfassend konnten wir in unserer Arbeit keinen Einfluss der Leukozyten-Anzahl auf die dosiskorrigierten Serumkonzentrationen der fünf untersuchten Antipsychotika Haloperidol, Risperidon, Olanzapin, Quetiapin und Aripiprazol zeigen. Unsere postulierte Haupthypothese eines signifikanten Zusammenhanges dieser Variablen konnten wir nicht bestätigen. Basiert hatte unsere Annahme auf den CYP-bzw. Transporter-assoziierten metabolischen Veränderungen, die Cytokin-vermittelt bei einem inflammatorischen Geschehen entstehen (Iber et al., 1999; Morgan et al., 2008; Renton, 2000, 2001). Neben einem fehlenden linearen Zusammenhang zwischen Ausmaß an Inflammation und Anzahl der Leukozyten müssen auch entzündungsbedingte Verschiebungen innerhalb der Leukozyten-Fractionen als Ursache für eine in dieser Arbeit ausbleibende Assoziation zwischen Leukozyten-Anzahl und dosiskorrigierter Serumkonzentration diskutiert werden. Mit einbezogen werden müssen aber auch andere Ursachen, die die Leukozyten-Anzahl beeinflussen, wie Alter, Geschlecht oder Ethnie, die somit einen Zusammenhang mit erhöhten Serumkonzentrationen maskieren könnten. Diesbezüglich muss auch die Medikation einschließlich der untersuchten Antipsychotika selbst bedacht werden, die als unerwünschte Arzneimittelwirkung Neutropenien bzw. Leukopenien zur Folge haben können (Boggs & Joyce, 1983; Moriarty et al., 2013).

4.2. Limitationen

Die untersuchte Gesamtstichprobe von 296 bzw. 295 Fällen mit vorliegenden Daten zu Entzündungsparametern und Antipsychotika-Serumkonzentration ist die größte bisher untersuchte. Nach Aufteilung der Fälle auf die fünf einzelnen Antipsychotika ergaben sich mit 30 Fällen für Haloperidol, 45 bzw. 44 für Risperidon, 24 bzw. 23 für Olanzapin und 30 für Aripiprazol allerdings doch eher kleine Substichproben für diese Antipsychotika. Die Stichprobe für Quetiapin mit 166 bzw. 165 Fällen hat im Vergleich zu den übrigen Stichproben mehr Aussagekraft.

Grund für die eher geringe Anzahl an Fällen war am ehesten die unsererseits festgelegte notwendige Übereinstimmung des Tages der Blutentnahme zur Ermittlung von CRP und Leukozyten-Anzahl mit dem Tag der TDM-Bestimmung. Die anfangs im jeweils mittleren dreistelligen Bereich liegenden Stichproben verringerten sich aufgrund dieses Einschlusskriteriums deutlich. In zukünftigen Studien könnten TDM-Entnahmedatum und CRP-bzw. Leukozyten-Bestimmungsdatum mit einem Tag Abweichung eingeschlossen werden. Zumindest erbrachte die Studie von Hefner et al. (2016) trotz dieser Abweichung signifikante Ergebnisse für zwei der drei untersuchten Substanzen (Hefner et al., 2016).

Ein weiterer Grund für die niedrigeren Fallzahlen in den Stichproben Haloperidol, Risperidon, Olanzapin und Aripiprazol im Vergleich zu Quetiapin ist der weit häufigere Einsatz von Quetiapin, welches das von den genannten Substanzen klinisch breiteste Zulassungsspektrum aufweist und insbesondere auch bei affektiven Erkrankungen häufig verwendet wird. Wir haben dem Umstand kleiner Fallzahlen Rechnung getragen, indem wir non-parametrische Tests (Spearman's Rho sowie Mann-Whitney-U) verwendet haben, um Verzerrungen durch Ausreißer zu minimieren.

Andere Limitationen dieser Arbeit sind, dass andere Faktoren, die die Serumkonzentrationen neben einer systemischen Inflammation ebenfalls beeinflussen können, nicht berücksichtigt wurden. Bis auf Alter und Geschlecht konnte keiner dieser Faktoren für unsere Untersuchungen berücksichtigt

werden. In der Literatur findet man allerdings auch Einflüsse auf die Serumkonzentration von Antipsychotika durch den Rauchstatus, somatische Begleiterkrankungen, v.a. kardiale oder renale Erkrankungen oder auch medikamenteninteraktionsbedingte Veränderungen sowie pharmakogenetische Variation mit in der Folge verändertem Metabolismus auf CYP-Ebene.

Nur bei Risperidon lagen auch regelmäßig Daten zum Metaboliten 9-OH-Risperidon vor, da bei den anderen untersuchten Antipsychotika keine klinisch relevanten aktiven Metaboliten vorkommen und entsprechend nicht analysiert werden. Insofern konnten für sämtliche anderen Substanzen keine weitergehenden pharmakokinetischen Analysen in Abhängigkeit von Inflammation vorgenommen werden, wie zum Beispiel die Ratio Metabolit zu Muttersubstanz, die in der Studie von Hefner et al. (2016) interessante Ergebnisse ergab (Hefner et al., 2016).

Pathologischer CRP-Wert und Leukozyten-Anzahl sind unspezifische Entzündungsmarker. Gerade auf Grund der in der Literatur wiederholt beschriebenen spezifischen Cytokin-Interaktionen mit bestimmten CYP-Enzymen bzw. Transportern (Kurokohchi et al., 1992) sollten für weitere Studien spezifischere Entzündungsmarker wie Interleukin-1, Interleukin-2 oder TNF α herangezogen werden, um den Zusammenhang zwischen Inflammation und Pharmakokinetik besser aufzuschlüsseln.

Zur Beantwortung der Fragestellung könnte es auch hilfreich sein, nicht nur pathologische CRP-Werte, sondern auch nicht pathologische CRP-Werte einzuschließen und intraindividuell auszuwerten, so dass, wie bei Hefner et al. (2016), ein prozentualer Anstieg der Serumkonzentration in Abhängigkeit vom Anstieg der CRP-Werte berechnet werden könnte (Hefner et al., 2016).

Ein weiterer limitierender Faktor ist offensichtlich das retrospektive und naturalistische Studiendesign. Wir haben mit den statistischen Tests Zusammenhänge zwischen den Variablen CRP-Wert bzw. Leukozyten-Anzahl einerseits und dosiskorrigierte Serumkonzentration andererseits berechnet, eine Aussage über die Richtung der Kausalität ist durch solche Korrelationsanalysen jedoch nicht möglich. Der retrospektive Studienansatz ist

daher explorativ und dient eher einer Hypothesenfindung als einer Hypothesenprüfung.

Aus diesem Grund wurde auf eine Korrektur nach Bonferroni verzichtet. Berücksichtigt man die Anzahl unserer statistischen Tests zur Überprüfung der Fragestellung eines Zusammenhangs zwischen Inflammationsparameter und Serumkonzentration mit vier Tests pro Antipsychotikum, jeweils zwei nach Spearman's Rho und zwei nach Mann-Whitney-U, resultieren 20 Tests insgesamt. Dividiert man unser Signifikanzniveau von $p = 0,05$ im Sinne einer Bonferroni-Korrektur durch die Anzahl von 20 Tests läge das Signifikanzniveau bei 0,0025. Selbst danach bliebe allerdings die Signifikanz in der Korrelation aus pathologischem CRP-Wert und dosiskorrigierter Quetiapin-Serumkonzentration erhalten ($p < 0,001$), was die Robustheit und damit auch die klinische Signifikanz dieser Assoziation widerspiegelt.

Die vorliegende Arbeit kann somit trotz aller Einschränkungen und Schwächen einen signifikanten Zusammenhang zwischen Inflammation und Pharmakokinetik von Quetiapin (trotz Einschluss der retardierten und unretardierten Form) nachweisen, verdeutlicht aber auch die Notwendigkeit weiterer und prospektiver Untersuchungen an größeren Stichproben, um konfundierende Einflussfaktoren zu kontrollieren und kleinere Effekte von Inflammation auf die Pharmakokinetik von Psychopharmaka nachweisbar machen zu können.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden retrospektiven, naturalistischen Arbeit wurde der Zusammenhang zwischen den pathologischen Entzündungsparametern C-Reaktives Protein sowie Leukozyten-Anzahl einerseits und dosiskorrigierter Serumkonzentration der Antipsychotika Haloperidol, Risperidon, Olanzapin, Quetiapin und Aripiprazol andererseits untersucht. Hierfür wurden die zeitgleich mittels Therapeutischem Drug Monitoring bestimmten Serumkonzentrationen sowie pathologische CRP (295 Fälle)- und Leukozyten (292 Fälle)-Werte aus Routine-Blutentnahmen stationärer, teilstationärer und ambulanter Patienten im Zeitraum von 2008 bis 2015 der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie am Universitätsklinikum Würzburg ausgewertet.

Bisherige Ergebnisse der Untersuchungen einzelner inflammationsbedingter CYP- bzw. auch Transporter-Veränderungen auf der Transkriptions-, der Genexpressions- sowie der Enzymaktivitätsebene liefern Hinweise, dass sich unter systemisch-entzündlichen Bedingungen auch der größtenteils CYP- bzw. Transporter-vermittelte Metabolismus von Haloperidol, Risperidon, Olanzapin, Quetiapin und Aripiprazol verändert. Klinisch relevant können unter inflammatorischen Bedingungen als Folge eines Anstiegs der Serumkonzentrationen über den therapeutischen Referenzbereich verstärkte bzw. sogar mögliche toxische Nebenwirkungen von Medikamenten resultieren. Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war es daher, den Einfluss von Entzündung, gemessen durch CRP-Wert und Leukozyten, auf die dosiskorrigierten Antipsychotika-Serumkonzentrationen zu untersuchen.

In der Quetiapin-Stichprobe konnte ein signifikanter Zusammenhang von pathologischen CRP-Werten und der dosiskorrigierten Serumkonzentration berechnet werden. In der Olanzapin-Stichprobe ergab sich ein trendmäßiger Zusammenhang von pathologischen CRP-Werten und der dosiskorrigierten Serumkonzentration. Dosiskorrigierte Serumkonzentrationen über der therapeutischen Obergrenze waren in der Quetiapin-Stichprobe mit pathologischen CRP-Werten assoziiert.

In keiner Stichprobe konnte ein signifikanter Zusammenhang von Leukozyten-Anzahl und dosiskorrigierter Serumkonzentration aufgezeigt werden.

Wir konnten damit erstmals einen signifikanten Zusammenhang von Entzündung und Serumkonzentration für Quetiapin (und partiell auch Olanzapin) zeigen. Klinische Konsequenz sollte - vor allem bei älteren Patienten - eine Quetiapin (und auch Olanzapin)-Dosisanpassung unter inflammatorischen Bedingungen sein, um das Risiko verstärkter bzw. sogar toxischer Nebenwirkungen durch einen Anstieg der Serumkonzentration zu minimieren.

Weitere Studien mit einer größeren Fallzahl für die anderen hier untersuchten und nicht signifikant assoziiert gefundenen Antipsychotika sind erforderlich, um das Risiko erhöhter Serumkonzentrationen unter inflammatorischen Bedingungen für diese ausschließen zu können. Darüber hinaus sind weitere Untersuchungen mit Berücksichtigung anderer auf CYP-Ebene interagierender Faktoren wie Komedikation, körperlichen Begleiterkrankungen, Raucherstatus oder Polymorphismen sinnvoll, um Risikogruppen noch genauer definieren zu können.

6. Literaturverzeichnis

- Abdel-Razzak, Z., Corcos, L., Fautrel, A., Champion, J. P., & Guillouzo, A. (1994). Transforming growth factor-beta 1 down-regulates basal and polycyclic aromatic hydrocarbon-induced cytochromes P-450 1A1 and 1A2 in adult human hepatocytes in primary culture. *Mol Pharmacol*, *46*(6), 1100-1110.
- Abou Farha, K., van Vliet, A., Knegtering, H., & Bruggeman, R. (2012). The Value of Desmethylclozapine and Serum CRP in Clozapine Toxicity: A Case Report. *Case Rep Psychiatry*, *2012*, 592784. doi:10.1155/2012/592784
- Abramson, N., & Melton, B. (2000). Leukocytosis: basics of clinical assessment. *Am Fam Physician*, *62*(9), 2053-2060.
- Aitken, A. E., Richardson, T. A., & Morgan, E. T. (2006). Regulation of drug-metabolizing enzymes and transporters in inflammation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, *46*, 123-149. doi:10.1146/annurev.pharmtox.46.120604.141059
- Al Risi, K., Al Maqbali, M., Asiri, W. A., & Al Sinawi, H. (2018). Rate of Tobacco Smoking Among Psychiatric Outpatients Attending a Tertiary Care Hospital in Oman: A Cross-sectional Study. *Oman Med J*, *33*(3), 224-228. doi:10.5001/omj.2018.41
- Andreassen, T. N., Falch, B. M. H., & Spigset, O. (2015). A UPLC-MS/MS method for the analysis of olanzapine in serum-with particular emphasis on drug stability testing. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, *1006*, 112-120. doi:10.1016/j.jchromb.2015.10.029
- Aravagiri, M., Teper, Y., & Marder, S. R. (1999). Pharmacokinetics and tissue distribution of olanzapine in rats. *Biopharm Drug Dispos*, *20*(8), 369-377.
- Asberg, M., Cronholm, B., Sjoqvist, F., & Tuck, D. (1971). Relationship between plasma level and therapeutic effect of nortriptyline. *Br Med J*, *3*(5770), 331-334.
- Asmal, L., Flegar, S. J., Wang, J., Rummel-Kluge, C., Komossa, K., & Leucht, S. (2013). Quetiapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*(11), Cd006625. doi:10.1002/14651858.CD006625.pub3
- Ayrton, A., & Morgan, P. (2001). Role of transport proteins in drug absorption, distribution and excretion. *Xenobiotica*, *31*(8-9), 469-497. doi:10.1080/00498250110060969
- Bachmann, C. J., Rieger-Gies, A., Heinzl-Gutenbrunner, M., Hiemke, C., Remschmidt, H., & Theisen, F. M. (2008). Large variability of aripiprazole and dehydroaripiprazole serum concentrations in adolescent patients with schizophrenia. *Ther Drug Monit*, *30*(4), 462-466. doi:10.1097/FTD.0b013e318178e18d
- Bakken, G. V., Rudberg, I., Christensen, H., Molden, E., Refsum, H., & Hermann, M. (2009). Metabolism of quetiapine by CYP3A4 and CYP3A5 in presence or absence of cytochrome B5. *Drug Metab Dispos*, *37*(2), 254-258. doi:10.1124/dmd.108.023291
- Ballou, S. P., & Kushner, I. (1992). C-reactive protein and the acute phase response. *Adv Intern Med*, *37*, 313-336.
- Barker, C. W., Fagan, J. B., & Pasco, D. S. (1992). Interleukin-1 beta suppresses the induction of P4501A1 and P4501A2 mRNAs in isolated hepatocytes. *J Biol Chem*, *267*(12), 8050-8055.
- Barker, C. W., Fagan, J. B., & Pasco, D. S. (1994). Down-regulation of P4501A1 and P4501A2 mRNA expression in isolated hepatocytes by oxidative stress. *J Biol Chem*, *269*(6), 3985-3990.
- Becquemont, L., Chazouilleres, O., Serfaty, L., Poirier, J. M., Broly, F., Jaillon, P., . . . Funck-Brentano, C. (2002). Effect of interferon alpha-ribavirin bitherapy on cytochrome P450 1A2 and 2D6 and N-acetyltransferase-2 activities in patients with chronic active hepatitis C. *Clin Pharmacol Ther*, *71*(6), 488-495. doi:10.1067/mcp.2002.124468

- Berecz, R., Dorado, P., De La Rubia, A., Caceres, M. C., Degrell, I., & A, L. L. (2004). The role of cytochrome P450 enzymes in the metabolism of risperidone and its clinical relevance for drug interactions. *Curr Drug Targets*, 5(6), 573-579.
- Berg, T., Hegelund-Myrback, T., Ockinger, J., Zhou, X. H., Brannstrom, M., Hagemann-Jensen, M., . . . Gustavsson, L. (2018). Expression of MATE1, P-gp, OCTN1 and OCTN2, in epithelial and immune cells in the lung of COPD and healthy individuals. *Respir Res*, 19(1), 68. doi:10.1186/s12931-018-0760-9
- Bergemann, N., Frick, A., Parzer, P., & Kopitz, J. (2004). Olanzapine plasma concentration, average daily dose, and interaction with co-medication in schizophrenic patients. *Pharmacopsychiatry*, 37(2), 63-68. doi:10.1055/s-2004-815527
- Best-Shaw, L., Gudbrandsen, M., Nagar, J., Rose, D., David, A. S., & Patel, M. X. (2014). Psychiatrists' perspectives on antipsychotic dose and the role of plasma concentration therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit*, 36(4), 486-493. doi:10.1097/ftd.0000000000000041
- Bishara, D., Olofinjana, O., Sparshatt, A., Kapur, S., Taylor, D., & Patel, M. X. (2013). Olanzapine: a systematic review and meta-regression of the relationships between dose, plasma concentration, receptor occupancy, and response. *J Clin Psychopharmacol*, 33(3), 329-335. doi:10.1097/JCP.0b013e31828b28d5
- Bjorndal, N., Bjerre, M., Gerlach, J., Kristjansen, P., Magelund, G., Oestrich, I. H., & Waehrens, J. (1980). High dosage haloperidol therapy in chronic schizophrenic patients: a double-blind study of clinical response, side effects, serum haloperidol, and serum prolactin. *Psychopharmacology (Berl)*, 67(1), 17-23.
- Blokzijl, H., Vander Borght, S., Bok, L. I., Libbrecht, L., Geuken, M., van den Heuvel, F. A., . . . Faber, K. N. (2007). Decreased P-glycoprotein (P-gp/MDR1) expression in inflamed human intestinal epithelium is independent of PXR protein levels. *Inflamm Bowel Dis*, 13(6), 710-720. doi:10.1002/ibd.20088
- Boggs, D. R., & Joyce, R. A. (1983). The hematopoietic effects of lithium. *Semin Hematol*, 20(2), 129-138.
- Bors, L., Toth, K., Toth, E. Z., Bajza, A., Csorba, A., Szigeti, K., . . . Erdo, F. (2018). Age-dependent changes at the blood-brain barrier. A Comparative structural and functional study in young adult and middle aged rats. *Brain Res Bull*, 139, 269-277. doi:10.1016/j.brainresbull.2018.03.001
- Bowles, T. M., & Levin, G. M. (2003). Aripiprazole: a new atypical antipsychotic drug. *Ann Pharmacother*, 37(5), 687-694. doi:10.1345/aph.1C297
- Brinkers, M., Petz, T., Voigt, A., Steinig, B., & Hoffmeyer, D. (2007). [Atypical neuroleptics in the treatment of atypical facial neuralgia. Two case reports]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 42(9), 606-610. doi:10.1055/s-2007-990208
- Brockmoller, J., Kirchheiner, J., Schmider, J., Walter, S., Sachse, C., Muller-Oerlinghausen, B., & Roots, I. (2002). The impact of the CYP2D6 polymorphism on haloperidol pharmacokinetics and on the outcome of haloperidol treatment. *Clin Pharmacol Ther*, 72(4), 438-452. doi:10.1067/mcp.2002.127494
- Brodie, M. J., McIntosh, M. E., & Hallworth, M. (1985). Therapeutic drug monitoring--the need for audit? *Scott Med J*, 30(2), 75-82. doi:10.1177/003693308503000202
- Bruhn, O., & Cascorbi, I. (2014). Polymorphisms of the drug transporters ABCB1, ABCG2, ABCC2 and ABCC3 and their impact on drug bioavailability and clinical relevance. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 10(10), 1337-1354. doi:10.1517/17425255.2014.952630
- Caccia, S. (2000). Biotransformation of post-clozapine antipsychotics: pharmacological implications. *Clin Pharmacokinet*, 38(5), 393-414. doi:10.2165/00003088-200038050-00002

- Caccia, S. (2002). New antipsychotic agents for schizophrenia: pharmacokinetics and metabolism update. *Curr Opin Investig Drugs*, 3(7), 1073-1080.
- Callaghan, J. T., Bergstrom, R. F., Ptak, L. R., & Beasley, C. M. (1999). Olanzapine. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile. *Clin Pharmacokinet*, 37(3), 177-193. doi:10.2165/00003088-199937030-00001
- Canitano, R., & Scandurra, V. (2011). Psychopharmacology in autism: an update. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 35(1), 18-28. doi:10.1016/j.pnpbp.2010.10.015
- Carel, R. S., & Eviatar, J. (1985). Factors affecting leukocyte count in healthy adults. *Prev Med*, 14(5), 607-619.
- Casey, A. B., & Canal, C. E. (2017). Classics in Chemical Neuroscience: Aripiprazole. *ACS Chem Neurosci*, 8(6), 1135-1146. doi:10.1021/acschemneuro.7b00087
- Casey, D. E. (1991). Neuroleptic drug-induced extrapyramidal syndromes and tardive dyskinesia. *Schizophr Res*, 4(2), 109-120.
- Castberg, I., Westin, A. A., Skogvoll, E., & Spigset, O. (2017). Effects of age and gender on the serum levels of clozapine, olanzapine, risperidone, and quetiapine. *Acta Psychiatr Scand*, 136(5), 455-464. doi:10.1111/acps.12794
- Causon, R. (1997). Validation of chromatographic methods in biomedical analysis. Viewpoint and discussion. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*, 689(1), 175-180.
- Chang, K. C., Bell, T. D., Lauer, B. A., & Chai, H. (1978). Altered theophylline pharmacokinetics during acute respiratory viral illness. *Lancet*, 1(8074), 1132-1133.
- Chaves, L., & Shirakawa, I. (2008). Nicotine use in patients with schizophrenia evaluated by the Fagerstrom Tolerance Questionnaire: a descriptive analysis from a Brazilian sample. *Rev Bras Psiquiatr*, 30(4), 350-352.
- Chen, M. L., Lee, S. C., Ng, M. J., Schuirmann, D. J., Lesko, L. J., & Williams, R. L. (2000). Pharmacokinetic analysis of bioequivalence trials: implications for sex-related issues in clinical pharmacology and biopharmaceutics. *Clin Pharmacol Ther*, 68(5), 510-521. doi:10.1067/mcp.2000.111184
- Chen, Y. L., Florentin, I., Batt, A. M., Ferrari, L., Giroud, J. P., & Chauvelot-Moachon, L. (1992). Effects of interleukin-6 on cytochrome P450-dependent mixed-function oxidases in the rat. *Biochem Pharmacol*, 44(1), 137-148.
- Chen, Y. L., Le Vraux, V., Leneveu, A., Dreyfus, F., Stheneur, A., Florentin, I., . . . Chauvelot-Moachon, L. (1994). Acute-phase response, interleukin-6, and alteration of cyclosporine pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther*, 55(6), 649-660.
- Chiesa, A., Chierzi, F., De Ronchi, D., & Serretti, A. (2012). Quetiapine for bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol*, 27(2), 76-90. doi:10.1097/YIC.0b013e32834e4c56
- Chindavijak, B., Belpaire, F. M., & Bogaert, M. G. (1987). In-vitro biotransformation of antipyrine, lignocaine and propranolol in the liver of rats with turpentine-induced inflammation. *J Pharm Pharmacol*, 39(11), 883-886.
- Chiu, C. C., Lane, H. Y., Huang, M. C., Liu, H. C., Jann, M. W., Hon, Y. Y., . . . Lu, M. L. (2004). Dose-dependent alternations in the pharmacokinetics of olanzapine during coadministration of fluvoxamine in patients with schizophrenia. *J Clin Pharmacol*, 44(12), 1385-1390. doi:10.1177/0091270004270291
- Chmielewski, P. P., Boryslawski, K., Chmielowiec, K., Chmielowiec, J., & Strzelec, B. (2016). The association between total leukocyte count and longevity: Evidence from longitudinal and cross-sectional data. *Ann Anat*, 204, 1-10. doi:10.1016/j.aanat.2015.09.002
- Chmielewski, P. P., & Strzelec, B. (2018). Elevated leukocyte count as a harbinger of systemic inflammation, disease progression, and poor prognosis: a review. *Folia Morphol (Warsz)*, 77(2), 171-178. doi:10.5603/FM.a2017.0101

- Choong, E., Rudaz, S., Kottelat, A., Guillarme, D., Veuthey, J. L., & Eap, C. B. (2009). Therapeutic drug monitoring of seven psychotropic drugs and four metabolites in human plasma by HPLC-MS. *J Pharm Biomed Anal*, *50*(5), 1000-1008. doi:10.1016/j.jpba.2009.07.007
- Citrome, L., Macher, J. P., Salazar, D. E., Mallikaarjun, S., & Boulton, D. W. (2007). Pharmacokinetics of aripiprazole and concomitant carbamazepine. *J Clin Psychopharmacol*, *27*(3), 279-283. doi:10.1097/jcp.0b013e318056f309
- Citrome, L., Stauffer, V. L., Chen, L., Kinon, B. J., Kurtz, D. L., Jacobson, J. G., & Bergstrom, R. F. (2009). Olanzapine plasma concentrations after treatment with 10, 20, and 40 mg/d in patients with schizophrenia: an analysis of correlations with efficacy, weight gain, and prolactin concentration. *J Clin Psychopharmacol*, *29*(3), 278-283. doi:10.1097/JCP.0b013e3181a289cb
- Clark, M. A., Bing, B. A., Gottschall, P. E., & Williams, J. F. (1995). Differential effect of cytokines on the phenobarbital or 3-methylcholanthrene induction of P450 mediated monooxygenase activity in cultured rat hepatocytes. *Biochem Pharmacol*, *49*(1), 97-104.
- Clyne, B., & Olshaker, J. S. (1999). The C-reactive protein. *J Emerg Med*, *17*(6), 1019-1025.
- Cohen, M. C., & Cohen, S. (1996). Cytokine function: a study in biologic diversity. *Am J Clin Pathol*, *105*(5), 589-598.
- Combs, D. R., & Advokat, C. (2000). Antipsychotic medication and smoking prevalence in acutely hospitalized patients with chronic schizophrenia. *Schizophr Res*, *46*(2-3), 129-137.
- Congiu, M., Mashford, M. L., Slavin, J. L., & Desmond, P. V. (2002). UDP glucuronosyltransferase mRNA levels in human liver disease. *Drug Metab Dispos*, *30*(2), 129-134.
- Cornelis, C., Van Gastel, A., Dumont, G., Coppens, V., Sabbe, B., Morrens, M., & Van Den Eede, F. (2017). A case of dose escalation of quetiapine in persistent insomnia disorder. *Acta Clin Belg*, *72*(5), 346-348. doi:10.1080/17843286.2016.1252546
- Coryell, W., Miller, D. D., & Perry, P. J. (1998). Haloperidol plasma levels and dose optimization. *Am J Psychiatry*, *155*(1), 48-53. doi:10.1176/ajp.155.1.48
- Czerwensky, F., Leucht, S., & Steimer, W. (2015). CYP1A2*1D and *1F polymorphisms have a significant impact on olanzapine serum concentrations. *Ther Drug Monit*, *37*(2), 152-160. doi:10.1097/ftd.0000000000000119
- Darby, J. K., Pasta, D. J., Wilson, M. G., & Herbert, J. (2008). Long-term therapeutic drug monitoring of risperidone and olanzapine identifies altered steady-state pharmacokinetics: a clinical, two-group, naturalistic study. *Clin Drug Investig*, *28*(9), 553-564.
- Darling, P., & Huthwaite, M. A. (2011). Infection-associated clozapine toxicity. *Clin Schizophr Relat Psychoses*, *5*(3), 159-160. doi:10.3371/csrp.5.3.7
- de Leon, J., & Diaz, F. J. (2003). Serious respiratory infections can increase clozapine levels and contribute to side effects: a case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *27*(6), 1059-1063. doi:10.1016/s0278-5846(03)00148-9
- Deodhar, S. D. (1989). C-reactive protein: the best laboratory indicator available for monitoring disease activity. *Cleve Clin J Med*, *56*(2), 126-130.
- DeVane, C. L., & Nemeroff, C. B. (2001). Clinical pharmacokinetics of quetiapine: an atypical antipsychotic. *Clin Pharmacokinet*, *40*(7), 509-522. doi:10.2165/00003088-200140070-00003
- Dieset, I., Andreassen, O. A., & Haukvik, U. K. (2016). Somatic Comorbidity in Schizophrenia: Some Possible Biological Mechanisms Across the Life Span. *Schizophr Bull*, *42*(6), 1316-1319. doi:10.1093/schbul/sbw028

- Dong, A. N., Tan, B. H., Pan, Y., & Ong, C. E. (2018). Cytochrome P450 genotype-guided drug therapies: An update on current states. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. doi:10.1111/1440-1681.12978
- Du Clos, T. W. (2000). Function of C-reactive protein. *Ann Med*, 32(4), 274-278.
- Duhme, D. W., Greenblatt, D. J., & Koch-Weser, J. (1974). Reduction of digoxin toxicity associated with measurement of serum levels. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *Ann Intern Med*, 80(4), 516-519.
- Dvorchik, B. H., & Vesell, E. S. (1976). Pharmacokinetic interpretation of data gathered during therapeutic drug monitoring. *Clin Chem*, 22(6), 868-878.
- Eap, C. B., & Baumann, P. (1996). Analytical methods for the quantitative determination of selective serotonin reuptake inhibitors for therapeutic drug monitoring purposes in patients. *J Chromatogr B Biomed Appl*, 686(1), 51-63.
- Edgington, A. N., & Willmann, S. (2008). Physiology-based simulations of a pathological condition: prediction of pharmacokinetics in patients with liver cirrhosis. *Clin Pharmacokinet*, 47(11), 743-752. doi:10.2165/00003088-200847110-00005
- El-Saifi, N., Jones, C., & Moyle, W. (2016). Quetiapine adverse events in older adults in Australia. *Australas J Ageing*, 35(4), 281-284. doi:10.1111/ajag.12347
- English, B. A., Dortch, M., Ereshefsky, L., & Jhee, S. (2012). Clinically significant psychotropic drug-drug interactions in the primary care setting. *Curr Psychiatry Rep*, 14(4), 376-390. doi:10.1007/s11920-012-0284-9
- Erickson-Ridout, K. K., Zhu, J., & Lazarus, P. (2011). Olanzapine metabolism and the significance of UGT1A448V and UGT2B1067Y variants. *Pharmacogenet Genomics*, 21(9), 539-551. doi:10.1097/FPC.0b013e328348c76b
- Eugene, A. R., & Masiak, J. (2017). A pharmacodynamic modelling and simulation study identifying gender differences of daily olanzapine dose and dopamine D2-receptor occupancy. *Nord J Psychiatry*, 71(6), 417-424. doi:10.1080/08039488.2017.1314011
- Faber, M. S., & Fuhr, U. (2004). Time response of cytochrome P450 1A2 activity on cessation of heavy smoking. *Clin Pharmacol Ther*, 76(2), 178-184. doi:10.1016/j.clpt.2004.04.003
- Fang, J., & Mosier, K. E. (2014). Literature values of terminal half-lives of clozapine are dependent on the time of the last data point. *J Pharm Pharm Sci*, 17(2), 187-189.
- Fang, J., & Yu, P. H. (1997). Effects of a quaternary pyridinium metabolite of haloperidol (HP+) on the viability and catecholamine levels of cultured PC12 cells. *Can J Physiol Pharmacol*, 75(8), 996-1000.
- Fellows, L., Ahmad, F., Castle, D. J., Dusci, L. J., Bulsara, M. K., & Ilett, K. F. (2003). Investigation of target plasma concentration-effect relationships for olanzapine in schizophrenia. *Ther Drug Monit*, 25(6), 682-689.
- Ferner, R. E., & Aronson, J. K. (2016). Cato Guldberg and Peter Waage, the history of the Law of Mass Action, and its relevance to clinical pharmacology. *Br J Clin Pharmacol*, 81(1), 52-55. doi:10.1111/bcp.12721
- Fisher, D. S., Handley, S. A., Flanagan, R. J., & Taylor, D. M. (2012). Plasma concentrations of quetiapine, N-desalkylquetiapine, o-desalkylquetiapine, 7-hydroxyquetiapine, and quetiapine sulfoxide in relation to quetiapine dose, formulation, and other factors. *Ther Drug Monit*, 34(4), 415-421. doi:10.1097/FTD.0b013e3182603f62
- Flanagan, R. J. (2004). Developing an analytical toxicology service: principles and guidance. *Toxicol Rev*, 23(4), 251-263.
- Fontanella, C. A., Hiance-Steelesmith, D. L., Guirgis, H., & Campo, J. V. (2018). Trends in and Predictors of Long-Term Antipsychotic Polypharmacy Use Among Ohio Medicaid Patients with Schizophrenia, 2008-2014. *Psychiatr Serv*, appips201800052. doi:10.1176/appi.ps.201800052

- Fukuda, Y., & Sassa, S. (1994). Suppression of cytochrome P450IA1 by interleukin-6 in human HepG2 hepatoma cells. *Biochem Pharmacol*, *47*(7), 1187-1195.
- Gefvert, O., Bergstrom, M., Langstrom, B., Lundberg, T., Lindstrom, L., & Yates, R. (1998). Time course of central nervous dopamine-D2 and 5-HT2 receptor blockade and plasma drug concentrations after discontinuation of quetiapine (Seroquel) in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*, *135*(2), 119-126.
- George, J., Byth, K., & Farrell, G. C. (1995). Age but not gender selectively affects expression of individual cytochrome P450 proteins in human liver. *Biochem Pharmacol*, *50*(5), 727-730.
- Gerlach, M., Hunnerkopf, R., Rothenhofer, S., Libal, G., Burger, R., Clement, H. W., . . . Mehler-Wex, C. (2007). Therapeutic drug monitoring of quetiapine in adolescents with psychotic disorders. *Pharmacopsychiatry*, *40*(2), 72-76. doi:10.1055/s-2007-972573
- Goswami, R., Kakkar, N., & John, M. J. (2018). Lower Total Leukocyte and Neutrophil Counts in Healthy Young Africans from Uganda. *Indian J Hematol Blood Transfus*, *34*(2), 278-281. doi:10.1007/s12288-017-0866-0
- Gouin-Thibault, I., Delavenne, X., Blanchard, A., Siguret, V., Salem, J. E., Narjoz, C., . . . Lorient, M. A. (2017). Interindividual variability in dabigatran and rivaroxaban exposure: contribution of ABCB1 genetic polymorphisms and interaction with clarithromycin. *J Thromb Haemost*, *15*(2), 273-283. doi:10.1111/jth.13577
- 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. doi:10.1111/j.1365-2125.2005.02507.x
- Grunder, G., Vernaleken, I., & Benkert, O. (2001). [Which properties make a neuroleptic "atypical"?]. *Nervenarzt*, *72*(11), 833-843.
- Gunes, A., Spina, E., Dahl, M. L., & Scordo, M. G. (2008). ABCB1 polymorphisms influence steady-state plasma levels of 9-hydroxyrisperidone and risperidone active moiety. *Ther Drug Monit*, *30*(5), 628-633. doi:10.1097/FTD.0b013e3181858ca9
- Haack, M. J., Bak, M. L., Beurskens, R., Maes, M., Stolk, L. M., & Delespaul, P. A. (2003). Toxic rise of clozapine plasma concentrations in relation to inflammation. *Eur Neuropsychopharmacol*, *13*(5), 381-385.
- Haen, E., Greiner, C., Bader, W., & Wittmann, M. (2008). [Expanding therapeutic reference ranges using dose-related reference ranges]. *Nervenarzt*, *79*(5), 558-566. doi:10.1007/s00115-008-2471-9
- Halfdanarson, O., Zoega, H., Aagaard, L., Bernardo, M., Brandt, L., Fuste, A. C., . . . Bachmann, C. J. (2017). International trends in antipsychotic use: A study in 16 countries, 2005-2014. *Eur Neuropsychopharmacol*, *27*(10), 1064-1076. doi:10.1016/j.euroneuro.2017.07.001
- Hamann, J., Ruppert, A., Auby, P., Pagner, K., & Kissling, W. (2003). Antipsychotic prescribing patterns in Germany: a retrospective analysis using a large outpatient prescription database. *Int Clin Psychopharmacol*, *18*(4), 237-242. doi:10.1097/01.yic.0000074989.54339.35
- Hanley, J. A., & McNeil, B. J. (1982). The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*, *143*(1), 29-36. doi:10.1148/radiology.143.1.7063747
- Hansel, A., Hong, S., Camara, R. J., & von Kanel, R. (2010). Inflammation as a psychophysiological biomarker in chronic psychosocial stress. *Neurosci Biobehav Rev*, *35*(1), 115-121. doi:10.1016/j.neubiorev.2009.12.012
- Haslacher, H., Szekeres, T., Gerner, M., Ponweiser, E., Repl, M., Wagner, O. F., & Perkmann, T. (2017). The effect of storage temperature fluctuations on the stability of biochemical

- analytes in blood serum. *Clin Chem Lab Med*, 55(7), 974-983. doi:10.1515/cclm-2016-0608
- Hasselstrom, J., & Linnet, K. (2004). Quetiapine serum concentrations in psychiatric patients: the influence of comedication. *Ther Drug Monit*, 26(5), 486-491.
- Hefner, G., Shams, M. E., Unterecker, S., Falter, T., & Hiemke, C. (2015). Retrospective pilot study for analysis of antidepressant serum concentrations of citalopram and venlafaxine during inflammation. *Pharmacopsychiatry*, 48(6), 215-218. doi:10.1055/s-0035-1559666
- Hefner, G., Shams, M. E., Unterecker, S., Falter, T., & Hiemke, C. (2016). Inflammation and psychotropic drugs: the relationship between C-reactive protein and antipsychotic drug levels. *Psychopharmacology (Berl)*, 233(9), 1695-1705. doi:10.1007/s00213-015-3976-0
- Heidt, T., Sager, H. B., Courties, G., Dutta, P., Iwamoto, Y., Zaltsman, A., . . . Nahrendorf, M. (2014). Chronic variable stress activates hematopoietic stem cells. *Nat Med*, 20(7), 754-758. doi:10.1038/nm.3589
- Heller, S., Hiemke, C., Stroba, G., Rieger-Gies, A., Daum-Kreysch, E., Sachse, J., & Hartter, S. (2004). Assessment of storage and transport stability of new antidepressant and antipsychotic drugs for a nationwide TDM service. *Ther Drug Monit*, 26(4), 459-461.
- Hermida, J., Paz, E., & Tutor, J. C. (2008). Clozapine and norclozapine concentrations in serum and plasma samples from schizophrenic patients. *Ther Drug Monit*, 30(1), 41-45. doi:10.1097/FTD.0b013e31815f4e72
- 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. doi:10.1055/s-0043-116492
- Hukkanen, J., Jacob, P., 3rd, Peng, M., Dempsey, D., & Benowitz, N. L. (2011). Effect of nicotine on cytochrome P450 1A2 activity. *Br J Clin Pharmacol*, 72(5), 836-838. doi:10.1111/j.1365-2125.2011.04023.x
- Hurlimann, J., Thorbecke, G. J., & Hochwald, G. M. (1966). The liver as the site of C-reactive protein formation. *J Exp Med*, 123(2), 365-378.
- Iber, H., Sewer, M. B., Barclay, T. B., Mitchell, S. R., Li, T., & Morgan, E. T. (1999). Modulation of drug metabolism in infectious and inflammatory diseases. *Drug Metab Rev*, 31(1), 29-41. doi:10.1081/dmr-100101906
- Iglesias Garcia, C., Iglesias Alonso, A., & Bobes, J. (2017). Concentrations in plasma clozapine levels in schizophrenic and schizoaffective patients. *Rev Psiquiatr Salud Ment*, 10(4), 192-196. doi:10.1016/j.rpsm.2017.06.002
- Ingelman-Sundberg, M., Sim, S. C., Gomez, A., & Rodriguez-Antona, C. (2007). Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacoeconomic and clinical aspects. *Pharmacol Ther*, 116(3), 496-526. doi:10.1016/j.pharmthera.2007.09.004
- Jung, S. M., Kim, K. A., Cho, H. K., Jung, I. G., Park, P. W., Byun, W. T., & Park, J. Y. (2005). Cytochrome P450 3A inhibitor itraconazole affects plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in schizophrenic patients. *Clin Pharmacol Ther*, 78(5), 520-528. doi:10.1016/j.clpt.2005.07.007
- Kanazu, T., Sato, N., Kadono, K., Touchi, A., Takeda, Y., Yamaguchi, Y., & Baba, T. (2012). Investigation of drug-drug interaction via mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A by macrolides in dexamethasone-treated female rats. *Biopharm Drug Dispos*, 33(4), 195-206. doi:10.1002/bdd.1785
- Kang, J. S., & Lee, M. H. (2009). Overview of therapeutic drug monitoring. *Korean J Intern Med*, 24(1), 1-10. doi:10.3904/kjim.2009.24.1.1

- Kawase, A. (2014). [Alterations in expression and function of ABC transporters and ERM proteins in inflammation]. *Yakugaku Zasshi*, 134(9), 925-929.
- Khanna, P., Suo, T., Komossa, K., Ma, H., Rummel-Kluge, C., El-Sayeh, H. G., . . . Xia, J. (2014). Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*(1), Cd006569. doi:10.1002/14651858.CD006569.pub5
- Kilts, J. D., Connery, H. S., Arrington, E. G., Lewis, M. M., Lawler, C. P., Oxford, G. S., . . . Mailman, R. B. (2002). Functional selectivity of dopamine receptor agonists. II. Actions of dihydroxidine in D2L receptor-transfected MN9D cells and pituitary lactotrophs. *J Pharmacol Exp Ther*, 301(3), 1179-1189.
- Kim, J. R., Seo, H. B., Cho, J. Y., Kang, D. H., Kim, Y. K., Bahk, W. M., . . . Jang, I. J. (2008). Population pharmacokinetic modelling of aripiprazole and its active metabolite, dehydroaripiprazole, in psychiatric patients. *Br J Clin Pharmacol*, 66(6), 802-810. doi:10.1111/j.1365-2125.2008.03223.x
- Kinirons, M. T., & O'Mahony, M. S. (2004). Drug metabolism and ageing. *Br J Clin Pharmacol*, 57(5), 540-544. doi:10.1111/j.1365-2125.2004.02096.x
- Kirchheiner, J., Seeringer, A., & Brockmoller, J. (2006). [State of the art of pharmacogenetic diagnostics in drug therapy]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 49(10), 995-1003. doi:10.1007/s00103-006-0045-1
- Kirschbaum, K. M., Muller, M. J., Malevani, J., Mobascher, A., Burchardt, C., Piel, M., & Hiemke, C. (2008). Serum levels of aripiprazole and dehydroaripiprazole, clinical response and side effects. *World J Biol Psychiatry*, 9(3), 212-218. doi:10.1080/15622970701361255
- Kirschbaum, K. M., Muller, M. J., Zernig, G., Saria, A., Mobascher, A., Malevani, J., & Hiemke, C. (2005). Therapeutic monitoring of aripiprazole by HPLC with column-switching and spectrophotometric detection. *Clin Chem*, 51(9), 1718-1721. doi:10.1373/clinchem.2005.049809
- Kirschbaum, K. M., Uhr, M., Holthoewer, D., Namendorf, C., Pietrzik, C., Hiemke, C., & Schmitt, U. (2010). Pharmacokinetics of acute and sub-chronic aripiprazole in P-glycoprotein deficient mice. *Neuropharmacology*, 59(6), 474-479. doi:10.1016/j.neuropharm.2010.06.010
- Kogan, M. J., Pierson, D., & Verebey, K. (1983). Quantitative determination of haloperidol in human plasma by high-performance liquid chromatography. *Ther Drug Monit*, 5(4), 485-489.
- Komossa, K., Depping, A. M., Gaudchau, A., Kissling, W., & Leucht, S. (2010). Second-generation antipsychotics for major depressive disorder and dysthymia. *Cochrane Database Syst Rev*(12), Cd008121. doi:10.1002/14651858.CD008121.pub2
- Komossa, K., Depping, A. M., Meyer, M., Kissling, W., & Leucht, S. (2010). Second-generation antipsychotics for obsessive compulsive disorder. *Cochrane Database Syst Rev*(12), Cd008141. doi:10.1002/14651858.CD008141.pub2
- Komossa, K., Rummel-Kluge, C., Schwarz, S., Schmid, F., Hunger, H., Kissling, W., & Leucht, S. (2011). Risperidone versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*(1), Cd006626. doi:10.1002/14651858.CD006626.pub2
- Korell, J., Green, B., Rae, A., Remmerie, B., & Vermeulen, A. (2018). Determination of plasma concentration reference ranges for oral aripiprazole, olanzapine, and quetiapine. *Eur J Clin Pharmacol*, 74(5), 593-599. doi:10.1007/s00228-018-2419-3
- Kraemer, M. J., Furukawa, C. T., Koup, J. R., Shapiro, G. G., Pierson, W. E., & Bierman, C. W. (1982). Altered theophylline clearance during an influenza B outbreak. *Pediatrics*, 69(4), 476-480.
- Krishna, D. R., & Klotz, U. (1994). Extrahepatic metabolism of drugs in humans. *Clin Pharmacokinet*, 26(2), 144-160. doi:10.2165/00003088-199426020-00007

- Kubo, M., Koue, T., Maune, H., Fukuda, T., & Azuma, J. (2007). Pharmacokinetics of aripiprazole, a new antipsychotic, following oral dosing in healthy adult Japanese volunteers: influence of CYP2D6 polymorphism. *Drug Metab Pharmacokinet*, *22*(5), 358-366.
- Kudo, S., & Ishizaki, T. (1999). Pharmacokinetics of haloperidol: an update. *Clin Pharmacokinet*, *37*(6), 435-456. doi:10.2165/00003088-199937060-00001
- Kurokohchi, K., Yoneyama, H., Matsuo, Y., Nishioka, M., & Ichikawa, Y. (1992). Effects of interleukin 1 alpha on the activities and gene expressions of the cytochrome P450IID subfamily. *Biochem Pharmacol*, *44*(8), 1669-1674.
- Lamba, J. K., Lin, Y. S., Schuetz, E. G., & Thummel, K. E. (2002). Genetic contribution to variable human CYP3A-mediated metabolism. *Adv Drug Deliv Rev*, *54*(10), 1271-1294.
- Lane, H. Y., Chiu, W. C., Chou, J. C., Wu, S. T., Su, M. H., & Chang, W. H. (2000). Risperidone in acutely exacerbated schizophrenia: dosing strategies and plasma levels. *J Clin Psychiatry*, *61*(3), 209-214.
- Law, S., Gudbrandsen, M., Magill, N., Sweetman, I., Rose, D., Landau, S., . . . Patel, M. X. (2015). Olanzapine and risperidone plasma concentration therapeutic drug monitoring: A feasibility study. *J Psychopharmacol*, *29*(8), 933-942. doi:10.1177/0269881115586285
- Letsas, K. P., Sideris, A., Kounas, S. P., Efremidis, M., Korantzopoulos, P., & Kardaras, F. (2006). Drug-induced QT interval prolongation after ciprofloxacin administration in a patient receiving olanzapine. *Int J Cardiol*, *109*(2), 273-274. doi:10.1016/j.ijcard.2005.04.031
- Leucht, S., Corves, C., Arbter, D., Engel, R. R., Li, C., & Davis, J. M. (2009). Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*, *373*(9657), 31-41. doi:10.1016/s0140-6736(08)61764-x
- Leucht, S., Samara, M., Heres, S., Patel, M. X., Woods, S. W., & Davis, J. M. (2014). Dose equivalents for second-generation antipsychotics: the minimum effective dose method. *Schizophr Bull*, *40*(2), 314-326. doi:10.1093/schbul/sbu001
- Li, K. Y., Zhou, Y. G., Ren, H. Y., Wang, F., Zhang, B. K., & Li, H. D. (2007). Ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry for the determination of atypical antipsychotics and some metabolites in in vitro samples. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, *850*(1-2), 581-585. doi:10.1016/j.jchromb.2006.12.051
- Li, P., Snyder, G. L., & Vanover, K. E. (2016). Dopamine Targeting Drugs for the Treatment of Schizophrenia: Past, Present and Future. *Curr Top Med Chem*, *16*(29), 3385-3403.
- Licht, R. W., Olesen, O. V., Friis, P., & Laustsen, T. (2000). Olanzapine serum concentrations lowered by concomitant treatment with carbamazepine. *J Clin Psychopharmacol*, *20*(1), 110-112.
- Lin, S. K., Chen, C. K., & Liu, Y. L. (2011). Aripiprazole and dehydroaripiprazole plasma concentrations and clinical responses in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*, *31*(6), 758-762. doi:10.1097/JCP.0b013e3182356255
- Lopez-Munoz, F., & Alamo, C. (2009). The consolidation of neuroleptic therapy: Janssen, the discovery of haloperidol and its introduction into clinical practice. *Brain Res Bull*, *79*(2), 130-141. doi:10.1016/j.brainresbull.2009.01.005
- Lopez, L. V., & Kane, J. M. (2013). Plasma levels of second-generation antipsychotics and clinical response in acute psychosis: a review of the literature. *Schizophr Res*, *147*(2-3), 368-374. doi:10.1016/j.schres.2013.04.002
- Lucke, C., Gschossmann, J. M., Gromer, T. W., Moeller, S., Schneider, C. E., Zikidi, A., . . . Muller, H. H. O. (2018). Off-label prescription of psychiatric drugs by non-psychiatrist physicians in three general hospitals in Germany. *Ann Gen Psychiatry*, *17*, 7. doi:10.1186/s12991-018-0176-4

- Lurie, S., Rahamim, E., Piper, I., Golan, A., & Sadan, O. (2008). Total and differential leukocyte counts percentiles in normal pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, *136*(1), 16-19. doi:10.1016/j.ejogrb.2006.12.013
- 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. doi:10.1017/s1092852912001010
- Mark, T. L. (2010). For what diagnoses are psychotropic medications being prescribed?: a nationally representative survey of physicians. *CNS Drugs*, *24*(4), 319-326. doi:10.2165/11533120-000000000-00000
- Markowitz, J. S., & DeVane, C. L. (1999). Suspected ciprofloxacin inhibition of olanzapine resulting in increased plasma concentration. *J Clin Psychopharmacol*, *19*(3), 289-291.
- Marnell, L., Mold, C., & Du Clos, T. W. (2005). C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation. *Clin Immunol*, *117*(2), 104-111. doi:10.1016/j.clim.2005.08.004
- Marszalek, D., Goldnik, A., Pawinski, T., Malek, G., Somogi, A., & Mach, A. (2017). SIMULTANEOUS ASSAY OF ARIPIRAZOLE AND ITS ACTIVE METABOLITE IN SERUM BY HPLC. *Acta Pol Pharm*, *74*(2), 405-411.
- Mauri, M. C., Laini, V., Boscati, L., Rudelli, R., Salvi, V., Orlandi, R., & Papa, P. (2001). Long-term treatment of chronic schizophrenia with risperidone: a study with plasma levels. *Eur Psychiatry*, *16*(1), 57-63.
- Mauri, M. C., Steinhilber, C. P., Marino, R., Invernizzi, E., Fiorentini, A., Cerveri, G., . . . Barale, F. (2005). Clinical outcome and olanzapine plasma levels in acute schizophrenia. *Eur Psychiatry*, *20*(1), 55-60. doi:10.1016/j.eurpsy.2004.09.009
- Mayo, P. R., Skeith, K., Russell, A. S., & Jamali, F. (2000). Decreased dromotropic response to verapamil despite pronounced increased drug concentration in rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol*, *50*(6), 605-613.
- Meibohm, B., Beierle, I., & Derendorf, H. (2002). How important are gender differences in pharmacokinetics? *Clin Pharmacokinet*, *41*(5), 329-342. doi:10.2165/00003088-200241050-00002
- Miller, D. S. (2015). Regulation of ABC transporters blood-brain barrier: the good, the bad, and the ugly. *Adv Cancer Res*, *125*, 43-70. doi:10.1016/bs.acr.2014.10.002
- Mitani, K., Fujita, H., Kappas, A., & Sassa, S. (1992). Heme oxygenase is a positive acute-phase reactant in human Hep3B hepatoma cells. *Blood*, *79*(5), 1255-1259.
- Molanaei, H., Stenvinkel, P., Qureshi, A. R., Carrero, J. J., Heimbürger, O., Lindholm, B., . . . Bertilsson, L. (2012). Metabolism of alprazolam (a marker of CYP3A4) in hemodialysis patients with persistent inflammation. *Eur J Clin Pharmacol*, *68*(5), 571-577. doi:10.1007/s00228-011-1163-8
- Molden, E., & Spigset, O. (2009). [Tobacco smoking and drug interactions]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, *129*(7), 632-633. doi:10.4045/tidsskr.08.0122
- Molden, E., Waade, R. B., Hoff, M., & Haslemo, T. (2016). Impact of Ageing on Serum Concentrations of Risperidone and Its Active Metabolite in Patients with Known CYP2D6 Genotype. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, *119*(5), 470-475. doi:10.1111/bcpt.12614
- Moller, H. J. (2005). Risperidone: a review. *Expert Opin Pharmacother*, *6*(5), 803-818. doi:10.1517/14656566.6.5.803
- Monshouwer, M., Witkamp, R. F., Nuijmeijer, S. M., Van Amsterdam, J. G., & Van Miert, A. S. (1996). Suppression of cytochrome P450- and UDP glucuronosyl transferase-dependent enzyme activities by proinflammatory cytokines and possible role of nitric oxide in primary cultures of pig hepatocytes. *Toxicol Appl Pharmacol*, *137*(2), 237-244.

- Montastruc, F., Benard-Laribiere, A., Noize, P., Pambrun, E., Diaz-Bazin, F., Tournier, M., . . . Pariente, A. (2018). Antipsychotics use: 2006-2013 trends in prevalence and incidence and characterization of users. *Eur J Clin Pharmacol*. doi:10.1007/s00228-017-2406-0
- Morel, Y., & Barouki, R. (1998). Down-regulation of cytochrome P450 1A1 gene promoter by oxidative stress. Critical contribution of nuclear factor 1. *J Biol Chem*, *273*(41), 26969-26976.
- Morgan, E. T. (1989). Suppression of constitutive cytochrome P-450 gene expression in livers of rats undergoing an acute phase response to endotoxin. *Mol Pharmacol*, *36*(5), 699-707.
- Morgan, E. T. (1997). Regulation of cytochromes P450 during inflammation and infection. *Drug Metab Rev*, *29*(4), 1129-1188. doi:10.3109/03602539709002246
- Morgan, E. T., Goralski, K. B., Piquette-Miller, M., Renton, K. W., Robertson, G. R., Chaluvadi, M. R., . . . Sinal, C. J. (2008). Regulation of drug-metabolizing enzymes and transporters in infection, inflammation, and cancer. *Drug Metab Dispos*, *36*(2), 205-216. doi:10.1124/dmd.107.018747
- Moriarty, B., Philippidou, M., & Creamer, D. (2013). Fever, rash and neutrophilia: not always an infectious cause. *Br J Hosp Med (Lond)*, *74*(11), 650-651. doi:10.12968/hmed.2013.74.11.650
- Muller, M. J., Regenbogen, B., Hartter, S., Eich, F. X., & Hiemke, C. (2007). Therapeutic drug monitoring for optimizing amisulpride therapy in patients with schizophrenia. *J Psychiatr Res*, *41*(8), 673-679. doi:10.1016/j.jpsychires.2005.10.003
- Munn, L. L. (2017). Cancer and inflammation. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*, *9*(2). doi:10.1002/wsbm.1370
- Naber, D., & Lambert, M. (2009). The CATIE and CUtLASS studies in schizophrenia: results and implications for clinicians. *CNS Drugs*, *23*(8), 649-659. doi:10.2165/00023210-200923080-00002
- Nagasaka, Y., Oda, K., Iwatsubo, T., Kawamura, A., & Usui, T. (2012). Effects of aripiprazole and its active metabolite dehydroaripiprazole on the activities of drug efflux transporters expressed both in the intestine and at the blood-brain barrier. *Biopharm Drug Dispos*, *33*(6), 304-315. doi:10.1002/bdd.1801
- Nagasaka, Y., Sano, T., Oda, K., Kawamura, A., & Usui, T. (2014). Impact of genetic deficiencies of P-glycoprotein and breast cancer resistance protein on pharmacokinetics of aripiprazole and dehydroaripiprazole. *Xenobiotica*, *44*(10), 926-932. doi:10.3109/00498254.2014.901585
- Nah, E. H., Kim, S., Cho, S., & Cho, H. I. (2018). Complete Blood Count Reference Intervals and Patterns of Changes Across Pediatric, Adult, and Geriatric Ages in Korea. *Ann Lab Med*, *38*(6), 503-511. doi:10.3343/alm.2018.38.6.503
- Netea, M. G., Balkwill, F., Chonchol, M., Cominelli, F., Donath, M. Y., Giamarellos-Bourboulis, E. J., . . . Dinarello, C. A. (2017). A guiding map for inflammation. *Nat Immunol*, *18*(8), 826-831. doi:10.1038/ni.3790
- Nilsson, G., Hedberg, P., & Ohrvik, J. (2014). White blood cell count in elderly is clinically useful in predicting long-term survival. *J Aging Res*, *2014*, 475093. doi:10.1155/2014/475093
- Novalbos, J., Lopez-Rodriguez, R., Roman, M., Gallego-Sandin, S., Ochoa, D., & Abad-Santos, F. (2010). Effects of CYP2D6 genotype on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of risperidone in healthy volunteers. *J Clin Psychopharmacol*, *30*(5), 504-511. doi:10.1097/JCP.0b013e3181ee84c7
- Nyberg, S., Nordstrom, A. L., Halldin, C., & Farde, L. (1995). Positron emission tomography studies on D2 dopamine receptor occupancy and plasma antipsychotic drug levels in man. *Int Clin Psychopharmacol*, *10 Suppl 3*, 81-85.

- Olesen, O. V., Licht, R. W., Thomsen, E., Bruun, T., Viftrup, J. E., & Linnet, K. (1998). Serum concentrations and side effects in psychiatric patients during risperidone therapy. *Ther Drug Monit*, 20(4), 380-384.
- Otero, M. J., Martin, A., Barrueco, M., Garcia, M. J., & Dominguez-Gil, A. (1988). TDM of theophylline--compliance evaluation. *J Clin Pharm Ther*, 13(4), 273-280.
- Patteet, L., Morrens, M., Maudens, K. E., Niemegeers, P., Sabbe, B., & Neels, H. (2012). Therapeutic drug monitoring of common antipsychotics. *Ther Drug Monit*, 34(6), 629-651. doi:10.1097/FTD.0b013e3182708ec5.
- Paulzen, M., Haen, E., Stegmann, B., Unterecker, S., Hiemke, C., Grunder, G., & Schoretsanitis, G. (2017). Clinical response in a risperidone-medicated naturalistic sample: patients' characteristics and dose-dependent pharmacokinetic patterns. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 267(4), 325-333. doi:10.1007/s00406-016-0736-z
- Peterson, T. C., Peterson, M. R., Wornell, P. A., Blanchard, M. G., & Gonzalez, F. J. (2004). Role of CYP1A2 and CYP2E1 in the pentoxifylline ciprofloxacin drug interaction. *Biochem Pharmacol*, 68(2), 395-402. doi:10.1016/j.bcp.2004.03.035
- Pfuhmann, B., Hiemke, C., Unterecker, S., Burger, R., Schmidtke, A., Riederer, P., . . . Jabs, B. (2009). Toxic clozapine serum levels during inflammatory reactions. *J Clin Psychopharmacol*, 29(4), 392-394. doi:10.1097/JCP.0b013e3181acd20b
- Pike, E., Leiknes, K. A., Wisloff, T., Ringerike, T., & Gjertsen, M. K. (2009). NIPH Systematic Reviews: Executive Summaries *Efficacy and Safety of First-Generation and Second-Generation Anti-Psychotic Drugs for Schizophrenia in Adults: An Overview of Systematic Reviews*. Oslo, Norway: Knowledge Centre for the Health Services at The Norwegian Institute of Public Health (NIPH) Copyright (c)2009 by The Norwegian Institute of Public Health (NIPH).
- Piroozmand, A., Soltani, B., Razavizadeh, M., Matini, A. H., Moosavi, G. A., Salehi, M., & Soltani, S. (2017). Comparison of gastric juice soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and C-reactive protein for detection of Helicobacter pylori infection. *Electron Physician*, 9(12), 6111-6119. doi:10.19082/6111
- Piwowska, J., Radziwon-Zaleska, M., Dmochowska, M., Szepietowska, E., Matsumoto, H., Sygitowicz, G., . . . Lukaszewicz, J. (2016). The usefulness of monitored therapy using Clozapine concentration in the blood serum for determining drug dose in Polish schizophrenic patients. *Pharmacol Rep*, 68(6), 1120-1125. doi:10.1016/j.pharep.2016.06.016
- Preskorn, S. H. (2012a). Clinically important differences in the pharmacokinetics of the ten newer "atypical" antipsychotics: part 1. *J Psychiatr Pract*, 18(3), 199-204. doi:10.1097/01.pra.0000415076.28497.8e
- Preskorn, S. H. (2012b). Clinically important differences in the pharmacokinetics of the ten newer "atypical" antipsychotics: Part 2. Metabolism and elimination. *J Psychiatr Pract*, 18(5), 361-368. doi:10.1097/01.pra.0000419820.68128.ad
- 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.
- Puangpetch, A., Vanwong, N., Nuntamool, N., Hongkaew, Y., Chamnanphon, M., & Sukasem, C. (2016). CYP2D6 polymorphisms and their influence on risperidone treatment. *Pharmgenomics Pers Med*, 9, 131-147. doi:10.2147/pgpm.s107772
- Qiao, R., Yang, S., Yao, B., Wang, H., Zhang, J., & Shang, H. (2014). Complete blood count reference intervals and age- and sex-related trends of North China Han population. *Clin Chem Lab Med*, 52(7), 1025-1032. doi:10.1515/cclm-2012-0486
- Raggi, M. A., Mandrioli, R., Sabbioni, C., & Pucci, V. (2004). Atypical antipsychotics: pharmacokinetics, therapeutic drug monitoring and pharmacological interactions. *Curr Med Chem*, 11(3), 279-296.

- Rao, M. L., Hiemke, C., Grasmader, K., & Baumann, P. (2001). [Olanzapine: pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, *69*(11), 510-517. doi:10.1055/s-2001-18381
- Rao, V. A., Bishop, M., & Coppen, A. (1980). Clinical state, plasma levels of haloperidol and prolactin: a correlation study in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry*, *137*, 518-521.
- Raschi, E., Poluzzi, E., Godman, B., Koci, A., Moretti, U., Kalaba, M., . . . De Ponti, F. (2013). Torsadogenic risk of antipsychotics: combining adverse event reports with drug utilization data across Europe. *PLoS One*, *8*(11), e81208. doi:10.1371/journal.pone.0081208
- Reimers, A., Berg, J. A., Burns, M. L., Brodtkorb, E., Johannessen, S. I., & Johannessen Landmark, C. (2018). Reference ranges for antiepileptic drugs revisited: a practical approach to establish national guidelines. *Drug Des Devel Ther*, *12*, 271-280. doi:10.2147/dddt.s154388
- Remington, G., & Kapur, S. (2010). Antipsychotic dosing: how much but also how often? *Schizophr Bull*, *36*(5), 900-903. doi:10.1093/schbul/sbq083
- Renton, K. W. (2000). Hepatic drug metabolism and immunostimulation. *Toxicology*, *142*(3), 173-178.
- Renton, K. W. (2001). Alteration of drug biotransformation and elimination during infection and inflammation. *Pharmacol Ther*, *92*(2-3), 147-163.
- Richardson, T. A., Sherman, M., Kalman, D., & Morgan, E. T. (2006). Expression of UDP-glucuronosyltransferase isoform mRNAs during inflammation and infection in mouse liver and kidney. *Drug Metab Dispos*, *34*(3), 351-353. doi:10.1124/dmd.105.007435
- Ried, L. D., Horn, J. R., & McKenna, D. A. (1990). Therapeutic drug monitoring reduces toxic drug reactions: a meta-analysis. *Ther Drug Monit*, *12*(1), 72-78.
- Rifkin, A., Doddi, S., Karajgi, B., Borenstein, M., & Wachspress, M. (1991). Dosage of haloperidol for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, *48*(2), 166-170.
- Riley, L. K., & Rupert, J. (2015). Evaluation of Patients with Leukocytosis. *Am Fam Physician*, *92*(11), 1004-1011.
- Ring, B. J., Catlow, J., Lindsay, T. J., Gillespie, T., Roskos, L. K., Cerimele, B. J., . . . Wrighton, S. A. (1996). Identification of the human cytochromes P450 responsible for the in vitro formation of the major oxidative metabolites of the antipsychotic agent olanzapine. *J Pharmacol Exp Ther*, *276*(2), 658-666.
- Ripoll, L. H. (2012). Clinical psychopharmacology of borderline personality disorder: an update on the available evidence in light of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - 5. *Curr Opin Psychiatry*, *25*(1), 52-58. doi:10.1097/YCO.0b013e32834c3f19
- Rizza, A., Kaplan, V., Senn, O., Rosemann, T., Bhend, H., & Tandjung, R. (2012). Age- and gender-related prevalence of multimorbidity in primary care: the Swiss FIRE project. *BMC Fam Pract*, *13*, 113. doi:10.1186/1471-2296-13-113
- Roche Diagnostics GmbH (2013). CRPL3 C-Reactive Protein Gen.3. Abrufbar über http://www.sabes.it/download/kh/bozen/PCR_deu_Cobas.pdf, zuletzt geprüft am 20.09.2018
- Sachse, J., Koller, J., Hartter, S., & Hiemke, C. (2006). Automated analysis of quetiapine and other antipsychotic drugs in human blood by high performance-liquid chromatography with column-switching and spectrophotometric detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, *830*(2), 342-348. doi:10.1016/j.jchromb.2005.11.032
- Sanders, S., Barnett, A., Correa-Velez, I., Coulthard, M., & Doust, J. (2008). Systematic review of the diagnostic accuracy of C-reactive protein to detect bacterial infection in nonhospitalized infants and children with fever. *J Pediatr*, *153*(4), 570-574. doi:10.1016/j.jpeds.2008.04.023

- Scordo, M. G., Spina, E., Facciola, G., Avenoso, A., Johansson, I., & Dahl, M. L. (1999). Cytochrome P450 2D6 genotype and steady state plasma levels of risperidone and 9-hydroxyrisperidone. *Psychopharmacology (Berl)*, *147*(3), 300-305.
- Shapiro, D. A., Renock, S., Arrington, E., Chiodo, L. A., Liu, L. X., Sibley, D. R., . . . Mailman, R. (2003). Aripiprazole, a novel atypical antipsychotic drug with a unique and robust pharmacology. *Neuropsychopharmacology*, *28*(8), 1400-1411. doi:10.1038/sj.npp.1300203
- Shen, Y. Z., Peng, K., Zhang, J., Meng, X. W., & Ji, F. (2018). Effects of Haloperidol on Delirium in Adult Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Med Princ Pract*. doi:10.1159/000488243
- Shenfield, G. M. (2001). Therapeutic drug monitoring beyond 2000. *Br J Clin Pharmacol*, *52 Suppl 1*, 3s-4s.
- Silva Gracia, M., Koppl, A., Unholzer, S., & Haen, E. (2017). Development and validation of an HPLC-UV method for the simultaneous determination of the antipsychotics clozapine, olanzapine and quetiapine, several beta-blockers and their metabolites. *Biomed Chromatogr*, *31*(10). doi:10.1002/bmc.3968
- Slaviero, K. A., Clarke, S. J., & Rivory, L. P. (2003). Inflammatory response: an unrecognised source of variability in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of cancer chemotherapy. *Lancet Oncol*, *4*(4), 224-232.
- Soderberg, M. M., & Dahl, M. L. (2013). Pharmacogenetics of olanzapine metabolism. *Pharmacogenomics*, *14*(11), 1319-1336. doi:10.2217/pgs.13.120
- Someya, T., Shibasaki, M., Noguchi, T., Takahashi, S., & Inaba, T. (1992). Haloperidol metabolism in psychiatric patients: importance of glucuronidation and carbonyl reduction. *J Clin Psychopharmacol*, *12*(3), 169-174.
- Sparshatt, A., Taylor, D., Patel, M. X., & Kapur, S. (2010). A systematic review of aripiprazole--dose, plasma concentration, receptor occupancy, and response: implications for therapeutic drug monitoring. *J Clin Psychiatry*, *71*(11), 1447-1456. doi:10.4088/JCP.09r05060gre
- Spina, E., Avenoso, A., Facciola, G., Salemi, M., Scordo, M. G., Ancione, M., . . . Perucca, E. (2001). Relationship between plasma risperidone and 9-hydroxyrisperidone concentrations and clinical response in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*, *153*(2), 238-243.
- 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.
- Spina, E., Avenoso, A., Facciola, G., Scordo, M. G., Ancione, M., & Madia, A. (2001). Plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone during combined treatment with paroxetine. *Ther Drug Monit*, *23*(3), 223-227.
- Spina, E., & de Leon, J. (2007). Metabolic drug interactions with newer antipsychotics: a comparative review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, *100*(1), 4-22. doi:10.1111/j.1742-7843.2007.00017.x
- Spitzer, J. A., Zheng, M., Kolls, J. K., Vande Stouwe, C., & Spitzer, J. J. (2002). Ethanol and LPS modulate NF-kappaB activation, inducible NO synthase and COX-2 gene expression in rat liver cells in vivo. *Front Biosci*, *7*, a99-108.
- Sproston, N. R., & Ashworth, J. J. (2018). Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol*, *9*, 754. doi:10.3389/fimmu.2018.00754
- Stanley, L. A., Adams, D. J., Balkwill, F. R., Griffin, D., & Wolf, C. R. (1991). Differential effects of recombinant interferon alpha on constitutive and inducible cytochrome P450 isozymes in mouse liver. *Biochem Pharmacol*, *42*(2), 311-320.

- Stassen, H., Angheliescu, I. G., Angst, J., Boker, H., Lotscher, K., Rujescu, D., . . . Scharfetter, C. (2011). Predicting response to psychopharmacological treatment: survey of recent results. *Pharmacopsychiatry*, *44*(6), 263-272. doi:10.1055/s-0031-1286290
- Suzuki, T., Mihara, K., Nakamura, A., Kagawa, S., Nagai, G., Nemoto, K., & Kondo, T. (2014). Effects of genetic polymorphisms of CYP2D6, CYP3A5, and ABCB1 on the steady-state plasma concentrations of aripiprazole and its active metabolite, dehydroaripiprazole, in Japanese patients with schizophrenia. *Ther Drug Monit*, *36*(5), 651-655. doi:10.1097/ftd.0000000000000070
- Svirbely, J. R., & Speicher, C. E. (1980). The importance of request and report forms in the interpretation of therapeutic drug monitoring data. *Ther Drug Monit*, *2*(3), 211-216.
- Swartz, M. S., Stroup, T. S., McEvoy, J. P., Davis, S. M., Rosenheck, R. A., Keefe, R. S., . . . Lieberman, J. A. (2008). What CATIE found: results from the schizophrenia trial. *Psychiatr Serv*, *59*(5), 500-506. doi:10.1176/ps.2008.59.5.500
- Tanaka, E. (1999). Gender-related differences in pharmacokinetics and their clinical significance. *J Clin Pharm Ther*, *24*(5), 339-346.
- Tateishi, T., Watanabe, M., Kumai, T., Tanaka, M., Moriya, H., Yamaguchi, S., . . . Kobayashi, S. (2000). CYP3A is responsible for N-dealkylation of haloperidol and bromperidol and oxidation of their reduced forms by human liver microsomes. *Life Sci*, *67*(24), 2913-2920.
- Tolosa-Vilella, C., Ruiz-Ripoll, A., Mari-Alfonso, B., & Naval-Sendra, E. (2002). Olanzapine-induced agranulocytosis: a case report and review of the literature. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *26*(2), 411-414.
- 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. doi:10.1002/jcph.123
- Trial, J., Potempa, L. A., & Entman, M. L. (2016). The role of C-reactive protein in innate and acquired inflammation: new perspectives. *Inflamm Cell Signal*, *3*(2).
- Ulrich, S., Wurthmann, C., Brosz, M., & Meyer, F. P. (1998). The relationship between serum concentration and therapeutic effect of haloperidol in patients with acute schizophrenia. *Clin Pharmacokinet*, *34*(3), 227-263. doi:10.2165/00003088-199834030-00005
- Urban, A. E., & Cubala, W. J. (2017). Therapeutic drug monitoring of atypical antipsychotics. *Psychiatr Pol*, *51*(6), 1059-1077. doi:10.12740/pp/65307
- Urichuk, L., Prior, T. I., Dursun, S., & Baker, G. (2008). Metabolism of atypical antipsychotics: involvement of cytochrome p450 enzymes and relevance for drug-drug interactions. *Curr Drug Metab*, *9*(5), 410-418.
- van der Molen-Eijgenraam, M., Blanken-Meijjs, J. T., Heeringa, M., & van Grootheest, A. C. (2001). [Delirium due to increase in clozapine level during an inflammatory reaction]. *Ned Tijdschr Geneesk*, *145*(9), 427-430.
- van der Weide, K., & van der Weide, J. (2014). The influence of the CYP3A4*22 polymorphism on serum concentration of quetiapine in psychiatric patients. *J Clin Psychopharmacol*, *34*(2), 256-260. doi:10.1097/jcp.0000000000000070
- Vieta, E., Locklear, J., Gunther, O., Ekman, M., Miltenburger, C., Chatterton, M. L., . . . Paulsson, B. (2010). Treatment options for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *J Clin Psychopharmacol*, *30*(5), 579-590. doi:10.1097/JCP.0b013e3181f15849
- Vulink, N. C., Figeo, M., & Denys, D. (2011). Review of atypical antipsychotics in anxiety. *Eur Neuropsychopharmacol*, *21*(6), 429-449. doi:10.1016/j.euroneuro.2010.12.007

- 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. doi:10.1097/FTD.0b013e3181956726
- Wang, J. S., Zhu, H. J., Markowitz, J. S., Donovan, J. L., & DeVane, C. L. (2006). Evaluation of antipsychotic drugs as inhibitors of multidrug resistance transporter P-glycoprotein. *Psychopharmacology (Berl)*, *187*(4), 415-423. doi:10.1007/s00213-006-0437-9
- Wang, J. S., Zhu, H. J., Markowitz, J. S., Donovan, J. L., Yuan, H. J., & Devane, C. L. (2008). Antipsychotic drugs inhibit the function of breast cancer resistance protein. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, *103*(4), 336-341. doi:10.1111/j.1742-7843.2008.00298.x
- Wehring, H. J., Heshman, S. J., McMahon, R. P., Liu, F., Feldman, S., Raley, H., . . . Kelly, D. L. (2017). Antipsychotic Treatment and Tobacco Craving in People With Schizophrenia. *J Dual Diagn*, *13*(1), 36-42. doi:10.1080/15504263.2017.1288946
- Weinbrenner, S., Assion, H. J., Stargardt, T., Busse, R., Juckel, G., & Gericke, C. A. (2009). Drug prescription patterns in schizophrenia outpatients: analysis of data from a German health insurance fund. *Pharmacopsychiatry*, *42*(2), 66-71. doi:10.1055/s-0028-1103293
- 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.
- Wicinski, M., & Weclawicz, M. M. (2018). Clozapine-induced agranulocytosis/granulocytopenia: mechanisms and monitoring. *Curr Opin Hematol*, *25*(1), 22-28. doi:10.1097/moh.0000000000000391
- Winter, H. R., Earley, W. R., Hamer-Maansson, J. E., Davis, P. C., & Smith, M. A. (2008). Steady-state pharmacokinetic, safety, and tolerability profiles of quetiapine, norquetiapine, and other quetiapine metabolites in pediatric and adult patients with psychotic disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, *18*(1), 81-98. doi:10.1089/cap.2007.0084
- Wolking, S., Schaeffeler, E., Lerche, H., Schwab, M., & Nies, A. T. (2015). Impact of Genetic Polymorphisms of ABCB1 (MDR1, P-Glycoprotein) on Drug Disposition and Potential Clinical Implications: Update of the Literature. *Clin Pharmacokinet*, *54*(7), 709-735. doi:10.1007/s40262-015-0267-1
- Wong, K. R., Nelson, L. A., Elliott, E. S. R., Liu, Y., Sommi, R. W., & Winans, E. A. (2016). Utilization of antipsychotic therapeutic drug monitoring at a state psychiatric hospital. *Ment Health Clin*, *6*(1), 1-7. doi:10.9740/mhc.2016.01.001
- Wu, L. W. (1986). [Therapeutic drug monitoring (TDM) of phenytoin]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, *66*(3), 129-133, 188.
- Xiang, Q., Zhao, X., Zhou, Y., Duan, J. L., & Cui, Y. M. (2010). Effect of CYP2D6, CYP3A5, and MDR1 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of risperidone and its active moiety. *J Clin Pharmacol*, *50*(6), 659-666. doi:10.1177/0091270009347867
- Yang, X., Zhang, B., Molony, C., Chudin, E., Hao, K., Zhu, J., . . . Lum, P. Y. (2010). Systematic genetic and genomic analysis of cytochrome P450 enzyme activities in human liver. *Genome Res*, *20*(8), 1020-1036. doi:10.1101/gr.103341.109
- Yasui-Furukori, N., Hidestrand, M., Spina, E., Facciola, G., Scordo, M. G., & Tybring, G. (2001). Different enantioselective 9-hydroxylation of risperidone by the two human CYP2D6 and CYP3A4 enzymes. *Drug Metab Dispos*, *29*(10), 1263-1268.
- Zane, N. R., Chen, Y., Wang, M. Z., & Thakker, D. R. (2018). Cytochrome P450 and flavin-containing monooxygenase families: age-dependent differences in expression and functional activity. *Pediatr Res*, *83*(2), 527-535. doi:10.1038/pr.2017.226
- 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. doi:10.1016/j.pharmthera.2012.12.007
- Zhou, Z. L., Li, X., Peng, H. Y., Yu, X. Y., Yang, M., Su, F. L., . . . Li, H. D. (2006). Multiple dose pharmacokinetics of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in Chinese female patients

with schizophrenia. *Acta Pharmacol Sin*, 27(3), 381-386. doi:10.1111/j.1745-7254.2006.00256.x

Zubenko, G. S., & Sunderland, T. (2000). Geriatric psychopharmacology: why does age matter? *Harv Rev Psychiatry*, 7(6), 311-333.

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Überblick über den Zusammenhang von Pharmakodynamik und Pharmakokinetik (modifiziert nach (Hiemke et al., 2018)).....	5
Abbildung 2: Praktisches Vorgehen bei Therapeutischem Drug Monitoring (modifiziert nach (Hiemke et al., 2018)).....	25
Abbildung 3: Wege der Entzündungsreaktion (modifiziert nach (Slaviero et al., 2003)).....	30
Abbildung 4: Zusammenhang zwischen pathologischem CRP-Wert und dosiskorrigierter Serumkonzentration bei Olanzapin (n=24; r=0,385; p = 0,063).....	69
Abbildung 5: Zusammenhang zwischen pathologischem CRP-Wert und dosiskorrigierter Serumkonzentration bei Quetiapin (n=166; r=0,269; p < 0,001).....	70
Abbildung 6: Gruppenunterschied bezüglich der mittleren pathologischen CRP-Werte bei Haloperidol-Serumkonzentrationen oberhalb und unterhalb der therapeutischen Obergrenze von 10 ng/ml (U(23,7)=35,500; z=-2,207; p = 0,027) mit Standardabweichung (SD=0,69 oberhalb von 10 ng/ml; SD=3,58 unterhalb von 10 ng/ml].....	73
Abbildung 7: Gruppenunterschied bezüglich der mittleren pathologischen CRP-Werte bei Quetiapin-Serumkonzentrationen oberhalb und unterhalb der therapeutischen Obergrenze von 500 ng/ml (U(152,14)=594,000; z=-2,731; p = 0,006) mit Standardabweichung (SD=2,75 oberhalb von 500 ng/ml Quetiapin-Konzentration; SD=1,78 unterhalb von 500 ng/ml Quetiapin-Serumkonzentration).	75

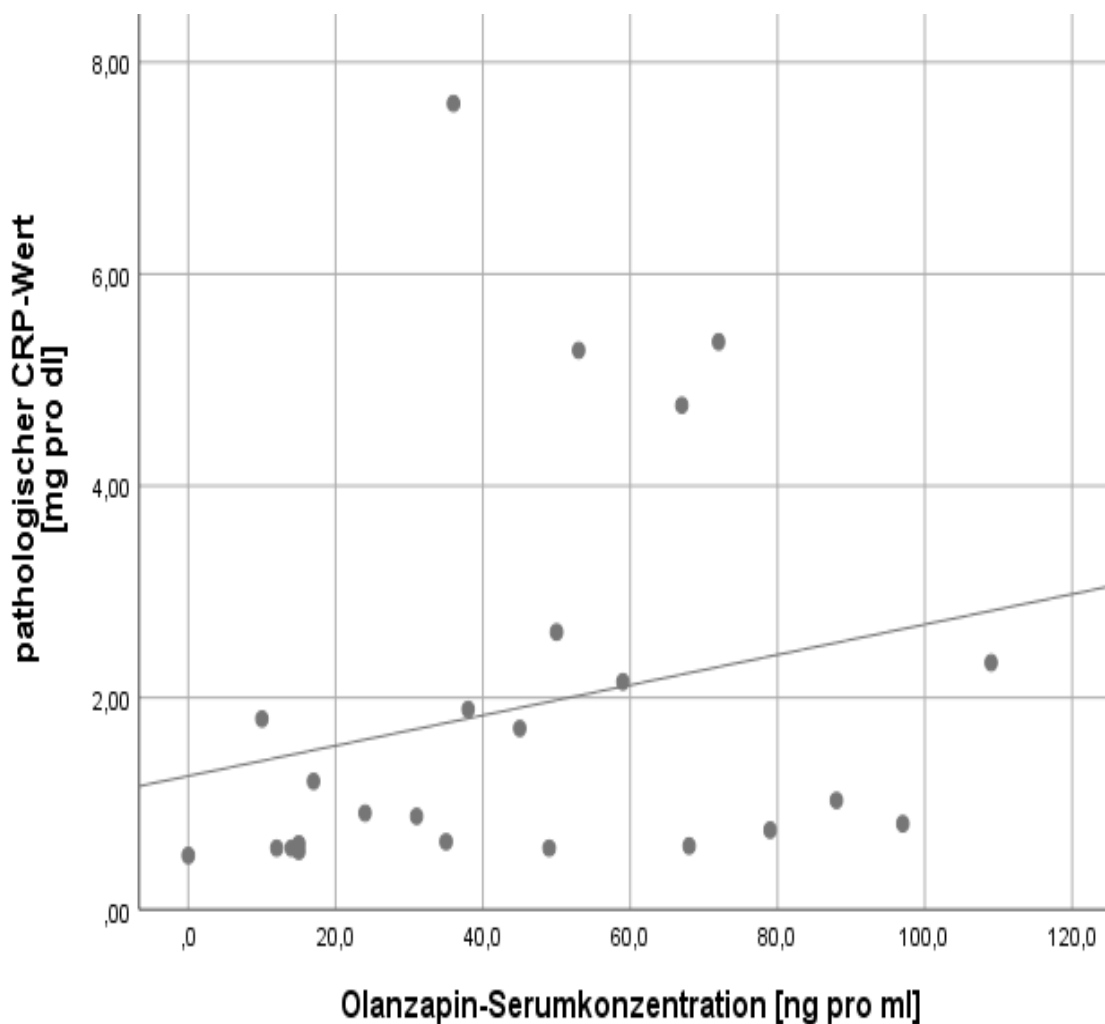
8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Überblick über Pharmakodynamik und Pharmakokinetik der untersuchten Antipsychotika (nach (Bowles & Levin, 2003; Callaghan et al., 1999; D. E. Casey, 1991; DeVane & Nemeroff, 2001; Hiemke et al., 2018; Komossa et al., 2011; P. Li et al., 2016; Shapiro et al., 2003)).....	19
Tabelle 2: Indikationen für Therapeutisches Drug Monitoring (modifiziert nach (Hiemke et al., 2018)).....	20
Tabelle 3: Halbwertszeiten der für diese Arbeit relevanten Antipsychotika (nach (Hiemke et al., 2018)).....	46
Tabelle 4: Übersicht über standardisierte, operationalisierte Prozeduren (SOP) der Antipsychotika dieser Arbeit nach den Richtlinien der Bundesärztekammer (RiLiBäk).....	49
Tabelle 5: Therapeutische Referenzbereiche der Antipsychotika dieser Arbeit (nach (Hiemke et al., 2018)).....	53
Tabelle 6: Anzahl der die Stichprobe ergebenden, im Abnahmedatum übereinstimmenden CRP-TDM-Paare bzw. Leukozyten-TDM-Paare pro Antipsychotikum vor sowie nach Anwendung der Ein- und Ausschusskriterien (EA).....	57
Tabelle 7: Verteilung der Gesamtstichprobe auf einzelne Antipsychotika (CRP-TDM-Paare/Leukozyten-TDM-Paare).....	60
Tabelle 8: Deskriptive Statistik Alter, CRP und Leukozyten der Gesamtstichprobe.....	61
Tabelle 9: Geschlechtsverteilung der Haloperidol-Stichprobe.....	62
Tabelle 10: Geschlechtsverteilung der Risperidon-Stichprobe.....	63
Tabelle 11: Geschlechtsverteilung der Olanzapin-Stichprobe.....	64
Tabelle 12: Geschlechtsverteilung der Quetiapin-Stichprobe.....	65
Tabelle 13: Geschlechtsverteilung der Aripiprazol-Stichprobe.....	66
Tabelle 14: Übersicht der wesentlichen deskriptiven Ergebnisse der einzelnen Antipsychotika-Stichproben dieser Arbeit, Alter (Jahre), CRP (mg/dl), Dosis (mg), doskorrSPg= dosiskorrigierte Serumkonzentration (ng/ ml/mg Tagesdosis).....	67

9. Anhang


9.1. Zusammenhang zwischen pathologischem CRP-Wert und absoluter, nicht dosiskorrigierter Serumkonzentration von Olanzapin

Die Spearman's Rho-Analyse ergibt einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem pathologischen CRP-Wert und der nicht dosiskorrigierten Olanzapin-Serumkonzentration ($n=24$; $r=0,456$; $p = 0,025$), was die folgende Abbildung zeigt.




Zusammenhang zwischen pathologischem CRP-Wert und absoluter, nicht-dosiskorrigierter Serumkonzentration bei Olanzapin ($n=24$; $r=0,456$; $p = 0,025$).

9.2. SOP-Haloperidol

	Universitätsklinikum Würzburg Kliniken und Polikliniken für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie	Seite: 1 von 10 Version: C
TDM - Labor	R-Haloperidol	Datum: 20.04.2015


SOP-HALO-ME-038/C														
Titel:		Methode: Haloperidol												
<p>Zielsetzung: Es soll sichergestellt werden, dass nach den Grundsätzen der IVD RL 98/79/EG, 90/385/EWG, 93/42/EWG, MPG und dazugehörigen Verordnungen, den RiLiBÄK und den GLP- Richtlinien gearbeitet wird.</p> <p>Verantwortlich für die Ausführung: OA Dr.med. S. Unterecker, R. Burger</p>														
<p>Gültig ab: 20.04.2015</p> <p>Ersetzt die Fassung vom: 15.12.2012</p> <p>Änderungen: - Aufnahme des TDM-Labors in LAURIS und Swisslab</p> <p>Anlagen: Kenntnisnahme Vorgabedokument</p> <p>Verteiler: Gruppe: TDM - Labor</p> <table border="0"> <tr> <td>Versionen:</td> <td>Versions-Nr.:</td> <td>Datum:</td> <td>Seitenzahl:</td> </tr> <tr> <td></td> <td>B</td> <td>15.12.2012</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td></td> <td>C</td> <td>20.04.2015</td> <td>10</td> </tr> </table> <p>Dateiname: R-Haloperidol Methode.doc</p>			Versionen:	Versions-Nr.:	Datum:	Seitenzahl:		B	15.12.2012	10		C	20.04.2015	10
Versionen:	Versions-Nr.:	Datum:	Seitenzahl:											
	B	15.12.2012	10											
	C	20.04.2015	10											
Verfasser	Prüfung durch	Freigabe durch												
R. Burger	OA Dr.med. S. Unterecker	Prof. Dr.med. J. Deckert												

9.3. SOP-Risperidon

	Universitätsklinikum Würzburg Kliniken und Polikliniken für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie	Seite: 1 von 10 Version: C
TDM - Labor	R-Methode Risperidon/Paliperidon	Datum: 20.04.2015

SOP-RISP-ME-071/C											
Titel:	Methode: Risperidon / Paliperidon										
Zielsetzung: Es soll sichergestellt werden, dass nach den Grundsätzen der IVD RL 98/79/EG, 90/385/EWG, 93/42/EWG, MPG und dazugehörigen Verordnungen, den RiLiBÄK und den GLP- Richtlinien gearbeitet wird. Verantwortlich für die Ausführung: OA Dr.med. S. Unterecker, R. Burger											
Gültig ab: 20.04.2015 Ersetzt die Fassung vom: 15.12.2012 Änderungen: - Aufnahme des TDM-Labors in LAURIS und SWISSLAB Anlagen: Kenntnisnahme Vorgabedokument Verteiler: Gruppe: TDM - Labor Versionen: <table border="1" data-bbox="459 1424 880 1505"> <thead> <tr> <th>Versions-Nr.:</th> <th>Datum:</th> <th>Seitenzahl:</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>B</td> <td>15.12.2012</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>20.04.2015</td> <td>10</td> </tr> </tbody> </table> Dateiname: R-Risperidon + Paliperidon Methode.doc			Versions-Nr.:	Datum:	Seitenzahl:	B	15.12.2012	10	C	20.04.2015	10
Versions-Nr.:	Datum:	Seitenzahl:									
B	15.12.2012	10									
C	20.04.2015	10									
Verfasser	Prüfung durch	Freigabe durch									
R. Burger	OA Dr.med. S. Unterecker	Prof. Dr.med. J. Deckert									

9.4. SOP-Olanzapin

	Universitätsklinikum Würzburg Kliniken und Polikliniken für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie	Seite: 1 von 9 Version: D
TDM - Labor	R-Methode Olanzapin	Datum: 20.04.2015

SOP-OLA-ME-055/D

Titel: Methode: Olanzapin

Zielsetzung: Es soll sichergestellt werden, dass nach den Grundsätzen der IVD RL 98/79/EG, 90/385/EWG, 93/42/EWG, MPG und dazugehörigen Verordnungen, den RiliBÄK und den GLP- Richtlinien gearbeitet wird.

Verantwortlich für die Ausführung: OA Dr.med. S. Unterecker, R. Burger

Gültig ab: 20.04.2015

Ersetzt die Fassung vom: 15.12.2012

Änderungen: - Aufnahme des TDM-Labors in LAURIS und Swisslab

Anlagen: Kenntnisnahme Vorgabedokument


Verteiler: Gruppe: TDM - Labor

Versionen:	Versions-Nr.:	Datum:	Seitenzahl:
	C	15.12.2012	9
	D	20.04.2015	9

Dateiname: [R-Olanzapin Methode.doc](#)

Verfasser	Prüfung durch	Freigabe durch
R. Burger	OA Dr.med. S. Unterecker	Prof. Dr.med. J. Deckert

9.5. SOP-Quetiapin

	Universitätsklinikum Würzburg Kliniken und Polikliniken für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie	Seite: 1 von 9 Version: D
TDM - Labor	R-Methode Quetiapin	Datum: 20.04.2015

SOP-QU-ME-067/D

Titel: Methode: Quetiapin

Zielsetzung: Es soll sichergestellt werden, dass nach den Grundsätzen der
IvD RL 98/79/EG, 90/385/EWG, 93/42/EWG, MPG und dazugehörigen
Verordnungen, den RiLiBÄK und den GLP- Richtlinien gearbeitet wird.

Verantwortlich für die Ausführung: OA Dr.med. S. Unterecker, R. Burger

Gültig ab: 20.04.2015

Ersetzt die Fassung vom: 15.12.2012

Änderungen: - Aufnahme des TDM-Labors in LAURIS und SWISSLAB

Anlagen: Kenntnisnahme Vorgabedokument


Verteiler: Gruppe: TDM - Labor

Versionen:	Versions-Nr.:	Datum:	Seitenzahl:
	C	15.12.2012	9
	D	20.04.2015	9

Dateiname: [R-Quetiapin Methode.doc](#)

Verfasser	Prüfung durch	Freigabe durch
R. Burger	OA Dr.med. S. Unterecker	Prof. Dr.med. J. Deckert

9.6. SOP-Aripiprazol

	Universitätsklinikum Würzburg Kliniken und Polikliniken für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie	Seite: 1 von 9 Version: C
TDM - Labor	R-Methode Aripiprazol	Datum: 20.04.2015

SOP-ARI-ME-007/C

Titel: Methode: Aripiprazol

Zielsetzung: Es soll sichergestellt werden, dass nach den Grundsätzen der
IvD RL 98/79/EG, 90/385/EWG, 93/42/EWG, MPG und dazugehörigen
Verordnungen, den RiliBÄK und den GLP- Richtlinien gearbeitet wird.

Verantwortlich für die Ausführung: OA Dr.med. S. Unterecker, R. Burger

Gültig ab: 20.04.2015

Ersetzt die Fassung vom: 14.12.2012

Änderungen: - Aufnahme des TDM-Labors in LAURIS und Swisslab

Anlagen: Kenntnisnahme Vorgabedokument

Verteiler: Gruppe: TDM - Labor

Versionen:	Versions-Nr.:	Datum:	Seitenzahl:
	B	14.12.2012	9
	C	20.04.2015	9

Dateiname: [R-Aripiprazol Methode.doc](#)

Verfasser	Prüfung durch	Freigabe durch
R. Burger	OA. Dr.med. S. Unterecker	Prof. Dr.med. J. Deckert

Danksagung

In den letzten drei Jahren haben viele Menschen Anteil am Gelingen meiner Doktorarbeit gehabt, alle haben auf ihre eigene Art und Weise zu dieser Dissertation beigetragen.

Mein besonders herzlicher Dank geht an Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Jürgen Deckert, meinem Chef, nicht nur für die freundliche Überlassung dieses Themas, sondern vielmehr noch für die Motivation, den Weg dieser Hürde doch nochmals zu beginnen, und v.a. für seine unermüdliche, unterstützende Begleitung beim Überwinden dieser Hürde. Danke für Ihre gesamte Betreuung.

Ein sehr großes Dankeschön geht an Priv.-Doz. Dipl. Psych. Dr. med. Stefan Unterecker für die gesamte Betreuung dieser Dissertation, die fachlich-theoretische, klinische wie praktische und besonders statistische Unterstützung, das Vertrauen, die Motivation, die positiv verstärkenden Rückmeldungen und die Übernahme des Erstgutachters.

Vielen Dank an Priv.-Doz. Dr. med. Regina Taurines für die Übernahme der Drittbetreuung und die sorgfältige Korrektur, an Univ.-Prof. Dr. med. Marcel Romanos für die Übernahme des Zweitgutachters sowie Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Hermann Faller für die Übernahme des Berichterstatters.

Darüber hinaus ein großes Dankeschön an meine Kollegin und Freundin Dr. med. Brigitte Schmidt für die viele theoretische, praktische und v.a. unverzichtbare emotionale Unterstützung insbesondere im letzten Jahr. Danke auch fürs Korrekturlesen. Danke fürs Dasein!

Danke ebenfalls fürs Zuhören, Mitfreuen, Mitleiden sowie Korrekturlesen an meine Kolleginnen und Freundinnen Dr. med. Monika Heine, Dr. med. Yasmin Busch und Dipl. Psych. Melanie Vietz. Danke Melli für meine End Note Möglichkeit. Danke für eure Freundschaft.! Danke Jara Heine für deine Interpunktions- und Rechtschreibunterstützung.

Danke an meine Besten Felicia Ittner und Nina Kleinschroth. Danke für eure unendliche Rücksichtnahme und euer jederzeitiges Dasein, wenn´s dann noch nicht mehr ohne euch ging.

Mein allergrößter, herzlichster Dank gilt meiner Familie. Vielen lieben Dank an meine Eltern und meine Schwester. Ihr habt mich nicht nur mein ganzes Studium und bisheriges Arbeitsleben unterstützt, die die Grundlage für diese Arbeit stellen. Danke für die unbeschreibliche Unterstützung auf meinem ganzen bisherigen Weg. Danke, dass ihr immer für mich da wart und an mich geglaubt habt. Danke auch für alle unterstützenden, liebevollen, aufmunternden und auch wegweisenden Worte, die mich gestärkt haben und es mir somit erst möglich gemacht haben nochmal anzufangen, dran zubleiben und dieses Ziel jetzt endlich zu erreichen.

DANKE euch/Ihnen allen und Danke an jeden einzelnen, den ich hier jetzt nicht erwähnt habe, um die eh schon zu lange Arbeit nicht noch weiter in die Länge zu ziehen!

Lebenslauf

Persönliche Informationen

Name: Anne Weidner

Geboren: 7. November 1984 in Würzburg

Ausbildung

28. November 2011 *Approbation als Ärztin*

2005 bis 2011 Studium der Humanmedizin,
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

1995 bis 2004 Georg-Wilhelm-Steller-Gymnasium, Bad Windsheim

Berufserfahrung

seit Juni 2017 Assistenzärztin der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie,
Psychosomatik und Psychotherapie,
Universitätsklinikum Würzburg

Juni 2016 bis
Mai 2017 Assistenzärztin der Neurologischen Klinik und Poliklinik,
Universitätsklinikum Würzburg

April 2012 bis
Mai 2016 Assistenzärztin der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie,
Psychosomatik und Psychotherapie,
Universitätsklinikum Würzburg

Anne Weidner