

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

Direktor: Professor Dr. med. M. Romanos

**Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) von Kindern und Jugendlichen
unter Pharmakotherapie mit Escitalopram und Mirtazapin**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Monika Maria Schrauth

aus Weisingen

Würzburg, Januar 2024

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Marcel Romanos

Korreferent: Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Stefan Unterecker

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 22.07.2024

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

1	Theoretische Grundlagen	S. 01
1.1	Einleitung	S. 01
1.2	Escitalopram	S. 03
1.2.1	Pharmakologie	S. 03
1.2.1.1	Allgemeines	S. 03
1.2.1.2	Pharmakodynamik	S. 03
1.2.1.3	Pharmakokinetik	S. 05
1.2.1.4	Indikation, Dosierung und Darreichungsform	S. 06
1.2.1.5	Nebenwirkungen, Interaktionen und Kontraindikationen	S. 07
1.2.2	Aktuelle Studienlage zu Escitalopram in der Kinder- und Jugendpsychiatrie	S. 08
1.2.2.1	Wirksamkeitsstudien	S. 08
1.2.2.2	Pharmakokinetik-/ TDM-Studien	S. 10
1.2.3	Ausgewählte TDM-Studien zu Escitalopram in der Erwachsenenpsychiatrie	S. 11
1.3	Mirtazapin	S. 13
1.3.1	Pharmakologie	S. 13
1.3.1.1	Allgemeines	S. 13
1.3.1.2	Pharmakodynamik	S. 13
1.3.1.3	Pharmakokinetik	S. 15
1.3.1.4	Indikation, Dosierung und Darreichungsform	S. 15
1.3.1.5	Nebenwirkungen, Interaktionen und Kontraindikationen	S. 15
1.3.2	Aktuelle Studienlage zu Mirtazapin in der Kinder- und Jugendpsychiatrie	S. 17
1.3.2.1	Wirksamkeitsstudien	S. 17
1.3.2.2	Pharmakokinetik-/ TDM-Studien	S. 20

1.3.3	Ausgewählte TDM-Studien zu Mirtazapin						
	in der Erwachsenenpsychiatrie		S. 21
1.4	TDM von Psychopharmaka...		S. 23
1.4.1	Definition TDM		S. 23
1.4.2	Indikation für TDM		S. 24
1.4.3	Darstellung der Anwendung von TDM						
	in der Neuropsychopharmakotherapie		S. 25
1.4.4	Medizinischer und ökonomischer Nutzen von TDM		S. 26
1.4.5	Richtlinien der AGNP		S. 27
1.5	Psychopharmaka in der Kinder- und Jugendpsychiatrie						S. 29
1.5.1	Entwicklungspsychopharmakologie		S. 29
1.5.1.1	Altersabhängige Besonderheiten der Pharmakokinetik		S. 30
1.5.1.2	Altersabhängige Besonderheiten der Pharmakodynamik		S. 33
1.5.2	TDM in der Kinder- und Jugendpsychiatrie		S. 34
1.6	Hypothesen und Fragestellungen		S. 39
2	Material und Methoden		S. 41
2.1	Auswahl der Stichprobe		S. 41
2.2	Praktische Durchführung des TDM		S. 43
2.2.1	Probenbegleitschein		S. 43
2.2.2	Blutentnahme		S. 44
2.2.3	Konzentrationsbestimmungen		S. 44
2.2.4	Interpretation der Befunde		S. 45
2.3	Instrumente zur Beurteilung der klinischen Effekte		S. 46
2.3.1	Clinical Global Impression Scale (CGI)		S. 46
2.3.2	Udvalg for Kliniske Undersogelser Nebenwirkungsskala (UKU)		S. 47
2.4	Statistische Verfahren		S. 48

3	Ergebnisse	S. 51
3.1	Escitalopram	S. 51
3.1.1	Größe und Zusammensetzung der Stichprobe	S. 51
3.1.2	Geschlecht und Alter	S. 52
3.1.3	Körpergröße, Gewicht und BMI	S. 53
3.1.4	Nikotinkonsum	S. 53
3.1.5	Hauptdiagnosen und Indikationen der Escitalopram-Therapie... ..	S. 54
3.1.6	Psychiatrische Komedikationen	S. 55
3.1.7	Schweregrad der Erkrankung	S. 56
3.1.8	Zusammenfassung der Charakteristika der Stichprobe zu Escitalopram	S. 57
3.1.9	Therapieeffekt... ..	S. 59
3.1.10	Nebenwirkungen	S. 61
3.1.11	Tagesdosis von Escitalopram	S. 62
3.1.12	Serumkonzentrationen	S. 65
3.1.13	Zusammenfassung der Ergebnisse bzgl. Tagesdosen, Serumkonzentrationen, Therapieeffekt und Nebenwirkungen von Escitalopram	S. 70
3.1.14	Zusammenhang zwischen Tagesdosis und Serumkonzentration	S. 71
3.1.15	Zusammenhang zwischen Serumkonzentration und therapeutischem Effekt	S. 73
3.1.16	Zusammenhang zwischen Serumkonzentration und Nebenwirkungen	S. 74
3.1.17	Schätzung eines vorläufigen, orientierenden altersspezifischen therapeutischen Referenzbereichs	

4	Diskussion	S. 101
4.1	Escitalopram	S. 101
4.1.1	Zusammenhang zwischen Dosis und Serumkonzentration ...	S. 101
4.1.2	Zusammenhang zwischen Serumkonzentration und therapeutischem Effekt	S. 113
4.1.3	Zusammenhang zwischen Serumkonzentration und Nebenwirkungen	S. 118
4.1.4	Vorschlag eines vorläufigen therapeutischen Referenz- bereiches von Escitalopram für Kinder und Jugendliche... ..	S. 123
4.2	Mirtazapin	S. 126
4.2.1	Zusammenhang zwischen Dosis und Serumkonzentration ...	S. 126
4.2.2	Zusammenhang zwischen Serumkonzentration und therapeutischem Effekt	S. 142
4.2.3	Zusammenhang zwischen Serumkonzentration und Nebenwirkungen	S. 144
4.2.4	Vorschlag eines vorläufigen therapeutischen Referenz- bereiches von Mirtazapin für Kinder und Jugendliche... ..	S. 147
4.3	Limitationen	S. 150
5	Zusammenfassung	S. 154
6	Literaturverzeichnis	S. 156

Appendix

I	Abkürzungsverzeichnis
II	Abbildungsverzeichnis
III	Tabellenverzeichnis
IV	Danksagung
V	Lebenslauf

Theoretische Grundlagen

1.1 Einleitung

„Wenn ihr jedes Gift recht auslegen wollt, was ist, das nit Gift ist? Alle Dinge sind Gift, und nichts ist ohne Gift; allein die dosis machts, daß ein Ding kein Gift sei“ (Paracelsus, 1538, zitiert nach Holzinger, 2014, S. 73). Der Arzt und Philosoph Theophrastus Bombastus von Hohenheim (1493-1541), Paracelsus genannt, war überzeugt, dass die Dosis einer Substanz allein für die Frage entscheidend ist, ob diese die Gesundheit fördert oder zu Schaden führt. Basierend auf dieser Lehrmeinung stellt im klinisch praktischen Alltag noch heute in der Regel die einzunehmende Tagesdosis eines Medikamentes diejenige Größe dar, um therapeutische Wirksamkeit zu erzielen. So wird auch in den aktuellen Fachinformationen z.B. von Antidepressiva wie Escitalopram und Mirtazapin empfohlen, diese Medikamente nach bestimmten Dosierungen zu verabreichen. Nach Baumann et al. (2004) und Hiemke et al. (2011 & 2018) besteht aber Einigkeit, dass nicht die Dosis, sondern die Konzentration eines Arzneistoffes im Blut ein besserer Prädiktor für die Konzentration am Wirkort und damit für die klinische Wirkung ist.

Für den Bereich der Kinder- und Jugendpsychiatrie lenkten Stegmann et al. (2013) in der Auswertung der Kinder-AGATE Datenbanken 2010 (Arbeitsgemeinschaft für Arzneimitteltherapie bei psychiatrischen Erkrankungen in der Kinder- und Jugendpsychiatrie) den Blick darauf, dass „in den Industriestaaten 80 % aller Arzneimittel für Kinder formal als arzneimittelrechtlich nicht zugelassen“ (S. 110) gelten. Am häufigsten wurden in den beteiligten Kliniken laut Stegmann et al. (2013) Fluoxetin und Mirtazapin verordnet, gefolgt von Sertralin, Citalopram und Escitalopram. Abgesehen von Fluoxetin, welches als einziger selektiver Serotonin-Reuptake-Inhibitor (SSRI) bei mittelschweren und schweren Depressionen für Kinder ab acht Jahren in Deutschland zugelassen ist, wurden die anderen Medikamente „off-label“ verordnet (siehe Punkt 1.4.3). Die Verordnung der Neuro-Psychopharmaka außerhalb der Zulassung erhöht bei Kindern und Jugendlichen die Gefahr der Unter- oder Überdosierung. Diese Vorgehensweise wird der Komplexität der entwicklungspsychopharmakologischen Besonderheiten im Kindes- und Jugendalter nicht gerecht. Die Datenlage zur Sicherheit der Arzneimittelanwendung und die Bewertung der Wirksamkeit der medikamentösen Therapie in der Kinder- und Jugendpsychiatrie sind weiterhin noch unzureichend. Das Therapeutische Drug Monitoring (TDM), „die Dosierung eines Arzneimittels unter Beobachtung der klinischen

Effekte sowie gleichzeitiger Messung und Kontrolle der Konzentrationen im Serum“ (Egberts et al., 2015, S. 24) bietet eine für die Erwachsenenpsychiatrie bereits etabliertes Verfahren zur Kontrolle und Optimierung der Arzneimittelsicherheit. Im Gegensatz dazu liegen für die Kinder- und Jugendpsychiatrie nur für wenige Substanzen systematische TDM-Studien an Kindern und Jugendlichen vor, weswegen die Arzneimitteltherapie in der Kinder- und Jugendpsychiatrie eine besondere Herausforderung darstellt.

Dieser Tatsache Rechnung tragend beschäftigt sich die vorliegende retrospektive naturalistische Beobachtungsstudie mit dem Therapeutischen Drug Monitoring (TDM) von kinder- und jugendpsychiatrischen Patienten unter Pharmakotherapie mit Escitalopram und Mirtazapin. Neben der Analyse der Serumkonzentrationen und der gleichzeitigen Erfassung positiver wie negativer klinischer Effekte werden mögliche Einflussvariablen wie Geschlecht, Alter, Body-Mass-Index (BMI), Komedikation und Raucherstatus auf die Höhe der Arzneimittelspiegel untersucht. Auch werden die in der vorliegenden Arbeit ermittelten Serumkonzentrationen mit dem bisher nur für Erwachsene empfohlenen therapeutischen Referenzbereich verglichen. Ziel der Arbeit ist es außerdem, erste Erkenntnisse für einen möglichen vorläufigen altersspezifischen therapeutischen Referenzbereich von Escitalopram und Mirtazapin in der Anwendung für Kinder und Jugendliche zu gewinnen.

1.2 Escitalopram

1.2.1 Pharmakologie

1.2.1.1 Allgemeines

Escitalopram ($C_{20}H_{21}FN_2O$) ist ein Medikament aus der Gruppe der SSRI. Der chemische Name lautet: (S)-1-[3-(dimethylamino) propyl]-1-(4-fluorophenyl)-1,3-dihydro-5-Isobenzofurancarbonitrile (Drugbank, 2005 a). Escitalopram ist das S-Enantiomer des racemischen Wirkstoffs Citalopram (Baumann et al., 2002) (siehe Abb. 1). Citalopram ist eine „chirale Verbindung, die als Razemat von R- und S-Citalopram (Escitalopram) vorliegt“ (Winkler et al., 2004). Ein Racemat ist ein „1:1-Gemisch der Enantiomere einer Verbindung“ (Zeeck et al., 2003, S. 282), bestehend aus dem linksdrehenden (S-) und dem rechtsdrehenden (R)-Enantiomer. Die beiden Enantiomere können analog der rechten und linken Hand nicht zur Deckung gebracht werden (Chiralität = Händigkeit) (Gräfe, 2003).

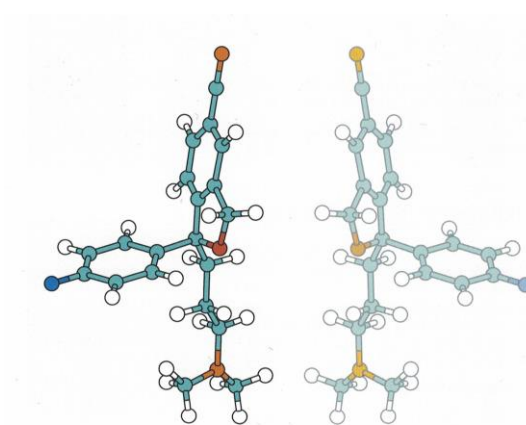


Abbildung 1. S- und R-Enantiomer von Citalopram (Lundbeck, 2011, Produktmonografie CipraleX, S. 9; reproduziert mit Genehmigung der Firma Lundbeck)

1.2.1.2 Pharmakodynamik

Escitalopram hemmt spezifisch kompetitiv den Serotonin-Membrantransporter und somit die Wiederaufnahme von Serotonin in die Präsynapse aus dem synaptischen Spalt im Neurotransmittersystem des Gehirns. Der Serotonintransporter besitzt eine primäre und sekundäre Bindungsstelle (siehe Abb. 2). Die primäre Bindungsstelle, an die nur das S-Enantiomer andocken kann, ist für die Wiederaufnahmehemmung wichtig. Die sekundäre Bindungsstelle, die entweder durch das S- oder das R-Enantiomer besetzt

werden kann, moduliert die Stärke der Bindung eines Antidepressivums an der primären Bindungsstelle.



Abbildung 2. Serotonintransporter mit zwei Bindungsstellen im depressiven Zustand (Lundbeck, 2011 Produktmonografie Cipralex, S. 11; reproduziert mit Genehmigung der Firma Lundbeck)

Besetzt R-Citalopram die sekundäre Bindungsstelle und blockiert diese so für S-Citalopram, wird der Effekt von Escitalopram an der primären Bindungsstelle gebremst. Das Andocken von S-Citalopram an der sekundären Bindungsstelle verstärkt dagegen die Bindung von Escitalopram an der primären Bindungsstelle (siehe Abb. 3). Escitalopram erreicht somit eine stärkere Blockade des Serotonintransporters und konsekutiv eine höhere Serotoninkonzentration im synaptischen Spalt als Citalopram mit seinen beiden unterschiedlichen Enantiomeren (Reinbold et al., 2011). Escitalopram ist also klinisch wirksamer als das Razemat Citalopram (Nissen et al., 2004).

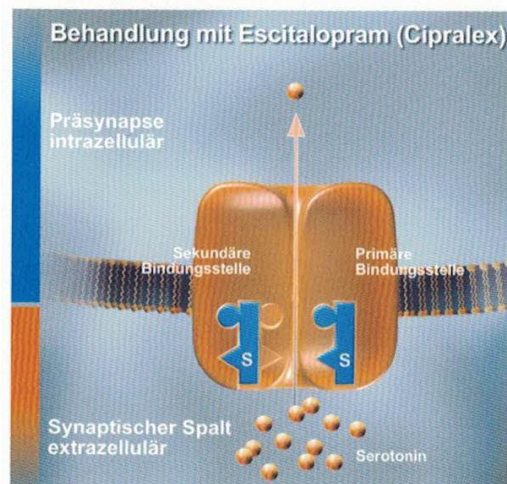


Abbildung 3. Behandlung mit Escitalopram (Lundbeck, 2011, Produktmonografie Cipralext, S. 11; reproduziert mit Genehmigung der Firma Lundbeck)

Aufgrund der durch Escitalopram erreichten Erhöhung der Serotoninkonzentration im synaptischen Spalt werden die postsynaptischen Serotonin-Rezeptoren vermehrt stimuliert. Aktuell sind sieben Serotonin-Rezeptorklassen mit 14 Subtypen bekannt. Die Erregung des postsynaptischen 5-HT_{1A}-Rezeptors führt zu den gewünschten antidepressiven und anxiolytischen Effekten. Zu anderen Neurotransmitter-Rezeptoren weist Escitalopram kaum eine Affinität auf (Winkler et al., 2004). Ein weiteres Charakteristikum von Escitalopram ist, dass es im Vergleich zu allen SSRI die selektivste Hemmung der Serotonin-Wiederaufnahme besitzt (Owens et al., 2001).

1.2.1.3 Pharmakokinetik

Die Resorption von Escitalopram erfolgt rasch. Die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) nach oraler Gabe wird nach ca. drei bis vier Stunden erreicht. Die Bioverfügbarkeit, das „Ausmaß der Verfügbarkeit eines applizierten Wirkstoffes am Wirkort“ (Lüllmann et al, 2016, S.39) liegt bei 80 %. Das Verteilungsvolumen, der Quotient aus Menge eines Stoffes im Körper und Plasmakonzentration beträgt zehn bis 25 l/kg (Winkler et al., 2004). Die Plasmaeiweißbindung (PB) beim Erwachsenen beträgt 56 % (Taurines et al., 2016). Die Eliminations-Halbwertszeit ($t_{1/2}$), die Zeit, in der sich die Konzentration eines Stoffes im Plasma halbiert, beträgt 27-32 Stunden, was für eine einmalige Dosisverabreichung pro Tag spricht (Oberdisse et al., 2002). Die Steady-State-Bedingung, die bei der Verabreichung einer konstanten Dosis über vier bis sechs

Eliminationshalbwertszeiten erreicht wird (Hefner et al., 2018), besteht für Escitalopram nach ca. sechs Tagen (ca. 150 Std.). Die Metabolisierung von Escitalopram erfolgt hauptsächlich hepatisch über CYP2C19, nachrangig über CYP3A4, und CYP2D6. Es entstehen zwei schwach aktive Metaboliten, Demethylescitalopram, Didemethylescitalopram. (Benkert et al, 2021). Escitalopram beeinflusst die anderen Cytochrom-P-450-Enzyme wenig, so dass das Risiko für Arzneimittelinteraktionen gering ist (Winkler et al., 2004).

1.2.1.4 Indikation, Dosierung und Darreichungsform

Escitalopram kann als Tablette zu 10 bzw. 20 mg oder in Tropfenform (20 mg/ml) eingenommen werden (Benkert et al., 2021).

Es ist im Erwachsenenalter für Episoden einer Major Depression, für soziale Phobie, Zwangsstörung (Start- und Erhaltungsdosis: 10 mg/Tag; ev. Dosissteigerung auf 20 mg/Tag) und Panikstörung mit/ohne Agoraphobie (Start mit 5 mg/Tag für sieben Tage; Erhaltungsdosis: 10 mg/Tag; ev. Steigerung auf 20 mg/Tag) zugelassen. Außerhalb des zugelassenen Indikationsbereiches wird Escitalopram bei prämenstruell dysphorischem Syndrom, klimakterischen Beschwerden und posttraumatischer Belastungsstörung angewendet (Benkert et al., 2021).

Escitalopram ist seit 2009 unter anderem in den USA bei Patienten ab 12 Jahren zur Behandlung depressiver Störungen zugelassen (Ahn et al., 2011). In Deutschland liegt für Erkrankungen in der Kinder- und Jugendpsychiatrie für Escitalopram keine Zulassung vor.

1.2.1.5 Nebenwirkungen, Interaktionen und Kontraindikationen

Allen SSRI gemeinsam sind Nebenwirkungen, die auf die ungewollte Stimulation von Serotonin-Rezeptor-Untergruppen (5-HT_{2A}-, 5-HT_{2C}-, 5-HT₃-Rezeptoren) zurückzuführen sind (siehe Tab. 1).

Tabelle 1. Nebenwirkungen von SSRI durch Stimulation ausgewählter Serotonin-Rezeptor-Subgruppen
(nach Benkert, 2021)

Stimulation des Rezeptor-Subtyp	Symptome
Serotonin-2A-Rezeptor	Ängstlichkeit Agitiertheit Schlafstörungen Sexuelle Funktionsstörungen
Serotonin-2C-Rezeptor	Appetitminderung Reizbarkeit Sexuelle Funktionsstörungen
Serotonin-3-Rezeptor	Übelkeit Erbrechen Kopfschmerzen

Escitalopram führt sehr häufig ($\geq 1/10$) zu „Übelkeit [und] Kopfschmerzen“ (Benkert et al., 2021, S. 130). Häufige Nebenwirkungen ($\geq 1/100, < 1/10$) sind „Müdigkeit, Gähnen, Ruhelosigkeit, Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit, anormale Träume, Schwindel, Ängstlichkeit, verminderter oder gesteigerter Appetit, Erbrechen, Diarrhoe, Obstipation, Gewichtszunahme, vermehrtes Schwitzen, Tremor, Arthralgien, Myalgien, Sinusitis, Fieber, Mundtrockenheit, Parästhesien [und] sexuelle Funktionsstörungen“ (Benkert et al., 2021, S. 130). Gelegentliche Nebenwirkungen ($\geq 1/1.000, < 1/100$) sind „Verwirrtheit, nächtlicher Bruxismus, Agitiertheit, Nervosität, Panikattacken, Schlafstörungen, Tachykardie, Synkopen, Tinnitus, Mydriasis, Sehstörungen, Geschmacksstörungen, Gewichtsabnahme, Urtikaria, Haarausfall, Hautausschlag, Juckreiz, Ödeme, Nasenbluten, gastrointestinale Blutungen, Metrorrhagie oder Menorrhagie bei Frauen“ (Benkert et al., 2021, S. 130). Eine seltene ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), aber klinisch relevante Nebenwirkung stellt die Hyponatriämie dar. Auch sollten die Patienten über eine Veränderung der Thrombozytenfunktion mit ev. verlängerter Blutungszeit aufgeklärt werden. Da die Steigerung des Antriebs vor der Aufhellung der Stimmung einsetzen kann, sollte bei unruhigen Patienten die vorübergehende Gabe eines Benzodiazepins erwägt werden. SSRI dürfen nicht mit Hemmern der Monoaminoxidase (MAO-Hemmer) kombiniert werden. Es besteht die Gefahr des „Serotonin-Syndroms“ mit Symptomen wie „Frösteln, Rigor, Myoklonien, Tremor, Ataxia, Hyperreflexie, Diarrhoe,

Hypersalivation, Verwirrtheit, Unruhe, Fieber“ (Nissen et al., 2004, S. 325). Ein Wechsel zwischen Escitalopram und MAO-Hemmern darf nur nach einer angemessenen Zahl pharmakotherapiefreier Tage erfolgen. SSRI dürfen aufgrund der Möglichkeit eines Entzugssyndroms mit Schwindel, Koordinationsstörungen, Kopfschmerzen, Übelkeit und Reizbarkeit nicht plötzlich, sondern nur schrittweise abgesetzt werden (Gründer et al., 2012). Im Dezember 2011 gab die Firma Lundbeck in einem Rote-Hand-Brief bekannt, dass Escitalopram dosisabhängig die QT-Strecke im Elektrokardiogramm (EKG) verlängert. Deswegen wurde die empfohlene tägliche Maximaldosis für Patienten über 65 Jahre auf 10 mg täglich reduziert. Für Patienten unter 65 Jahren bleibt die empfohlene maximale Tagesdosis 20 mg. Bei Menschen mit bekannter QT-Verlängerung oder angeborenem Long-QT-Syndrom ist Escitalopram kontraindiziert. Die gleichzeitige Anwendung von Escitalopram mit anderen Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, ist ebenfalls kontraindiziert. Relative Kontraindikationen sind schwere Nieren- und Lebererkrankungen (Benkert et al., 2021).

In placebokontrollierten Studien zu Escitalopram an Kindern und Jugendlichen ergab sich für die Escitalopram-Gruppe häufiger sowohl Suizidgedanken und -versuche als auch oppositionelles Verhalten, Wut und Aggressivität als für die Placebo-Gruppe. Bei Notwendigkeit der Escitalopram-Gabe sollen Kinder und Jugendliche bezüglich des Auftretens von suizidalen Symptomen sehr eng überwacht werden (Fachinfo-Service, Escitalopram, 2021).

1.2.2 Aktuelle Studienlage zu Escitalopram in der Kinder- und Jugendpsychiatrie

1.2.2.1 Wirksamkeitsstudien

Es gibt nur wenige doppelblinde, placebokontrollierte Wirksamkeitsstudien zu Escitalopram bei depressiven Kindern und Jugendlichen.

Wagner et al. (2004) konnten in einer offenen, achtwöchigen, dosisflexiblen, US-amerikanischen Pilotstudie an zwölf depressiven Kindern und Jugendlichen im Alter von sechs bis 17 Jahren zeigen, dass Escitalopram zu einer Verbesserung der depressiven Symptomatik sowohl in der Gruppe der Kinder (sechs bis elf Jahre) als auch in der Gruppe der Jugendlichen (zwölf bis 17 Jahre) führte, es keine Geschlechtsunterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit gab und dass das Medikament gut vertragen wurde.

Wagner et al. (2006) untersuchten anschließend in einer doppelblinden, placebokontrollierten, achtwöchigen, multizentrischen, US-amerikanischen Studie an

261 (intent to treat population) depressiven Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen sechs und 17 Jahren die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Escitalopram (Woche 1-4: 10 mg; ab Woche 5: flexible Dosis von 10 bis 20 mg/Tag je nach klinischer Response und Verträglichkeit). Nach acht Wochen ergab sich in Bezug auf den CDRS-R-Wert (Children's Depression Rating Scale-Revised) für die Escitalopram-Gruppe eine numerisch größere, aber nicht signifikante Veränderung ($p= 0,310$) verglichen mit der Placebo-Gruppe. Auch ergaben sich hinsichtlich weiterer eingesetzter Messinstrumente wie CGI-S, CGI-I (Clinical Global Impression Scale-Severity und -Improvement) und CGAS (The Children's Global Assessment Scale) keine signifikanten Unterschiede zwischen der Escitalopram-Gruppe und der Placebo-Gruppe. In Post-hoc-Analysen konnten Wagner et al. (2006) für CGI-S, CGI-I und CGAS für die Gruppe der zwölf bis 17-jährigen Jugendlichen zeigen, dass die Behandlung mit Escitalopram einer mit Placebo signifikant überlegen ist (CGI-S: $p= 0,020$, CGI-I: $p= 0,038$, CGAS: $p= 0,005$). In der Gruppe der sechs- bis elfjährigen Kinder ergaben sich auch in den Post-hoc-Analysen hinsichtlich aller Messinstrumente keine signifikanten Unterschiede. Wagner et al. (2006) schlussfolgerten, dass Escitalopram für depressive Jugendliche ev. einen Benefit haben könnte.

Emslie et al. (2009) konnten in ihrer achtwöchigen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, dosisflexiblen, multizentrischen, US-amerikanischen Studie an 311 (intent to treat population) depressiven Jugendlichen im Alter zwischen zwölf und 17 Jahren zeigen, dass die Behandlung mit Escitalopram zu einer signifikanten Verbesserung hinsichtlich des CDRS-R-Wertes führte ($p= 0,022$). Nicht zum Messzeitpunkt nach zwei Wochen, aber bereits in Woche vier und sechs waren die Unterschiede signifikant. Hinsichtlich CGI-S ($p= 0,007$) und CGI-I ($p= 0,008$) ergab sich nach acht Wochen in der Escitalopram-Gruppe ebenfalls jeweils eine signifikante Verbesserung. Einzig der Mittelwertvergleich bzgl. der CGAS nach acht Wochen ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen der Escitalopram- und der Placebo-Gruppe.

Findling et al. (2013) konzipierten in Anlehnung an die Ergebnisse von Emslie et al. (2009; lead-in study) eine nachfolgende 16-wöchige, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische, US-amerikanische Studie (extension study), in der die Jugendlichen eingeschlossen wurden, die die acht-wöchige Studie von Emslie et al. (2009) beendet hatten unabhängig davon ob sie Responder waren. Die Patienten blieben für die Studie von Findling et al. (2013) in derselben Gruppe (Escitalopram oder Placebo). Die Patienten aus der Behandlungs-Gruppe erhielten die gleiche Dosis Escitalopram wie bei Emslie et al. (10 mg oder 20 mg). Die Wirksamkeit wurde anhand der Veränderung des

CDRS-R-Wertes (Baseline zu Beginn der lead-in-Studie und nach 24 Wochen) erfasst. Die mit Escitalopram behandelten Patienten zeigten eine signifikant höhere Reduktion des CDRS-R-Wertes ($p=0,005$) im Vergleich zu der Placebo-Gruppe. Auch zeigten sich bei der Escitalopram-Gruppe bzgl. der Skalen CGI-I ($p<0,05$), CGI-S ($p<0,01$) und CGAS ($p<0,05$) jeweils signifikante Verbesserungen.

1.2.2.2 Pharmakokinetik-/ TDM-Studien

Neben den oben beschriebenen Wirksamkeitsstudien zu Escitalopram gibt es unseres Wissens nach keine Studien, die sich mit dem Therapeutischen Drug Monitoring von Escitalopram bei Kindern und Jugendlichen beschäftigen.

Periclou et al. (2003) verglich in einer open-label-Studie pharmakokinetische Parameter von zwölf Jugendlichen (zwölf bis 17 Jahre) mit denen von zwölf Erwachsenen (18 bis 35 Jahre), wobei alle Studienteilnehmer 10 mg Escitalopram erhielten. Die mittlere maximale Plasmakonzentration war bei den Jugendlichen um 26 % höher als bei den Erwachsenen. Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p=0,0621$). Die Zeit, bis die maximale Plasmakonzentration erreicht wurde, war mit drei Stunden bei den jungen Patienten signifikant kürzer als bei den Erwachsenen mit 5 Stunden ($p=0,0275$). Die Halbwertszeit von Escitalopram unterschied sich mit 19 Stunden bei den Jugendlichen signifikant von der Halbwertszeit bei den Erwachsenen (28,9 Stunden; $p=0,0275$).

Perel et al. (2001) überprüfte in einer pharmakokinetischen Studie die Halbwertszeit von u.a. Escitalopram an Jugendlichen nach der einmaligen Gabe von 20 mg und nach zwei Wochen regelmäßiger Gabe von 20 mg/Tag. Die Halbwertszeit von Escitalopram war sowohl nach der Einmalgabe als auch nach der Messung nach zwei Wochen im steady state bei Jugendlichen signifikant kürzer als bei Erwachsenen.

1.2.3 Ausgewählte TDM-Studien zu Escitalopram in der Erwachsenenpsychiatrie

Einen Überblick über ausgewählte TDM-Studien zu Escitalopram in der Erwachsenenpsychiatrie gibt Tabelle 2.

Tabelle 2. Ausgewählte TDM-Studien zu Escitalopram in der Erwachsenenpsychiatrie

Autoren	Jahr	Stichprobe (N)	Mittleres Alter in Jahren (SD)	Mittlere Dosis in mg/Tag (SD)	Mittlere gemessene Wirkstoffkonzentration in ng/ml (SD)	Diagnosen
Hart et al.	2023	134	47,1 (18,5)		24 (17)	Depression Psychotische Störungen Persönlichkeitsstörungen Angsterkrankungen Alkoholbezogene Störungen Bipolare Störungen
Florio et al.	2017	70	46,2 (16,3)	1.Monat: 15,2 (5,1) 3.Monat: 16,4 (7,2)	30,2 (25,6)	Major Depression
Reis et al.	2009	3066	44 $x_{\min} = 13$ $x_{\max} = 100$	10 $x_{\min} = 2,5$ $x_{\max} = 120$	14,3 $x_{\min} = 5,8$ $x_{\max} = 24,9$	Keine Angabe

Autoren	Jahr	Stichprobe (N)	Mittleres Alter in Jahren (SD)	Mittlere Dosis in mg/Tag (SD)	Mittlere gemessene Wirkstoffkonzentration in ng/ml (SD)	Diagnosen
Reis et al.	2007	155	51 $x_{\min} = 17$ $x_{\max} = 95$	20 $x_{\min} = 2,5$ $x_{\max} = 70$	5mg: 9,1 10mg: 14,6 15mg: 21,4 20mg: 19,2 25mg: 24,4 30mg: 30,2 40mg: 36,4	Major Depression Panikstörung soziale Phobie
Periclou et al.	2003	12	$x_{\min} = 18$ $x_{\max} = 35$	10	10,39 (1,92)	Gesunde Erwachsene

1.3 Mirtazapin

1.3.1 Pharmakologie

1.3.1.1 Allgemeines

Mirtazapin ($C_{17}H_{19}N_3$) ist ein tetrazyklisches Piperazinoazepin (Aschauer et al., 2004). Es ist ein Racemat, bestehend aus R (-)- und S (+)-Enantiomer (siehe Abb. 5), das der Klasse der noradrenerg, spezifisch serotonerg wirkenden Antidepressiva (NaSSA) zugeordnet wird (Reinbold et al., 2013). Die genaue chemische Bezeichnung ist: 1,2,3,4,10,14b-Hexahydro-2-methylpyrazino(2,1-a)pyrido(2,3-c)benzazepin (Drugbank, 2005 b).

1.3.1.2 Pharmakodynamik

Mirtazapin blockiert noradrenerge inhibitorische präsynaptische α_2 -Autorezeptoren und verstärkt somit die Freisetzung von Nordadrenalin. Eine Stimulierung der α_2 -Autorezeptoren durch Noradrenalin hemmt eine weitere Ausschüttung von Noradrenalin. Die Bindung von Mirtazapin an diesen inhibitorischen α_2 -Autorezeptor blockiert die Funktion dieses Rezeptors und löst konsekutiv eine vermehrte Noradrenalinfreisetzung in den synaptischen Spalt aus. Dieses freigesetzte Noradrenalin kann an postsynaptische α_1 - und β_1 -Rezeptoren binden und löst so ein verstärktes noradrenerges Signal aus. Des Weiteren führt die durch Mirtazapin vermittelte vermehrte Noradrenalinfreisetzung über eine Bindung von Noradrenalin an noradrenerge α_1 -Rezeptoren auf serotonergen Neuronen zu einer vermehrten Serotoninausschüttung. Zusätzlich blockiert Mirtazapin noradrenerge inhibitorische präsynaptische α_2 -Heterorezeptoren auf serotonergen Neuronen. Die Bindung von Mirtazapin an diesen inhibitorischen α_2 -Heterorezeptor blockiert die Funktion dieses Rezeptors und löst konsekutiv eine vermehrte Serotoninfreisetzung in den synaptischen Spalt aus. Des Weiteren blockiert Mirtazapin postsynaptische 5-HT₂- und 5-HT₃-Rezeptoren, wodurch typisch serotonerge Nebenwirkungen (z.B. Übelkeit, Erbrechen) reduziert werden. Der postsynaptische 5-HT_{1A}-Rezeptor wird wegen des postsynaptischen 5-HT₂- und 5-HT₃-Antagonismus verstärkt durch Serotonin erregt, was die erwünschte antidepressive und anxiolytische Wirkung zur Folge hat (siehe Abb. 4). Die differenzierte Wirkung an postsynaptischen 5-HT-Rezeptoren erklärt die Deklaration „spezifisch serotonerg“ für Mirtazapin (Reinbold et al., 2013). Zusätzlich verfügt das Antidepressivum über eine

stark antihistaminerge Wirkung (H1-Rezeptor-Hemmung), welche das sedierende Potential der Substanz, besonders in niedriger Dosierung erklärt (Aschauer et al., 2004). Mirtazapin verfügt nur über eine schwache Affinität zu cholinergen Rezeptoren, deswegen treten anticholinerge Nebenwirkungen eher selten auf. Vereinzelt kann es aber dennoch zu Mundtrockenheit und Obstipation kommen. Laut Baumann et al. (2002) und Wen et al. (2014) erfolgt die antidepressive Wirkung von Mirtazapin durch beide Enantiomere. Durch das S-Enantiomer werden α_2 - und 5-HT-2-Rezeptoren blockiert, durch das R-Enantiomer 5-HT₃-Rezeptoren, wobei das R-Enantiomer laut Hayashi et al. (2015) v.a. für die Vermeidung von Nebenwirkungen verantwortlich ist.

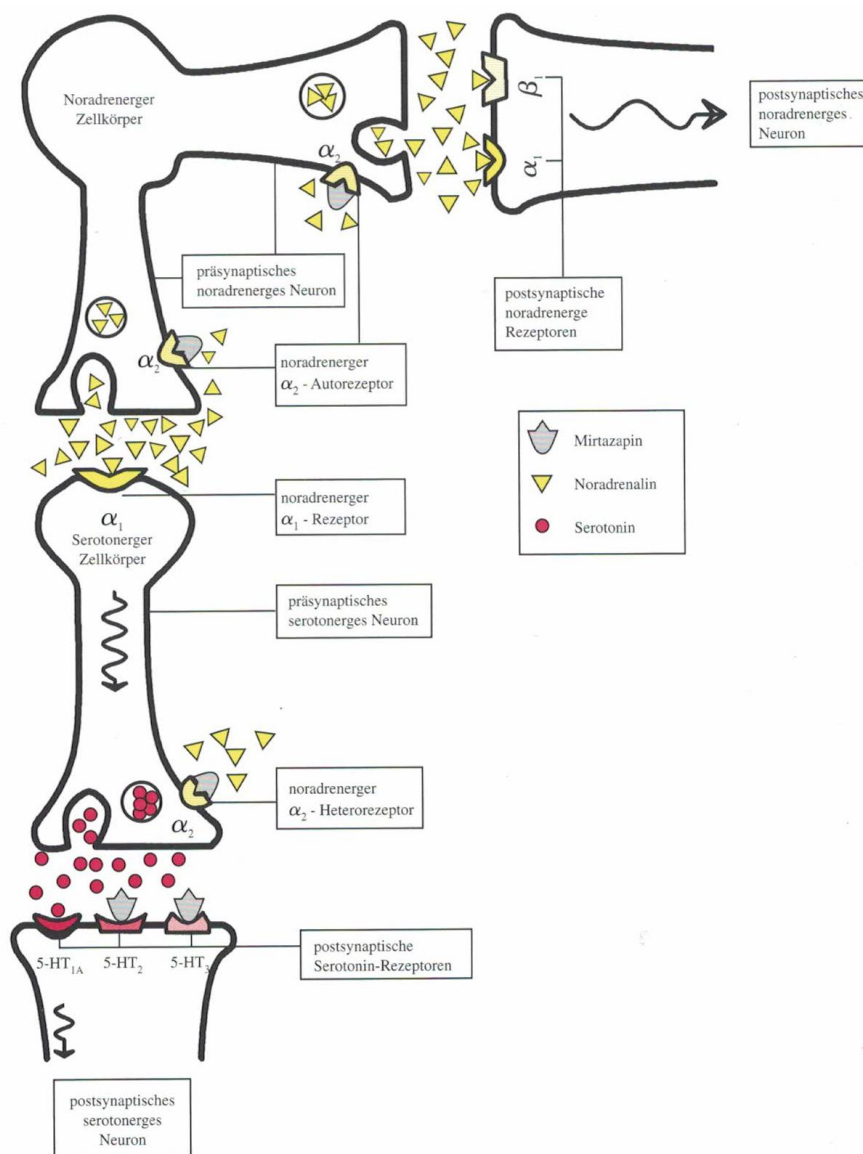


Abbildung 4. Biochemischer Wirkmechanismus von Mirtazapin (Reinbold et al., 2013, S. 29; reproduziert mit Genehmigung durch Prof. Dr. Assion, Dortmund; Psychogen Verlag)

1.3.1.3 Pharmakokinetik

Nach oraler Einnahme wird Mirtazapin schnell aufgenommen. Die Bioverfügbarkeit liegt bei ca. 50 %, bedingt durch Darmwand- und hepatische First-Pass-Metabolisierung. Die maximale Serumkonzentration wird nach etwa zwei Stunden erreicht. Die Plasmaproteinbindung liegt bei 85 %. Mirtazapin wird v.a. in der Leber durch CYP1A2, CYP2D6 und CYP3A4 metabolisiert, wobei CYP2D6 v.a. die 8-Hydroxilierung von S (+)-Mirtazapin katalysiert und CYP3A4 vorwiegend die N-Demethylierung und N-Oxidation von R (-)-Mirtazapin katalysiert (Hayashi et al., 2015). Der Hauptmetabolit Demethyl-Mirtazapin ist nur gering pharmakologisch aktiv und zeigt die gleiche Pharmakokinetik wie die Muttersubstanz. Die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) beträgt beim Erwachsenen 20 bis 40 Stunden. Bei Frauen und älteren Menschen ist sie verlängert. Die Steady-State-Bedingung besteht für Mirtazapin nach ca. sechs Tagen (ca. 150 Std.). Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über den Urin. Durch die vorwiegend hepatische Metabolisierung und Ausscheidung über die Niere, kann bei Funktionsstörungen dieser Organe die Clearance reduziert sein (Aschauer et al., 2004; Benkert et al., 2021).

1.3.1.4 Indikation, Dosierung und Darreichungsform

Mirtazapin ist als Filmtablette oder Schmelztablette zum Einnehmen erhältlich (Benkert et al., 2021). Es ist für Erwachsene bei Depression, insbesondere mit Schlafstörung (Startdosis: 15-30 mg/Tag; Erhaltungsdosis: 30-45 mg/Tag; Einnahme abends oder spätabends) zugelassen. „Off label [wird Mirtazapin bei] Schlafstörung ohne Depression (7,5-15 mg), Kopfschmerz, u.a. chronische[n] Schmerzsyndrome[n], Fibromyalgiesyndrom, klimakterische[n] Beschwerden, soziale[r] Angststörung, GAS [generalisierter Angststörung], Panikstörung [und] PTBS“ (Benkert et al., 2021, S. 151) verwendet.

Mirtazapin hat in Deutschland keine Zulassung für Personen unter 18 Jahren.

1.3.1.5 Nebenwirkungen, Interaktionen und Kontraindikationen

Zu den sehr häufigen Nebenwirkungen ($\geq 1/10$) zählen „Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Sedierung, Appetit- und Gewichtszunahme ..., Mundtrockenheit. Häufig [$\geq 1/100$, $< 1/10$] sind] Benommenheit, Erschöpfung, Lethargie, Amnesie, Schwindel, Tremor, anormale Träume, Verwirrtheit, Angst, Schlaflosigkeit, orthostatische Hypotonie, periphere Ödeme, Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Obstipation, Exanthem, Arthralgien, Myalgien

[und] Rückenschmerzen. [Zu den gelegentlichen Nebenwirkungen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) zählen] psychomotorische Unruhe, Alpträume, Manie, Agitiertheit, Halluzinationen, RLS (ab 30 mg), orale Hypästhesie, Hypotonie, Synkope [und] Parästhesien“ (Benkert et al., 2021, S. 152).

Aufgrund pharmakodynamischer Wechselwirkungen darf Mirtazapin nicht mit Hemmern der Monoaminoxidase (MAO-Hemmer) kombiniert werden. Auch kommt es zu einer eventuellen Wirkverstärkung von Mirtazapin bei der gleichzeitigen Einnahme von anderen Arzneimitteln, die das ZNS dämpfen oder bei Alkoholkonsum. Hinzuweisen ist des Weiteren auf die Gefahr eines Serotoninsyndroms bei der Kombination von Mirtazapin mit weiteren Medikamenten, die ebenfalls serotonerg wirken. Bei der gleichzeitigen Einnahme des Antidepressivums Fluvoxamin, welches unter anderem die Cytochrom-P450 (CYP)-Isoenzyme CYP1A2 und CYP3A4 inhibiert, muss aufgrund pharmakokinetischer Wechselwirkungen mit erhöhten Mirtazapin-Plasmakonzentrationen gerechnet und dessen Dosis eventuell reduziert werden (Benkert et al., 2021). Ebenso muss die Mirtazapin-Dosis bei gleichzeitiger Einnahme eines CYP3A4-Induktors wie Carbamazepin eventuell erhöht werden (Fachinfo-Service, Mirtazapin, 2021).

Relative Kontraindikationen für die Mirtazapin-Einnahme stellen schwere Leber- und Nierenerkrankungen dar.

Mirtazapin scheint ein relativ sicheres Medikament im Hinblick auf ev. Überdosierungen zu sein. (Berling et al., 2014).

In zwei placebokontrollierten Studien zu Mirtazapin an Kindern und Jugendlichen ergaben sich bei knapp der Hälfte der mit Mirtazapin behandelten Patienten eine signifikante Gewichtszunahme von mehr als sieben Prozent. Auch kam es in der Mirtazapin-Gruppe gehäuft zu Urtikaria und erhöhten Triglyceridspiegeln (Fachinfo-Service, Mirtazapin, 2021).

1.3.2 Aktuelle Studienlage zu Mirtazapin in der Kinder- und Jugendpsychiatrie

1.3.2.1 Wirksamkeitsstudien

Laut Mushtaq et al. (2018) liegen für junge depressive Patienten unter 18 Jahren nur wenige Studien zu Anwendung und Sicherheit von Mirtazapin vor.

Maust et al. (2002) und Dubitsky et al. (2004) berichteten von einer nicht veröffentlichten Studie des Pharmaunternehmens Organon zur Behandlung von depressiven Kindern und Jugendlichen mit Mirtazapin. Es handelte sich dabei um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie zur Wirksamkeit (separat für Studie 1 und Studie 2) und Sicherheit von Mirtazapin bei ambulant behandelten depressiven Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen sieben und 17 Jahren. Die Effektivität der Behandlung wurde mit Hilfe der CDRS-R ermittelt. An Studientag 28 und 56 wurde jeweils Blut für die Bestimmung der Plasmakonzentrationen von Mirtazapin abgenommen. In der Mirtazapin-Gruppe begannen alle 82 Patienten mit einer Dosis von 15 mg/Tag. Danach bestand die Option, die Dosis auf 30 mg bzw. 45 mg zu erhöhen. Ab dem Studientag 28 mussten alle Patienten bis zum Ende der Studie (Tag 56) auf ihrer aktuellen Dosis bleiben. Sowohl in Studie eins (n= 126; p= 0,421), als auch in Studie zwei (n= 133; p= 0,19) konnte hinsichtlich der CDRS-R-Werte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Mirtazapin- und der Placebo-Gruppe detektiert werden. Hieraus wurde geschlussfolgert, dass die beiden Studien keinen Beweis erbringen konnten, dass Mirtazapin in der Behandlung depressiver Kinder und Jugendlicher effektiv ist.

Daneben existieren Studien, die nicht mit einer Placebo-Kontrollgruppe arbeiteten. Eine offene, multizentrische, finnische Pilotstudie von Haapasalo-Pesu et al. (2004) beschäftigte sich mit der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Mirtazapin bei 23 depressiven Jugendlichen zwischen dem zwölften und 18. Lebensjahr. In Woche eins, zwei, drei, vier, sechs, acht und zwölf wurden Werte für die Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D-17), die Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) und das BDI ermittelt. Die mittlere tägliche Mirtazapin-Dosis betrug 32,9 mg. Bereits am achten Tag nach Studienbeginn und auch zu allen weiteren Messzeitpunkten ergab sich eine signifikante Verbesserung sowohl der depressiven (HAM-D-17) als auch der angstbezogenen (HAM-A) Symptome. Eine signifikante Verbesserung bzgl. des BDI lag erstmalig in Woche drei vor. 78,3 % der Jugendlichen respondierten. 60,9 % erzielten am Ende der Studie eine Vollremission. Keiner der Teilnehmer brach aufgrund von Nebenwirkungen die Studie ab. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Müdigkeit und

vermehrter Appetit.

Biswas et al. (2003) untersuchte zeitnahe nachdem Mirtazapin im vereinigten Königreich Großbritannien und Nordirland eingeführt war, in einer großen Beobachtungsstudie die Pharmakovigilanz von Mirtazapin. Von den 13554 Patienten, von denen ein ausgefüllter Fragebogen zurückgeschickt wurde, waren 71 Jugendliche (15 männlich; 56 weiblich) im Alter zwischen 13 und 17 Jahren, von denen 42 Patienten aufgrund einer Depression und 26 aufgrund nicht näher spezifizierter Angaben Mirtazapin erhielten. Nach sechs Monaten nahmen noch 24,6 % dieser Patienten (n=16) Mirtazapin weiter ein. Drei Patienten beendeten die Behandlung wegen Nebenwirkungen wie Schwindel oder Tremor.

Mrakotsky et al. (2008) führten eine acht-wöchige prospektive, offene, amerikanische Pilotstudie zur Behandlung mit Mirtazapin bei Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen acht und 17 Jahren mit sozialer Phobie durch. Innerhalb von zwei Wochen kam es zu signifikanten Verbesserungen sowohl hinsichtlich der Symptome bezüglich sozialer Phobie als auch bezüglich Angst und Depression. 56 % der Patienten respondierten, 17 % zeigten eine volle Remission. 61 % der Patienten schieden u.a. aufgrund von Nebenwirkungen (erhöhte Irritierbarkeit, Müdigkeit), erhöhter Belastung aufgrund der Studie, insuffizienter Response oder aufgrund des Wechsels zu pflanzlichen Medikamenten aus der laufenden Studie aus.

Coskun et al. (2010) beschäftigten sich in ihrer türkischen Fallserie mit der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Mirtazapin bei sieben Kindern und Jugendlichen (4 männliche, 3 weibliche Patienten) im Alter von acht bis 16 Jahren, welche aufgrund einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) in einer privaten Klinik mit Methylphenidat (MPH) behandelt wurden und zusätzlich komorbid an einer Depression oder Angsterkrankung litten. Von der Gabe von Mirtazapin, welches bei MPH-induzierter Schlaf- oder Appetitlosigkeit für die ersten drei Monate in einer Dosis von 7,5 mg bis 15 mg/Tag, am Ende in einer Dosis von 15 mg bis 22,5 mg/Tag (MW= 16 mg; SD= 2,64 mg/Tag) verordnet wurde, profitierten alle Patienten hinsichtlich einer Verbesserung der Schlafqualität. Drei Patienten zeigten eine Verbesserung der Appetitlosigkeit, bei sechs der Patienten ergab sich eine milde bis sehr gute Verbesserung der Angstsymptome, bei einem Patienten eine gute Verbesserung hinsichtlich depressiver Symptome. Die häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Appetitsteigerung, Gewichtszunahme und Müdigkeit untertags.

In einer weiteren türkischen Fallserie zur Effektivität von Mirtazapin bei acht Kindern und

Jugendlichen im Alter von sechs bis 16 Jahren, welche sechs Monate bis zehn Jahre an somatisch nicht erklärbarem Erbrechen litten, konnten Coskun et al. (2011) zeigen, dass Mirtazapin in einer Dosis von 7,5 mg bis 30 mg hilfreich war. Drei Kinder zeigten eine komplette Remission, fünf Kinder zeigten auf der CGI-I-Skala eine deutliche Verbesserung hinsichtlich Intensität und Häufigkeit des Erbrechens. Das Erbrechen verschwand oder verbesserte sich innerhalb von sieben Tagen. Während des follow up setzten sieben Patienten Mirtazapin ab, was bei all diesen Patienten zu einem erneuten Erbrechen innerhalb von zwei bis 16 Tagen führte.

In einer Metaanalyse verglichen Ma et al. (2014) 21 randomisierte kontrollierte Studien von 1988 bis 2013 zu verschiedenen medikamentösen Interventionen (Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Mirtazapin, Paroxetin, Sertralin, Venlafaxin), kognitiver Verhaltenstherapie (CBT), Fluoxetin in Kombination mit CBT und Placebo-Einnahme für die Behandlung an depressiven Kindern und Jugendlichen. Die Behandlung mit Mirtazapin, Fluoxetin oder die Kombination Fluoxetin und kognitive Verhaltenstherapie wurde am effektivsten in der Behandlung depressiver Störungen bei Kindern und Jugendlichen bewertet. Sertralin, Escitalopram, Paroxetin und Venlafaxin wurden am besten vertragen. Mirtazapin und Venlafaxin wurden als die sichersten Medikamente angesehen. Ma et al. (2014) schlussfolgerten, dass Mirtazapin und Sertralin als first-line-Therapeutikum in der Behandlung akuter Depressionen von Kindern und Jugendlichen angesehen werden kann.

Whittington et al. (2004) schlussfolgerten in ihrem Review zu Mirtazapin, dass das Risiko-Nutzen-Profil von Mirtazapin ungünstig sei. Garland et al. (2016) äußerten ebenfalls in einem Positions-Papier, dass sich Mirtazapin in der Behandlung von Depressionen bei Jugendlichen als nicht potenziell wirksam erwiesen habe. Garland et al. (2016) empfahlen eine Verschreibung von Medikamenten nur bei mittelgradiger bis schwergradiger Depression in Verbindung mit supportiver Therapie oder Psychotherapie. Die am besten evaluierte Evidenz für sowohl Depression als auch Angststörung bei Kindern und Jugendlichen besitze nach Meinung von Garland et al. (2016) immer noch Fluoxetin. Cipriani et al. (2016) verglichen in einer Metaanalyse 34 randomisiert kontrollierte Studien zu 14 Antidepressiva (Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, Duloxetin, Venlafaxin, Mirtazapin, Amitriptylin, Clomipramin, Desipramin, Imipramin, Nefazodon, Nortriptylin) und Placebo hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit in der Behandlung depressiver Kinder und Jugendlicher. Bezüglich Mirtazapin waren bei Cipriani et al. (2016) die zwei nicht-veröffentlichten placebokontrollierten Studien von Organon (siehe weiter oben) in die Metaanalyse

eingeschlossen. Cipriani et al. (2016) schlussfolgerten, dass sich unter allen getesteten Antidepressiva einzig Fluoxetin statistisch signifikant effektiver zeigte als ein Placebo und dass dies ev. die beste Wahl sei, wenn eine antidepressive Behandlung angezeigt sei.

1.3.2.2 Pharmakokinetik- /TDM-Studien

Neben den oben beschriebenen Wirksamkeitsstudien zu Mirtazapin gibt es unseres Wissens nach keine Studien, die sich mit dem Therapeutischen Drug Monitoring von Mirtazapin bei Kindern und Jugendlichen beschäftigen.

Die Datenlage zu pharmakokinetischen Parametern von Mirtazapin in der Kinder- und Jugendpsychiatrie ist sehr dünn. Findling et al. (2006) verweist auf eine eigene pharmakokinetische Studie (2001) mit 16 jungen depressiven Patienten im Alter von sieben bis 17 Jahren, die 15mg Mirtazapin erhielten. Es zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Halbwertszeit $t_{1/2}$ mit zunehmendem Gewicht und eine Abnahme der C_{max} mit zunehmendem Alter.

1.3.3 Ausgewählte TDM-Studien zu Mirtazapin in der Erwachsenenpsychiatrie

Einen Überblick über ausgewählte TDM-Studien zu Mirtazapin in der Erwachsenenpsychiatrie gibt Tabelle 3.

Tabelle 3. Ausgewählte TDM-Studien zu Mirtazapin in der Erwachsenenpsychiatrie

Autoren	Jahr	Stichprobe (N)	Mittleres Alter in Jahren (SD)	Mittlere Dosis in mg/ Tag (SD)	Mittlere gemessene Wirkstoffkonzentration in ng/ ml (SD)	Diagnosen
Hayashi et al.	2015	70	54,0 (14,2)	20,4 (11,0)	S-(+)-MIR = 8,06 (8,45) R-(-)-MIR = 15,2 (15,5)	Major Depression Bipolar affektive Störung Panikstörung Dysthymia Anpassungsstörung
Reis et al.	2009	1427	48 $x_{\min} = 16;$ $x_{\max} = 96$	30 $x_{\min} = 7,5;$ $x_{\max} = 90$	32,4 $x_{\min} = 11,4;$ $x_{\max} = 76,7$	Keine Angabe
Lind et al.	2009	95	51	30	jeweils S(+) + R(-): CYP2D6 Ultrarapid M.: 33,7 Homozyg. Extensive M.: 32,4 Heterozyg. Extensive M.: 33,4 Poor M.: 50,9	Major Depression

Autoren	Jahr	Stichprobe (N)	Mittleres Alter in Jahren (SD)	Mittlere Dosis in mg/ Tag (SD)	Mittlere gemessene Wirkstoffkonzentration in ng/ ml (SD)	Diagnosen
Meineke et al.	2006	140	keine Angabe	Festgeleg. Dosis 45mg	S-(+)-MIR = 9,94 R-(-)-MIR = 26,35	Gesunde Männer
Grasmäder et al.	2005	65	49,2 (13,4)	37,3 (8,6)	37,3 (16,3)	F3-Diagnosen
Reis et al.	2005	PP (per protocol)- Population: 158	51	30mg	Max. Serumkonzentration von Mirtazapin: 307	Major Depression
Meineke et al.	2004	234 Proben von 184 Patienten	keine Angabe	Dosislevel 15 mg 30 mg 45 mg 60 mg	15 mg: 37 30 mg: 48 45 mg: 62 60 mg: 83	Keine Angabe
Shams et al.	2004	100	52,5 $x_{\min}= 18$; $x_{\max}= 93$	35,3 (13,8)	23,5 (13,1) $x_{\min}< 5$; $x_{\max}= 63$	Keine Angabe

1.4 TDM von Psychopharmaka

1.4.1 Definition TDM

Unter dem Begriff „Therapeutisches Drug Monitoring“ (aus dem Englischen: Therapeutic Drug Monitoring, TDM) versteht man die „Dosierung eines Arzneimittels unter Kontrolle der Konzentration im Serum oder Plasma zur Einstellung des therapeutischen Bereichs und zur Risikominimierung von Über- und Unterdosierung sowie unerwünschten Arzneimittelwirkungen“ (Gerlach et al., 2008, S. 378). Es stellt also eine Methode zur Optimierung der Pharmakotherapie psychiatrischer Erkrankungen mittels „Quantifizierung und Interpretation von Arzneistoff-Konzentrationen im Blut“ (Hefner et al., 2018) dar. Ziel ist die Optimierung der Psychopharmakotherapie. Aufgrund von TDM kann eine individuelle Einstellung der Dosis erfolgen, „indem die Messung der Arzneistoff-Konzentrationen im Blut mit Informationen bezüglich Arzneistoff-Eigenschaften und Patientencharakteristika kombiniert wird“ (Hefner et al., 2018, S. 93). Konsens besteht, dass für die Wirkung eines Medikamentes nicht die Dosis, sondern „die Konzentrationen der Wirkstoffe (Muttersubstanz und aktive Metaboliten) im Blut ein besseres Maß für ihre Konzentrationen am Wirkort (Gehirn) darstellen“ (Gerlach et al., 2006, S. 7). Ferner wird ein Zusammenhang zwischen der Konzentration eines Arzneistoffes im Blut und der klinischen Wirkung, also sowohl für therapeutisch erwünschte und unerwünschte als auch für toxische Effekte postuliert (Hiemke et al., 2005). Deswegen ist die regelmäßige Messung der Arzneistoffkonzentration im Blut ein wichtiger Bestandteil zur Optimierung der Therapie. Einen ersten Hinweis, dass Blutspiegelmessungen zur Therapieoptimierung in der Psychiatrie geeignet sind, lieferten Asberg et al. (1970; 1971), die einen Zusammenhang zwischen der Plasmakonzentration des trizyklischen Antidepressivums Nortriptylin und dem klinischen Effekt bzw. den Nebenwirkungen zeigen konnten. Auch für die Substanzen Amitriptylin plus Nortriptylin, Amitriptylinoxid, Clomipramin plus N-Desmethylclomipramin, Citalopram, Nortriptylin, Imipramin plus Desipramin, Clozapin, Amisulprid, Fluphenazin, Olanzapin, Haloperidol, Perphenazin, Perazin, Thioridazin, Phenobarbital, Lithium und Phenytoin sind diese Beweise geführt (siehe hierzu die mit „1“ - „dringend empfohlenen Substanzen“ des Konsensus Papiers TDM, Psychopharmakologie, 2018). TDM wird daher als ein modernes Patienten-Management-Tool für die Präzisionsmedizin (Jang et al., 2016) gesehen.

1.4.2 Indikation für TDM

Durch den Einsatz von Therapeutischem Drug Monitoring kann die Pharmakotherapie individualisiert und in ihrer Effektivität gesteigert werden. Die Indikationen für TDM von psychiatrischen oder neurologischen Patienten sind (siehe Tab. 4):

Tabelle 4. Indikationen für die Messung der Arzneistoff-Konzentration im Blut (Hefner et al., 2018, S. 123)

Obligatorisches TDM – für Arzneistoffe mit hohem Empfehlungsgrad für die Anwendung von TDM
Dosisoptimierung nach Eindosierung oder nach Dosisänderung von Arzneistoffen mit einem hohen TDM-Empfehlungsgrad
Obligatorisches TDM aus Gründen der Arzneysicherheit (z.B.: Lithium oder Carbamazepin)
Spezifische Indikationen für TDM – für Arzneistoffe unabhängig vom Empfehlungsgrad für die Anwendung von TDM
Verdacht auf unzulässige Einnahme der Medikamente, unzureichende Adhärenz
Kein/ungenügendes Therapieansprechen bei empfohlener Dosis
Unerwünschte Arzneimittelwirkung und klinische Besserung bei empfohlener Dosis
Rückfall unter Erhaltungstherapie
Rückfallprävention aufgrund unklarer Adhärenz
Rückkehr der Symptomatik unter adäquater Dosis
Bestimmung der Arzneistoff-Konzentration zur Bestimmung der individuell optimalen Wirkstoffkonzentration, wenn der Patient den erwünschten Therapieeffekt erreicht hat
Kombinationsbehandlung von Medikamenten mit Wechselwirkungspotential oder Verdacht auf eine Arzneimittel-Interaktion
Einnahme von gefälschten Medikamenten durch den Patienten
Anwesenheit einer genetischen Besonderheit im Arzneimetabolismus (Defektmutante, Genmultiplikation)
Patient mit anderer Ethnizität
Patient mit Körpergewicht außerhalb des Normbereichs
Schwangere oder stillende Patientin
Patient im Kindes- und Jugendalter
Alterspatient (≥ 65 Jahre)
Patient mit Intelligenzminderung
Forensischer psychiatrischer Patient
Gerichtsfall in Verbindung mit neuropsychiatrischer Medikation
Patient mit pharmakokinetisch relevanter Komorbidität (hepatische oder renale Funktionsstörung, kardiovaskuläre Erkrankung)
Patient mit akuter oder chronischer entzündlicher Erkrankung bzw. Infektion und behandelt mit CYP1A2-Substraten oder Risperidon
Patient mit restriktiver gastrointestinaler Resektion oder bariatrischem chirurg. Eingriff
Probleme nach der Umstellung der Medikation vom Originalpräparat auf ein Generikum (und vice versa) oder von einem Generikum auf ein anderes
Einnahme von Over-the-counter-(OTC-) Präparaten vom Patienten (Gebrauch von frei verkäuflichen Arzneimitteln)
Pharmakovigilanzprogramme (zur Untersuchung der „Sicherheit der Medikamenteneinnahme unter Alltagsbedingungen“; Hefner et al., 2018, S. 126)

1.4.3 Darstellung der Anwendung von TDM in der Neuropsychopharmakotherapie

Der Ablauf des Therapeutischen Drug Monitoring mit Anforderung bei klarer Indikation, Blutentnahme im steady state, Laboruntersuchung, Mitteilung der Serumkonzentration und Interpretation des Ergebnisses und ev. Anpassung der medikamentösen Therapie erfolgt nach folgendem Schema (siehe Abb. 5).

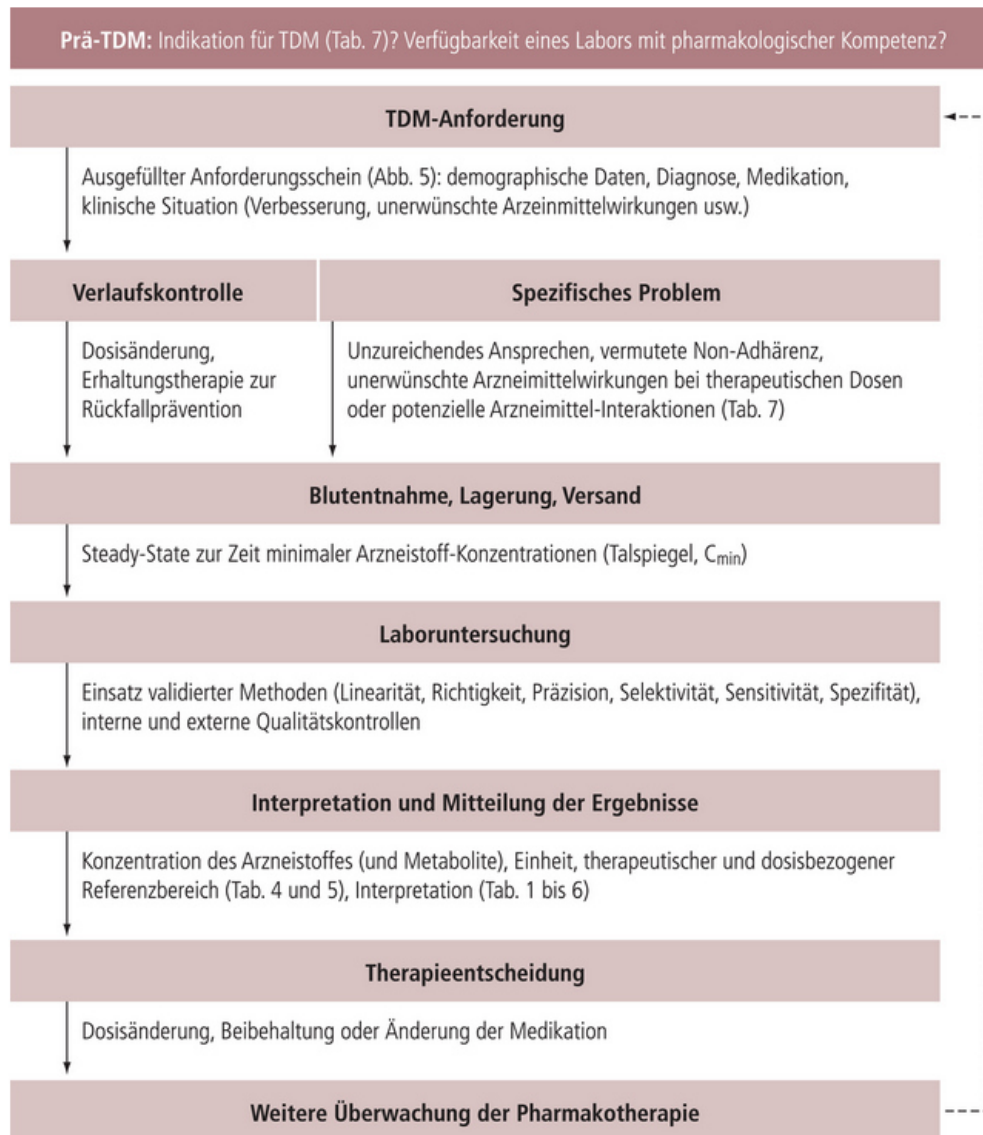


Abbildung 5. Schematische Darstellung der Anwendung von TDM in der Neuropsychopharmakotherapie (Hefner et al., 2018; S. 129; reproduziert mit Genehmigung durch die wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart)

1.4.4 Medizinischer und ökonomischer Nutzen von TDM

Damit TDM sinnvoll und kostengünstig eingesetzt wird, ist es wichtig, die Indikation dazu richtig zu stellen, die ermittelten Serumkonzentrationen korrekt zu interpretieren und die richtigen Konsequenzen für eine optimale Dosisanpassung zu ziehen. Mit Hilfe einer pharmakokinetischen Voruntersuchung durch Berechnung der Enddosis von Nortriptylin (Simmons et al., 1985) konnte das erste Mal ein finanzieller Benefit von TDM aufgedeckt werden. Die Studie zeigte, dass Patienten, deren Dosis auf TDM gestützt titriert wurde, durchschnittlich eine knappe Woche früher aus der Klinik entlassen werden konnten als die Kontrollgruppe, die ohne Serumspiegelbestimmung mit Antidepressiva behandelt wurde. Mit Hilfe von TDM können Kosten gespart werden, da Nebenwirkungen vermieden werden können (Preskorn et al., 1991). Des Weiteren senkt TDM das Intoxikationsrisiko bei Patienten, die mit Trizyklika behandelt werden und reduziert dadurch entstehende Mehrkosten (Burke et al., 1999). Des Weiteren zeigten Lundmark et al. (2000), dass der Einsatz von TDM bei älteren Menschen, die einen SSRI erhielten, zu einer Reduktion der Dosis und damit zu einer Reduktion der Arzneimittelkosten führte. Auch im Hinblick auf die Rückfallprophylaxe ist TDM ein geeignetes Instrument um Kosten zu sparen. Hiemke et al. (2005) berichten, dass die Arbeitsgruppe um Gaertner et al. zeigen konnte, dass „der Abfall der optimalen Blutspiegel [von Clozapin bei schizophrenen Patienten] um mehr als 40 % mit einem hohen Rückfallrisiko verbunden ist“ (Hiemke et al., 2005, S. 170). Ein Rückfall bedeutet einen längeren Krankenhausaufenthalt und damit verbundene Mehrkosten. Dieses Absinken des Blutspiegels kann durch TDM verhindert werden.

1.4.5 Richtlinien der AGNP

Da die Verwendung von TDM in der praktischen Arbeit deutlich verbesserungswürdig erschien, brachte die Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) 2004 Konsensus-Richtlinien heraus, um den Gebrauch von TDM bei Psychopharmaka zu optimieren (Baumann et al., 2004). Es wurden u.a. fünf Empfehlungsstufen für die TDM-Durchführung spezieller Psychopharmaka definiert und therapeutische Plasmakonzentrationsbereiche für die jeweiligen Wirkstoffe definiert. In einem Update von Hiemke et al. (2011) wurden die 2004 herausgegebenen Richtlinien überarbeitet. Die fünf im Jahr 2004 definierten Empfehlungsstufen wurden auf vier Grade reduziert und auch in einem weiteren Update 2018 beibehalten. Hierfür wurden für 65 Psychopharmaka alle zur Verfügung stehenden Studien über therapeutische Bereiche bewertet, kategorisiert und daraus graduierte Empfehlungen zur Anwendung von TDM abgegeben (siehe Tab. 5).

Tabelle 5. Empfehlungsgrade zur Anwendung von TDM in der klinischen Routine zur Dosisoptimierung ohne spezifische Indikation (Hiemke et al., 2011; Hefner et al., 2018)

Empfehlungsgrade zur Anwendung von TDM in der klinischen Routine zur Dosisoptimierung ohne spezifische Indikation	
1	TDM ist für die Dosisfindung und für spezielle Indikationen dringend empfohlen .
2	TDM ist für die Dosisfindung und für spezielle Indikationen oder Problemlösungen empfohlen .
3	TDM ist nützlich für spezielle Indikationen oder bei spezifischen Problemen.
4	TDM wird nicht für die Dosisfindung empfohlen, kann aber für spezielle Indikationen oder besondere Probleme potentiell nützlich sein.

Auch wurden 2011 neben „evidenzbasierte[n] therapeutische[n] Referenzbereiche[n] ... dosisabhängige Referenzbereiche“ (Hiemke et al., 2011, S. 1) festgelegt. Die dosisbezogenen Referenzbereiche erlauben eine Aussage, „welche Wirkstoffkonzentration im Blut bei der verabreichten Dosis zu erwarten ist“ (Hefner et al., 2018). Aus Ergebnissen, die bezüglich der dosisbezogenen Referenzbereiche abweichen, kann man u.a. „Adhärenzprobleme, individuelle pharmakokinetische Besonderheiten aufgrund Arzneimittel-Interaktionen, Gen-Polymorphismen oder Leber- oder Nierenfunktionsstörung eines Patienten“ (Hefner et al., 2018, S 94) ersichtlich machen. Zusätzlich wurden 2011 Warnschwellen, also „Arzneistoffkonzentrationen oberhalb des empfohlenen Referenzbereiches“ (Hiemke et al., 2011, S. 20) für das Labor definiert. Bei einem ermittelten Konzentrationswert oberhalb dieses Wertes muss der

einsehende Arzt hierüber durch einen Labormitarbeiter informiert werden. Im Konsensus 2018 wurden u.a. die bestehenden therapeutischen und dosisbezogenen Referenzbereiche, die Labor-Warnschwellen, die Indikationen und Empfehlungsgrade für die TDM-Durchführung gemäß aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen erneut überarbeitet und zahlreiche weitere Aktualisierungen z.B. bzgl. der Substrate, Induktoren und Inhibitoren des Cytochrom-P-450-Systems, der normalen Bereiche des Konzentrationsverhältnisse von Metabolit zu Muttersubstanz, Informationen zu pharmakogenetischen Testungen für Cytochrom-P450-Enzyme und Arzneistoff-Transporter vorgenommen.

Für Escitalopram wurde weiterhin ein therapeutischer Bereich von 15 bis 80 ng/ml empfohlen. Die Warnschwelle wurde mit 160 ng/ml festgelegt. Wurde 2004 TDM bei Escitalopram für „wahrscheinlich nützlich“ gehalten, so wurde es in den Richtlinien von 2011 und 2018 „empfohlen“. Für Mirtazapin wurde 2004 ein therapeutischer Referenzbereich von 40 bis 80 ng/ml definiert. 2011 wurde dieser auf 30 bis 80 ng/ml erweitert. Die Warnschwelle wurde mit 160 ng/ml definiert. Galt TDM von Mirtazapin 2004 als „nützlich“, wird es seit 2011 „empfohlen“ (siehe Tab. 6).

Tabelle 6. Empfohlene therapeutische Referenzbereiche (Konsensus) von Escitalopram und Mirtazapin, Warnschwellen für das Labor und literaturbasierte Empfehlungsstufen zur Anwendung von TDM (Hefner et al., 2018)

Arzneistoff	Therapeutischer Referenzbereich (ng/ml)	Warnschwelle für das Labor (ng/ml)	Empfehlungsgrad
Escitalopram	15-80	160	2
Mirtazapin	30-80	160	2

Anmerkungen zu „Empfehlungsgrad“ siehe Tabelle 5.

1.5 Psychopharmaka in der Kinder- und Jugendpsychiatrie

1.5.1 Entwicklungspsychopharmakologie

Die Wirkung eines Arzneimittels ist das „Ergebnis zahlreicher, meist komplexer Vorgänge im Organismus und resultiert aus dem Wechselspiel zwischen ... Pharmakodynamik und ... Pharmakokinetik“ (Gerlach et al., 2008, S. 372f.) (siehe Abb. 6).

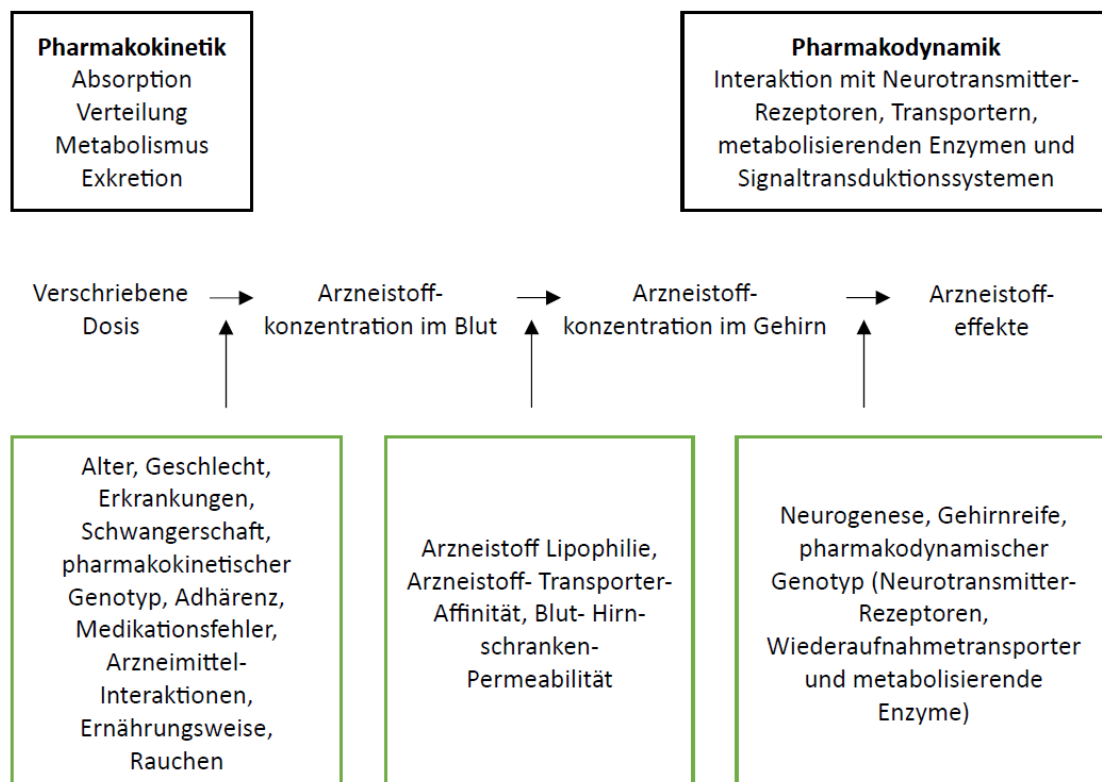


Abbildung 6. Von der verschriebenen Dosis zur Arzneistoffwirkung (nach Hefner et al., 2018, S. 93; reproduziert mit Genehmigung durch die wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart)

Auch gibt es ontogenetische, also die Individualentwicklung betreffende Einflüsse sowohl auf die Pharmakodynamik als auch auf die Pharmakokinetik von Medikamenten, die die Wirkung maßgeblich beeinflussen können. Bezüglich der Pharmakologie von Neuro-/Psychopharmaka sind sowohl altersabhängige Einflussfaktoren auf die körperliche und geistige Reifung inkl. alterstypischer Besonderheiten/Risiken als auch Geschlechtsunterschiede in der körperlichen Entwicklung (Hormonspiegel, Muskelmasse, Fettmasse,) zu beachten (Gerlach et al., 2016 c).

Entwicklungspsychopharmakologie umfasst „alle Fragestellungen der Arzneimittelanwendung einschließlich der Arzneimittelsicherheit im Kindes- und Jugendalter und der Rahmenbedingungen bei einer medikamentösen Behandlung“ (Gerlach et al., 2016 a, S. 5). Aufgrund der Entwicklung und Veränderungen des Körpers kommt es zu einer großen Bandbreite der Pharmakokinetik und –dynamik von Arzneistoffen. Kinder- und jugendpsychiatrische Pharmakotherapie ist eine „entwicklungsbezogene Neuropsychopharmakologie“ (Lehmkuhl, 2003, S. 13). Allegaert et al. sprechen diesbezüglich vom Anvisieren eines sich bewegendes Ziels: „aiming at a moving target“ (Allegaert et al., 2016, S. 4).

1.5.1.1 Altersabhängige Besonderheiten der Pharmakokinetik

„Die Pharmakokinetik beschreibt den zeitlichen Verlauf von Arzneistoffkonzentrationen im Organismus (Was macht der Organismus mit dem Pharmakon?)“ (Geisslinger et al, 2020, S. 3). Sie beschreibt die „Freisetzung (Liberation) ..., Aufnahme (Absorption) ..., Verteilung (Distribution) ..., Verstoffwechslung (Metabolismus bzw. Biotransformation) und Ausscheidung (Exkretion)“ eines Wirkstoffes (Benkert et al., 2021, S. 906).

Die enterale Aufnahme des Medikaments in die Blutbahn nach oraler Einnahme erfolgt durch „Diffusion durch die Lipidschicht oder Poren, erleichterte Diffusion, aktiven Transport unter Verbrauch von Energie, Endozytose [oder] Diffusion oder Filtration über interzelluläre Spalten“ (Hiemke, Baumann & Stingl, 2012, S 449). Kearns et al. (2003) beschreiben verschiedene Faktoren, die die enterale Resorption eines Arzneimittels altersabhängig beeinflussen. So weisen Neugeborene einen im Vergleich zu Erwachsenen (pH-Wert: 1-1,5) erhöhten pH-Wert des Magens auf (pH-Wert > 4). Aufgrund dieser Anazidität ist die Bioverfügbarkeit von säurelabilen Arzneistoffen wie Penicillin G erhöht. Aufgrund der verminderten Produktion von Gallensäuren werden auch fettlösliche Stoffe schlechter resorbiert. Des Weiteren sind Magenentleerung und Darmmotilität bis zum vierten Lebensmonat reduziert, weswegen die Resorption eines Medikaments nach oraler Gabe verzögert stattfindet und somit seine maximale Plasmakonzentration später erreicht wird. Auch ist die intestinale Oberfläche bei Neugeborenen geringer, was zu einer geringeren Resorption führt. Laut Gerlach et al. (2016 c) ist nach oraler Gabe die Resorption eines Medikaments im Magen-/Darmtrakt bei Kindern höher als bei Erwachsenen.

Die perkutane Resorption Neugeborener ist laut Kearns et al. (2003) erhöht, da die gesamte Epidermis im Vergleich zu Erwachsenen stärker hydriert und durchblutet ist

und das Stratum corneum als unterste Schicht der Epidermis dünner ist. Auch ist das Verhältnis von Körperoberfläche zu Körpermasse deutlich größer, was die systemische Exposition nach lokaler Anwendung relativ erhöht.

„Die Verteilung (Distribution) ist als reversibler Substanztransport von einem Teil des Körpers in einen anderen definiert. [Sie ist u.a. abhängig] von der Durchblutung der Organe und Gewebe, der Durchlässigkeit der Membranen und der pH-Differenz von Plasma und Gewebe. Von den Stoffeigenschaften ist neben der Molekülgröße und Löslichkeit insbesondere die Bindung an Plasma- und Gewebeproteine bedeutsam“ (Geisslinger et al., 2020, S. 11).

Der Anteil des extrazellulären und des gesamten Körperwassers ist bei Neugeborenen erhöht, der Anteil an Körperfett bei Geburt niedrig, mit jedem Monat zunehmend (Kearns et al., 2003). Das Verteilungsvolumen von hydrophilen Medikamenten wie z.B. Ampicillin ist erhöht, was zu niedrigeren Plasmaspiegeln führt. Das Verteilungsvolumen von lipophilen Medikamenten wie Diazepam ist erniedrigt, was erhöhte Plasmaspiegel nach sich zieht. Des Weiteren ist die Gesamtheit der Plasmaproteine, u.a. auch von Albumin bei Neugeborenen reduziert, was zu einem niedrigeren Protein-Bindungsvermögen eines Arzneistoffes und somit bei gleicher Dosierung zu erhöhten Spiegeln und ev. Auftreten von Nebenwirkungen führen kann. Zudem stehen endogene Stoffe wie Bilirubin in Konkurrenz mit Arzneistoffen bzgl. der Plasmaproteinbindungsstellen. Bilirubin kann einen Arzneistoff aus der Bindung verdrängen und so den freien Anteil eines Arzneistoffes weiter erhöhen.

Die Biotransformation (Metabolisierung) beinhaltet „Umwandlungsprozesse von Fremdstoffen im Organismus“ (Geisslinger et al., 2020, S. 15), welche vor allem in der Leber stattfinden. Hierbei werden lipophile Medikamente in hydrophilere Medikamente umgewandelt. Der Wirkstoff wird in der sog. Phase-I-Reaktion durch Einführung von Hydroxygruppen, Hydrolyse oder Oxidation strukturell verändert. Das wichtigste Phase-I-Enzym ist das Cytochrom P450-System (Lüllmann et al., 2016). In Phase II werden Arzneimittel mit körpereigenen Stoffen verbunden, die dann als Komplex leichter ausgeschieden werden können.

Bezüglich der Metabolisierung von Psychopharmaka ist das wichtigste Phase-I-Enzym das Cytochrom P450-System mit seinen aktuell im menschlichen Genom nachgewiesenen 57 verschiedenen Isoenzymen, welche v.a. in der Leber vorkommen. Die Enzymaktivitäten weisen altersabhängig Unterschiede auf (Kearns et al., 2003). Die fetale Isoform CYP3A7, die kurz nach der Geburt ihr Maximum erreicht hat, fällt schnell

ab und ist bei den meisten Erwachsenen nicht mehr messbar. Einige Stunden nach Geburt steigt die Aktivität von CYP2E1 an, kurz danach die von CYP2D6. Die Aktivität von CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A4 beginnt innerhalb der ersten Lebenswoche. Die Aktivität von CYP1A2 beginnt erst zwischen dem ersten und dritten Lebensmonat.

Im Vergleich zu Erwachsenen ist bei Kindern die Leber proportional größer (Gerlach et al., 2008). Dies führt zu einem effektiveren Metabolismus, was höhere Dosierungen nötig machen kann.

Über die altersabhängige Entwicklung der Phase-II-Enzyme (z.B. Konjugation mit Glukuronsäure) ist nach Kearns et al. (2003) weniger bekannt. Die Kapazität der Glukuronidierung (UGT-Isoenzyme) ist in der Regel während der Fetalzeit deutlich vermindert und erhöht sich erst in den ersten Lebenswochen (Gortner et al., 2017). Laut Kearns et al. (2003) kann man zur Elimination von Morphin bereits bei in der 24. Schwangerschaftswoche Frühgeborenen eine Aktivität der Glukuronidation von Morphin feststellen. Die Aktivität des Enzyms vervierfacht sich im Zeitraum von der 29. bis zur 42. Gestationswoche. Je älter also das Frühgeborene wird, umso höher muss die Morphindosis sein, um eine adäquate Schmerztherapie zu erlangen.

Die Elimination eines Arzneimittels erfolgt über Niere, Galle, Lunge, Haut oder Speichel (Hiemke et al., 2012). Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) ist beim Neugeborenen niedriger als beim Kind oder Erwachsenen. Zum Zeitpunkt der Geburt besitzt die GFR 20 % ihrer späteren Funktion (Stein et al., 2012). Sie steigt in den ersten drei Lebenswochen sehr stark an bis sie zwischen dem achten und 12. Lebensmonat Werte von Erwachsenen erreicht (Kearns et al., 2003). Gerlach et al. (2016 c) äußert, dass die renale Elimination des freien, nicht an Plasmaproteine gebundenen Anteils eines Medikaments bei Kindern schneller als bei Erwachsenen erfolgt. Grund ist die erhöhte GFR.

1.5.1.2 Altersabhängige Besonderheiten der Pharmakodynamik

Die Pharmakodynamik analysiert die biologische Wirkung eines Pharmakons. Sie beschreibt „die Art der Wirkung (Wirkprofil, Wirkqualität), den Wirkmechanismus, den Ort der Wirkung, die Wirkstärke ... und Wirksamkeit“ (Geissinger et al., 2020, S. 45).

Arzneimittel greifen an verschiedenen Wirkorten an. Sie treten in Wechselwirkung mit Rezeptoren, beeinflussen spannungsabhängige Ionenkanäle, beeinflussen Transportsysteme, beeinflussen Enzymaktivität und regulieren die Gentranskription aufgrund der Bindung an intrazelluläre Rezeptoren (Geissinger et al., 2020).

Im Hinblick auf die Pharmakodynamik von Arzneimitteln muss beachtet werden, dass die Gehirnreifung bei Kindern und Jugendlichen noch nicht abgeschlossen ist (Gerlach et al., 2008).

Das zentrale Nervensystem (ZNS) entsteht nach einem „zeitlich und räumlich streng geordneten, genetisch festgelegten Programm“ (Michaelis et al, 2017, S. 50). Die Bildung von Nervenzellen und Gliazellen läuft parallel, wobei die Gliabildung erst Jahre später als die Neuronenbildung endet. Ab der 13. Schwangerschaftswoche bilden sich die „Makrostrukturen so weit aus, dass sie gegen Ende [der 28. SSW] den endgültigen Grundstrukturen des Zentralnervensystems morphologisch und funktionell bereits sehr nahe kommen“ (Michaelis et al., 2017, S. 53). Die im dritten Trimenon fortschreitende Synaptogenese dauert bis über das zweite Lebensjahr hinaus (Michaelis et al., 2017). Teuchert-Noodt (2008) beschreibt, dass die Synapsendichte bis in das Pubertätsalter um das ca. Eineinhalbfache des erwachsenen Gehirns ansteigt und dann schnell reduziert wird. Edelman spricht diesbezüglich von einem „neuronalen Darwinismus“ (nach Teuchert-Noodt, 2008, S 31). Auch reicht die Myelinisierung der Nervenfasern in bestimmten Bereichen bis in das Erwachsenenalter (Michaelis et al., 2017). Für die Neurogenese gibt es laut Michaelis „Cluster von ruhenden neuronalen Stammzellen im Bereich der periventriculären Matrix und auch in der Intermediärschicht der inneren Auskleidung des Ventrikelsystems ...aber auch im gesamten Gehirn“ (2017, S. 60). Die frühere Annahme, dass die Neurogenese mit Geburt des Kindes abgeschlossen sei, ist revidiert. Aufgrund der geschilderten Ontogenese der molekularen Angriffsorte von Psychopharmaka sind für Medikamente bei Vorhandensein von gleichen Wirkstoffkonzentrationen am Wirkort unterschiedliche klinische Effekte je nach Alter des Patienten zu erwarten (Gerlach et al., 2016 c).

1.5.2 TDM in der Kinder- und Jugendpsychiatrie

Kontrollierte klinische Studien zum Nutzen-Risiko-Verhältnis und zur Zulassung von Neuro-/Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter sind selten, da diese aufgrund ethischer und praktischer Anforderungen in der Durchführung sehr aufwendig und mit hohen Kosten verbunden sind (Egberts et al., 2015). Die meisten der für Kinder und Jugendliche verordneten Psychopharmaka sind nicht für diese zugelassen, sondern für Personen älter als 18 Jahre (Gerlach et al., 2016 a). Da Kindern und Jugendlichen bei gegebener Indikation eine Psychopharmakotherapie aber nicht verwehrt werden kann, werden die Arzneimittel im Rahmen eines sogenannten individuellen Heilversuches außerhalb des zugelassenen Alters, aber teilweise auch außerhalb der zugelassenen Indikation bzw. Dosierung oder länger als die in der Zulassung genehmigte Dauer der Anwendung (Off-Label) an Kinder und Jugendliche verabreicht (Klampfl et al., 2010 a). Problematisch an einem individuellen Heilversuch kann aber sein, dass die Wahrscheinlichkeit für Unwirksamkeit, Nebenwirkungen und Toxizität einer medikamentösen Behandlung unbekannt ist oder steigen kann. Wenn entsprechende (Zulassungs-) Daten fehlen, wird bei Kindern und Jugendlichen meist auf vorhandene Erfahrungswerte bzgl. der Medikamentenverordnung im Erwachsenenalter zurückgegriffen. So wird man den entwicklungsabhängigen Besonderheiten von Kindern und Jugendlichen hinsichtlich der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik aber eventuell nicht gerecht (Egberts et al., 2011) und Kinder und Jugendliche werden einem unbekanntem oder höheren Risiko für unerwünschte Wirkungen oder ineffektive Therapie ausgesetzt. Bonati et al. (1999) legten nahe, dass auch Kinder und Jugendliche einen durch geeignete Untersuchungen belegten Anspruch auf Wirksamkeit und Sicherheit eines verabreichten Medikamentes haben. Bis die geforderten pädiatrischen Studiendaten vorhanden sind, sind in der Praxis besondere Pharmakovigilanz-Maßnahmen zum Schutz der Patienten zu treffen. Dabei ist TDM ein geeignetes Hilfsmittel, unter den aktuellen Bedingungen die Sicherheit und Effizienz beim individuellen Patienten zu erhöhen (Egberts et al., 2015).

Aufgrund fehlender altersspezifischer Daten zum Nutzen-Risiko-Verhältnis vieler Psychopharmaka gehören Kinder und Jugendliche zu denjenigen Patientengruppen, bei denen TDM generell empfohlen ist (Hiemke et al., 2011). Die Durchführung von TDM kann zu einer schnellen individuellen optimalen Doseinstellung und zur Vermeidung von Unter- und Überdosierungen beitragen.

Allerdings liegen im Gegensatz zur Erwachsenenpsychiatrie nur für wenige Substanzen systematische TDM-Studien an Kindern und Jugendlichen vor. Des Weiteren sind keine

altersspezifischen therapeutischen Bereiche definiert. Diesbezüglich erfolgt die Orientierung bisher weiter an den Empfehlungen aus der Erwachsenenpsychiatrie. Aus den oben genannten Schilderungen zu Pharmakokinetik und Pharmakodynamik geht hervor, dass diese für Erwachsene empfohlenen Referenzbereiche nicht ohne Weiteres auf Kinder und Jugendliche übertragen werden können (siehe Gerlach et al., 2016 b). Studien der Würzburger Arbeitsgruppe konnten bereits zeigen, dass die gemessenen Serumkonzentrationen von psychotropen Substanzen bei Minderjährigen möglicherweise von den für Erwachsene empfohlenen therapeutischen Referenzbereichen abweichen (vergleiche z.B. für Quetiapin: Gerlach et al., 2007; Albantakis et al., 2017; für Risperidon: Klampfl et al., 2010 b; Wohkittel et al., 2016). Dies veranschaulicht die Notwendigkeit von weiterführenden spezifischen TDM-Studien für Kinder und Jugendliche. Zur Ermittlung des therapeutischen Bereiches messen ideale Studien TDM und Effektivität in einem kontrollierten, prospektiven Ansatz mit einer Vergleichsgruppe. Solche Studien sind aber in der Kinder- und Jugendpsychiatrie nicht und in der Erwachsenenpsychiatrie nur selten vorhanden. Bei für eine bestimmte Substanz unbekanntem therapeutischen Referenzbereich kann für Erwachsene laut Hiemke et al. (2018) ein vorläufiger Referenzbereich durch die Bestimmung des Mittelwertes plus/ minus die Standardabweichung der Konzentration eines Arzneistoffes im Blut von Respondern ermittelt werden. Nach Hiemke (2019) liegen die Interquartilsbereiche der Wirkstoffkonzentrationen (25. – 75. Perzentile) von Respondern im Erwachsenenalter nahe an den empfohlenen therapeutischen Referenzbereichen, weswegen in Fällen, in denen keine Gaußsche Normalverteilung vorliegt, diese Interquartilsbereiche zur Berechnung eines vorläufigen therapeutischen Referenzbereiches herangezogen werden sollen.

Einige TDM-Studien zu Kindern und Jugendlichen, die aus der TDM-Arbeitsgruppe der KJPPP Würzburg in Zusammenarbeit mit dem Kompetenznetz TDM-KJP e. V. stammen, machen eine Aussage über die Anwendbarkeit und mögliche Übertragbarkeit der aus den Studien an Erwachsenen definierten therapeutischen Blutspiegelbereiche auf Minderjährige.

Eine prospektive TDM-Studie von Quetiapin (Gerlach et al., 2007) an 21 Jugendlichen im Alter von 12 bis 18 Jahren, die an Schizophrenie oder schizoaffektiver Störung litten, ergab eine schwach positiv lineare Beziehung zwischen der Quetiapin-Dosis und der Serumkonzentration, keinen Zusammenhang aber zwischen der Serumkonzentration und dem therapeutischen Effekt bzw. den Nebenwirkungen. 40,8 % der gemessenen

Serumspiegel lagen unterhalb und 24,5 % der Werte oberhalb des für Erwachsene empfohlenen therapeutischen Referenzbereiches von 70 bis 170 ng/ml.

Eine prospektive naturalistische Studie zum TDM von 103 Kindern und Jugendlichen mit Impulskontrollstörung unter Risperidon-Behandlung von Klampfl et al. (2010 b) ergab, dass es eine positive lineare Beziehung zwischen der Dosis von Risperidon und der Serumkonzentration vorlag. Aufgrund der Tatsache, dass 76 % der Minderjährigen eine Risperidon-Dosis erhielten, die innerhalb des empfohlenen Dosisbereiches von 0,25 bis 1,5 mg/Tag bei dieser Indikation lag, schlugen Klampfl et al. (2010 b) einen möglichen altersspezifischen therapeutischen Referenzbereich von acht bis 26 ng/ml für die Indikation der Impulskontrollstörung vor, der damit niedriger als der für Erwachsene empfohlene Referenzbereich für Patienten mit schizophrenen Störungen ist.

Wohkittel et al. (2016) werteten TDM-Daten zu Clozapin von 68 Kindern und Jugendlichen mit Schizophrenie, schizoaffektiven Störungen und anderen psychotischen Störungen aus und konnten jeweils eine positive lineare Beziehung sowohl zwischen der Clozapin-Dosis und der Serumkonzentration als auch der Serumkonzentration und den Nebenwirkungen finden. Bei 51,5 % der Kinder und Jugendlichen wurden Serumkonzentrationen gemessen, die unterhalb des für Erwachsene empfohlenen therapeutischen Referenzbereiches von 350 bis 600 ng/ml lagen. 14,7 % der Minderjährigen lag mit ihren Werten oberhalb des für Erwachsene empfohlenen Bereiches. Nur 33,8 % erzielten eine Clozapin- Serumkonzentration, die im für Erwachsene vorgeschlagenen Bereich lag. Wohkittel et al. (2016) schlussfolgerten, dass aufgrund der Ergebnisse die untere Grenze der minimal effektiven therapeutischen Konzentration für Kinder und Jugendliche im Vergleich zu der Grenze bei Erwachsenen ev. reduziert werden sollte.

Albantakis et al. (2017) konnten in ihrer naturalistischen TDM-Studie an 180 Kindern und Jugendlichen mit psychotischen Störungen oder affektiven Störungen, die Quetiapin erhielten, erneut eine schwache positive Korrelation zwischen der Quetiapin- Dosis und der Serumkonzentration feststellen. Zwischen der Serumkonzentration und dem therapeutischen Effekt ergab sich kein Zusammenhang. 67,8 % der Kinder und Jugendlichen mit psychotischen Störungen und 74,5 % derer mit stimmungsbezogenen Störungen zeigten Serumspiegelwerte, die unterhalb der unteren Grenze des für Erwachsene empfohlene Referenzbereiches von 100 ng/ ml lagen. Albantakis et al. (2017) schlussfolgerten, dass man die untere Grenze eines therapeutischen Referenzbereiches für Kinder und Jugendliche eventuell niedriger ansetzen sollte als dies für die Erwachsenen der Fall ist.

In einer TDM-Studie von 115 Kindern und Jugendlichen, behandelt mit Olanzapin (Fekete et al., 2017) zeigte sich eine positive Korrelation zwischen der Olanzapin-Tagesdosis und der Serumkonzentration. Zwischen der Serumkonzentration und sowohl dem therapeutischen Effekt als auch den Nebenwirkungen konnte im Rahmen des naturalistischen Designs kein Zusammenhang gefunden werden. Ein klinischer Nutzen der medikamentösen Behandlung konnte bei 80 % der Patienten belegt werden. 68,8 % der Patienten mit psychotischer Störung und 71,8 % der Patienten mit Essstörungen hatten Serumspiegel, die in dem für Erwachsene empfohlenen Referenzbereich lagen, weswegen Fekete et al. (2017) einen zu den Erwachsenen ähnlichen therapeutischen Referenzbereich für Kinder und Jugendliche in Betracht zog.

Koelch et al. (2012), die eine TDM-Studie an 71 Kindern und Jugendlichen mit depressiver Störung unter Pharmakotherapie mit Fluoxetin durchführten, konnten eine signifikante positive Korrelation zwischen der täglichen Fluoxetin-Dosis (Dosis/ Gewicht) und der Serumkonzentration feststellen. Eine signifikante Korrelation zwischen der Serumkonzentration und dem therapeutischen Effekt konnte nicht gefunden werden. 66 % der gemessenen Fluoxetin-Serumkonzentrationen lagen in dem für Erwachsene empfohlenen therapeutischen Referenzbereich von 120 bis 300 ng/ml.

Eine naturalistische TDM-Studie (Taurines et al., 2013) an 90 Kindern und Jugendlichen, die aufgrund depressiver Störungen, Zwangsstörungen oder Essstörungen mit Sertralin behandelt wurden, ergab eine positive lineare Beziehung zwischen der Dosis von Sertralin und der Serumkonzentration, aber keine signifikante Korrelation zwischen der Serumkonzentration und dem therapeutischen Effekt bzw. den Nebenwirkungen. 13,3 % der Patienten lag unterhalb des für Erwachsene empfohlenen therapeutischen Referenzbereiches von zehn bis 150 ng/ml, keiner der Kinder und Jugendlichen lag oberhalb des empfohlenen Bereiches. Taurines et al. (2013) konnten aufgrund der Ergebnisse keinen Serumspiegelbereich für Sertralin definieren, in dem ein optimaler therapeutischer Effekt für Kinder und Jugendliche erreicht werden kann.

Aus den unterschiedlichen Ergebnissen der zitierten Studien wird ersichtlich, dass es eine dringende Notwendigkeit gibt, die Gültigkeit des empfohlenen therapeutischen Konzentrationsbereiches für Minderjährige für jedes einzelne Psychopharmakon und auch für jede Indikation zu prüfen und ggf. spezifische alters- bzw. indikationsbezogene therapeutischer Bereiche zu definieren.

In den Studien sollen die Zusammenhänge der Serumkonzentrationen und klinischen Effekte bei Kindern und Jugendlichen untersucht und diese Ergebnisse mit denen von Erwachsenen verglichen werden. So soll für jedes Medikament die Übertragbarkeit der

therapeutischen Bereiche auf Minderjährige überprüft werden. Anhand der Ergebnisse sollen eventuelle alters- und diagnosespezifische Bereiche für Minderjährige definiert werden. Diese Ergebnisse sind dann in weiteren Studien in der Praxis zu evaluieren.

Um gemeinsame Standards für TDM zu etablieren und anzuwenden, schlossen sich im Dezember 2007 kinder- und jugendpsychiatrische Zentren (Universitätskliniken, Versorgungskliniken und Praxen) aus Deutschland, der Schweiz und Österreich zum „Kompetenznetz Therapeutisches Drug Monitoring Kinder- und Jugendpsychiatrie e.V.“ (TDM KJP) zusammen (siehe www.tdm-kjp.de). Ein Ziel des Kompetenznetzes ist die Pflege und Erweiterung eines internetbasierten Patientenregisters, einer multizentrischen Forschungsstruktur zur Qualitätssicherung, in dem standardisiert Daten zur Arzneimitteltherapie psychiatrischer Erkrankungen bei Minderjährigen gesammelt werden. Spezifische TDM-Studien zur Verbesserung der Nutzung von TDM für Kinder und Jugendliche sind notwendig. Die vorliegende retrospektive naturalistische Beobachtungsstudie, die sich mit dem Therapeutischen Drug Monitoring (TDM) von kinder- und jugendpsychiatrischen Patienten unter Pharmakotherapie mit Escitalopram und Mirtazapin beschäftigt, soll das Wissen zu den beiden Substanzen aus den observationalen Daten ergänzen. Neben der Analyse der Serumkonzentrationen und der gleichzeitigen Erfassung positiver wie negativer klinischer Effekte werden mögliche Einflussvariablen wie Geschlecht, Alter, Komedikation, Raucherstatus, Body-Mass-Index (BMI) auf die Höhe der Arzneimittelspiegel untersucht. Auch werden die ermittelten Serumkonzentrationen mit dem für Erwachsene empfohlenen therapeutischen Referenzbereich verglichen. Ziel der Arbeit ist es außerdem, erste Erkenntnisse für einen möglichen altersspezifischen therapeutischen Referenzbereich von Escitalopram und Mirtazapin in der Anwendung für Kinder und Jugendliche zu gewinnen.

1.6 Hypothesen und Fragestellungen

Folgende Hypothesen wurden jeweils für Escitalopram und Mirtazapin geprüft:

- 1) Zwischen der verabreichten Dosis und der Serumkonzentration besteht eine statistisch signifikante positive Korrelation.
- 2) Zwischen der Serumkonzentration und der klinischen Wirkung, gemessen mit Hilfe der CGI-I-Skala besteht eine statistisch signifikante positive Korrelation.
- 3) Zwischen der Serumkonzentration und dem Auftreten von Nebenwirkungen besteht eine statistisch signifikante positive Korrelation.

Zusätzlich ergaben sich für beide Medikamente weitere deskriptive Fragestellungen.

Dosierung

Welche Dosierung von Escitalopram bzw. Mirtazapin und ggf. welche weiteren Medikamente erhielten die Kinder und Jugendlichen zum Untersuchungszeitpunkt?

Wie viel Prozent der Dosierungen von Escitalopram bzw. Mirtazapin lagen unterhalb, innerhalb oder außerhalb der für Erwachsene empfohlenen Dosierung?

Gab es bzgl. der Dosierung altersabhängige, geschlechtsabhängige oder Komedikations-abhängige Unterschiede?

Serumkonzentrationen

Zeigten sich bzgl. der Serumkonzentrationen Unterschiede hinsichtlich Geschlecht, Komedikation oder Rauchstatus?

Wieviel Prozent der ermittelten Serumkonzentrationen von Escitalopram bzw. Mirtazapin lagen innerhalb oder außerhalb des für Erwachsene empfohlenen Referenzbereiches?

Wie viele Patienten mit gutem Ansprechen auf die Arzneimitteltherapie zeigten einen Serumspiegel innerhalb des für Erwachsene definierten Referenzbereiches?

Klinische Effekte

Welche positiven und negativen klinischen Effekte (Nebenwirkungen) traten in den jeweiligen Stichproben für Escitalopram und Mirtazapin auf?

Gab es bzgl. der klinischen Effekte Unterschiede hinsichtlich Alter, Geschlecht oder Komedikation?

Mit Hilfe der vorliegenden Arbeit sollten Rückschlüsse auf einen im Vergleich zu Erwachsenen möglichen unterschiedlichen therapeutischen Referenzbereich für Kinder und Jugendliche (Diagnoseunabhängig und Depressions-spezifisch) gezogen werden. Als Grundlage für die Berechnung einen vorläufigen therapeutischen Referenzbereiches diene die Empfehlung der TDM-Konsensus-Leitlinie von Hiemke et al. (2018), die bei Fehlen valider Daten bezüglich eines therapeutischen Referenzbereiches die Berechnung des Mittelwerts +/- einer Standardabweichung der Konzentration eines Medikaments im Blut von Respondern heranzuziehen. Nach Empfehlung von Hiemke (2019) liegen die Interquartilsbereiche der Wirkstoffkonzentrationen (25. - 75. Perzentile) von Respondern im Erwachsenenalter nahe an den empfohlenen therapeutischen Referenzbereichen, weswegen in Fällen, in denen keine Gaußsche Normalverteilung vorliegt, diese Interquartilsbereiche zur Berechnung eines vorläufigen therapeutischen Referenzbereiches herangezogen werden sollen.

2 Material und Methoden

2.1 Auswahl der Stichprobe

Die vorliegende retrospektive, klinisch-naturalistische Beobachtungsstudie untersuchte den Zusammenhang zwischen Dosis, Serumkonzentration und klinischer Wirkung bzw. Nebenwirkungen von Escitalopram und Mirtazapin bei Kindern und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr.

Die multizentrische Studie schloss Patienten aus der Universitätsklinik Würzburg, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, der Universitätsklinik Ulm, Kinder- und Jugendpsychiatrie/ Psychotherapie, dem Lehrkrankenhaus der Universität Ulm, Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters Weissenau/ Ravensburg und der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie des Kinderkrankenhauses Amsterdamer Straße mit Sitz in Köln-Holweide ein. Alle Kliniken partizipierten im Kompetenznetz TDM-KJP e.V. und nahmen den Service des Speziallabors für TDM der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Würzburg, Margarete-Höppel-Platz 1, 97080 Würzburg in Anspruch. Es handelte sich also um eine klinische Inanspruchnahme-Population und keine selektierte Studienpopulation.

Die Untersuchung von Escitalopram bezog sich auf einen Zeitraum von März 2005 bis April 2010, die von Mirtazapin auf einen Zeitraum von August 2005 bis Juni 2009.

Alle Daten von Patienten, die Escitalopram oder Mirtazapin erhielten, wurden unabhängig von Diagnose, Behandlungssetting (stationäre, ambulante, tagesklinische Behandlung), Komedikation und Begleiterkrankungen in die Auswertung einbezogen.

Da die Bestimmung der Serumkonzentrationen samt der für die fachärztliche Befundung notwendigen Erfassung der Basisdaten im Rahmen von Blutabnahmen für Routineuntersuchungen erfolgte, musste keine schriftliche Zustimmung für die Untersuchung und retrospektive Analyse eingeholt werden.

Aufgrund der Auswertung von bereits vorliegenden, klinikinternen Routinedaten musste kein Antrag bei der Ethik-Kommission der Universität Würzburg gestellt werden.

Da einige der Probenbegleitscheine nur mangelhaft ausgefüllt waren, wurden fehlende Angaben nach Möglichkeit durch Rückfrage bei den jeweiligen Behandlern in den beteiligten Kliniken nach Aktenlage ergänzt. Alle Angaben aus den Probenbegleitscheinen wurden in eine für beide Medikamente getrennte SPSS-Datei übertragen. Für einige der Patienten, die während des Untersuchungszeitraumes mehr

als eine TDM-Messung erhielten, wurde zuerst eine SPSS Datei angelegt, die die Angaben zu allen TDM-Bögen zu allen Messzeitpunkten enthielt. Um einen Bias durch Mehrfachmessungen bei einem Patienten auszuschließen, wurde pro Patient ein Messzeitpunkt ausgewählt und in eine getrennte SPSS-Datei für die interindividuellen Analysen eingetragen. Für die interindividuelle Analyse wurde der chronologisch letzte verfügbare Probenbegleitschein eines Patienten ausgewählt. Wenn bei diesem Probenbegleitschein Zweifel an der Validität der Angabe vorlagen (z. B. Hinweise auf Fehler bei der Blutentnahme vor Erreichen des Steady State oder essenzielle Angaben fehlten), kam, falls vorhanden, der zeitlich nächste vollständige und valide Probenbegleitschein zur Auswertung.

In der vorliegenden Arbeit wurden nur interindividuelle Auswertungen durchgeführt.

2.2 Praktische Durchführung des TDM

Die praktische Anwendung des TDM der vorliegenden Arbeit erfolgte anhand des unter 1.4.3 genannten Schemas.

2.2.1 Probenbegleitschein

Der Probenbegleitschein war die Grundlage der Analysen. Parallel zu der Blutentnahme waren durch den Behandler folgende Angaben zu jedem Patienten zu machen:

- Zuständige Klinik/ Station
- Setting der Behandlung
- Name des Patienten
- Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht
- Psychiatrische Diagnosen
- Zielsymptome
- Name und Dosierungsschema des zu bestimmenden Medikaments
- Indikation für die Konzentrationsbestimmung
- Name ev. Begleit- und Bedarfsmedikamente
- Aussage zu einer möglichen Pathologie von Leber und Nierenfunktion, EKG und EEG sowie zum Vorliegen eines Infekts und Nikotinkonsum
- Schweregrad der Erkrankung (Clinical Global Impression Scale, CGI-S)
- Therapieeffekt (Clinical Global Improvement Scale, CGI-I)
- Vorhandensein von Nebenwirkungen
- Art der Nebenwirkungen (Udvalg for Kliniske Undersogelser, UKU)
- Beeinträchtigung durch Nebenwirkungen (CGI)
- Zusammenhang der Nebenwirkungen mit zu bestimmendem Medikament (UKU)
- Datum und Uhrzeit der Blutentnahme

Die standardisierten Probenbegleitscheine wurden von den behandelnden Ärzten ausgefüllt und im TDM-Labor des Universitätsklinikums Würzburg archiviert.

2.2.2 Blutentnahme

Die Blutentnahme für die vorliegende TDM-Studie fand in der jeweiligen Klinik entweder im stationären, tagesklinischen oder ambulanten Setting nach den Richtlinien der AGNP-Expertengruppe (Baumann et al., 2004) statt. Das Blut sollte morgens nüchtern, vor der ersten Tabletteneinnahme, also im Talspiegel, abgenommen werden. War dies aus logistischen Gründen nicht möglich, sollte ein Zeitintervall von mindestens 12 Stunden nach der letzten Dosis (z.B. Abenddosis) eingehalten werden. Die Blutentnahme hatte im „Steady State“, also im Fließgleichgewicht zwischen aufgenommener und ausgeschiedener Medikamentenmenge zu erfolgen. Je nach Halbwertszeit eines Medikamentes musste mit der Blutentnahme unterschiedlich lange gewartet werden, bis die Serumkonzentration ein sog. Fließgleichgewicht (steady state) erreicht hatte. Bei einer Halbwertszeit von 27 bis 32 Stunden, war der Steady State von Escitalopram nach 6 bis 7 Tagen erreicht, bei Mirtazapin mit einer Halbwertszeit von 20 bis 40 Stunden bei vier bis 8 Tagen.

Zur Untersuchung wurde den Patienten 7,5 ml Blut in eine Serum-Monovette ohne Gel abgenommen. Die mit einem Probenbegleitschein versehenen Blutproben wurden auf dem Postweg in das TDM-Speziallabor der Universität Würzburg versandt und dort zur Gewinnung von Serum für 10 Minuten bei 1800 g zentrifugiert. Wenn kein sofortiger Versand möglich war, konnte die Blutprobe bei Raumtemperatur und in Dunkelheit für circa zwei bis drei Tage gelagert werden. Über diese Zeit hinaus, musste eine Blutprobe zentrifugiert werden. Das so gewonnene Serum musste bis zum Versand bei maximal minus 20 Grad Celsius eingefroren werden.

2.2.3 Konzentrationsbestimmungen

Die Konzentrationsbestimmungen fanden für die Blutproben aus Würzburg am Tag der Blutabnahme, für die aus den weiteren Zentren nach Postzugang im Speziallabor für TDM der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Würzburg, Margarete-Höppel-Platz 1, 97080 Würzburg statt. Nach den Richtlinien der AGNP erfolgte die Analyse der Blutproben mittels HPCL und UV-Detektion für Escitalopram und Fluoreszenz-Detektion für Mirtazapin (Escitalopram: Agilent 1200 Serie; Mirtazapin: Agilent 1100 Serie).

Die Chemikalien und Lösungsmittel wurden bei der Firma Sigma-Aldrich Chemie, Taufkirchen, die Medikamente für die Kalibrierung bei der Firma BIO-RAD, München

erworben. Der Analysezyklus begann mit der Injektion von 100 µl Serum auf die Extraktionssäule (erste stationäre Phase) mit Hilfe eines Eluents (mobile Phase). Für Escitalopram enthielt das Eluent 10 % (v/v) Acetonitril und 90 % destilliertes Wasser (Fließgeschwindigkeit von 1,25 ml/min). Für Mirtazapin beinhaltete das Eluent 5 % (v/v) Acetonitril und 95 % destilliertes Wasser (Fließgeschwindigkeit von 0,75 ml/min). Nach vier Minuten schaltete das Säulenventil auf eine andere mobile Phase um. Mit Hilfe eines zweiten Eluents wurde die Probe von der Extraktionssäule auf die Analysensäule (zweite stationäre Phase) gespült. Dieses Eluent enthielt für Escitalopram 45 % (v/v) Acetonitril und 10 mmol/l K_2HPO_4 in destilliertem Wasser (pH-Wert der Gesamtlösung: 6,3) für Mirtazapin enthielt das Eluent 15 % Acetonitril und 10mmol/l Na-Citrat in destilliertem Wasser (pH-Wert der Gesamtlösung: 2,5). Die Säulentemperatur betrug 30 Grad Celsius. Die Fließgeschwindigkeit für Escitalopram lag bei 1,25 ml/min, für Mirtazapin bei 0,75 ml/min. Für den Gesamtzyklus ergab sich für Escitalopram eine Retentionszeit von 13,2 Minuten, für Mirtazapin eine von 8,7 Minuten. Für Escitalopram wurde ein UV-Detektor (Wellenlänge: 210 nm), für Mirtazapin ein Fluoreszenz-Detektor verwendet. Die Wiederfindung lag bei Escitalopram bei 94 %, bei Mirtazapin bei 96 %. Die „Intra-Assay-Varianz“, ermittelt durch das zehnmahlige Messen derselben Probe hintereinander, lag sowohl für Escitalopram als für Mirtazapin unter 1 %. Die „Inter-Assay-Varianz“, ermittelt durch das Messen derselben Probe an zehn aufeinanderfolgenden Tagen lag für beide Medikamente unter 2 %. Die untere Grenze für die Detektierbarkeit lag bei Escitalopram bei 6,3 ng/ml, bei Mirtazapin bei 5 ng/ml. Die Methode war für Escitalopram in einem Bereich von 6,3 bis 316 ng/ml ($r^2= 0,999$), für Mirtazapin in einem Bereich von 5 bis 250 ng/ml ($r^2= 0,999$) linear.

2.2.4 Interpretation der Befunde

Die Ergebnisse der Serumspiegelbestimmungen wurden inklusive Datum und Unterschrift auf dem jeweiligen Probenbegleitschein notiert und in Kopie bzw. ggf. auch telefonisch den jeweiligen Kliniken bzw. behandelnden Ärzten zeitnahe übermittelt. Der original eingesendete Probenbegleitschein wurde zur Archivierung in der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie Würzburg abgelegt.

2.3 Instrumente zur Beurteilung der klinischen Effekte

2.3.1 Clinical Impression Scale (CGI)

Der aktuelle Schweregrad der Erkrankung und der Therapieeffekt seit Behandlungsbeginn wurden mit der Fremdbeurteilungsskala Clinical Global Impressions (CGI) quantifiziert (siehe Tab. 7). Die Skala ist hilfreich für die Nutzen-Risiko-Beurteilung der pharmakologischen Therapie von Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen und eignet sich für die Beschreibung des Therapieverlaufs (Guy et al., 1976). Die Analyse nimmt der behandelnde Arzt vor. Das Instrument besteht aus drei Subskalen, mit Hilfe derer der „Schweregrad der Erkrankung“, der „Heilungsverlauf“ und der „Therapie-Effekt“ eines Patienten beurteilt werden können. Item zwei, „Heilungsverlauf“, das sich nicht speziell auf die Wirkung der medikamentösen Therapie sondern auf den Gesamtzustand des Patienten bezieht, kam für die vorliegende Arbeit nicht zum Einsatz. Relevant war das Item eins, „Schweregrad der Erkrankung“ (Clinical Global Impression-Severity scale= CGI-S), bei dem der behandelnde Arzt anhand acht Auswahlmöglichkeiten einschätzte, wie schwer der Patient zum aktuellen Zeitpunkt erkrankt war. Bei Item drei, „Therapie-Effekt“ (Clinical Global Impression-Improvement scale= CGI-I) beurteilte der Arzt anhand von acht Antwortkategorien die Effektivität der medikamentösen Therapie seit Behandlungsbeginn. Für einige der folgenden Auswertungen wurden die Therapieeffektstufen „sehr viel besser“, „viel besser“ und „nur wenig besser“ als „Responder“, die Stufen, „unverändert“, „etwas schlechter“, „viel schlechter“ und „sehr viel schlechter“ als „Non-Responder“ zusammengefasst.

Tabelle 7. CGI (CGI-S und CGI-I)

Schweregrad der Erkrankung (CGI-S)		Therapieeffekt (CGI-I)	
0	Nicht beurteilbar	0	Nicht beurteilbar
1	Nicht krank	1	Sehr viel besser
2	Grenzfall	2	Viel besser
3	Leicht krank	3	Nur wenig besser
4	Mäßig krank	4	Unverändert
5	Deutlich krank	5	Etwas schlechter
6	Schwer krank	6	Viel schlechter
7	Extrem schwer krank	7	Sehr viel schlechter

2.3.2 Udvalg for Kliniske Undersogelser Side Effect Rating Scale (UKU)

Die Udvalg for Kliniske Undersogelser (UKU) Nebenwirkungsskala ist eine 48 Items umfassende standardisierte Skala zur Detektion unerwünschter Ereignisse, die einen Zusammenhang zur aktuell verordneten Arzneimitteltherapie aufweist (Lingjaerde et al., 1987). Bei dem für die vorliegende Arbeit verwendeten Probenbegleitschein wurde eine Kurzversion der UKU-Skala verwendet (siehe Tab. 8). Zu Beginn wurde eruiert, ob unter der medikamentösen Therapie generell Nebenwirkungen auftraten. Bei Bejahung wurde deren Schweregrad (keine, leicht, mittel, schwer) ermittelt. In einem zweiten Schritt wurde zwischen den unerwünschten Ereignissen wie Schläfrigkeit/Sedierung, Hauterscheinungen, Spannung/innere Unruhe, Speichelfluss (erhöht/verringert), Akkomodationsstörungen, Polydipsie, EPS-Nebenwirkungen (Dystonie, Rigidität, Hypokinese, Akinese, Tremor, Akathisie), kardiovaskuläre Störung (orthostatische Dysregulation, Tachykardie), gastrointestinale Störungen (Übelkeit, Erbrechen, Nausea, Diarrhoe, Obstipation), urogenitale Störungen (Miktionsstörung, sexuelle Dysfunktion, Polyurie), ZNS-Nebenwirkungen (Delir) und andere Nebenwirkungen differenziert. Zum Schluss wurde neben der Bestimmung der Wahrscheinlichkeit des Zusammenhanges der Nebenwirkungen mit dem eingenommenen Medikament (unwahrscheinlich, möglich, wahrscheinlich, Nebenwirkungen überwiegen therapeutische Wirksamkeit) auch das Maß der Beeinträchtigung des Patienten durch die Nebenwirkungen erfragt (nicht beurteilbar, keine, unwesentlich, wesentlich).

Tabelle 8. UKU-Skala

Nebenwirkungen	Keine	Leicht	Mittel	Schwer
Schläfrigkeit/ Sedierung				
Hauterscheinungen				
Spannung/ innere Unruhe				
Speichelfluss (erhöht/ verringert)				
Akkomodationsstörungen				
Polydipsie				
EPS-Nebenwirkungen (Dystonie, Rigidität, Hypokinese, Akinese, Tremor, Akathisie)				
kardiovaskuläre Störung (orthostatische Dysregulation, Tachykardie)				
gastrointestinale Störungen (Übelkeit, Erbrechen, Nausea, Diarrhoe, Obstipation)				
urogenitale Störungen (Miktionsstörung, sexuelle Dysfunktion, Polyurie)				
ZNS-Nebenwirkungen (Delir)				
andere Nebenwirkungen				
Zusammenhang mit bestimmtem Medikament zu	Unwahrscheinlich	Möglich	Wahrscheinlich	NW überwiegen therapeutische Wirksamkeit
Beeinträchtigung durch NW	Nicht beurteilbar	Keine	Unwesentlich	Wesentlich

2.4 Statistische Verfahren

Die statistische Auswertung erfolgte mit den Programmen SPSS Version 18.0 und Microsoft Excel 2007.

Unterschiede wurden als statistisch signifikant angenommen bei einem p-Wert von $p \leq 0,05$. Dann wurde das Ergebnis als „wesentlich“ interpretiert. Signifikante Ergebnisse wurden in Grafiken mit einem „*“ hinter dem p-Wert gekennzeichnet. Ergebnisse, die auf dem 1 %-Niveau signifikant waren, wurden in Grafiken mit „**“ gekennzeichnet.

Hinsichtlich des Alters wurden Patienten als „Kind“ definiert, wenn sie jünger als 14 Jahre alt waren, als „Jugendliche“, wenn sie mindestens 14 Jahre alt waren, aber das 18. Lebensjahr noch nicht erreicht hatten.

Für die deskriptive Statistik wurden Häufigkeiten (absolut und in Prozent), Mittelwerte (MW), Median (Md), Standardabweichungen (SD), Minimalwerte (x_{\min}) und Maximalwerte (x_{\max}) gerundet auf die erste Nachkommastelle berechnet. Für die Angabe der Körpergröße, der gewichtskorrigierten Dosierungen und der gewichtskorrigierten Serumkonzentrationen wurde auf zwei Stellen nach dem Komma gerundet. Die U-Werte des Mann-Whitney U-Test und alle Signifikanzwerte (p-Werte) wurden mit drei Stellen hinter dem Komma angegeben.

Zu allen Ergebnissen wurde angegeben, ob es sich bei der Anzahl der in die Auswertung eingeschlossenen Patienten um die Grundgesamtheit der vorliegenden Untersuchung (N) handelte oder um eine kleinere Stichprobenanzahl (n), welche sich durch sog. „missing values“, fehlende Angaben zu den jeweiligen Variablen oder durch Angabe von Teilstichproben ergab.

Ob die vorliegenden Daten einer Normalverteilung folgten, wurde mit Hilfe von QQ-Diagrammen und dem Shapiro Wilk Test geprüft. Dabei postuliert die Nullhypothese, dass die Stichprobe normalverteilt ist. In diesem Fall ist man also daran interessiert, H_0 nicht zu verwerfen.

Zur Überprüfung von bivariaten Zusammenhangshypothesen, also von Zusammenhängen zwischen zwei Variablen wurden Korrelationen berechnet. Die Enge des Zusammenhangs wurde mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten quantifiziert. Daneben wurde durch Quadrieren des Korrelationskoeffizienten der Determinationskoeffizient R^2 errechnet, welcher den „Varianzanteil der abhängigen Variablen (...) [beschreibt], der mit der unabhängigen vorhergesagt bzw. erklärt werden kann (...) [bzw.] der ausdrückt wieviel Prozent der Varianz des Kriteriums durch den

Prädiktor erklärt wird“ (Planing, 2023).

Für die Zusammenhänge sowohl zweier intervallskalierter Variablen, die die Normalverteilungsannahme verletzen als auch für die Zusammenhänge einer intervallskalierten (Serumspiegel) und einer ordinalskalierten Variable (Therapieeffekt) wurde das nichtparametrische Korrelationsmaß Spearman Rho („ ρ “) verwendet. „ ρ “ kann Werte zwischen -1 und +1 annehmen. „ ρ “= +1 bedeutet, dass der Zusammenhang zwischen den beiden Merkmalen perfekt positiv linear ist. „ ρ “= 0 bedeutet, dass kein linearer Zusammenhang besteht. „ ρ “= -1 bedeutet, dass der Zusammenhang zwischen den beiden untersuchten Merkmalen perfekt negativ linear ist. Die statistische Bedeutsamkeit der gefundenen Korrelation wurde mit Hilfe eines Signifikanztests überprüft. Der gefundene Zusammenhang sagt aber nichts über kausale Beziehungen der untersuchten Merkmale aus (Bortz et al., 1995; Wirtz et al., 2008; Pospeschill et al., 2009). Bei der Einteilung der Effektgröße entspricht $r = 0,10$ einem schwachen Effekt, $r = 0,30$ einem mittleren Effekt und $r = 0,50$ einem starken Effekt (Bortz et al., 1995).

Der Zusammenhang einer nominalskalierten dichotomen Variable (Nebenwirkung vorhanden versus nicht vorhanden) und einer intervallskalierten Variable (Serumkonzentration) wurde mit Hilfe des punktbiserialen Korrelationskoeffizienten berechnet. Wenn die beiden Merkmalsausprägungen der dichotomen Variablen mit „0“ und „1“ kodiert sind, ist der punktbiserialer Korrelationskoeffizient mit der Korrelation nach Pearson identisch (Schäfer et al., 2015).

Für die Darstellung gemeinsamer Häufigkeitsverteilungen zweier Variablen wurden Kreuztabellen herangezogen. Sie sind zur Darstellung kategorialer (nominal- oder ordinalskalierter Variablen) geeignet. Ob ein Zusammenhang zwischen beiden Variablen bestand oder diese unabhängig voneinander waren, wurde mit dem Pearson- χ^2 -Test berechnet.

Für die statistische Überprüfung von Unterschiedshypothesen, die in Zwei-Gruppen-Plänen untersucht werden, also für den Vergleich der Verteilung einer Variablen in zwei unabhängigen Gruppen wurde der Mann-Whitney U-Test durchgeführt, welcher als nichtparametrischer Test keine Verteilungsvoraussetzungen benötigt (Normalverteilung der Daten in der vorliegenden Untersuchung nicht gegeben). Für die Bewertung der Bedeutsamkeit eines signifikanten U-Tests wurde die Effektstärke mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten von Pearson (r) berechnet. Diese wurde mit der standardisierten Teststatistik „ z “ und der Fallzahl „ n “ berechnet ($r = z/\sqrt{n}$). Für die Bewertung der Stärke des Effektes wurde die Einteilung von Cohen (1992) gewählt: $r =$

0,1 \triangleq schwacher Effekt; $r = 0,3 \triangleq$ mittlerer Effekt; $r = 0,5 \triangleq$ starker Effekt (Bortz et al, 1995).

Um die Beziehung zwischen den beiden nicht normalverteilten Variablen „Serumkonzentration“ und den Untergruppen „therapeutischem Effekt“ zu untersuchen, wurde der nicht-parametrische Kruskal Wallis Test verwendet, da die notwendigen Voraussetzungen für die Durchführung einer einfaktoriellem Varianzanalyse mittels ANOVA nicht gegeben waren.

Zur graphischen Darstellung der Ergebnisse wurden Kreisdiagramme, Balkendiagramme, Streudiagramme und Boxplot-Diagramme verwendet. Im Boxplot wird „jede Stichprobe durch eine rechteckige Box repräsentiert, die unten und oben ... vom 1. und 3. Quartil begrenzt wird. Innerhalb der Box wird der Median gekennzeichnet ... Die von der Box ausgehenden Striche ... zeigen die Lage des Minimums und des Maximums der jeweiligen Stichprobe an“ (Weiß, 2013, S. 69). Werte, die um mehr als das 1,5fache der Länge der Box von dieser entfernt liegen, werden als Ausreißer (Symbol °) bezeichnet. Liegen die Werte mehr als das 3-fache entfernt, werden sie Extremwerte (Symbol *) genannt (Pospeschill et al., 2009; Wickham et al., 2009).

Zur Einschätzung des vorläufigen, orientierenden altersspezifischen therapeutischen Referenzbereiches für Kinder und Jugendliche wurde zunächst gemäß den Empfehlungen der aktuellen Konsensus-Leitlinie für TDM in der Neuropsychopharmakologie (Hiemke et al, 2018) die Spannweite zwischen dem Mittelwert der Mirtazapin-Serumkonzentrationen von Respondern plus/minus einer Standardabweichung herangezogen. In einem weiteren Schritt wurde gemäß der Empfehlung von Hiemke (2019) in Fällen, in denen keine Gaußsche Normalverteilung vorliegt, zur Berechnung eines vorläufigen therapeutischen Referenzbereiches zusätzlich die Interquartilsbereiche der Wirkstoffkonzentrationen (25. - 75. Perzentile) von Respondern herangezogen, da diese nahe an den empfohlenen therapeutischen Referenzbereichen liegen.

3. Ergebnisse

3.1 Escitalopram

3.1.1 Größe und Zusammensetzung der Stichprobe

Die Stichprobe zu Escitalopram bestand aus 41 Kindern und Jugendlichen, zu denen insgesamt 88 TDM-Messungen vorhanden waren. Von elf Patienten lagen mehrere TDM-Spiegelmessungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten vor. Zur interindividuellen Analyse wurde eine Messung pro Patient herangezogen (siehe Kapitel 2.1). 26 Patienten stammten aus Würzburg (63,4 %), neun aus Köln (22,0 %) und sechs aus Ulm (14,6 %) (siehe Abb. 7).

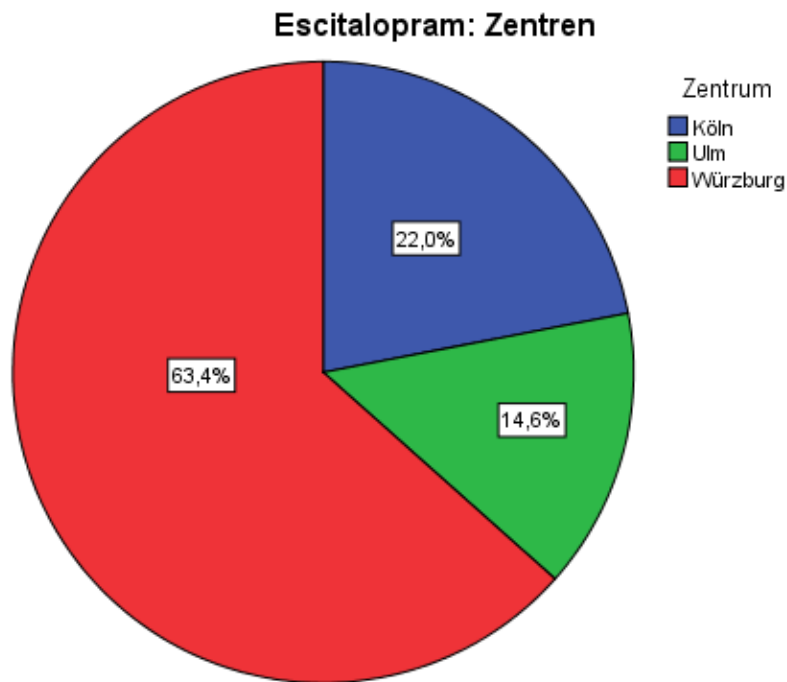


Abbildung 7 Prozentualer Anteil der in die Auswertung zu Escitalopram einbezogenen Patienten aus den beteiligten Kliniken

Eine Zusammenfassung der Charakteristika der Stichprobe geht aus Tabelle 9 hervor (siehe Kapitel 3.1.8).

3.1.2 Geschlecht und Alter

Von den in die Auswertung eingeschlossenen 41 Kindern und Jugendlichen waren 24 weiblich (58,5 %), 17 (41,5 %) männlich.

Das mittlere Alter (MW) lag bei 16,2 Jahren (SD= 1,7 Jahre; Md= 16,4 Jahre). Der jüngste Patient war 11,8 Jahre alt (elf Jahre und neun Monate), der älteste 18,6 Jahre alt (18 Jahre und sieben Monate). Fünf der Patienten (12,2 %) waren Kinder jünger als 14 Jahre. Die Mehrheit der Patienten (n= 36; 87,8 %) waren Jugendliche im Alter zwischen 14 und 18 Jahren. Abbildung 8 zeigt die Verteilung der Patienten bezogen auf das Alter zum Messzeitpunkt in ganzen Jahren.

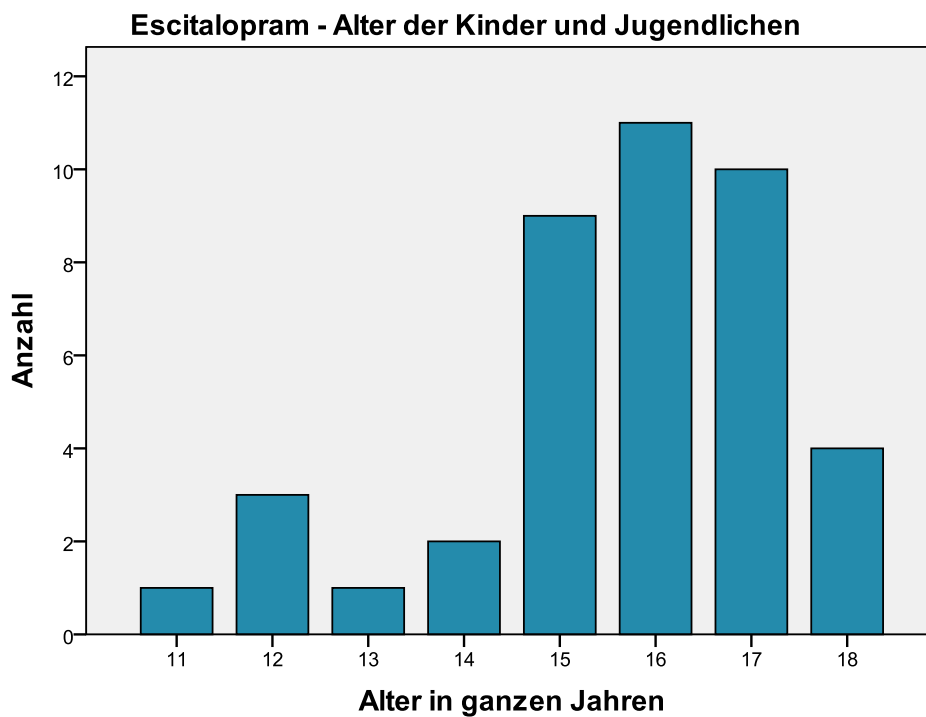


Abbildung 8. Alter der Patienten

3.1.3 Körpergröße, Gewicht und BMI

Die durchschnittliche Körpergröße (MW; n= 39) betrug 1,68 m (SD= 0,1 m; x_{\min} = 1,37 m; x_{\max} = 1,89 m). Die mittlere Körpergröße (MW) der männlichen Patienten (n= 17) lag bei 1,73 m (SD= 0,13 m; x_{\min} = 1,37 m; x_{\max} = 1,89 m), der weiblichen Patienten (n= 22) bei 1,64 m (SD= 0,07 m; x_{\min} = 1,42 m; x_{\max} = 1,75 m).

Das mittlere Gewicht (MW; n= 39) betrug 67,2 kg (SD= 19,0 kg; x_{\min} = 33,8 kg; x_{\max} = 118 kg). Das durchschnittliche Gewicht (MW) der männlichen Patienten (n= 17) lag bei 73,5 kg (SD= 21,3 kg; x_{\min} = 43,0 kg; x_{\max} = 118,0 kg), der weiblichen Patienten (n= 22) bei 62,2 kg (SD= 15,9 kg; x_{\min} = 33,8 mg; x_{\max} = 89,2 kg).

Den BMI betrachtend waren zehn Patienten untergewichtig (BMI < 18,5 kg/m²), 14 Patienten normalgewichtig (BMI: 18,5 - 25 kg/m²) und 15 Patienten adipös (BMI > 25 kg/m²). Der mittlere BMI (MW; n= 39) betrug 23,3 kg/m² (SD= 4,8 kg/m²; x_{\min} = 15,9 kg/m²; x_{\max} = 35,2 kg/m²). Der durchschnittliche BMI (MW) der männlichen Patienten (n= 17) lag bei 24,1 kg/m² (SD= 5,1 kg/m²; x_{\min} = 17,8 kg/m²; x_{\max} = 35,2 kg/m²), der weiblichen Patienten (n= 22) bei 22,7 kg/m² (SD= 4,7 kg/m²; x_{\min} = 15,8 kg/m²; x_{\max} = 30,2 kg/m²).

Bei zwei männlichen und einer weiblichen Jugendlichen, die Escitalopram verordnet bekamen, bestand eine Adipositas. Ein männlicher Jugendlicher hatte bei einem Alter von 15,4 Jahren einen BMI von 30,8 kg/m² (Pat. Nr. 23; Dosis/kg von 0,23 mg/kg), ein anderer männlicher Jugendlicher bei einem Alter von 17,7 Jahren einen BMI von 31,4 kg/m² (Pat. Nr. 3; Dosis/kg von 0,21 mg/kg). Bei einer weiblichen Jugendlichen im Alter von 17,4 lag eine Adipositas mit einem BMI von 30,2 kg/m² (Pat. Nr. 29; Dosis/kg von 0,06 mg/kg) vor. Eine extreme Adipositas (BMI-Perzentile > 99,5; siehe Definition Kromeyer-Hauschild et al., 2001 & 2015) lag einzig bei einem männlichen Jugendlichen vor. Dieser hatte bei einem Alter von 17,7 Jahren einen BMI von 35,2 kg/m² (Pat. Nr. 7; Dosis/kg von 0,08 mg/kg).

Starkes Untergewicht lag bei einer Patientin im Alter von 18,6 Jahren mit einem BMI von 17,2 kg/m² vor (Pat. Nr. 28; Dosis/kg von 0,22 mg/kg).

3.1.4 Nikotinkonsum

Drei Patienten (7,7 %) konsumierten regelmäßig Nikotin, 36 (92,3 %) rauchten nicht (n= 39).

3.1.5 Hauptdiagnosen und Indikationen der Escitalopram-Therapie

Hauptsächlich handelte es sich bei den Erkrankungen der Patienten um affektive Störungen (F30-F39; n= 16), wobei 13 Patienten in die Diagnosegruppe „F32.- Depressive Episode“ und drei Patienten in die Diagnosegruppe „F33.- Rezidivierende depressive Episode“ fielen. Neben den affektiven Störungen (n= 16) als Hauptdiagnosen folgten in absteigender Häufigkeit neurotische-, Belastungs- und somatoforme Störungen (F40-F49; n= 11), gefolgt von Schizophrenien, schizotypen und wahnhaften Störungen (F20-F29; n= 4), Verhaltensauffälligkeiten mit körperlichen Störungen und Faktoren (F50-F59; n= 4) und Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen (F60-F69; n= 3). Am seltensten kamen in absteigender Reihenfolge Erkrankungen wie Verhaltens- und emotionale Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend (F90-F99; n= 2) und Entwicklungsstörungen (F80-F89; n= 1) vor (siehe Abb. 9).

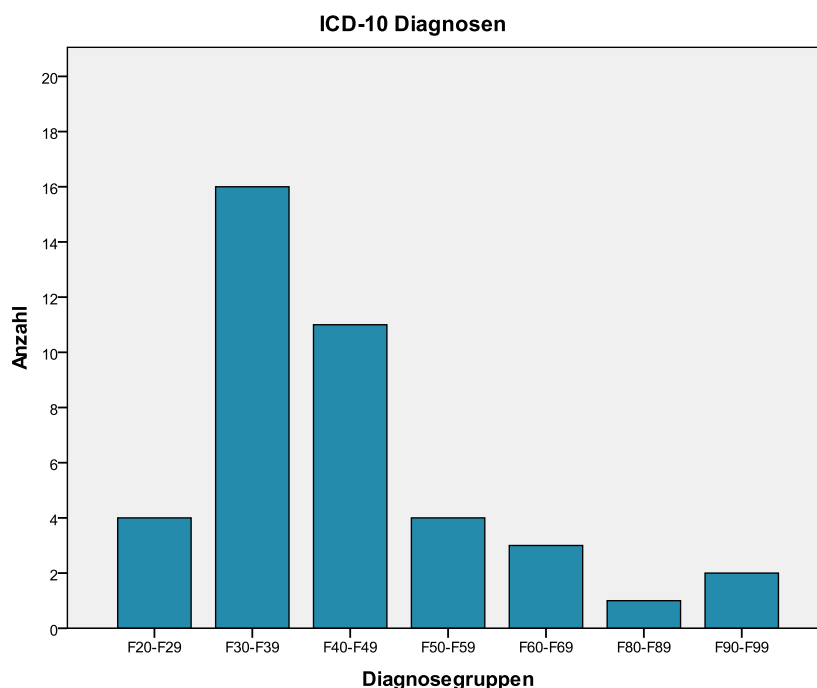


Abbildung 9: Anzahl Patienten verteilt auf die ICD-10 Diagnosegruppen

Die häufigsten Einzeldiagnosen, für die Escitalopram zum Einsatz kam, waren „F32_depressive Episode“ (n= 6), „F50.0_Anorexia nervosa“ (n= 4) und „F32.2_schwere depressive Episode“ (n= 3) sowie „F60.31_emotional instabile Persönlichkeitsstörung vom Borderline Typ“ (n= 3).

Die häufigsten Indikationen für den Einsatz von Escitalopram zielten auf die Symptome „Verbesserung der Stimmung“ (n= 6), „depressive Symptome“ (n= 4), „Depression“ (n= 2), „Stimmung und Antrieb“ (n= 2) sowie „produktive und negative Symptome“ (n= 2).

3.1.6 Psychiatrische Komedikationen

Insgesamt erhielten 19 Patienten (46,3 %) neben Escitalopram zusätzliche psychiatrische Komedikationen. 16 Patienten erhielten jeweils eine zusätzliche psychiatrische Komedikation. Drei Patienten erhielten neben Escitalopram je zwei psychiatrische Komedikationen. Die häufigste Kategorie psychiatrischer Komedikationen waren Neuroleptika, die 17-mal verordnet wurden. So wurde zwölfmal ein atypisches Neuroleptikum zusätzlich zu Escitalopram und fünfmal ein niederpotentes Neuroleptikum, verordnet. Dreimal wurden Stimulanzen, zweimal Stimmungsstabilisierer verordnet. Die Verteilung der Verordnungen der psychiatrischen Komedikation zeigt Abbildung 10.

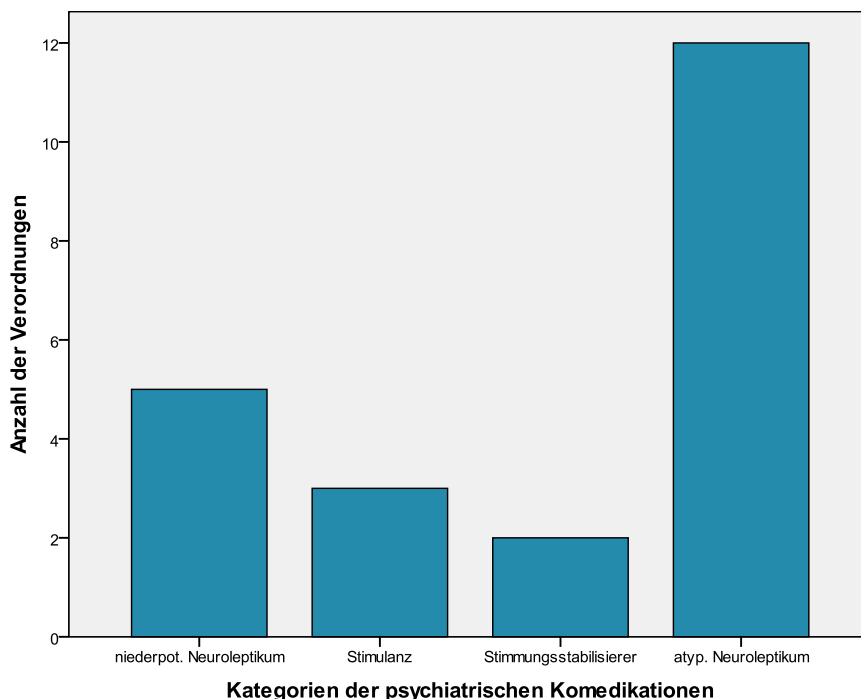


Abbildung 10. Psychiatrische Komedikationen

Die einzelnen Wirkstoffe der psychiatrischen Komedikationen sind in Tabelle 9 (siehe Kap. 3.1.8) aufgeführt.

3.1.7 Schweregrad der Erkrankung

15 Patienten waren „deutlich krank“ (39,5 %), 13 Patienten, „mäßig krank“ (34,2 %) und sechs Patienten „schwer krank“ (15,8 %). Jeweils ein Patient (2,6 %) wurde zum Zeitpunkt der ausgewählten Messung als „nicht krank“, „Grenzfall“, „leicht krank“ oder „extrem schwer krank“ (n= 38) eingeschätzt (siehe Abb. 11).

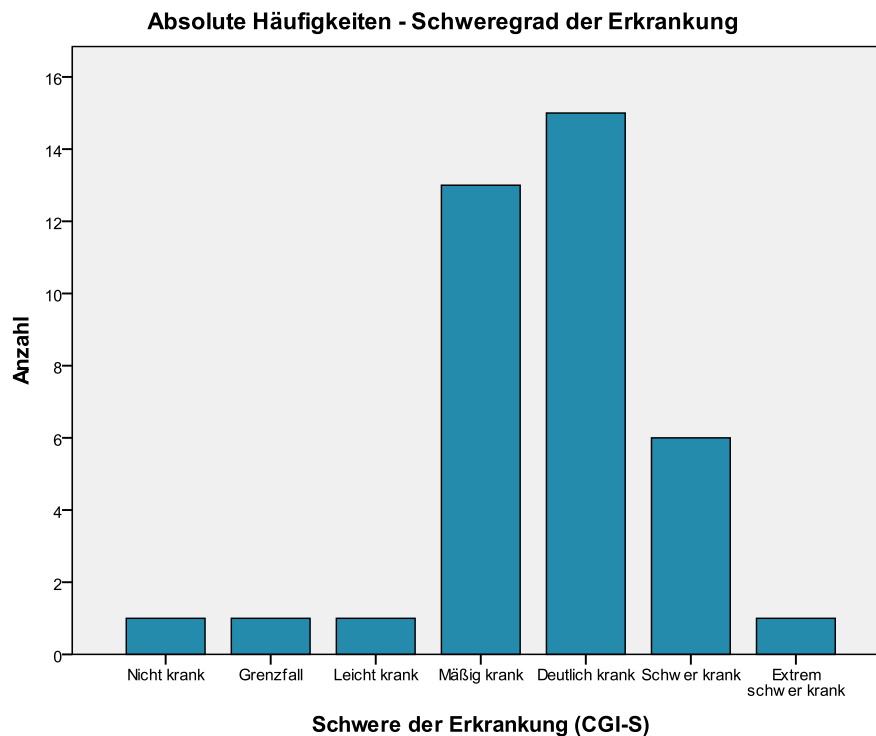


Abbildung 11. Anzahl der Patienten bzgl. Schweregrad der Erkrankung

Getrennt nach Geschlecht waren bei den männlichen Patienten (n= 14) sieben „mäßig krank“ (50,0 %), drei „schwer krank“ (21,3 %), zwei „deutlich krank“ (14,3 %) und jeweils ein Patient „Grenzfall“ oder „leicht krank“ (7,1 %). Bei den weiblichen Patienten (n= 24) wurden 13 Patientinnen als „deutlich krank“ (54,2 %), sechs als „mäßig krank“ (25,0 %), drei als „schwer krank“ (12,5 %) und jeweils eine Patientin als „extrem schwer krank“ oder „nicht krank“ (4,2 %) deklariert. Der Median bezüglich der Schwere der Erkrankung (CGI-S) zum Blutentnahme-Zeitpunkt lag bei 5 („deutlich krank“). Dies bedeutet, dass die Hälfte der Patienten nicht krank (1), Grenzfall (2), leicht krank (3) oder mäßig krank (4), die andere Hälfte der Patienten schwer krank (6) bis extrem schwer krank waren (7). Getrennt nach Geschlecht lag der Median der Schwere der Erkrankung für männliche Patienten bei 4 („mäßig krank“), bei den weiblichen Patienten bei 5 („deutlich krank“).

3.1.8 Zusammenfassung der Charakteristika der Stichprobe zu Escitalopram

Eine Übersicht der wichtigsten Ergebnisse der Kapitel 3.1.1 bis 3.1.7 zu den Charakteristika der Stichprobe gibt Tabelle 9.

Tabelle 9. Zusammenfassung der demografischen und klinischen Daten der Patienten zu Escitalopram

Patienten, N	41
Patienten pro Zentrum; N	
Köln	9
Ulm	6
Würzburg	26
Kinder < 14 Jahre/ Jugendliche, N	5/ 36
Mittleres Alter (SD; x_{\min} - x_{\max} ; Md); N	16,2 (1,7; 11,8 - 18,6; 16,4)
Weiblich/ männlich; N	24/ 17
Mittleres Gewicht in kg (SD; x_{\min} - x_{\max} ; Md); n= 39	67,2 (19,0; 33,8 - 118; 66,6)
Mittlere Größe in m (SD; x_{\min} - x_{\max} ; Md); n= 39	1,68 (0,1; 1,37 - 1,89; 1,7)
Mittlerer BMI in kg/ m ² (SD; x_{\min} - x_{\max} ; Md); n= 39	23,3 (4,8; 15,8 - 35,2; 23,1)
Nikotinkonsum: Raucher/ Nichtraucher n= 39	3/ 36
ICD10 Diagnosen, N	
F 20-F 29 Schizophrenie, schizotype und wahnhaftige Störungen	4
F 30-F 39 Affektive Störungen	16
F 40-F 49 Neurotische, Belastungs- und somatoforme Störungen	11
F 50-F 59 Verhaltensauffälligkeiten mit körperlichen Störungen und Faktoren	4
F 60-F 69 Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen	3
F 80-F 89 Entwicklungsstörungen	1
F 90-F 99 Verhaltens- und emotionale Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend	2
Median Schweregrad der Erkrankung (CGI- S): Anzahl der Patienten (gültige Prozente); n= 38	5
CGI-S = 1 (Nicht krank)	1 (2,6 %)
CGI-S = 2 (Grenzfall)	1 (2,6 %)
CGI-S = 3 (Leicht krank)	1 (2,6 %)
CGI-S = 4 (Mäßig krank)	13 (34,2 %)
CGI-S = 5 (Deutlich krank)	15 (39,5 %)
CGI-S = 6 (Schwer krank)	6 (15,8 %)
CGI-S = 7 (Extrem schwer krank)	1 (2,6 %)
Psychiatrische Komedikation; N	
Aripiprazol	1
Chlorprothixen	2
Clozapin	3
Lithium	2
Melperon	2
Metylphenidat	3
Olanzapin	2
Pipamperon	1

Quetiapin	3
Risperidon	3

N= Grundgesamtheit der vorliegenden Untersuchung; n = Stichprobenanzahl;
SD = Standardabweichung; Md= Median; x_{\min} = kleinster Wert der Stichprobe; x_{\max} = größter Wert der Stichprobe; BMI = Body Mass Index

3.1.9 Therapieeffekt

Bei drei Patienten (9,1 %) wurde der Therapieeffekt seit Behandlungsbeginn mit „sehr viel besser“, bei sieben (21,2 %) mit „viel besser“, bei 17 (51,5 %) mit „nur wenig besser“ und bei zwei Patienten (6,1 %) mit „unverändert“ beschrieben. Bei 4 Patienten (12,1 %) wurde der Therapieeffekt als „nicht beurteilbar“ eingestuft (n= 33). Die noch wählbaren Kategorien „etwas schlechter“, „viel schlechter“ und „sehr viel schlechter“ wurden nicht vergeben. Die Einstufung der Patienten bzgl. der verschiedenen Therapieeffekte ist in Abbildung 12 dargestellt.

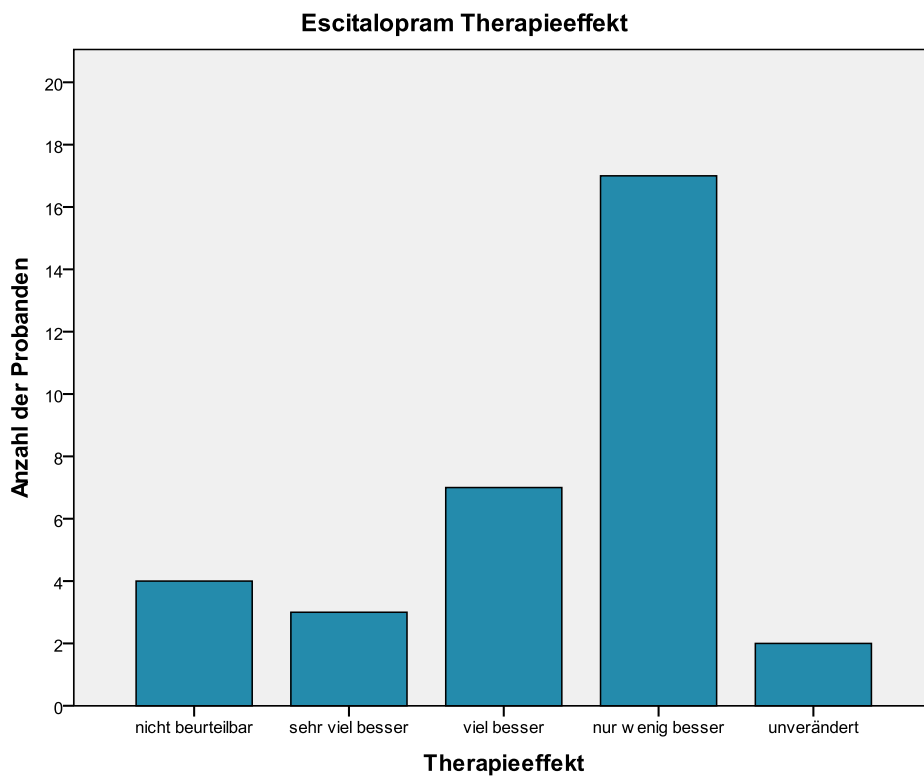


Abbildung 12. Therapeutischer Effekt von Escitalopram (n= 33)

Der Median für die siebenstufige CGI-Subskala „Therapieeffekt“ lag bei 3 ($x_{\min}= 0$; $x_{\max}= 4$). Das heißt, dass 50 % der Patienten einen Therapieeffekt unterhalb von 3 („nur wenig besser“), deklariert als „sehr viel besser“ und „viel besser“ erzielten und 50 % der Patienten einen Therapieeffekt oberhalb von 3, deklariert als „unverändert“ erzielten.

Getrennt nach Geschlecht lag der Median der Variable therapeutischer Effekt bei den

männlichen Patienten (n= 13) bei 3 („nur wenig besser“). Der Therapieeffekt war bei acht männlichen Patienten (61,5 %) „nur wenig besser“, bei jeweils einem Patient (7,7 %) „sehr viel besser“ und „unverändert“. Bei drei männlichen Patienten (23,1 %) war der Therapieeffekt „nicht beurteilbar“. Der Median der Variable therapeutischer Effekt betrug bei den weiblichen Patienten (n= 20) 2,5 (2= viel besser, 3= nur wenig besser). Bei neun Patientinnen wurde der Therapieeffekt mit „nur wenig besser“, bei sieben (35,0 %) mit „viel besser“, bei zwei Patienten (10,0 %) mit „sehr viel besser“ und bei je einer Patientin (5,0 %) mit „unverändert“ oder „nicht beurteilbar“ angegeben.

Der Median des Therapieeffektes getrennt nach dem Alter (< 14 Jahre versus 14-18 Jahre alt) lag jeweils bei drei („nur wenig besser“).

Der Median des Therapieeffektes lag in der Gruppe der Patienten, die eine psychiatrische Komedikation erhielten bei 2,5 (2= viel besser, 3= nur wenig besser), in der Gruppe ohne Komedikation lag er bei 3.

Es bestand kein geschlechtsabhängiger Unterschied (männliche Patienten: n= 13; Md= 3 versus weibliche Patienten: n= 20; Md= 2,5) bezüglich des Therapieeffektes (U= 121,000; p= 0,719; U-Test).

Auch bestand kein altersabhängiger Unterschied (Kinder unter 14 Jahre: n= 4; Md= 3 versus Jugendliche über 14 Jahre: n= 29; Md= 3) hinsichtlich des Therapieeffektes (U= 36,500; p= 0,199; U-Test).

Des Weiteren ergab sich auch kein Komedikations-abhängiger Unterschied (ohne Komedikation: n= 17; Md= 3 versus mit Komedikation: n= 16; Md= 2,5) hinsichtlich des Therapieeffektes (U= 109,000; p= 0,292; U-Test).

3.1.10 Nebenwirkungen

Bei 35 Kindern und Jugendlichen lagen Informationen zu Nebenwirkungen vor. Unter der Therapie von Escitalopram wurden bei neun von 35 Kindern und Jugendlichen (25,7 %) Nebenwirkungen mit Hilfe der UKU-Skala dokumentiert (n= 35). Sieben der Patienten zeigten jeweils eine Nebenwirkung und je ein Patient zwei oder drei Nebenwirkungen. Am häufigsten wurden Spannung und innere Unruhe angegeben (n= 4), gefolgt von Schläfrigkeit und Sedierung (n= 2). Jeweils einmal wurde von verringertem Speichelfluss, Polydipsie, Schlafstörung, EEG-Veränderungen, verstopfter Nase oder trockenem Mund berichtet (siehe Abb. 13).

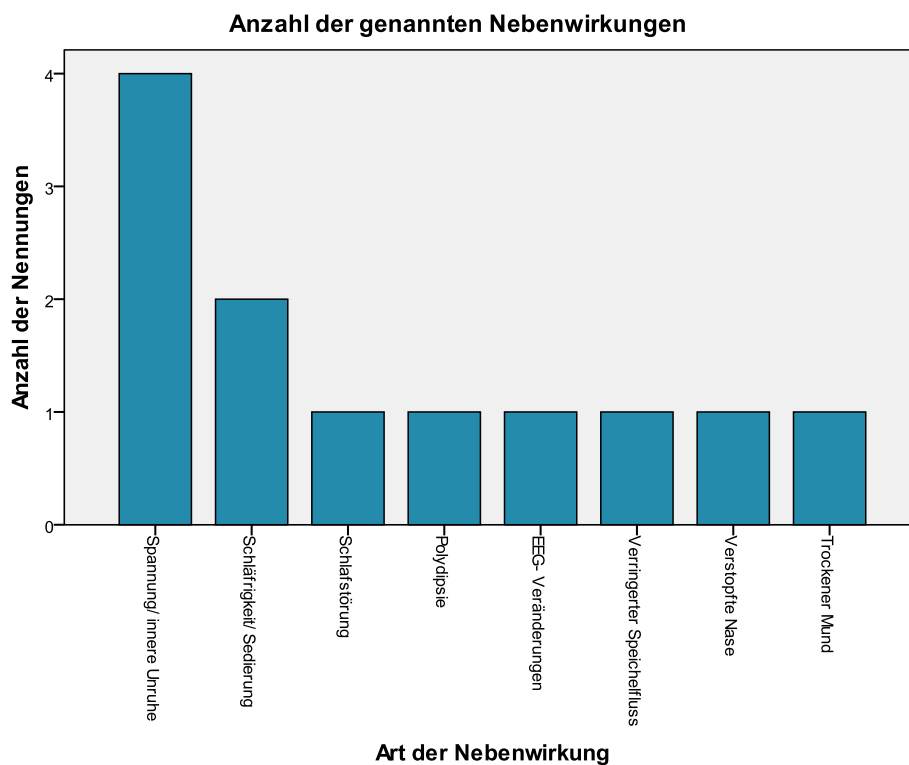


Abbildung 13. Anzahl der Nebenwirkungen unter Escitalopram (n= 35).

Eines der vier Kinder hatte Nebenwirkungen unter Escitalopram. Bei den 31 Jugendlichen klagten acht über Nebenwirkungen. Von den Patienten, die Nebenwirkungen hatten (n= 9), wurden in 12,4 % der Fälle die Nebenwirkungen als „leicht“ eingestuft (n= 5), in 9,8 % der Fälle als „mittel“ (n= 4). Als „schwer“ wurde keine der Nebenwirkungen eingestuft. (63,4 % keine Nebenwirkungen; 14,6 % fehlende

Angabe). In 4,9 % der Fälle lag „keine Beeinträchtigung“ durch die Nebenwirkungen vor (n= 2), in 56,1 % der Fälle (n= 23) wurden die Nebenwirkungen als „unwesentlich“ eingestuft, in 9,8 % der Fälle (n= 4) als „wesentlich“. 4,9 % der Nebenwirkungen wurden als „nicht beurteilbar“ eingestuft (n= 2), zu 24,4 % der Patienten fehlte die Angabe zur Einstufung der Nebenwirkungen (n= 10).

3.1.11 Tagesdosis von Escitalopram

Die Escitalopram-Dosis lag zwischen fünf und 40 mg pro Tag (siehe Abb. 14). Die mittlere Tagesdosis betrug 14,8 mg (SD= 6,9 mg; n= 40). Für die Berechnung der gewichtsadaptierten Tagesdosis wurde die Tagesdosis in mg/kg Körpergewicht ermittelt. Die mittlere gewichtsadaptierte Tagesdosis betrug 0,23 mg/kg (SD= 0,13 mg/kg; n= 38).

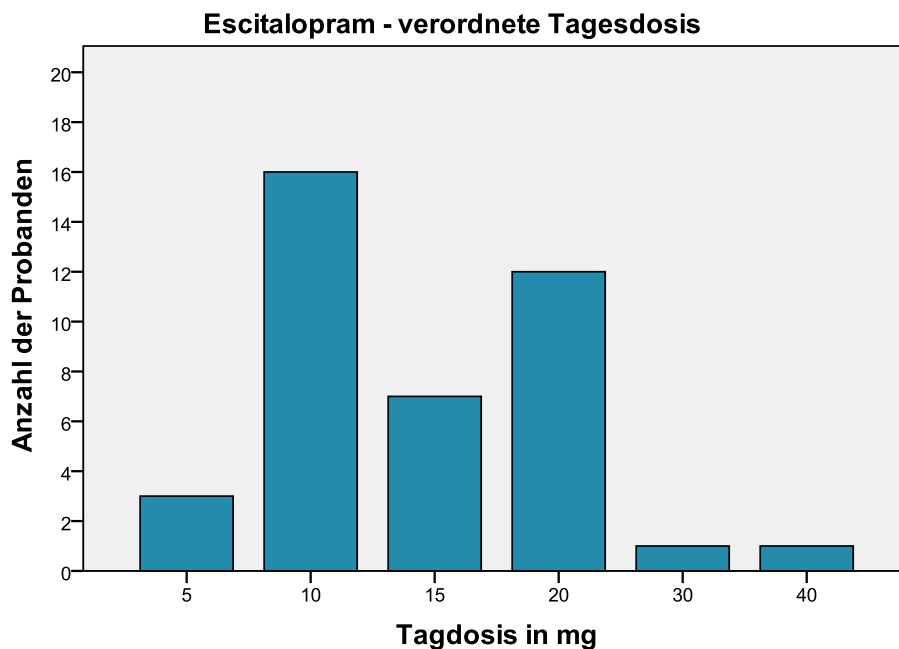


Abbildung 14. Anzahl der Patienten bzgl. der verordneten Escitalopram-Tagesdosis

Es bestand kein signifikanter geschlechtsabhängiger Unterschied (männliche Patienten: n= 16; Md= 15 mg/Tag versus weibliche Patienten: n= 24; Md= 12,5 mg/Tag) hinsichtlich der Dosierung (U= 169,000; p= 0,539; U-Test). Betrachtet man die gewichtsadaptierten Dosierungen (mg/kg), bestand auch kein geschlechtsabhängiger Unterschied (männliche Patienten: n= 16; Md= 0,21 mg/kg versus weiblichen Patienten: n= 22; Md=

0,22 mg/kg) hinsichtlich der Dosierung (U= 159,000; p= 0,615; U-Test).

Auch bestand kein signifikanter altersabhängiger Unterschied (Kindern unter 14 Jahren: n= 5; Md: 10 mg/Tag versus Jugendlichen über 14 Jahre: n= 35; Md= 15 mg/Tag) hinsichtlich der Tagesdosis (U= 54,000; p= 0,150; U-Test).

Des Weiteren bestand kein signifikanter Komedikations-abhängiger Unterschied (Patienten ohne psychiatrische Komedikation: n= 19; Md= 15 mg/Tag versus Patienten mit psychiatrischer Komedikation: n=21; Md= 15 mg/Tag) hinsichtlich der Tagesdosis (U= 197,500; p= 0,955; U-Test).

Patienten, die unter Nebenwirkungen litten (n= 9; Md= 20 mg/Tag) hatten eine signifikant höhere Tagesdosis Escitalopram (U= 54,500; p= 0,017; U-Test) als Patienten, die keine Nebenwirkungen hatten (n= 29; Md= 10 mg/Tag). Anhand des Korrelationskoeffizienten nach Pearson wurde die Effektstärke r mit 0,4 errechnet, was nach Cohen (1992; siehe Bortz et al, 1995) einem mittleren Effekt entspricht. Dieses Ergebnis wird in Abbildung 15 dargestellt.

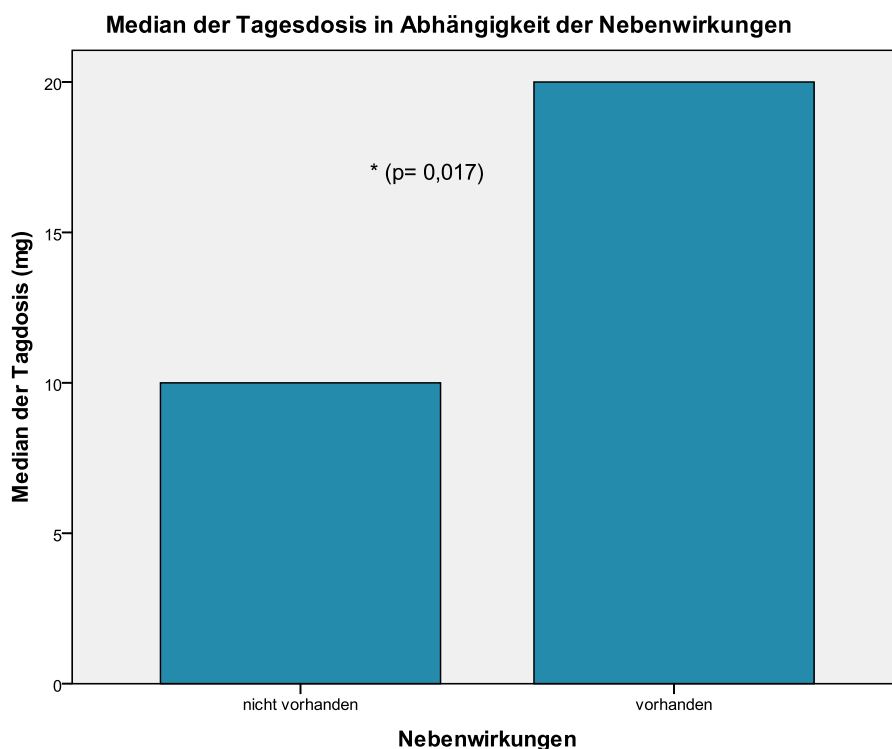


Abbildung 15. Mittlere Tagesdosis in Abhängigkeit der Variable Nebenwirkung

Angesichts der großen BMI-Schwankungen in der Stichprobe wurden zusätzlich gewichtskorrigierte Dosierungen (mg/kg) berechnet. Auch hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der gewichtsadaptierten Dosierung ($U = 59,000$; $p = 0,048$; U-Test) zwischen den Patienten, die unter Nebenwirkungen litten ($n = 9$; $Md = 0,23$ mg/kg) und denen, die keine Nebenwirkungen hatten ($n = 24$; $Md = 0,21$ mg/kg).

Das Gewicht der Patienten betrachtend, ergab sich hinsichtlich der Tagesdosis kein signifikanter Unterschied zwischen untergewichtigen ($n = 10$; $Md = 10$ mg/Tag), normalgewichtigen ($n = 13$; $Md = 10$ mg/Tag) oder übergewichtigen Patienten ($n = 15$; $Md = 20$ mg/Tag) ($\chi^2 = 1,96$; $p = 0,380$; Kruskal Wallis-Test).

Die im Bereich der Erwachsenenpsychiatrie empfohlene Start- und Erhaltungsdosis für eine depressive Episode liegt für Escitalopram bei 10 mg/Tag. Diese Dosis kann unter Umständen auf 15-20 mg/Tag gesteigert werden (Benkert et al, 2021). 87,5 % der Patienten der vorliegenden Untersuchung ($n = 35$) lagen in dem für Erwachsene empfohlenen Dosierungsbereich von 10 bis 20 mg/Tag, 7,5 % unterhalb ($n = 3$), 5 % oberhalb ($n = 2$) des für Erwachsene empfohlenen Bereiches.

3.1.12 Serumkonzentrationen

Die ermittelten Serumkonzentrationen von Escitalopram lagen zwischen sechs und 109 ng/ml. Die mittlere Konzentration (MW) lag bei 32,2 ng/ml (SD= 26,6 ng/ml). Für die einzelnen Dosisstufen (5 mg, 10 mg, 15 mg und 20 mg) lagen insgesamt 38 Serumkonzentrationen vor. Die Höhe der ermittelten Serumkonzentrationen schwankte auf allen Dosis-Stufen deutlich. Keine der in der vorliegenden Untersuchung gemessenen Escitalopram-Serumkonzentrationen erreichte die Warnschwelle, also so hohe Werte, ab der das Labor verpflichtet ist, dies an den Behandler rückzumelden, welche für Escitalopram für den Bereich der Erwachsenenpsychiatrie mit 160 ng/ml festgelegt wurde (siehe Hiemke et al, 2011). Tabelle 10 gibt einen Überblick über verschiedene deskriptive Werte hinsichtlich der Serumkonzentrationen und der gewichtskorrigierten Serumkonzentrationen bezogen auf die verordneten Tagesdosen von Escitalopram. Für die Dosis-Stufen von 30 mg (96 ng/ml) und 40 mg (31 ng/ml) lag nur je eine Serumkonzentration vor.

Tabelle 10. Serumkonzentrationen und gewichtskorrigierte Serumkonzentrationen für jede Dosis-Stufe

Tagesdosis	5 mg	10 mg	15 mg	20 mg
Anzahl der Serumkonzentrationen	3	16	7	12
Mittelwert der Serumkonzentration (ng/ml)	14,7	28,6	35,4	36,3
Median der Serumkonzentration (ng/ml)	10,0	19,5	25,0	32,5
$x_{\min} - x_{\max}$ der Serumkonzentration (ng/ml)	7-27	6-109	17-90	12-90
Anzahl der gewichtskorrigierten Serumkonzentrationen	2	16	7	11
Mittelwert der gewichtskorrigierten Serumkonzentration [(ng/ml)/kg]	0,44	0,43	0,48	0,53
Median der gewichtskorrigierten Serumkonzentration [(ng/ml)/kg]	0,44	0,41	0,30	0,43
$x_{\min} - x_{\max}$ der gewichtskorrigierten Serumkonzentration [(ng/ml)/kg]	0,08-0,80 ...	0,06-1,42	0,24-1,24	0,15-1,33

x_{\min} = kleinster Wert der Stichprobe; x_{\max} = größter Wert der Stichprobe

Fekete et al. (2020) berechneten in ihrer systematischen Übersichtsarbeit Mittelwerte sowie untere und obere Grenzen „Dosis-bezogener Konzentrations-Faktoren (DRC factors)“ für häufig verwendete Neuropsychopharmaka, um mit deren Hilfe für Kinder und Jugendliche, die regelmäßig die verordnete Tagesdosis einnehmen und keine pharmakokinetischen Besonderheiten zeigen, erwartbare Dosis-bezogene Konzentrations-Referenzbereiche zu berechnen. Für Escitalopram wurde der erwartete untere DRC-Faktor mit 0,42 ng/ml/mg, der erwartete obere DRC-Faktor mit 1,30 ng/ml/mg angegeben. Bei drei weiblichen und zwei männlichen Jugendlichen wurden in der vorliegenden Untersuchung sehr hohe Serumkonzentrationen von Escitalopram gemessen, weswegen hierzu die erwarteten Dosis-bezogenen Referenzbereiche für die Serumkonzentration berechnet wurden. Keiner der Jugendlichen litt unter Nebenwirkungen. Bei einer 15,6 Jahre alten Patientin (Pat. Nr. 14), die eine Tagesdosis von 15 mg Escitalopram erhielt, wurde ein Serumspiegel von 90 ng/ml gemessen. Laut CGI-S war die Patientin deutlich krank. Als Komedikation erhielt die Patientin Pipamperon, welches nicht als Inhibitor von Cytochrom-P450-Isoenzymen bekannt ist (Benkert et al., 2021). Eine Tagesdosis von 15 mg Escitalopram führt nach Fekete et al. (2020) bei 68 % der behandelten Patienten zu einer Serumkonzentration zwischen 6,3 ng/ml und 19,5 ng/ml. Der für die Patientin gemessene Serumspiegel von 90 ng/ml lag demnach deutlich oberhalb des für 15 mg Escitalopram zu erwartenden Serumspiegels. Bei einer 17,8 Jahre alte Patientin (Pat. Nr. 8), die eine Tagesdosis von 20 mg Escitalopram erhielt, wurde ein Serumspiegel von 90 ng/ml gemessen. Die Patientin wurde anhand des CGI-S als deutlich krank eingeschätzt. An Komedikationen erhielt die Patientin 400 mg Clozapin, welches nicht als Inhibitor von Cytochrom-P450-Isoenzymen bekannt ist (Benkert et al., 2021). Bezogen auf die Tagesdosis von 20 mg Escitalopram sollte der Dosis-bezogene Konzentrations-Referenzbereich zwischen 8,4 ng/ml und 26 ng/ml liegen. Der für die Patientin gemessene Serumspiegel von 90 ng/ml lag demnach deutlich oberhalb des für 20 mg Escitalopram zu erwartenden Serumspiegels. Ein 17,7 Jahre alter männlicher Jugendlicher (Pat. Nr. 7), der 10 mg Escitalopram einnahm wurde ein Serumspiegel von 91 ng/ml ermittelt. Anhand der CGI-S-Skala wurde der Patient als Grenzfall eingestuft. Als Komedikation erhielt er Quetiapin, welches nicht als Inhibitor von Cytochrom-P450-Isoenzymen bekannt ist (Benkert et al., 2021). Bezogen auf die Tagesdosis von 10 mg Escitalopram sollte der Dosis-bezogene Konzentrations-Referenzbereich zwischen 4,2 ng/ml und 13,0 ng/ml liegen. Der für den Patienten gemessene Serumspiegel von 91 ng/ml lag demnach deutlich oberhalb des für 10 mg Escitalopram zu erwartenden

Serumspiegels. Bei einem 17,4 Jahre alten, männlichen Jugendlichen (Pat. Nr. 11), der 30 mg Escitalopram erhielt, wurde ein Serumspiegel von 96 ng/ml gemessen. Der Patient wurde als mäßig krank eingestuft, erhielt keine Komedikation. Bezogen auf die Tagesdosis von 30 mg Escitalopram sollte der Dosis-bezogene Konzentrations-Referenzbereich zwischen 12,6 ng/ml und 39,0 ng/ml liegen. Der für den Patienten gemessene Serumspiegel von 96 ng/ml lag demnach deutlich oberhalb des für 30 mg Escitalopram zu erwartenden Serumspiegels. Bei einer 15,4 Jahre alten, als deutlich krank eingestuften Patientin (Pat. Nr. 13), die eine Tagesdosis von 10 mg Escitalopram erhielt, wurde ein Serumspiegel von 109 ng/ml ermittelt. Die Patientin erhielt keine Komedikation. Bezogen auf die Tagesdosis von 10 mg Escitalopram sollte der Dosis-bezogene Konzentrations-Referenzbereich zwischen 4,2 ng/ml und 13 ng/ml liegen. Der für die Patientin gemessene Serumspiegel von 109 ng/ml lag demnach deutlich oberhalb des für 10 mg Escitalopram zu erwartenden Serumspiegels.

Für Erwachsene, die Escitalopram einnehmen, ist ein therapeutischer Referenzbereich zwischen 15 ng/ml und 80 ng/ml definiert (Hiemke et. al, 2018). 26 (63,4 %) Kinder und Jugendliche lagen mit ihren Serumspiegel-Werten in dem für Erwachsene definierten therapeutischen Bereich, zehn darunter (24,4 %), fünf darüber (12,2 %).

Es bestand kein geschlechtsabhängiger Unterschied (männliche Patienten: n= 17; Md= 18 ng/ml versus weibliche Patienten: n= 24; Md= 25,5 ng/ml) bezüglich der Serumkonzentration (U= 187,000; p= 0,653; U-Test).

Auch bestand kein altersabhängiger Unterschied (Kindern unter 14 Jahren: n= 17; Md: 18 ng/ml versus Jugendliche über 14 Jahre: n= 24; Md= 25,5 ng/ml) hinsichtlich der Serumkonzentration (U= 187,000; p= 0,743; U-Test).

Des Weiteren bestand kein Komedikations-abhängiger Unterschied (Patienten ohne psychiatrische Komedikation: n= 20; Md= 21,5 ng/ml versus Patienten mit psychiatrischer Komedikation: n= 21; Md= 31,0 ng/ml) hinsichtlich der Serumkonzentration (U= 138,000; p= 0,06; U-Test).

In der Gesamtstichprobe Escitalopram (N= 41) zeigten sich fünf Ausreißer hinsichtlich der Serumkonzentration (Pat. Nr. 7: 91 ng/ml; Pat. Nr. 8 mit 90 ng/ml; Pat. Nr. 11 mit 96 ng/ml; Pat. Nr. 13 mit 109 ng/ml und Pat. Nr. 14 mit 90 ng/ml), für die nicht ausgeschlossen werden konnte, dass die Blutentnahme nicht gemäß den Vorgaben im Talspiegel erfolgte. Betrachtete man die Stichprobe der Patienten, die Escitalopram erhielten ohne die fünf Ausreißer (N= 36), so ergab sich ein Komedikations-abhängiger Unterschied. Patienten ohne psychiatrische Komedikation (n= 18; Md= 18,5 ng/ml)

hatten eine auf dem 5 %-Niveau signifikant niedrigere Serumkonzentration ($U= 96,000$; $p= 0,037$; U-Test) als Patienten mit psychiatrischer Komedikation ($n= 18$; $Md= 28,5$ ng/ml).

Escitalopram wird bevorzugt durch CYP2C19, untergeordnet durch CYP3A4 und CYP2D6 metabolisiert. Alle verordneten Komedikationen waren für CYP2C19 und für CYP3A4 weder Induktoren noch Inhibitoren. Melperon, welches ein CYP2D6-Inhibitor ist, wurde zwei Personen zusätzlich zu Escitalopram verordnet. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Serumspiegels, wenn eine Person zusätzlich zu Escitalopram Melperon ($p= 0,169$) erhielt oder nicht.

Des Weiteren unterschieden sich die Serumkonzentrationen von Rauchern ($n= 3$; $Md= 25,0$ ng/ml) im Vergleich zu Nicht-Rauchern ($n= 36$; $Md= 25,5$ ng/ ml) nicht ($U= 43,500$; $p= 0,580$; U-Test).

Auch ergab sich kein Nebenwirkungs-abhängiger Unterschied (Patienten ohne Nebenwirkungen: $n= 26$; $Md= 25,0$ ng/ml versus Patienten mit Nebenwirkungen: $n= 9$; $Md= 26,0$ ng/ml) hinsichtlich der Serumkonzentrationen ($U= 110,000$; $p= 0,792$; U-Test). Da nur bei neun Patienten Nebenwirkungen beschrieben wurden, wurde aufgrund der kleinen Teilstichprobe nicht mehr zwischen den einzelnen Nebenwirkungen unterschieden, ob diese nicht doch ev. konzentrationsabhängig gewesen waren.

Das Messniveau der metrischen Variable „BMI“ wurde für weitere Berechnungen auf ein ordinales Niveau (Untergewicht: $BMI < 18,5$ kg/m², Normalgewicht: $BMI: 18,5$ kg/m²- $25,0$ kg/m², Übergewicht: $BMI > 25,0$ kg/m²) reduziert. Zwischen den einzelnen BMI-Stufen Untergewicht ($n= 10$; $Md= 25$ ng/ml), Normalgewicht ($n= 14$; $Md= 18,0$ ng/ml) und Übergewicht ($n= 15$; $Md= 35,0$ ng/ml) zeigte sich im Kruskal-Wallis-Test hinsichtlich der Serumkonzentration ein signifikanter Unterschied (Chi-Quadrat= $7,617$; $p= 0,022$). Als Post hoc Tests für den nonparametrischen Kruskal-Wallis-Test wurden einzelne Mann-Whitney-Tests gerechnet. Hinsichtlich der Serumkonzentration zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($U= 51,000$; $p= 0,018$, U-Test) zwischen normalgewichtigen Patienten ($n= 14$; $Md= 18$ ng/ml) und übergewichtigen Patienten ($n= 15$; $Md= 35$ ng/ml). Auch zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($U= 39,000$; $p= 0,048$, U-Test) hinsichtlich der Serumkonzentration von untergewichtigen Patienten ($n= 10$; $Md= 25$ ng/ml) versus übergewichtigen Patienten ($n= 15$; $Md= 35$ ng/ml) (siehe Abb. 16).

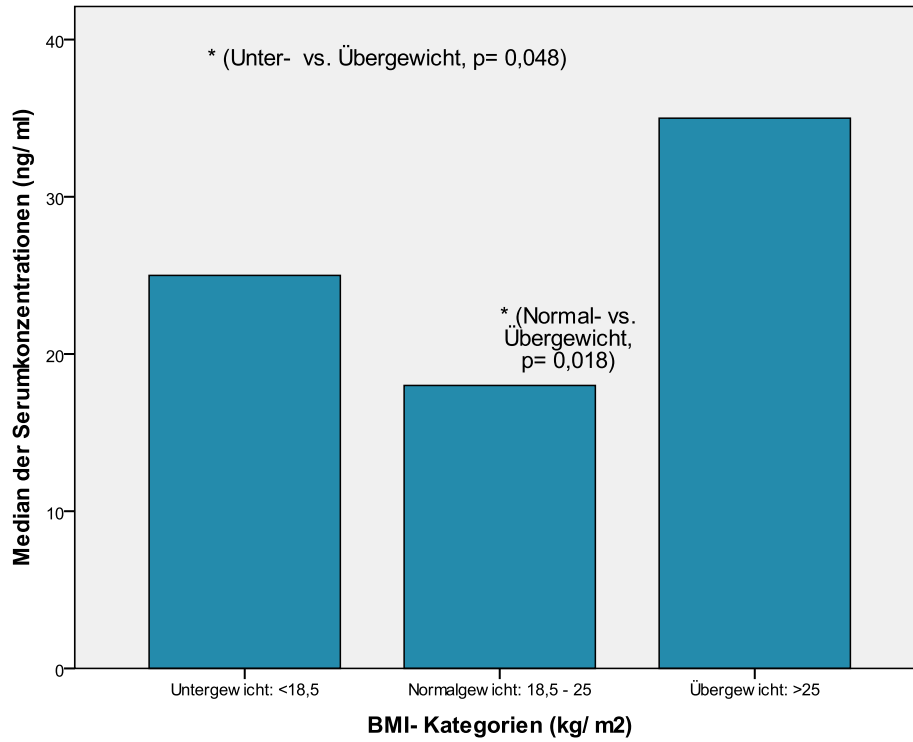


Abbildung 16. Serumspiegel von Escitalopram in Abhängigkeit vom BMI

Für die Dosis-korrigierten Serumkonzentrationen von Escitalopram ergab sich im Kruskal-Wallis-Test kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen BMI-Stufen ($p= 0,261$).

3.1.13 Zusammenfassung der Ergebnisse bzgl. Tagesdosen, Serumkonzentrationen, Therapieeffekt und Nebenwirkungen von Escitalopram

Eine Übersicht der wichtigsten Ergebnisse der Kapitel 3.1.9 bis 3.1.13 bzgl. Tagesdosen, Serumkonzentrationen, Therapieeffekt und Nebenwirkungen von Escitalopram gibt Tabelle 11.

Tabelle 11. Übersicht Tagesdosen, Serumkonzentrationen, Therapieeffekt und Nebenwirkungen von Escitalopram

Escitalopram, tägliche Dosis (mg) MW +/- SD (x_{\min} - x_{\max} ; Md), n= 40	14,8 +/- 6,9 (5- 40; 15,0)
männlich	15,3 +/- 5,9 (10- 30; 15,0)
weiblich	14,4 +/- 7,6 (5- 40; 12,5)
Kinder < 14 Jahre	11,0 +/- 5,5 (5- 20; 10,0)
Jugendliche	15,3 +/- 7,0 (5- 40; 15,0)
Escitalopram, Serumkonzentration (ng/ ml) MW +/- SD (x_{\min} - x_{\max} ; Md), N	32,2 +/- 26,6 (6- 109; 25,0)
männlich	30,7 +/- 27,0 (6- 96; 18,0)
weiblich	33,3 +/- 26,8 (7- 109; 25,5)
Kinder < 14 Jahre	22,8 +/- 8,8 (14- 36; 19,0)
Jugendliche	33,5 +/- 28,0 (6- 109; 25,5)
Escitalopram, Therapieeffekt (CGI-I) Anzahl der Patienten (gültige Prozente); n= 33	
„nicht beurteilbar“	4 (12,1 %)
„sehr viel besser“	3 (9,1 %)
„viel besser“	7 (21,2 %)
„nur wenig besser“	17 (51,5 %)
„unverändert“	2 (6,1 %)
Escitalopram, Nebenwirkungen (UKU- Skala) Anzahl der Patienten mit NW (gültige Prozente); n= 35	9; (25,7 %)
Gesamtanzahl aller genannten NW	12
Spannung/ innere Unruhe	4
Schläfrigkeit/ Sedierung	2
Polydipsie	1
Speichelfluss verringert	1
Verstopfte Nase	1
Trockener Mund	1
Schlafstörung	1
EEG- Veränderungen	1

N= Grundgesamtheit der vorliegenden Untersuchung; n= Stichprobenanzahl; MW= Mittelwert; SD= Standardabweichung; Md= Median; x_{\min} = kleinster Wert; x_{\max} = größter Wert der Stichprobe

3.1.14 Zusammenhang zwischen Tagesdosis und Serumkonzentration

Beide Variablen „Tagesdosis“ und „Serumkonzentration“ waren nicht normalverteilt, weswegen für die Prüfung von deren Beziehung der Rangkorrelationskoeffizient Spearman's Rho „ ρ “ berechnet wurde. Zwischen der Tagesdosis und der Serumkonzentration von Escitalopram ergab sich eine auf dem 1 %-Niveau signifikante lineare Beziehung ($r_s = 0,46$; $p = 0,003$), was nach der Einteilung von Cohen (1992; siehe Bortz et al, 1995) einem mittleren Effekt entspricht (siehe Abb. 22). 21 % der Varianz der Serumkonzentration ($R^2 = 0,21$) wurde durch die Tagesdosis aufgeklärt.

Die erste Hypothese der vorliegenden Arbeit, die besagt, dass eine signifikante positive Korrelation zwischen der verabreichten Tagesdosis von Escitalopram und der Wirkstoffkonzentration besteht, konnte nicht falsifiziert werden und kann somit weiter beibehalten werden. Abbildung 17 zeigt den Zusammenhang zwischen der Tagesdosis und den Serumkonzentrationen von Escitalopram im Vergleich mit dem für Erwachsene empfohlenen Referenzbereich.

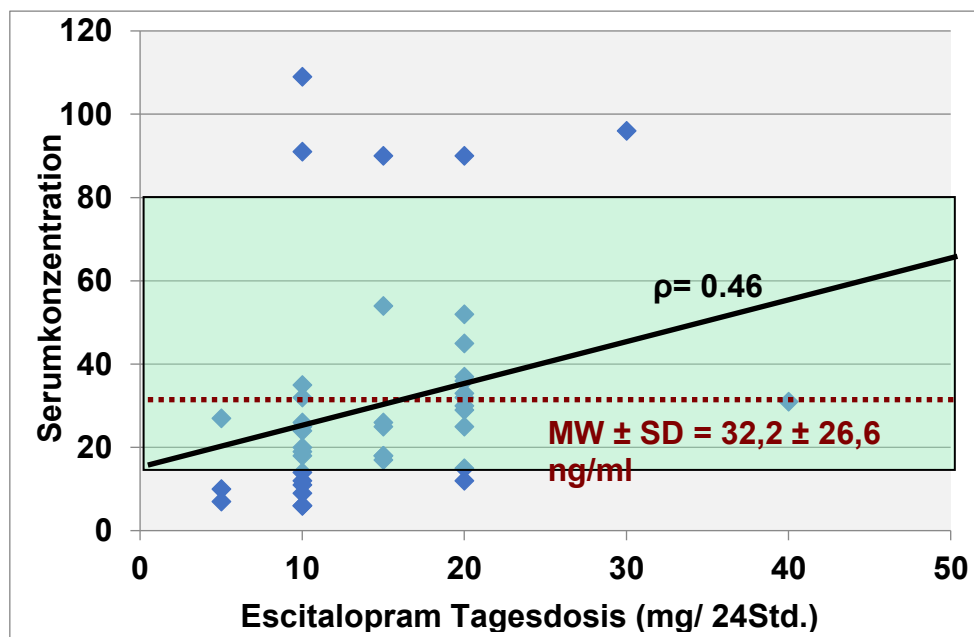


Abbildung 17. Zusammenhang zwischen Tagesdosis und Serumkonzentration von Escitalopram mit Regressionsgerade im Vergleich zu dem empfohlenen therapeutischen Serumspiegelbereich für Erwachsene (grün hinterlegt)

Wurde für die Berechnung des Zusammenhangs zwischen Tagesdosis und Serumkonzentration von Escitalopram die Stichprobe ohne die fünf Ausreißer (N= 36) herangezogen, ergab sich eine noch höhere positive Korrelation ($r= 0,534$; $p= 0,001$), welche auch auf dem 1 %-Niveau signifikant war und nach der Einteilung von Cohen (1992; siehe Bortz et al, 1995) einem starken Effekt entspricht.

Getrennt nach Geschlecht zeigte sich für die weiblichen Patienten ($n= 16$) eine ebenfalls auf dem 1 %-Niveau signifikante positive Korrelation zwischen Tagesdosis und Serumkonzentration ($r_s= 0,62$; $p= 0,001$), was einem starken Effekt entspricht. Die Korrelation bei den männlichen Patienten ($n= 24$) war nicht signifikant ($r_s= 0,28$; $p= 0,294$) (siehe Abb. 18).

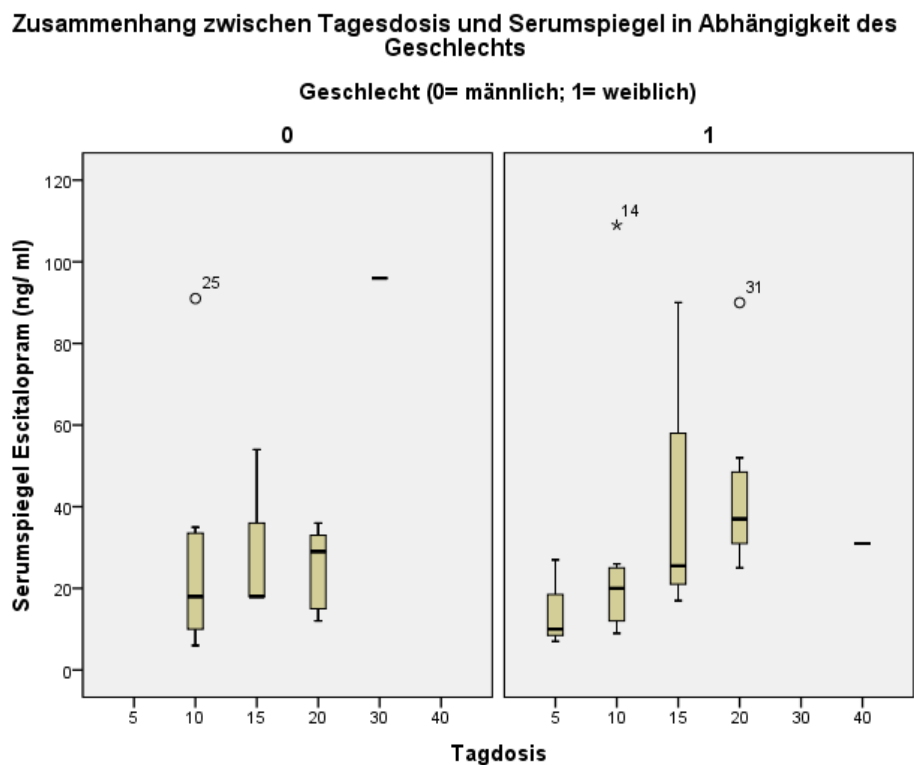


Abbildung 18. Zusammenhang zwischen Tagesdosis und Serumkonzentration von Escitalopram in Abhängigkeit des Geschlechts

Betrachtete man die Stichprobe ohne Ausreißer (N= 36) ergab sich für die Berechnungen des Zusammenhangs zwischen Tagesdosis und Serumkonzentration von Escitalopram keine Änderung hinsichtlich signifikanter Ergebnisse.

3.1.15 Zusammenhang zwischen Serumkonzentration und therapeutischem Effekt

Zwischen der Serumkonzentration von Escitalopram und dem therapeutischen Effekt bestand ein niedrig positiver Zusammenhang, der nicht signifikant war ($r_s = 0,193$; $p = 0,282$). Die zweite Hypothese der vorliegenden Arbeit, die besagt, dass eine signifikante positive Korrelation zwischen der Wirkstoffkonzentration von Escitalopram und der klinischen Wirkung besteht, wurde für die vorliegende Arbeit bezogen auf die Gesamtstichprobe falsifiziert.

Die Berechnung einer Korrelation zwischen Serumkonzentration und therapeutischem Effekt getrennt nach Geschlecht war aufgrund der kleinen Fallzahlen mancher Untergruppen nicht möglich. Getrennt nach Alter ergab sich weder für die Gruppe der Kinder unter 14 Jahren ($n = 4$; $r_s = 0,316$; $p = 0,684$), noch für die Gruppe der Jugendlichen über 14 Jahre ($n = 29$; $r_s = 0,221$; $p = 0,250$) ein signifikanter linearer Zusammenhang zwischen Serumkonzentration und Therapieeffekt. Die jeweilige Korrelation zwischen Serumspiegel und Therapieeffekt, getrennt für die Gruppe der Patienten, die Escitalopram als einziges Medikament ($n = 17$; $r_s = 0,348$; $p = 0,171$) oder zusammen mit einem anderen Psychopharmakon ($n = 16$; $r_s = 0,187$; $p = 0,487$) erhielten, war ebenfalls nicht signifikant. Getrennt nach der Tatsache, ob die Patienten Nebenwirkungen entwickelten ($n = 8$) oder nicht ($n = 23$), ergab sich für die Patientengruppe ohne Nebenwirkungen eine positive, nicht signifikante Korrelation zwischen Serumspiegel und Therapieeffekt ($r_s = 0,405$; $p = 0,055$). Für die Gruppe mit Nebenwirkungen zeigte sich eine negative, nicht signifikante Korrelation ($r_s = -0,209$; $p = 0,620$).

Für die Kinder und Jugendlichen, die mit ihren Serumspiegeln unterhalb des empfohlenen Bereiches für Erwachsene lagen, ergab sich ein signifikant positiv linearer Zusammenhang zwischen Serumkonzentration und therapeutischem Effekt ($n = 7$; $r_s = 0,804$; $p = 0,029$). Für die im ($n = 22$; $r_s = 0,229$; $p = 0,306$) oder über ($n = 4$; $r_s = 0,544$; $p = 0,456$) dem therapeutischen Bereich nicht (siehe Abbildung 24). Allerdings muss an dieser Stelle einschränkend erwähnt werden, dass für Patienten unterhalb des Referenzbereiches ($n = 10$) der Therapieeffekt „sehr viel besser“, „viel besser“ und „unverändert“ jeweils nur für einen einzigen Patienten, der Therapieeffekt „nur wenig besser“ für drei Patienten dokumentiert war (ein Patient „nicht beurteilbar; drei Patienten „Angabe fehlend“) und dieser Befund einer strengen statistischen Prüfung nicht standhalten würde und daher kritisch zu werten ist.

Betrachtete man die Stichprobe ohne Ausreißer ($N = 36$) ergab sich für die Berechnungen keine Änderung hinsichtlich signifikanter Ergebnisse.

3.1.16 Zusammenhang zwischen Serumkonzentration und Nebenwirkungen

Der Zusammenhang zwischen der metrischen Variable Serumkonzentration und der nominalskalierten dichotomen Variable Nebenwirkungen wurde mit Hilfe des punktbiserialen Korrelationskoeffizienten berechnet, welche in SPSS dem Korrelationskoeffizienten nach Pearson entspricht (Schäfer et al., 2015).

Zwischen der Serumkonzentration von Escitalopram und dem Auftreten von Nebenwirkungen konnte kein signifikanter Zusammenhang gefunden werden ($r = 0,127$; $p = 0,467$).

Die dritte Hypothese der vorliegenden Arbeit, die besagt, dass eine signifikante positive Korrelation zwischen der Wirkstoffkonzentration von Escitalopram und dem Auftreten von Nebenwirkungen besteht, wurde für die vorliegende Arbeit falsifiziert.

Getrennt nach Geschlecht (Jungen: $n = 17$; $r = -0,264$, $p = 0,383$; Mädchen: $n = 24$; $r = -0,060$, $p = 0,792$) konnte zwischen der Serumkonzentration von Escitalopram und dem Auftreten von Nebenwirkungen jeweils kein signifikanter Zusammenhang gefunden werden. Getrennt nach Alter (Kinder: $n = 5$; $r = -0,558$, $p = 0,442$; Jugendliche: $n = 36$; $r = -0,119$, $p = 0,523$) konnte zwischen der Serumkonzentration von Escitalopram und dem Auftreten von Nebenwirkungen kein signifikanter Zusammenhang gefunden werden. Getrennt nach Komedikation (keine Komedikation: $n = 20$; $r = -0,164$, $p = 0,501$; mit Komedikation: $n = 21$; $r = -0,146$, $p = 0,588$) ergab sich zwischen der Serumkonzentration von Escitalopram und dem Auftreten von Nebenwirkungen kein signifikanter Zusammenhang.

3.1.17 Schätzung eines vorläufigen, orientierenden altersspezifischen therapeutischen Referenzbereichs für Escitalopram für Kinder und Jugendliche

Zur Einschätzung eines vorläufigen, orientierenden altersspezifischen therapeutischen Referenzbereiches für Kinder und Jugendliche wurde gemäß den Empfehlungen der aktuellen Konsensus-Leitlinie für TDM in der Neuropsychopharmakologie die Spannweite zwischen dem Mittelwert der Escitalopram-Serumkonzentrationen von Respondern plus/minus einer Standardabweichung herangezogen.

Als „Responder“ wurden Personen bezeichnet, die anhand der CGI-I-Skala bzgl. des erzielten Therapieeffektes mit „sehr viel besser“, „viel besser“ und „nur wenig besser“ eingeschätzt wurden, als „Non-Responder“ die mit „unverändert“, „etwas schlechter“, „viel schlechter“ und „sehr viel schlechter“ eingeschätzt wurden.

Bezüglich der Behandlung mit Escitalopram respondierte 65,9 % der Patienten (n= 27), 4,9 % (n= 2) fielen in die Gruppe der Non-Responder. Für 9,8 % der Patienten (n= 4) wurde der Therapieeffekt als „nicht beurteilbar“ angegeben. Von 19,5 % der Patienten (n= 8) fehlte eine Angabe.

Bei den 63,4 % Kindern und Jugendlichen (n= 26), die sich mit ihren Escitalopram-Serumspiegeln innerhalb des für Erwachsene empfohlenen Referenzbereiches von 15-80 ng/dl befanden, wurde bei 18 Patienten (69,2 %) der Therapieeffekt mit sehr besser, besser oder nur wenig besser bewertet (Responder).

Der vorläufige orientierende Referenzbereich für Escitalopram für Kinder und Jugendliche wurde anhand von 27 Respondern (65,9 %) der gesamten Untersuchung unabhängig von der Diagnose wie folgt vorgeschlagen. Die mittlere Escitalopram-Serumkonzentration von allen Respondern (n= 27) betrug 36,0 ng/ml (SD= 28,5 ng/ml). Die vorläufige orientierende untere Grenze eines altersspezifischen therapeutischen Referenzbereiches für Kinder und Jugendliche unabhängig von der Diagnose lag bei 7,5 ng/ml, die vorläufige orientierende obere Grenze bei 64,5 ng/ml. Dieser Bereich lag niedriger als der für erwachsene Patienten definierte Bereich für Escitalopram von 15 bis 80 ng/ml.

Betrachtete man die Daten der Patienten, die respondierte und gleichzeitig die Diagnose einer Depression hatten (n= 10), so ergab sich eine mittlere Escitalopram-Serumkonzentration von 33,0 ng/ml (SD= 24,6 ng/ml) und damit ein vorläufiger orientierender Referenzbereich für Escitalopram von 8,4 ng/ml als untere Grenze und 57,6 ng/ml als obere Grenze.

Nach Hiemke (2019) liegen die Interquartilsbereiche der Wirkstoffkonzentrationen (25.-75. Perzentile) von Respondern im Erwachsenenalter nahe an den empfohlenen therapeutischen Referenzbereichen, weswegen in Fällen, in denen keine Gaußsche Normalverteilung vorliegt, diese Interquartilsbereiche zur Berechnung eines vorläufigen therapeutischen Referenzbereiches herangezogen werden sollen. Für die vorliegende Untersuchung entsprach das 25 %-Perzentil von Respondern unabhängig von der Diagnose einer Serumkonzentration von 18 ng/ml, das 75 %-Perzentil einer Serumkonzentration von 45 ng/ml (n= 27). Betrachtete man das 25 %- & 75 %-Perzentil aller Responder mit der Diagnose Depression (n= 10) ergab sich ein 25 %-Perzentil von 16,3 ng/ml und ein 75 %-Perzentil von 47,3 ng/ml.

Aktuell geht man dazu über als „Responder“ die Patienten zu bezeichnen, die anhand der CGI-I-Skala bzgl. des erzielten Therapieeffektes mit „sehr viel besser“ und „viel besser“ eingeschätzt wurden. Patienten mit einem Therapieeffekt von „nur wenig besser“ (CGI-I= 3) werden nun gemeinsam mit den Patienten, deren Therapieeffekt als „unverändert“, „etwas schlechter“, „viel schlechter“ und „sehr viel schlechter“ eingestuft wurden, als „Non-Responder“ eingeschätzt. So ergaben sich für die vorliegende Untersuchung für Escitalopram Veränderungen hinsichtlich des vorläufigen therapeutischen Referenzbereiches, welche in Tabelle 12 dargestellt sind.

Zusammenfassend ergab sich nach der Leitlinie der interdisziplinären TDM-Gruppe der AGNP (Hiemke et al., 2018), die für die Bestimmung des vorläufigen therapeutischen Referenzbereiches den Mittelwert +/- eine Standardabweichung der Arzneistoffkonzentration im Blut von Respondern vorschlägt, für die vorliegende Untersuchung von Escitalopram von Patienten mit Depression (n= 10) ein vorläufiger therapeutischer Referenzbereich von 8 ng/ml bis 58 ng/ml. Nach der Idee von Hiemke (2019), welcher für die Bestimmung des vorläufigen therapeutischen Referenzbereiches die Spannweite zwischen dem 25 %-Perzentil und dem 75 %-Perzentil von Respondern (mittlere 50 % der Wirkstoffkonzentrationen) vorschlägt, ergab sich für die vorliegende Untersuchung von Escitalopram von Patienten mit Depression ein vorläufiger therapeutischer Referenzbereich von 16 ng/ml bis 47 ng/ml. Mit der Idee beide Methoden, sowohl der AGNP-Gruppe (Hiemke et al., 2018) als auch von Hiemke (2019) zu berücksichtigen, wurde als 33 eine untere Grenze zwischen 10 ng/ml bis 15 ng/ml und eine obere Grenze von 50 ng/ml vorgeschlagen.

Tabelle 12 Zusammenfassung vorläufige therapeutische Referenzbereiche für Escitalopram je nach Definition Responder (CGI-I)

Escitalopram: Teilstichprobe Responder (in ng/ml)	Weite Definition Responder: CGI-I: 1,2 & 3		Enge Definition Responder: CGI-I: 1 & 2	
	Alle Diagnosen (n= 27)	F3-Diagnosen (n= 10)	Alle Diagnosen (n= 10)	F3-Diagnosen (n= 2)
MW +/- SD	36,0 +/- 28,5	33,0 +/- 243,6	29,5 +/- 24,1	28,0 +/- 4,2
Vorläufiger therapeutischer Referenzbereich KJP	7,5 - 64,5	8,4 - 57,6	6,4 - 52,6	23,8 - 32,2
IQR 25th-75th	18 - 45	16,3 - 47,3	17,5 - 32,5	25th= 25 75th= nicht berechnet
Erwartete Dosis-bezogene Konzentration für 5mg - 20mg (mit DRC-Faktoren KJP): Untere Grenze: 2,1 ng/ml Obere Grenze: 26 ng/ml				
Therapeutischer Referenzbereich Erwachsene (Konsensus 2018): 15 - 80 ng/ml				

3.2. Mirtazapin

3.2.1 Größe und Zusammensetzung der Stichprobe

Die Stichprobe zu Mirtazapin bestand aus 23 Kindern und Jugendlichen, zu denen insgesamt 38 TDM-Messungen vorhanden waren. Von sieben Patienten lagen mehrere Messungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten vor. Zur interindividuellen Analyse wurde eine Messung pro Patient herangezogen (siehe Kapitel 2.1). Der Großteil der Routinedatensätze stammte aus Würzburg, rund ein Viertel aus Ulm (siehe Abb. 19).

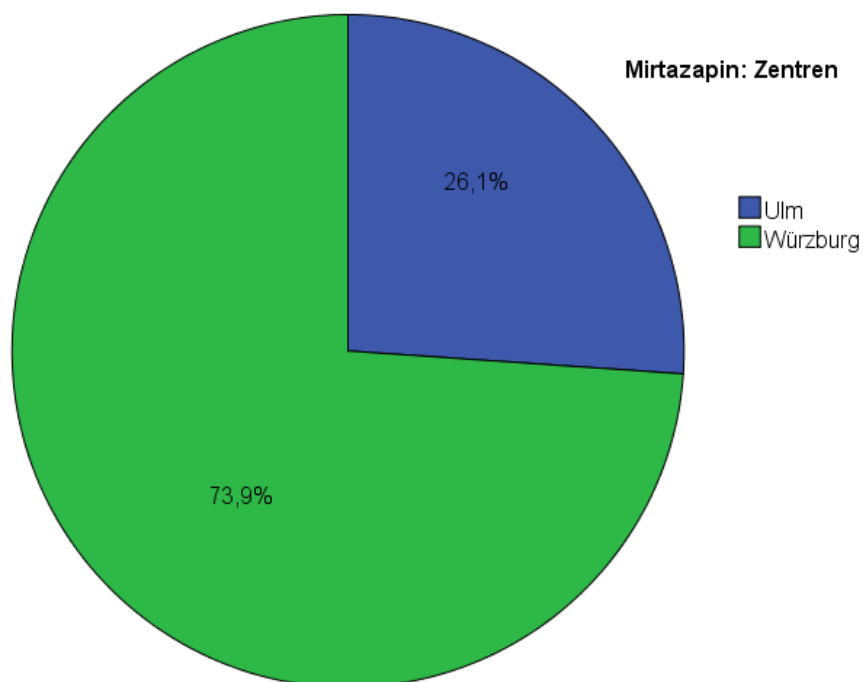


Abbildung 19. Prozentualer Anteil der in die Auswertung zu Mirtazapin einbezogenen Patienten aus den beteiligten Kliniken

Eine Zusammenfassung der Charakteristika der Stichprobe geht aus Tabelle 12 hervor (siehe Kapitel 3.2.8).

3.2.2 Geschlecht und Alter

Von den in die Auswertung eingeschlossenen 23 Kindern und Jugendlichen waren 10 (43,5 %) männlich, 13 (56,5 %) weiblich.

Das mittlere Alter (MW) lag bei 15,6 Jahren (SD= 3,2 Jahre; Md= 16,9 Jahre). Der jüngste Patient war 6,9 Jahre alt (sechs Jahre und elf Monate), der älteste war 18,6 Jahre (18 Jahre und sieben Monate).

Fünf der Patienten (21,7 %) waren Kinder jünger als 14 Jahre, 18 Patienten (78,3 %) waren Jugendliche im Alter zwischen 14 und 18 Jahren.

Abbildung 20 zeigt die Verteilung der Patienten bezogen auf das Alter zum Messzeitpunkt in ganzen Jahren.

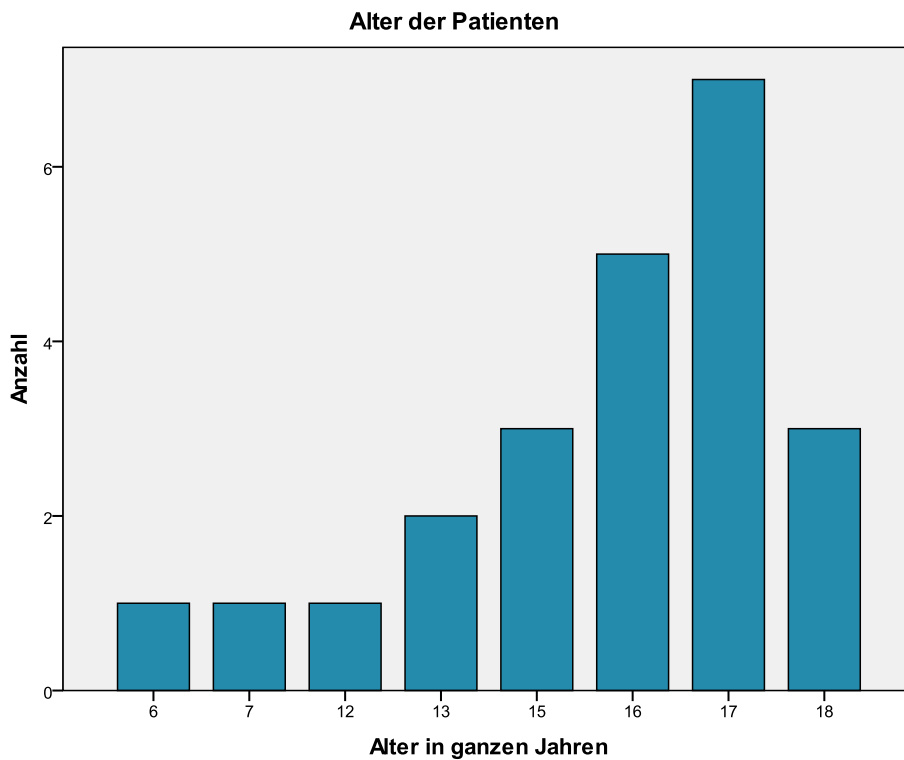


Abbildung 20. Alter der mit Mirtazapin behandelten Patienten.

3.2.3 Körpergröße, Gewicht und BMI

Die mittlere (MW) Körpergröße (n= 22) lag bei 1,68 m (SD= 0,1 m; x_{\min} = 1,37 m; x_{\max} = 1,86 m). Die mittlere Körpergröße (MW) der männlichen Patienten (n= 9) lag bei 1,70 m (SD= 0,14 m; x_{\min} = 1,37 m; x_{\max} = 1,86 m), der weiblichen Patienten (n= 13) bei 1,65 m (SD= 0,03 m; x_{\min} = 1,59 m; x_{\max} = 1,71 m).

Das mittlere (MW) Gewicht (n= 22) betrug 64,2 kg (SD= 21,6 kg; x_{\min} = 30,8 kg; x_{\max} = 115,0 kg). Das durchschnittliche Gewicht (MW) der männlichen Patienten (n= 9) lag bei 65,0 kg (SD= 18,1 kg; x_{\min} = 30,8 kg; x_{\max} = 98,2 kg), der weiblichen Patienten (n= 13) bei 63,9 kg (SD= 24,4 kg; x_{\min} = 37,9 mg; x_{\max} = 115,0 kg).

Den BMI betrachtend waren sechs Patienten untergewichtig (BMI < 18,5 kg/m²), zwölf Patienten normalgewichtig (BMI: 18,5-25 kg/m²) und vier Patienten adipös (BMI > 25 kg/m²). Der mittlere BMI (n= 22) betrug 22,6 kg/m² (SD= 6,7 kg/m²; x_{\min} = 13,8 kg/m²; x_{\max} = 39,3 kg/m²). Der durchschnittliche BMI der männlichen Patienten (n= 9) lag bei 21,7 kg/m² (SD= 4,5 kg/m²; x_{\min} = 16,4 kg/m²; x_{\max} = 31,7 kg/m²), der weiblichen Patienten (n= 13) bei 23,3 kg/m² (SD= 8,0 kg/m²; x_{\min} = 13,8 kg/m²; x_{\max} = 39,3 kg/m²).

Bei zwei männlichen Patienten bestand eine Adipositas. Ein 16,4 Jahre alter männlicher Jugendlicher hatte einen BMI von 31,7 kg/m² (Pat. Nr. 13; Dosis/kg von 0,31 mg/kg), ein 6,9 Jahre alter männlicher Patient einen BMI von 21,6 kg/m² (Pat. Nr. 20; Dosis/kg von 0,44 mg/kg). Extreme Adipositas (BMI-Perzentile von > 99,5; siehe Definition Kromeyer-Hauschild et al., 2001 & 2015) lag bei keinem der männlichen Patienten vor. Bei den weiblichen Patientinnen lag bei zwei Jugendlichen eine extreme Adipositas vor. Eine 17,3 Jahre alte weibliche Jugendliche hatte einen BMI von 39,2 kg/m² (Pat. Nr. 16; Dosis/kg von 0,13 mg/kg), eine 17,2 Jahre alte weibliche Jugendliche einen BMI von 39,3 kg/m² (Pat. Nr. 23; Dosis/kg von 0,26 mg/kg). Starkes Untergewicht im Sinne eines BMI < 3. Perzentile (siehe Kromeyer-Hauschild et al., 2001 & 2015) lag bei den männlichen Patienten nicht vor, aber bei zwei weiblichen Jugendlichen. Eine Patientin im Alter von 15,1 Jahren hatte einen BMI von 13,8 kg/m² (Pat. Nr. 4; Dosis/kg von 0,79 mg/kg), eine 17,2 Jahre alte weibliche Jugendliche einen BMI von 17,7 kg/m² (Pat. Nr. 18; Dosis/kg von 0,60 mg/kg).

3.2.4 Nikotinkonsum

Fünf Patienten (23,8 %) konsumierten regelmäßig Nikotin, 16 (76,2 %) waren abstinent (n= 21).

3.2.5 Hauptdiagnosen und Indikation der Mirtazapin-Therapie

Zwölf der Patienten, die Mirtazapin einnahmen, fielen in die Diagnosegruppe „F32.- Depressive Episode“. Neben den affektiven Störungen (F30-F39, n= 12) als Hauptdiagnosen folgten in absteigender Häufigkeit Verhaltensauffälligkeiten mit körperlichen Störungen und Faktoren (F50-59, n= 5), Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen (F60-69, n= 3), Verhaltens- und emotionale Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend (F90-98, n= 2) und neurotische-, Belastungs- und somatoforme Störungen (F40-49, n= 1) (siehe Abb. 21).

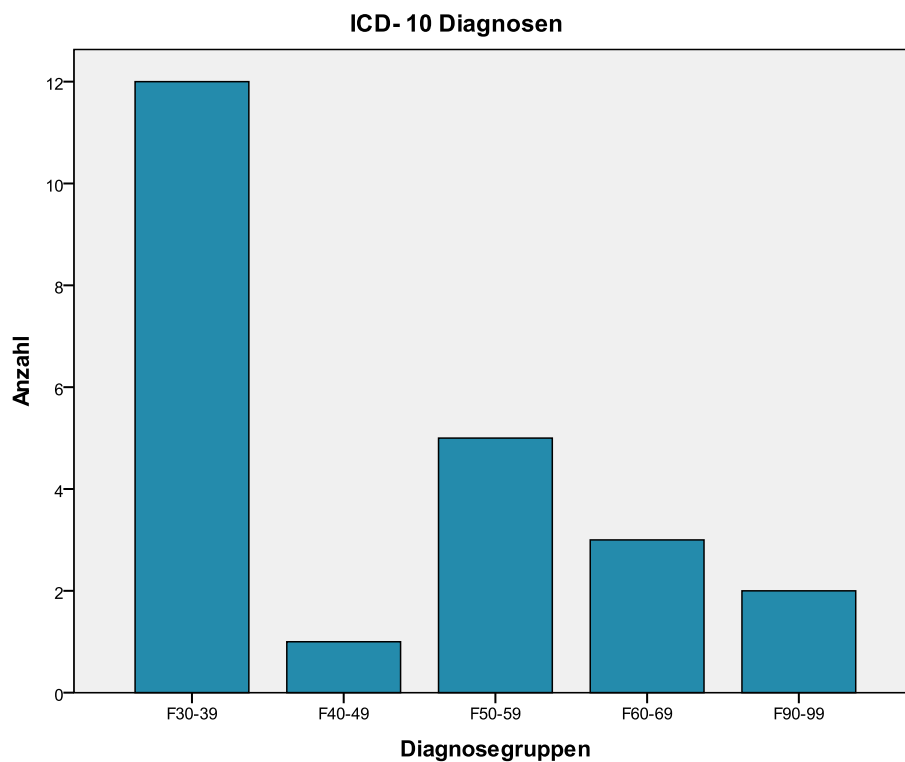


Abbildung 21. Anzahl der Patienten verteilt auf die ICD-10 Diagnosegruppen

Die häufigsten Einzeldiagnosen, für die Mirtazapin zum Einsatz kam, waren „F32_depressive Episode“ (n= 5), „F50.0_Anorexia nervosa“ (n= 4) sowie „F32.2_schwere depressive Episode“ (n= 3) und „F32.1_mittelgradig depressive Episode“ (n= 3) und „F60.31_emotional instabile Persönlichkeitsstörung vom Borderline Typ“ (n= 2).

Depressive Stimmung (n= 10), gefolgt von Schlafstörungen (n= 3) und emotionaler Instabilität (n= 3) waren die häufigsten Indikationen für die Verschreibung von Mirtazapin.

3.2.6 Psychiatrische Komedikationen

Insgesamt erhielten 14 Patienten (60,9 %) neben Mirtazapin ein weiteres Psychopharmakon oder mehrere weitere Psychopharmaka. Zwei von diesen 14 Patienten erhielten jeweils drei weitere Psychopharmaka, sechs der 14 Patienten erhielten jeweils zwei Psychopharmaka. Die häufigste Kategorie psychiatrischer Komedikationen waren Neuroleptika, die 33,3 % der Patienten (n= 11) erhielten. Achtmal wurde zusätzlich ein niederpotentes Neuroleptikum, weitere achtmal ein atypisches Neuroleptikum verordnet. Dreimal wurden Benzodiazepine, zweimal Stimulanzen verordnet. Atomoxetin als selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, Trileptal als Antiepileptikum und Venlafaxin als Antidepressivum wurden jeweils einmal verordnet (siehe Abb.22).

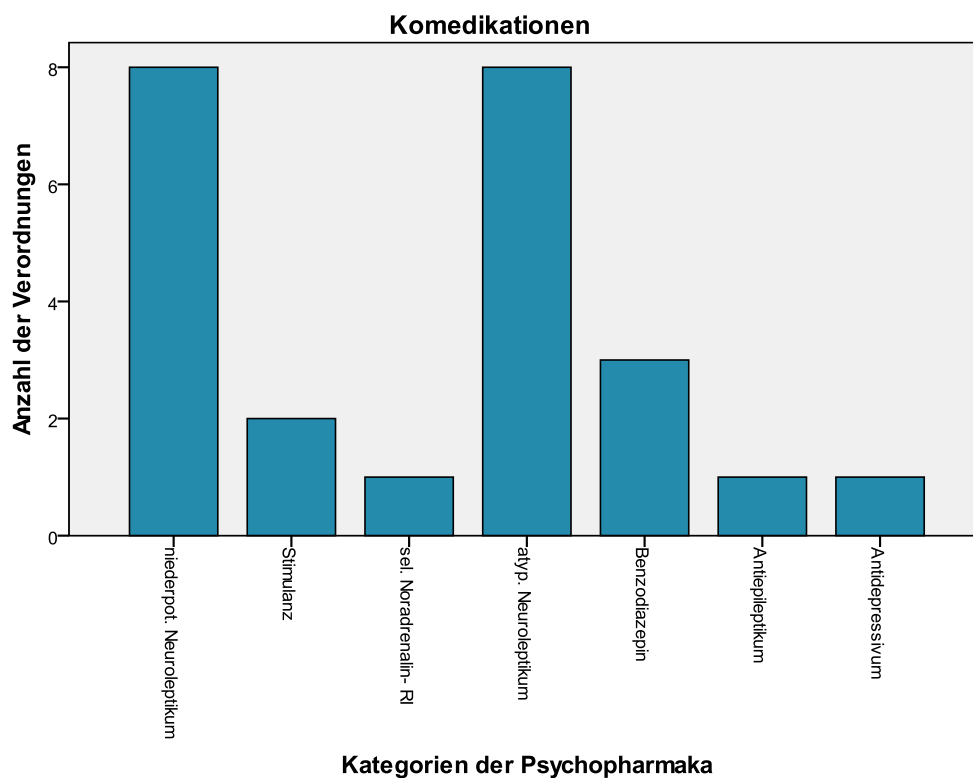


Abbildung 22. Psychiatrische Komedikationen zusätzlich zu Mirtazapin

Die Wirkstoffe der psychiatrischen Komedikationen sind im Einzelnen in Tabelle 12 (siehe Kap. 3.2.8) dargestellt.

3.2.7 Schweregrad der Erkrankung

Die meisten Patienten wurden zum Zeitpunkt der ausgewählten Messung der interindividuellen Analyse als „deutlich krank“ (n= 11; 50,0 %), gefolgt von „schwer krank“ (n= 5; 22,7 %), „mäßig krank“ (n= 3; 13,6 %), „extrem schwer krank“ (n= 2; 9,1 %), und „leicht krank“ (n= 1; 4,5 %) (n= 22) eingeschätzt (siehe Abb. 23).

Getrennt nach Geschlecht waren bei den männlichen Patienten (n= 10) sechs „deutlich krank“ (60,0 %), jeweils zwei „mäßig krank“ (20 %) oder „schwer krank“ (20 %). Bei den weiblichen Patienten (n= 12) wurden fünf Patientinnen als „deutlich krank“ (41,7 %), drei als „schwer krank“ (25,0 %), zwei als „extrem schwer krank“ (16,7 %) und jeweils eine Patientin als „leicht krank“ oder „mäßig krank“ (8,3 %) eingestuft.

Der Median für die Variable Schweregrad der Erkrankung lag für die Mirtazapin-Stichprobe bei 5 („deutlich krank“). Dies bedeutet, dass die Hälfte der Patienten unter dem Wert lag, also als „nicht krank“, „Grenzfall“, „leicht krank“, „mäßig krank“ eingeschätzt wurde, die andere Hälfte der Patienten oberhalb des Medians von 5 lag, also als „schwer krank“ und „extrem schwer krank“ eingeschätzt wurde.

Getrennt nach Geschlecht lag der Median der Schwere der Erkrankung sowohl für männliche als auch für weibliche Patienten bei 5 (deutlich krank).

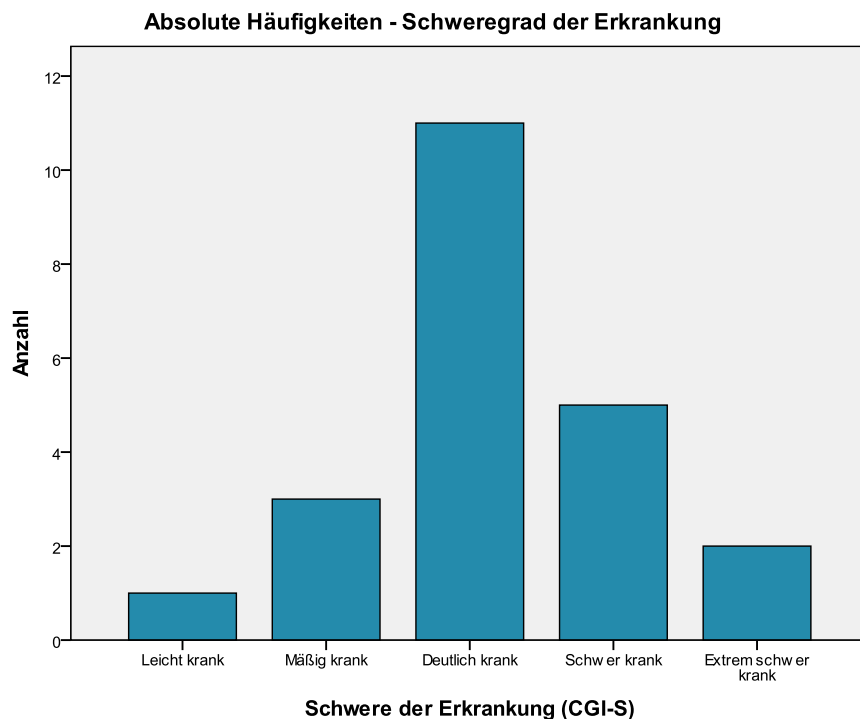


Abbildung 23. Anzahl der Patienten bzgl. Schweregrad der Erkrankung

3.2.8 Zusammenfassung der Charakteristika der Stichprobe zu Mirtazapin

Eine Übersicht der wichtigsten Ergebnisse der Kapitel 3.2.1 bis 3.2.7 zu den Charakteristika der Stichprobe gibt Tabelle 13.

Tabelle 13. Zusammenfassung der demografischen und klinischen Daten der Patienten zu Mirtazapin

Patienten, N	23
Patienten pro Zentrum; N	
Köln	0
Uni Ulm	6
Uni Würzburg	17
Kinder < 14 Jahre/ Jugendliche	5/ 18
Mittleres Alter (SD; x_{\min} - x_{\max} ; Md); N	15,6 (3,2; 6,9- 18,6; 16,9)
Geschlecht: Weiblich/ männlich; N	13/ 10
Mittleres Gewicht in kg (SD; x_{\min} - x_{\max} ; Md); n= 22	64,4 (21,6; 30,8- 115; 62,1)
Mittlere Größe in m (SD; x_{\min} - x_{\max} ; Md) n= 22	1,68 (0,1; 1,37- 1,86;1,7)
Mittlerer BMI in kg/ m ² (SD; x_{\min} - x_{\max} ; Md); n= 22	22,6 (6,7; 13,8- 39,2; 21,1)
Nikotinkonsum, n= 21: Raucher/ Nichtraucher	5/ 16
ICD10 Diagnosen, N	
F 30-F 39 Affektive Störungen	12
F 40-F 49 Neurotische, Belastungs- und somatoforme Störungen	1
F 50-F 59 Verhaltensauffälligkeiten mit körperlichen Störungen und Faktoren	5
F 60-F 69 Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen	3
F 90-F 99 Verhaltens- und emotionale Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend	2
Median Schweregrad der Erkrankung (CGI-S): Anzahl der Patienten (gültige Prozente); n= 22	5
CGI-S = 3 (Leicht krank)	1 (4,5 %)
CGI-S = 4 (Mäßig krank)	3 (13,6 %)
CGI-S = 5 (Deutlich krank)	11 (50,0 %)
CGI-S = 6 (Schwer krank)	5 (22,7 %)
CGI-S = 7 (Extrem schwer krank)	2 (9,1 %)
Psychiatrische Komedikation; N	
Aripiprazol	1
Atomoxetin	1
Chlorprothixen	4
Lorazepam	3
Melperon	3
Methylphenidat	2
Olanzapin	1
Oxcarbazepin	1
Pipamperon	1
Quetiapin	5
Risperidon	1
Venlafaxin	1

N= Grundgesamtheit der Stichprobe; n= Stichprobenanzahl; SD= Standardabweichung; Md= Median; x_{\min} = kleinster Wert der Stichprobe; x_{\max} = größter Wert der Stichprobe; BMI= Body Mass Index

3.2.9 Therapieeffekt

Mit Hilfe des CGI-I wurde in der vorliegenden Untersuchung (N= 23) bei keinem der Patienten der Therapieeffekt (siehe Abb. 24) seit Behandlungsbeginn mit „sehr viel besser“, bei 21,7 % Patienten (n= 5) mit „viel besser“, bei 30,4 % (n= 7) mit nur „wenig besser“, bei 21,7 % (n= 5) mit „unverändert“ und bei 4,3 % (n= 1) mit „etwas schlechter“ ermittelt (2 Patienten: nicht beurteilbar: 8,7 %; 3 Patienten: fehlende Angabe: 13,0 %).

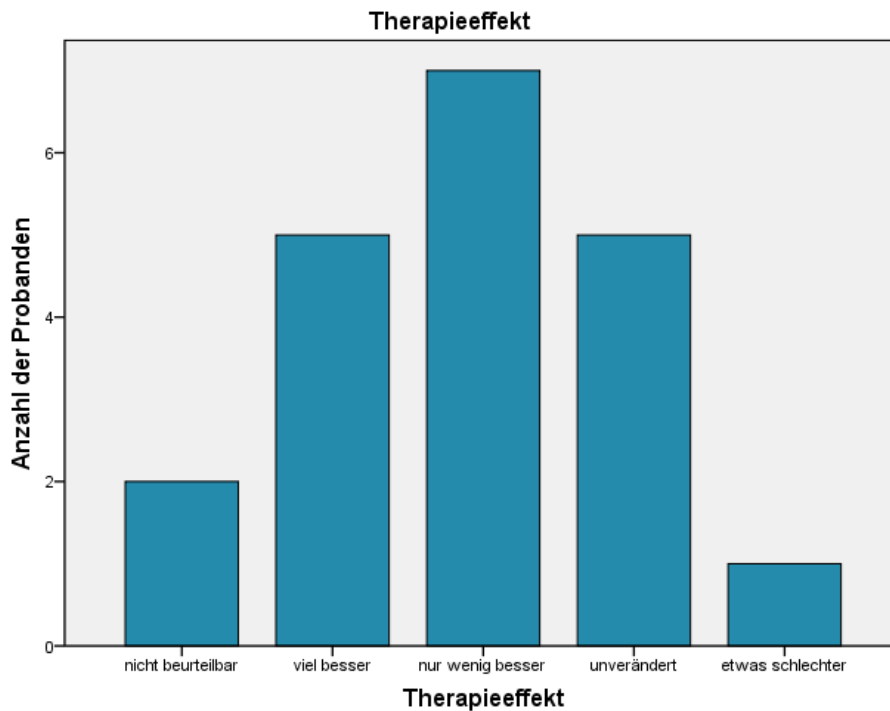


Abbildung 24. Therapeutischer Effekt von Mirtazapin

Der Median für die siebenstufige CGI-Subskala „Therapieeffekt“ lag bei 3 ($x_{\min}= 0$; $x_{\max}= 5$; $n= 20$). Das heißt, dass 50 % der Patienten einen Therapieeffekt, erzielten, der „sehr viel besser“ oder „viel besser“ war, und 50 % der Patienten einen Therapieeffekt, der, „unverändert“ oder „etwas schlechter“ war.

Bei vier männlichen Patienten (44,4 %) wurde der Therapieeffekt als „wenig besser“, bei drei (33,3 %) als „viel besser“, bei je einer männlichen Person (11,1 %) als „etwas schlechter“ oder „nicht beurteilbar“ eingestuft. In der weiblichen Teilstichprobe wurde der Therapieeffekt bei fünf Patientinnen (45,5 %) als „unverändert“, bei drei (27,3 %) als „nur wenig besser“, bei zwei (18,2 %) als „viel besser“ und bei einer Patientin (9,1 %) als „nicht beurteilbar“ eingestuft.

Getrennt nach Geschlecht lag der Median sowohl bei den männlichen ($n= 9$) als auch den weiblichen Patienten ($n= 11$) bei 3 („nur wenig besser“).

Es bestand kein geschlechtsabhängiger Unterschied (männliche Patienten: $n= 9$; $Md= 3$

versus weibliche Patienten: $n= 11$; $Md= 3$) bezüglich des Therapieeffektes ($U= 35,500$; $p= 0,295$; U-Test).

Auch bestand kein altersabhängiger Unterschied (Kinder unter 14 Jahre: $n= 5$; $Md= 2$ versus Jugendliche über 14 Jahre: $n= 15$; $Md= 3$) hinsichtlich des Therapieeffektes ($U= 18,500$; $p= 0,098$; U-Test).

Des Weiteren ergab sich auch kein Komedikations-abhängiger Unterschied (ohne Komedikation: $n= 6$; $Md= 3$ versus mit Komedikation: $n= 14$; $Md= 3$) hinsichtlich des Therapieeffektes ($U= 36,000$; $p= 0,659$; U-Test).

3.2.10 Nebenwirkungen

Unter der Therapie von Mirtazapin wurden bei sieben Patienten (31,8 %) Nebenwirkungen mit Hilfe der UKU-Skala dokumentiert ($n= 22$). Zwei der Kinder und Jugendlichen nannten jeweils zwei Nebenwirkungen. Am häufigsten gaben die Patienten Schläfrigkeit und Sedierung an ($n= 6$). Schwindel, gastrointestinale Störung und eine andere, nicht näher bezeichnete Nebenwirkung wurden jeweils einmal genannt (siehe Abb. 25).

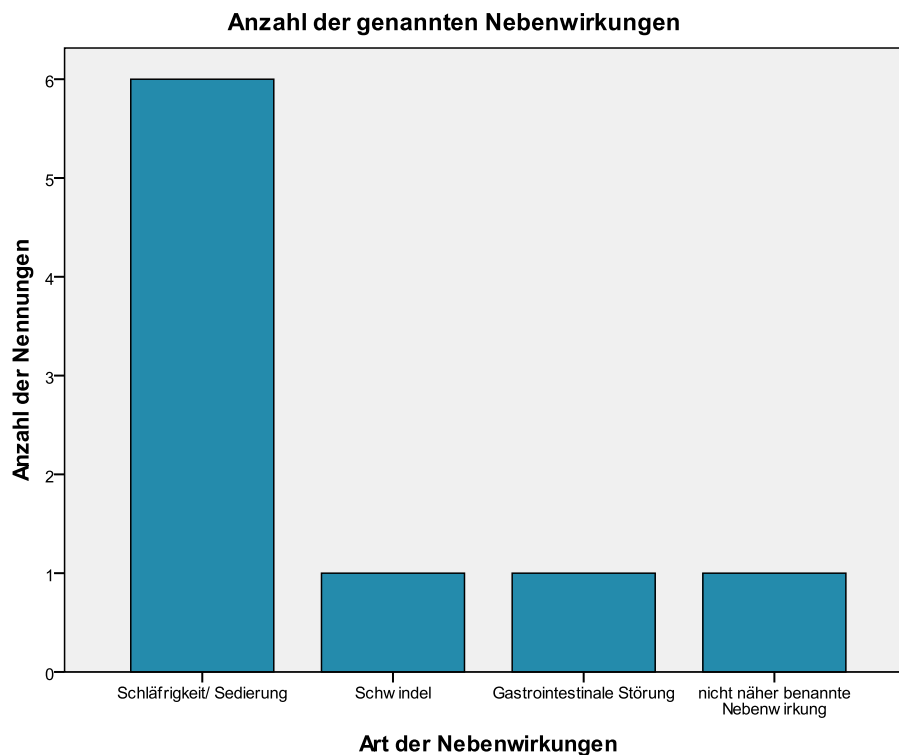


Abbildung 25. Anzahl und Art der Nebenwirkungen unter Mirtazapin

Zwei der Kinder hatten Nebenwirkungen unter Mirtazapin. Bei den Jugendlichen klagten fünf über Nebenwirkungen (n= 22).

In 13,0 % der Fälle (n= 3) wurde die Beeinträchtigung durch die Nebenwirkungen als wesentlich eingestuft, in 65,2 % der Fälle (n= 15) als unwesentlich. In 21,7 % der Fälle (n= 5) fehlte eine Angabe hierzu (N= 23).

3.2.11 Tagesdosis

Die Mirtazapin-Dosis lag zwischen 15 bis 45 mg (siehe Abb. 26). Die mittlere Tagesdosis (MW) von Mirtazapin lag bei 28,6 mg (SD= 9,2 mg; n= 22).

Für die Berechnung der gewichtsadaptierten Tagesdosis wurde die Tagesdosis in mg/kg Körpergewicht ermittelt. Die mittlere gewichtsadaptierte Tagesdosis betrug 0,48 mg/kg (SD= 0,20 mg/kg; n= 21).

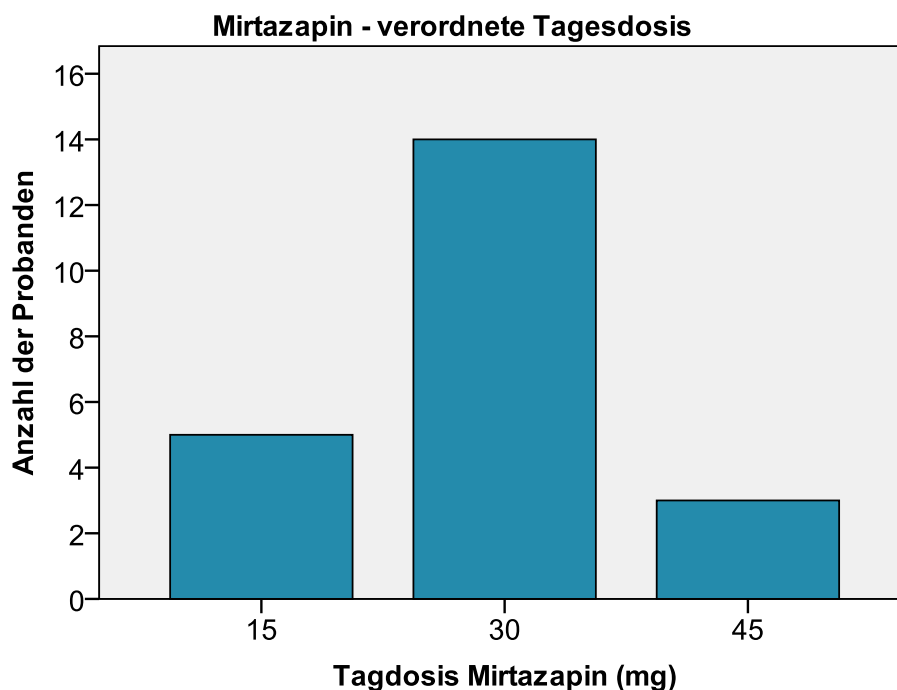


Abbildung 26. Anzahl der Patienten bzgl. der verordneten Mirtazapin-Tagesdosis

Es bestand kein signifikanter geschlechtsabhängiger Unterschied (männliche Patienten: n= 9; Md= 30 mg/Tag versus weibliche Patienten: n= 13; Md= 30 mg/Tag) hinsichtlich der Dosierung (U= 57,000; p= 0,948; U-Test). Betrachtete man zusätzlich die gewichtsadaptierten Dosierungen (mg/kg) so ergab sich auch hier kein signifikanter geschlechtsabhängiger Unterschied (männliche Patienten: n= 8; Md= 0,44 mg/kg versus weibliche Patienten: n= 13;

Md= 0,55 mg/kg) hinsichtlich der Dosierung (U= 41,000; p= 0,456; U-Test).

Auch bestand kein signifikanter Alters-abhängiger Unterschied (Kindern unter 14 Jahren: n= 4; Md= 22,5 mg/Tag versus Jugendliche: n= 18; Md= 30 mg/Tag) hinsichtlich der Dosierung (U= 21,000; p= 0,227; U-Test).

Daneben bestand kein signifikanter Komedikations-abhängiger Unterschied (Patienten ohne psychiatrische Komedikation: n= 7; MD= 30 mg/Tag versus Patienten mit psychiatrischer Komedikation: n= 15; Md= 30 mg/Tag) hinsichtlich der Dosierung (U= 37,000; p= 0,298; U-Test).

Auch ergab sich kein signifikanter Nebenwirkungs-abhängiger Unterschied (Patienten ohne Nebenwirkungen: n= 14; Md= 30 mg/Tag versus Patienten mit Nebenwirkungen: n= 7; Md= 30 mg/Tag) hinsichtlich der Tagesdosis (U= 48,500; p= 0,971; U-Test).

Auch bestand kein signifikanter Gewichts-abhängiger Unterschied (untergewichtige Patienten: n= 5; Md= 30 mg/Tag versus normalgewichtige Patienten: n= 12; Md= 30 mg/Tag versus übergewichtige Patienten: n= 4; Md= 30 mg/Tag) hinsichtlich der Tagesdosierung (Kruskal Wallis-Test: Chi-Quadrat= 0,565; p= 0,754).

Die für Erwachsene empfohlene Erhaltungsdosis Mirtazapin für die Behandlung einer Depression liegt bei 30-45 mg/Tag (Benkert et al., 2021). 77,3 % der Patienten (n= 17) der vorliegenden Untersuchung lagen in dem für Erwachsene empfohlenen Dosierungsbereich von 30-45mg/Tag, 22,7 % (n= 5) unterhalb des für Erwachsene empfohlenen Bereiches (15 mg/Tag).

3.2.12 Serumkonzentrationen

Die ermittelten Serumkonzentrationen von Mirtazapin schwankten in einem Bereich zwischen 13 und 130 ng/ml. Die mittlere Serumkonzentration (MW) betrug 40,8 ng/ml (SD= 28,1 ng/ml). Keine der in der vorliegenden Untersuchung gemessenen Mirtazapin-Serumkonzentrationen erreichte die Warnschwelle, also so hohe Werte, ab der das Labor verpflichtet ist, dies an den Behandler rückzumelden, welche für Mirtazapin für den Bereich der Erwachsenenpsychiatrie mit 160 ng/ml festgelegt wurde (siehe Hiemke et al, 2011). Tabelle 14 gibt einen Überblick über verschiedene deskriptive Werte hinsichtlich der Serumkonzentration bezogen auf die verordneten Tagesdosen von Mirtazapin.

Tabelle 14. Serumkonzentrationen und gewichtskorrigierte Serumkonzentrationen von Mirtazapin für jede Dosis-Stufe

Tagesdosis	15 mg	30 mg	45 mg
Anzahl der Serumkonzentrationen	5	14	3
Mittelwert der Serumkonzentration (ng/ml)	20,4	43,9	68,3
Median der Serumkonzentration (ng/ml)	19,0	37,5	71,0
X_{\min} - x_{\max} der Serumkonzentration (ng/ml)	13-33	20-130	34-100
Anzahl der gewichtskorrigierten Serumkonzentrationen	4	14	3
Mittelwert der gewichtskorrigierten Serumkonzentration [(ng/ml)/kg]	0,33	0,69	1,08
Median der gewichtskorrigierten Serumkonzentration [(ng/ml)/kg]	0,30	0,62	1,03
X_{\min} - X_{\max} der gewichtskorrigierten Serumkonzentration [(ng/ml)/kg]	0,29-0,42	0,23-1,24	0,69-1,52

X_{\min} = kleinster Wert der Stichprobe; x_{\max} = größter Wert der Stichprobe

Für das Antidepressivum Mirtazapin wurden in dem Artikel von Fekete et al. (2020) keine Dosis-bezogenen Konzentrations-Faktoren (DRC-factors) zur Bestimmung des Dosis-bezogenen Referenzbereiches benannt. Für den Erwachsenenbereich (Hiemke et al, 2018) liegen die DRC-Faktoren vor (DRC factor low= 1,82 und DRC factor high= 3,43). Zwei weibliche Jugendliche der vorliegenden Untersuchung hatten sehr hohe Serumspiegelkonzentrationen. Bei einer 17,8 Jahre alte Patientin (Pat. Nr. 2), die eine Tagesdosis von 45 mg Mirtazapin erhielt, wurde ein Serumspiegel von 100 ng/ml gemessen. Die Patientin war laut CGI-S schwer krank und hatte als Nebenwirkung Schläfrigkeit und Sedierung. Eine Tagesdosis von 45 mg Mirtazapin führt nach Hiemke et al. (2018) bei 68 % der behandelten erwachsenen Patienten zu einer Serumkonzentration zwischen 81,9 ng/ml und 154,35 ng/ml. Der für die weibliche Jugendliche gemessene Serumspiegel von 90 ng/ml lag demnach im Dosis-bezogenen Referenzbereich für Erwachsene. Bei einer 17,2 Jahre alte Patientin (Pat. Nr. 23), die eine Tagesdosis von 30 mg Mirtazapin erhielt, wurde ein

Serumspiegel von 130 ng/ml gemessen. Die Patientin war laut CGI-S extrem schwer krank und hatte als Nebenwirkung ebenfalls Schläfrigkeit und Sedierung. Diese Patientin nahm neben Mirtazapin noch drei weitere psychiatrische und drei weitere internistische Medikamente ein. Hinweise auf Abnahmefehler waren anhand der zur Verfügung stehenden Informationen nicht ersichtlich. Eine Tagesdosis von 30 mg Mirtazapin führt nach Hiemke et al. (2018) bei 68 % der behandelten erwachsenen Patienten zu einer Serumkonzentration zwischen 54,6 ng/ml und 102,9 ng/ml. Der für die weibliche Jugendliche gemessene Serumspiegel von 130 ng/ml lag demnach oberhalb des für Erwachsene empfohlenen dosisbezogenen Referenzbereiches.

Es zeigte sich ein signifikanter geschlechtsabhängiger Unterschied (weibliche Patienten: n= 13; Md= 39 ng/ml versus männliche Patienten: n= 10; Md= 25 ng/ml) hinsichtlich der Serumkonzentration von Mirtazapin (U= 31,000; p= 0,036; U-Test) (siehe Abb. 27). Die Effektstärke r betrug 0,4, was nach Cohen einem mittleren Effekt entspricht.

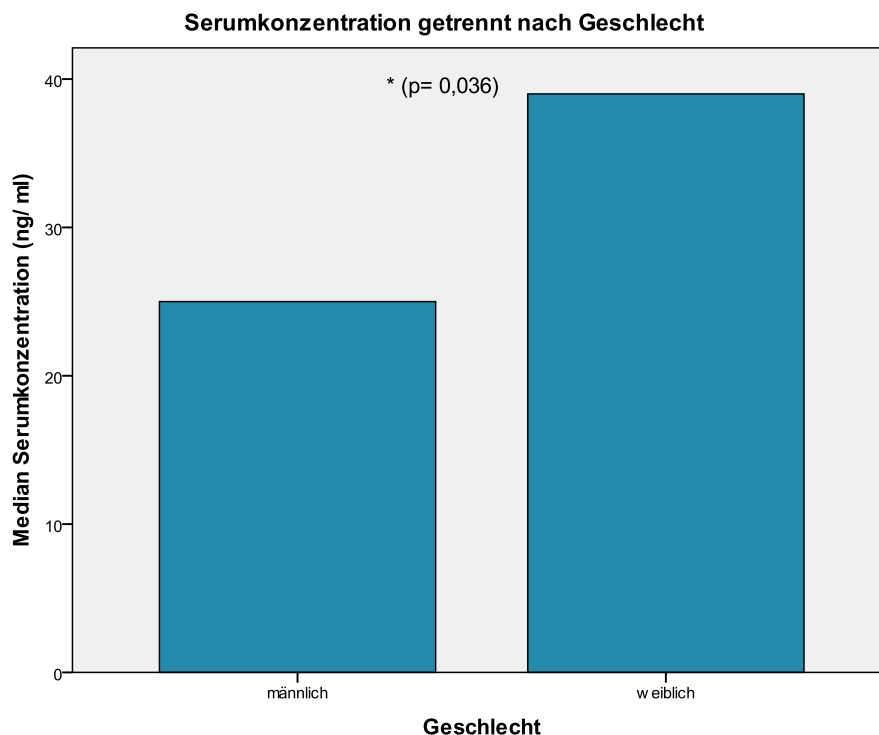


Abbildung 27. Mirtazapin-Serumkonzentration getrennt nach Geschlecht

Für Erwachsene, die Mirtazapin einnehmen, ist ein therapeutischer Bereich von 30 bis 80 ng/ml definiert (Hiemke et al, 2018). Elf Kinder und Jugendliche (47,8 %) lagen mit ihren Werten im für Erwachsene empfohlenen Bereich von 30-80 ng/ml, zehn darunter (43,5 %), zwei darüber (8,7 %).

Es bestand kein signifikanter altersabhängiger Unterschied (Kinder unter 14 Jahren: n= 5; Md= 21 ng/ml versus Jugendliche: n= 18; Md= 35,5 ng/ml) hinsichtlich der Serumkonzentration (U= 20,000; p= 0,067, U-Test).

Auch ergab sich kein signifikanter Komedikations-abhängiger Unterschied (Komedikationen vorhanden: n= 15; Md= 33 ng/ml versus Komedikation nicht vorhanden: n= 8; Md= 35,5 ng/ml) hinsichtlich der Serumkonzentration (U= 52,500; p= 0,636; U-Test).

Mirtazapin wird mit Hilfe von CYP3A4, CYP1A2 und CYP2D6 metabolisiert. Von den verordneten Komedikationen stellt Melperon, welches drei Patienten erhielten, einen CYP2D6-Inhibitor und Oxcarbazepin, welches ein Patient zusätzlich zu Mirtazapin einnahm, einen CYP3A4-Induktor dar. Für statistisch aussagekräftige Gruppenvergleiche waren die Teilstichproben zu klein. Der Patient, der 900 mg Tagesdosis Oxcarbazepin erhielt (Pat. Nr. 6), hatte einen Serumspiegel von 68 ng/ml.

Des Weiteren bestand kein signifikanter Nikotin-abhängiger Unterschied (Raucher: n= 5; Md= 30 ng/ml versus Nicht-Raucher: n= 16; Md= 37,5 ng/ml) hinsichtlich der Serumkonzentration (U= 33,000; p= 0,603; U-Test).

Auch ergab sich kein signifikanter Nebenwirkungs-abhängiger Unterschied (Patienten mit Nebenwirkungen: n= 7; Md= 28,0 ng/ml versus Patienten ohne Nebenwirkungen: n= 15; Md= 35 ng/ml) hinsichtlich der Serumkonzentration (U= 52,000; p= 0,972, U-Test). Da nur bei sieben Patienten Nebenwirkungen beschrieben wurden, wurde aufgrund der kleinen Teilstichprobe nicht mehr zwischen den einzelnen Nebenwirkungen unterschieden, ob diese nicht doch ev. konzentrationsabhängig gewesen wären.

Zwischen den jeweiligen BMI-Stufen „Untergewicht“ (< 18,5 kg/m²; n= 6; Md= 35 ng/ml), „Normalgewicht“ (18,5 kg/m²-25,0 kg/m²; n= 12; Md= 32,5 ng/ml) und „Übergewicht“ (> 25,0 kg/m², n= 4; Md= 40 ng/ml) ergab sich hinsichtlich der Serumkonzentration von Mirtazapin kein signifikanter Unterschied (Chi-Quadrat= 0,973, p= 0,615, Kruskal-Wallis-Test).

Verwendete man als Berechnungsgrundlage eine Stichprobe ohne die zwei Ausreißer mit sehr hohen Serumspiegeln (N= 21), welche fraglich nicht im Talspiegel abgenommen wurden, ergaben sich hinsichtlich der in diesem Unterpunkt aufgeführten Ergebnisse keine relevanten Änderungen.

3.2.13 Zusammenfassung der Ergebnisse bzgl. Tagesdosen, Serumkonzentrationen, Therapieeffekt und Nebenwirkungen von Mirtazapin

Eine Übersicht der wichtigsten Ergebnisse der Kapitel 3.2.9 bis 3.2.13 bzgl. Tagesdosen, Serumkonzentrationen, Therapieeffekt und Nebenwirkungen von Mirtazapin gibt Tabelle 15.

Tabelle 15. Übersicht Tagesdosen, Serumkonzentrationen, Therapieeffekt und Nebenwirkungen von Mirtazapin (N= 23)

Mirtazapin, tägliche Dosis (mg) MW +/- SD (x_{\min} - x_{\max} ; Md), n= 22	28,6 +/- 9,2 (15- 45; 30,0)
männlich	28,3 +/- 9,0 (15- 45; 30,0)
weiblich	28,9 +/- 9,6 (15- 45; 30,0)
Kinder < 14 Jahre	22,5 +/- 8,7 (15- 30; 15,0)
Jugendliche	30,0 +/- 8,9 (15- 45; 30,0)
Mirtazapin, Serumkonzentration (ng/ml) MW +/- SD (x_{\min} - x_{\max} ; Md), N	40,8 +/- 28,1 (13- 130; 34,0)
männlich	29,4 +/- 17,2 (6,9– 17,8; 16,4)
weiblich	49,6 +/- 32,2 (39,2- 130; 39,0)
Kinder < 14 Jahre	24,0 +/- 10,5 (13- 39; 21,0)
Jugendliche	45,5 +/- 29,9 (16- 130; 35,5)
Mirtazapin, Therapieeffekt (CGI-I): Anzahl der Patienten (gültige Prozente); n= 20	
„nicht beurteilbar“	2 (10 %)
„viel besser“	5 (25 %)
„nur wenig besser“	7 (35 %)
„unverändert“	5 (25 %)
„etwas schlechter“	1 (5 %)
Mirtazapin, Nebenwirkungen (UKU-Skala): n= 22 Anzahl der Patienten mit NW (gültige Prozente); Gesamtanzahl aller genannten NW	7; (31,8 %) 9
Schläfrigkeit/ Sedierung	6
Schwindel	1
Gastrointestinale Störung	1
Nicht näher benannte Nebenwirkung	1

N= Grundgesamtheit der vorliegenden Stichprobe; n= Stichprobenanzahl;

MW= Mittelwert; SD= Standardabweichung; Md= Median; x_{\min} = kleinster Wert der Stichprobe; x_{\max} = größter Wert der Stichprobe

3.2.14 Zusammenhang zwischen Tagesdosis und Serumkonzentration

Da beide Variablen, Tagesdosis und Serumkonzentration nicht normalverteilt waren, wurde für deren korrelative Beziehungsprüfung der Rangkorrelationskoeffizient Spearman's Rho „ ρ “ herangezogen. Es ergab sich eine auf dem 1 %-Niveau signifikante positive Korrelation zwischen der Tagesdosis und Serumkonzentration von Mirtazapin ($r_s = 0,655$; $p = 0,001$) (siehe Abbildung 34). Dies entspricht nach der Einteilung von Cohen (1992) einem starken Effekt. 42,9 % der Varianz der Serumkonzentration ($R^2 = 0,429$) wird durch die Tagesdosis erklärt.

Die erste Hypothese der vorliegenden Arbeit, die besagt, dass eine signifikante positive Korrelation zwischen der verabreichten Tagesdosis von Mirtazapin und der Wirkstoffkonzentration besteht, konnte nicht falsifiziert werden und kann somit weiter beibehalten werden.

Abbildung 28 zeigt den Zusammenhang zwischen der Tagesdosis und den Serumkonzentrationen von Mirtazapin im Vergleich mit dem für Erwachsene empfohlenen Referenzbereich.

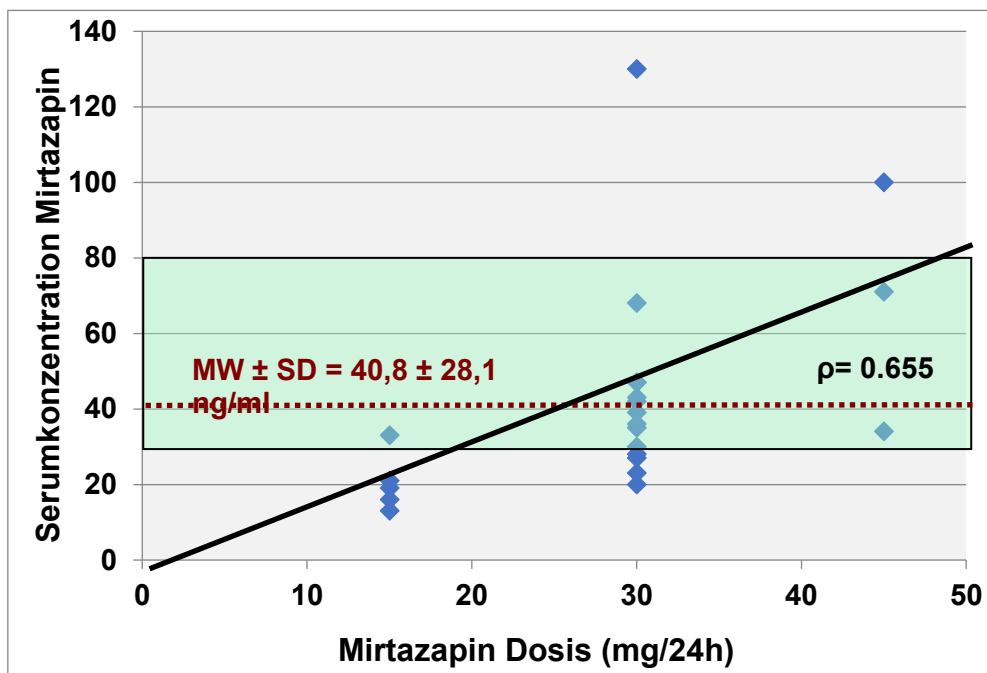


Abbildung 28. Zusammenhang zwischen Tagesdosis und Serumkonzentration von Mirtazapin mit Regressionsgerade im Vergleich zu dem empfohlenen therapeutischen Serumspiegelbereich für Erwachsene (grün markiert)

Getrennt nach Alter zeigte sich für die Jugendlichen > 14 Jahre (n= 18) eine auf dem 5 %-Niveau signifikante positive Korrelation zwischen Tagesdosis und Serumkonzentration ($r_s= 0,575$; $p= 0,012$), was einem starken Effekt entspricht. Die Korrelation bei den Kindern < 14 Jahre (n= 4) war nicht signifikant ($r_s= 0,894$; $p= 0,106$) (siehe Abb. 29).

Zusammenhang Tagesdosis und Serumspiegel von Mirtazapin in Abhängigkeit des gruppierten Alters

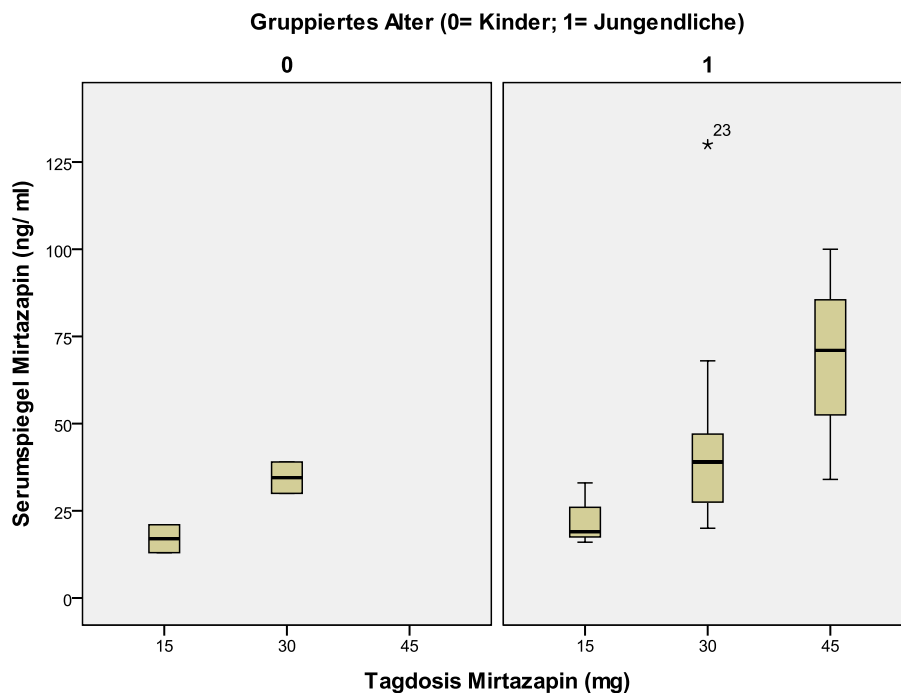


Abbildung 29. Zusammenhang zwischen Tagesdosis und Serumkonzentration von Mirtazapin getrennt nach Alter

Betrachtete man die Stichprobe ohne Ausreißer (N= 21) ergab sich für die Berechnungen des Zusammenhangs zwischen Tagesdosis und Serumkonzentration von Mirtazapin keine Änderung hinsichtlich signifikanter Ergebnisse.

3.2.15. Zusammenhang zwischen Serumkonzentration und therapeutischem Effekt

Zwischen der Serumkonzentration von Mirtazapin ($n=23$) und dem therapeutischen Effekt ($n=20$) bestand ein auf dem 5 %-Niveau signifikanter positiver Zusammenhang ($r_s=0,534$; $p=0,015$). Dieser Effekt ist nach Cohen (1992) als stark einzustufen (siehe Abb. 30).

Die zweite Hypothese der vorliegenden Arbeit, die besagt, dass eine signifikante positive Korrelation zwischen der Wirkstoffkonzentration von Mirtazapin und der klinischen Wirkung besteht, konnte nicht falsifiziert werden und kann somit weiter beibehalten werden.

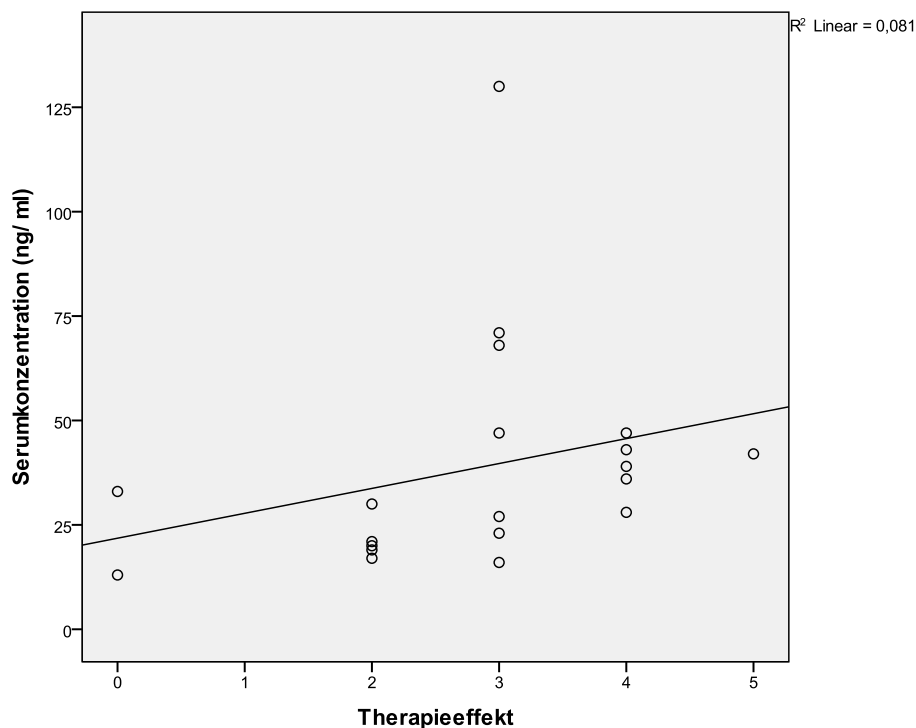


Abbildung 30 Zusammenhang zwischen Serumspiegel und Therapieeffekt (CGI-I: 0= nicht beurteilbar; 1= sehr viel besser, 2= viel besser; 3= nur wenig besser; 4= unverändert; 5= etwas schlechter)

Die Korrelation zwischen Serumkonzentration ($n=5$) und Therapieeffekt ($n=5$) getrennt nach Alter betrachtet, ergab sich für die Gruppe der Kinder eine auf dem 5 %-Niveau signifikante positive Korrelation ($r_s=0,894$; $p=0,041$). Allerdings bestand die Stichprobengröße hier nur aus je fünf Messpunkten. Die Korrelation zwischen Serumkonzentration ($n=18$) und Therapieeffekt ($n=15$) für die Gruppe der Jugendlichen war nicht signifikant ($r_s=0,315$; $p=0,252$).

Die Korrelation zwischen Serumkonzentration und therapeutischem Effekt getrennt nach dem Geschlecht betrachtet, war sowohl für die Gruppe der männlichen Patienten ($r_s = 0,585$; $p = 0,098$) als auch für die Gruppe der weiblichen Patienten ($r_s = 0,276$; $p = 0,412$) nicht signifikant.

Auch war die Korrelation zwischen Serumkonzentration und therapeutischem Effekt getrennt nach Komedikation betrachtet, sowohl für die Patienten, die eine Komedikation erhielten ($r_s = 0,515$; $p = 0,060$) als auch für Patienten ohne Komedikation ($r_s = 0,618$; $p = 0,191$) nicht signifikant.

Zusätzlich wurden für die Patienten, eingeteilt ob sie unterhalb, innerhalb oder oberhalb des für Erwachsene empfohlenen therapeutischen Serumspiegels lagen, Korrelationen zwischen Serumkonzentration und therapeutischem Effekt berechnet. Für die Patienten, die unterhalb des empfohlenen Bereiches lagen ($n = 10$), ergab sich ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen Serumkonzentration und therapeutischem Effekt ($n = 9$; $r_s = 0,692$; $p = 0,039$). Allerdings muss an dieser Stelle einschränkend erwähnt werden, dass für Patienten unterhalb des Referenzbereiches ($n = 10$) der Therapieeffekt „viel besser“ nur für vier Patienten, der Therapieeffekt „nur wenig besser“ nur für drei Patienten und der Therapieeffekt „unverändert“ nur für einen einzigen Patienten dokumentiert war und dieser Befund einer strengen statistischen Bewertung nicht standhalten würde und daher kritisch zu werten ist. Für die Patienten im therapeutischen Bereich ($n = 11$) war die Korrelation zwischen Serumkonzentration und therapeutischen Effekt nicht signifikant ($n = 10$; $r_s = 0,143$; $p = 0,694$). Über dem therapeutisch empfohlenen Bereich für Erwachsene lagen nur zwei Patienten, wovon bei einem die Angabe zum Therapieeffekt fehlte.

Betrachtete man die Stichprobe ohne Ausreißer ($N = 21$) ergab sich für die Berechnungen des Zusammenhangs zwischen Serumkonzentration und Therapieeffekt keine Änderung hinsichtlich signifikanter Ergebnisse.

3.2.16 Zusammenhang zwischen Serumkonzentration und Nebenwirkungen

Der Zusammenhang der nominalskalierten dichotomen Variable Nebenwirkung und der intervallskalierten Variable Serumkonzentration wurde mit Hilfe des punktbiserialen Korrelationskoeffizienten berechnet, welcher mit dem Korrelationskoeffizient nach Pearson identisch ist (Schäfer et al., 2015). Zwischen der Serumkonzentration von Mirtazapin und dem Auftreten von Nebenwirkungen ergab sich keine signifikante Korrelation ($r= 0,240$; $p= 0,282$). Die dritte Hypothese der vorliegenden Arbeit, die besagt, dass eine signifikante positive Korrelation zwischen der Wirkstoffkonzentration von Mirtazapin und dem Auftreten von Nebenwirkungen besteht, wurde für die vorliegende Arbeit falsifiziert.

Getrennt nach Geschlecht (Jungen: $r= -0,192$, $p= 0,595$; Mädchen: $r= 0,165$, $p= 0,609$) und Alter (Kinder: $r= 0,522$, $p= 0,367$; Jugendliche: $r= 0,287$, $p= 0,264$) konnte auch jeweils zwischen der Serumkonzentration von Mirtazapin und dem Auftreten von Nebenwirkungen kein signifikanter Zusammenhang gefunden werden.

Betrachtete man die Stichprobe ohne Ausreißer ($N= 21$) ergab sich keine Änderung hinsichtlich signifikanter Ergebnisse.

3.2.17 Schätzung eines vorläufigen, orientierenden altersspezifischen therapeutischen Referenzbereichs für Mirtazapin für Kinder und Jugendliche

Zur Einschätzung eines vorläufigen, orientierenden altersspezifischen therapeutischen Referenzbereiches für Kinder und Jugendliche (siehe Kap. 3.1.18) wurde die Spannweite zwischen dem Mittelwert der Mirtazapin-Serumkonzentrationen von Respondern plus/minus einer Standardabweichung herangezogen.

Als Responder wurden Patienten bezeichnet, welche anhand des CGI-I (Therapieeffekt) einen Wert von 1 (sehr viel besser), 2 (viel besser) oder 3 (nur wenig besser) zugeschrieben bekamen.

Der vorläufige Referenzbereich für Mirtazapin für Kinder und Jugendliche wurde anhand von zwölf Respondern der gesamten Untersuchung unabhängig von der Diagnose vorgeschlagen. Bezüglich der Behandlung mit Mirtazapin respondierten 52,2 % der Patienten (n= 12), 26,1 % (n= 6) fielen in die Gruppe der Non-Responder. Bei 8,7 % der Patienten (n= 2) wurde der Therapieeffekt als nicht beurteilbar eingeschätzt. Von 13 % der Patienten (n= 3) fehlte eine Angabe. Von den 47,8 % der Kinder und Jugendlichen (n= 11), die sich mit ihren Serumspiegeln innerhalb des für Erwachsene empfohlenen Referenzbereiches von 30-80 ng/dl befanden, wurde bei vier Patienten (36,4 %) der Therapieeffekt mit sehr viel besser, viel besser oder wenig besser bewertet („Responder“).

Ein vorläufiger orientierender therapeutischer Referenzbereich für Mirtazapin für Kinder und Jugendliche konnte anhand von zwölf Respondern (52,2 %) der gesamten Untersuchung unabhängig von der Diagnose wie folgt vorgeschlagen werden. Die mittlere Mirtazapin-Serumkonzentration von allen Respondern (n= 12) betrug 40,8 ng/ml (SD= 34,1 ng/ml). Die vorläufige orientierende untere Grenze eines altersspezifischen therapeutischen Referenzbereiches für Kinder und Jugendliche unabhängig von der Diagnose lag bei 6,7 ng/ml, die vorläufige orientierende obere Grenze bei 74,9 ng/ml. Dieser Bereich, v. a. die untere Grenze würde niedriger liegen als der für Erwachsene definierte Bereich für Mirtazapin von 30 bis 80 ng/ml.

Betrachtete man die Daten der Patienten, die respondierten und gleichzeitig die Diagnose einer depressiven Episode hatten (n= 7), so ergab sich eine mittlere Serumkonzentration von 34,0 ng/ml (SD= 18,8 ng/ml) und damit ein vorläufiger orientierender Referenzbereich für Mirtazapin von 15,2 ng/ml als untere Grenze und 52,8 ng/ml als obere Grenze.

Nach Hiemke (2019) liegen die Interquartilsbereiche der Wirkstoffkonzentrationen (25.-75. Perzentile) von Respondern im Erwachsenenalter nahe an den empfohlenen therapeutischen Referenzbereichen, weswegen in Fällen, in denen keine Gaußsche Normalverteilung vorliegt, diese Interquartilsbereiche zur Berechnung eines vorläufigen therapeutischen

Referenzbereiches herangezogen werden sollen. Für die vorliegende Untersuchung entsprach das 25 %-Perzentil von Respondern unabhängig von der Diagnose (n= 12) einer Serumkonzentration von 19,3 ng/ml, das 75 %-Perzentil einer Serumkonzentration von 62,8 ng/ml (n= 12). Betrachtete man das 25 %- & 75 %-Perzentil aller Responder mit der Diagnose Depression (n= 7) ergab sich ein 25 %-Perzentil von 21,0 ng/ml und ein 75 %-Perzentil von 47,0 ng/ml.

Aktuell geht man dazu über als „Responder“ die Patienten zu bezeichnen, die anhand der CGI-I-Skala bzgl. des erzielten Therapieeffektes mit „sehr viel besser“ und „viel besser“ eingeschätzt wurden. Patienten mit einem Therapieeffekt von „nur wenig besser“ (CGI-I= 3) werden nun gemeinsam mit den Patienten, deren Therapieeffekt als „unverändert“, „etwas schlechter“, „viel schlechter“ und „sehr viel schlechter“ eingestuft wurden, als „Non-Responder“ eingeschätzt. So ergeben sich für die vorliegende Untersuchung für Mirtazapin Veränderungen hinsichtlich des vorläufigen therapeutischen Referenzbereiches, welche in Tabelle 16 dargestellt sind.

Zusammenfassend ergab sich nach der Leitlinie der interdisziplinären TDM-Gruppe der AGNP (Hiemke et al., 2018), die für die Bestimmung des vorläufigen therapeutischen Referenzbereiches den Mittelwert +/- eine Standardabweichung der Arzneistoff-Konzentration im Blut von Respondern vorschlägt, für die vorliegende Untersuchung von Mirtazapin von Patienten mit Depression (n= 7) ein vorläufiger therapeutischer Referenzbereich von 15 ng/ml bis 53 ng/ml. Nach der Idee von Hiemke (2019), welcher für die Bestimmung des vorläufigen therapeutischen Referenzbereiches die Spannweite zwischen dem 25 %-Perzentil und dem 75 %-Perzentil von Respondern (mittlere 50 % der Wirkstoffkonzentrationen) vorschlägt, ergab sich für die vorliegende Untersuchung von Mirtazapin von Patienten mit Depression ein vorläufiger therapeutischer Referenzbereich von 21 ng/ml bis 47 ng/ml. Mit der Idee beide Methoden, sowohl der AGNP-Gruppe (Hiemke et al., 2018) als auch von Hiemke (2019) zu berücksichtigen, wurde als vorläufiger therapeutischer Referenzbereich für Mirtazapin für Kinder und Jugendliche mit Depression eine untere Grenze zwischen 15 ng/ml bis 20 ng/ml und eine obere Grenze von 50 ng/ml vorgeschlagen.

Tabelle 16 Zusammenfassung vorläufige therapeutische Referenzbereiche für Mirtazapin je nach Definition Responder (CGI-I)

Mirtazapin: Teilstichprobe Responder (in ng/ml)	Weite Definition Responder: CGI-I: 1,2 & 3		Enge Definition Responder: CGI-I: 1 & 2	
	Alle Diagnosen (n= 12)	F3-Diagnosen (n= 7)	Alle Diagnosen (n= 5)	F3-Diagnosen (n= 3)
MW +/- SD	40,8 +/- 34,1	34,0 +/- 18,8	21,4 +/- 5,0	23,3 +/- 5,9
Vorläufiger therapeutischer Referenzbereich KJP	6,7 - 74,9	15,2 - 52,8	16,4 - 26,4	17,5 - 29,2
IQR 25th-75th	19,3 - 62,8	21 - 47	18,0 - 25,5	25th= 19 75th= nicht berechnet
Therapeutischer Referenzbereich Erwachsene (Konsensus 2018): 30 - 80 ng/ml				

4 Diskussion

In der vorliegenden retrospektiven, naturalistischen Studie zum Therapeutischen Drug Monitoring von Kindern und Jugendlichen unter Psychopharmakotherapie mit Escitalopram und Mirtazapin wurden die Zusammenhänge zwischen Dosis, Serumkonzentration und sowohl positiver als auch negativer klinischer Effekte untersucht. Zudem wurden mögliche Einflussfaktoren auf die Serumkonzentration wie z. B. Geschlecht, Alter, BMI-Status, Komedikation und Raucherstatus geprüft. Anhand der Therapieresponder wurde ein vorläufiger, orientierender altersspezifischer therapeutischer Referenzbereich für beide Substanzen berechnet.

4.1 Escitalopram

4.1.1 Zusammenhang zwischen Tagesdosis und Serumkonzentration

Entsprechend der Annahme der ersten Hypothese der vorliegenden Arbeit ergab sich eine auf dem 1 %-Niveau signifikante positive Korrelation zwischen der Tagesdosis und der Serumkonzentration von Escitalopram ($r_s = 0,46$; $p = 0,003$).

Unseres Wissens nach ist die vorliegende Arbeit die erste Studie zum Therapeutischen Drug Monitoring bei Kindern und Jugendlichen unter Psychopharmakotherapie mit Escitalopram, die sich gezielt mit dem Zusammenhang zwischen Tagesdosis und Serumkonzentration von Escitalopram beschäftigt. Deswegen werden die vorliegenden Ergebnisse zunächst mit kinder- und jugendpsychiatrischen Studien zu anderen SSRI und dann mit Studien zum Escitalopram bei erwachsenen Patienten verglichen.

Das vorliegende Ergebnis mit Bestätigung einer positiven Korrelation zwischen Dosis und Serumkonzentration von Escitalopram steht in Einklang mit anderen kinder- und jugendpsychiatrischen Studien, welche sich mit dem Zusammenhang von Tagesdosis und Wirkstoffkonzentration von Antidepressiva beschäftigen. Reis et al. (2002) untersuchten in einem naturalistischen klinischen Setting (zwei trials) Serumkonzentrationen von Citalopram und dessen Hauptmetaboliten bei jugendlichen Patienten unter 21 Jahren. Trial 1 war als multizentrische, retrospektive Analyse vorwiegend südschwedischer TDM-Routine-Erhebungen ($n = 25$) angelegt. Trial 2 wurde als prospektive TDM-Studie in einer mittelschwedischen kinder- und jugendpsychiatrischen Klinik ($n = 19$) angelegt. In beiden Untersuchungen von Reis et al. (2002) zeigte sich eine statistisch signifikante positive Korrelation zwischen der Tagesdosis und der Serumkonzentration für Citalopram (trial 1: $r^2 = 0,35$, $p = 0,002$; trial

2: $r^2= 0,33$, $p= 0,01$). Auch für Desmethylcitalopram war die Korrelation zwischen der Tagesdosis und der Serumkonzentration signifikant positiv (trial 1: $r^2= 0,52$, $p\leq 0,0001$; trial 2: $r^2= 0,47$, $p= 0,001$). Auch Sakolsky et al. (2011) konnten in ihrer randomisierten kontrollierten multizentrischen US-amerikanischen Studie ($n= 334$) eine signifikante positive Korrelation zwischen der Tagesdosis der Gruppe der SSRI (Citalopram, Fluoxetin und Paroxetin) und der Plasmakonzentration feststellen ($r= 0,51$; $p< 0,001$). Sakolsky et al. (2011) randomisierten 334 depressive Jugendliche im Alter zwischen 12 und 18 Jahren, die in den ersten acht Wochen einer antidepressiven Behandlung nicht auf einen SSRI respondierten im Anschluss auf vier alternative Behandlungsarme (1) Wechsel auf anderen SSRI [Citalopram ($n= 18$) oder Fluoxetin ($n= 42$) oder Paroxetin ($n= 25$)] vs. 2) SSRI [Citalopram ($n= 16$) oder Fluoxetin ($n= 42$) oder Paroxetin ($n= 25$)] und kognitive Verhaltenstherapie vs. 3) Venlafaxin [$n=83$] vs. 4) Venlafaxin plus kognitive Verhaltenstherapie [$n= 83$]) und ermittelten in Woche 6 und 12 Plasmakonzentrationen und klinische Effekte (CDRS-R und CGI-I). Taurines et al. (2013), die die Zusammenhänge zwischen Dosis, Serumkonzentration und Therapieeffekt von Sertralin bei 90 Kindern und Jugendlichen retrospektiv anhand von im Rahmen eines universitären TDM-Service standardisiert erhobenen Daten untersuchten, fanden eine signifikante positive Korrelation zwischen der Tagesdosis und der Serumkonzentration von Sertralin ($r_s= 0,67$; $p< 0,0001$). Dieses Ergebnis konnten auch Tini et al. (2022) replizieren, welche Datensätze des TDM-VIGIL-Projekts zu Sertralin von 78 Kindern und Jugendlichen, die an einer Zwangsstörung litten, analysierten ($r_s= 0,722$; $p< 0,001$). Für Fluoxetin zeigten Koelch et al (2012) in einer multizentrischen TDM-Studie des Kompetenznetzes TDM KJP e.V. bei 73 Kindern und Jugendlichen im Alter von acht bis 19 Jahren ebenfalls eine signifikante positive Korrelation zwischen der gewichtsadaptierten Tagesdosis und der Serumkonzentration von Fluoxetin ($r= 0,307$; $p= 0,009$), nicht aber für die Serumkonzentration des aktiven Metaboliten Norfluoxetin ($r= 0,074$; $p= 0,538$) oder der Summe Fluoxetin plus Norfluoxetin ($r= 0,193$; $p= 0,107$). Blazquez et al. (2014) konnten in ihrer prospektiven TDM-Studie mit 74 Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen zehn und 17 Jahren in Behandlungswoche acht und zwölf eine signifikant positive Korrelation zwischen der gewichtsadaptierten Tagesdosis und der Plasmakonzentration von Fluoxetin (Woche 8: $r= 0,557$, $p= 0,000$; Woche 12: $r= 0,579$, $p= 0,000$), Norfluoxetin (Woche 8: $r= 0,301$, $p= 0,009$; Woche 12: $r= 0,344$, $p= 0,003$), der Summe von Fluoxetin plus Norfluoxetin (Woche 8: $r= 0,460$, $p= 0,000$; Woche 12: $r= 0,482$, $p= 0,000$) und des Quotienten von Fluoxetin/Norfluoxetin (Woche 8: $r= 0,600$, $p= 0,000$; Woche 12: $r= 0,523$, $p= 0,010$) zeigen.

Im Gegensatz zum Kindes- und Jugendalter liegen im Erwachsenenalter mehrere Studien zum TDM von Escitalopram vor. Eine signifikante positive Korrelation zwischen der Tagesdosis und Wirkstoffkonzentration von Escitalopram konnte in mehreren Studien an erwachsenen Patienten gefunden werden. In der nicht randomisierten, unverblindeten Beobachtungsstudie von Reis et al. (2007) war der Zusammenhang der Dosis und der Serumkonzentration für 155 mit Escitalopram behandelte ambulante schwedische Patienten für „S-CIT“ (Determinationskoeffizient $r^2= 0,20$; $p < 0,0001$) und für S-Desmethylcitalopram „SDCIT“ (Determinationskoeffizient $r^2= 0,37$; $p < 0,0001$) signifikant. Die Korrelation der Dosis mit den jeweiligen Serumkonzentrations-Quotienten S-DCIT/SCIT oder S-Didesmethylcitalopram „S-DDCIT“/S-DCIT war nicht signifikant. Reis et al. (2009), die retrospektiv TDM-Routinedaten von 15 verschiedenen Antidepressiva analysierten, die Psychiater und Allgemeinmediziner in Norwegen aus den Jahren 1999 bis 2006 anforderten, fanden zwischen der Tagesdosis und der Serumkonzentration von Escitalopram ($n= 3066$) einen auf dem 1 %-Niveau signifikanten positiven linearen Zusammenhang ($r^2= 0,10$; $p < 0,0001$). Auch Scherf-Clavel et al. (2019) konnten in ihrer retrospektiven naturalistischen Studie an 124 erwachsenen Patienten eine signifikante positive Korrelation zwischen der Tagesdosis und der Serumkonzentration von Escitalopram finden ($p < 0,001$).

Dosis von Escitalopram

Die 41 Kinder und Jugendlichen der vorliegenden Arbeit wurden mit einer Dosis von fünf bis 40 mg Escitalopram pro Tag behandelt. Die zugelassene Höchstdosis für die Behandlung einer depressiven Episode im Erwachsenenbereich liegt bei 20 mg/Tag. Die mittlere Tagesdosis in der vorliegenden Arbeit betrug 14,8 mg (Median: 15 mg) und war damit höher als in Wirksamkeitsstudien zu Escitalopram bei Kindern und Jugendlichen. Bei Wagner et al. (2006), welche eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Escitalopram an 261 US-amerikanischen depressiven Kindern und Jugendlichen im Alter von sechs bis 17 Jahren durchführten, lag die mittlere Tagesdosis bei 11,9 mg Escitalopram pro Tag. Bei Emslie et al. (2009), welche eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Escitalopram an 311 US-amerikanischen depressiven Jugendlichen im Alter von zwölf bis 17 Jahren durchführten, lag die mittlere Tagesdosis von Escitalopram bei 13,2 mg/Tag. Bei Findling et al. (2013), welche in Anlehnung an die achtwöchige Studie von Emslie et al. (2009)

eine weiterführende 16-wöchige multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Escitalopram durchführten, lag die mittlere Tagesdosis von Escitalopram bei 14,0 mg/Tag.

Getrennt nach Geschlecht ($p=0,504$) oder Alter (Kinder vs. Jugendliche; $p=0,150$) ergab sich in der vorliegenden Untersuchung jeweils kein signifikanter Unterschied in der mittleren Tagesdosis. Auch hinsichtlich der gewichtskorrigierten mittleren Tagesdosis ergab sich getrennt nach Geschlecht ($p=0,615$) oder Alter ($p=0,503$) jeweils kein signifikanter Unterschied.

Serumkonzentrationen von Escitalopram

Die Höhe der ermittelten Serumkonzentrationen von Escitalopram schwankte in der vorliegenden Untersuchung auf allen Dosis-Stufen (5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg) deutlich (für die Dosis-Stufen von 30 mg und 40 mg jeweils lag nur eine Serumkonzentration vor). 21 % der Varianz der Serumkonzentration wurde durch die Tagesdosis aufgeklärt. Die ermittelte große interindividuelle Variabilität der Serumkonzentrationen auf den einzelnen Dosis-Stufen von Escitalopram in der vorliegenden Untersuchung deckt sich mit anderen kinder- und jugendpsychiatrischen TDM-Studien zu anderen SSRI (Reis et al. (2002), Taurines et al. (2013), Tini et al. (2022), Koelch et al. (2012)).

Auch in TDM-Studien bei erwachsenen Patienten wurden hohe interindividuelle Wirkstoffkonzentrationen von Escitalopram für verschiedene Dosierungen gefunden. So konnten Reis et al. (2007) für jede Dosisstufe eine deutlich ausgeprägte Variabilität bzgl. der Serumkonzentrationen von Escitalopram, Esdesmethylcitalopram, Esdidesmethylcitalopram und von den Quotienten Esdesmethylcitalopram/ Escitalopram und Esdidesmethylcitalopram/ Esdesmethylcitalopram finden.

Die in der vorliegenden Untersuchung ermittelten Serumkonzentrationen von Escitalopram schwankten zwischen sechs und 109 ng/ml. Die mittlere Serumkonzentration lag bei 32,2 ng/ml (SD= 26,6 ng/ml). Die in dieser Untersuchung ermittelte mittlere Serumkonzentration von 32,2 ng/ml lag im für Erwachsene empfohlenen therapeutischen Bereich (15-80 ng/ml). 63,4 % der Kinder und Jugendlichen ($n=26$) lagen mit ihren Serumspiegel-Werten in dem für Erwachsene definierten therapeutischen Bereich und 12,2 % oberhalb ($n=5$). Fast ein Viertel der Kinder und Jugendlichen (24,4 %; $n=10$) lagen mit ihren Serumkonzentrationen unterhalb des für Erwachsene empfohlenen therapeutischen Bereiches. Der Median des

Therapieeffekts für die Gruppe derjenigen Kinder und Jugendlichen, deren Konzentrationen unterhalb des für Erwachsene empfohlenen Referenzbereiches lagen (n= 10), war 3 („nur wenig besser“; [„nicht beurteilbar“: n= 1; „sehr viel besser“: n= 1; „viel besser“: n= 2; „nur wenig besser“: n= 3; „unverändert“: n= 1; fehlende Angabe: n= 3]). Dies könnte ein Hinweis auf eine möglicherweise Unterdosierung der Patienten in der vorliegenden Untersuchung sein. 50 % dieser Kinder und Jugendlichen unterhalb des für Erwachsene empfohlenen therapeutischen Referenzbereiches (n= 5) galten als „Responder“ (Therapieeffekt „sehr viel besser“, „viel besser“ oder „nur wenig besser“). Nähme man als Vorgabe für einen „guten Therapieerfolg“ nur die Patienten, die einen „sehr viel besseren“ oder „viel besseren“ Therapieeffekt erzielten (Kategorie „nur wenig besser“ herausgenommen), so wäre dies nur bei zwei Kindern und Jugendlichen der Fall. Auch dies spricht eher für eine Unterdosierung bei diesen Patienten.

Perel et al. (2001) verwendeten in einer pharmakokinetischen Studie für die Überprüfung der Halbwertszeit von Escitalopram an acht Jugendlichen im Alter von 13 bis 17 Jahren sowohl eine Einmalgabe von 20 mg Escitalopram als auch eine über zwei Wochen regelmäßig verordnete Gabe von 20 mg Escitalopram pro Tag und verglichen diese mit einer früheren Studie an Erwachsenen. Die Halbwertszeit sowohl für die Einmalgabe als auch für die über zwei Wochen gegebene Dosis Escitalopram war für die Jugendlichen im Vergleich zu den Erwachsenen kürzer. Die schnellere Verstoffwechslung in der Perel-Studie könnte zu den gefundenen vergleichsweise niedrigen Konzentrationen in der vorliegenden Untersuchung passen. In diesem Sinne fand sich auch in der vorliegenden Arbeit durchgehend ein jeweils niedrigerer Median der Serumkonzentration bezogen auf die jeweilige Tagesdosis im Vergleich zu einer TDM-Studie bzgl. Escitalopram bei Erwachsenen (Reis, 2009).

Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse einer pharmakokinetischen Studie von Periclou et al. (2003). Die gesunden Jugendlichen (12 bis 17 Jahre alt) und erwachsenen (18 bis 35 Jahre alt) Teilnehmer erhielten alle 10 mg Escitalopram. Die mittlere maximale Plasmakonzentration (C_{max}) war bei den Jugendlichen (13,10 ng/ml, SD= 2,76 ng/ml) um 26 % höher als bei den Erwachsenen (10,39 ng/ml, SD= 1,92 ng/ml). Dieser Unterschied war bedeutend, aber auf dem 5 %-Niveau nicht mehr signifikant ($p= 0,0621$). Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (T_{max}) lag bei den Jugendlichen bei 3 Stunden, bei den Erwachsenen bei 4,5 Stunden. Dieser Unterschied war auf dem 5 %-Niveau statistisch signifikant ($p= 0,0249$). Die Halbwertszeit ($t_{1/2}$) betrug bei den Jugendlichen 19 Stunden, bei den Erwachsenen 29 Stunden. Dieser Unterschied war ebenfalls auf dem 5 %-Niveau signifikant. Hinsichtlich der pharmakokinetischen

Parameter von Demethylescitalopram ergaben sich zwischen Jugendlichen und Erwachsenen keine signifikanten Unterschiede. Auch in einer offenen TDM-Studie zu Escitalopram an 212 erwachsenen ambulant behandelten Patienten (Reis et al, 2007) lag die mittlere Serumkonzentration von Escitalopram mit 19,8 ng/ml (Umrechnung mit Conversion Factor, siehe Hiemke et al., 2011) bei einer mittleren Dosis von 20 mg/Tag bei den Erwachsenen deutlich unter der mittleren Serumkonzentration der vorliegenden Untersuchung mit 32,2 ng/ml bei einer mittleren Tagesdosis von 14,8 mg/Tag.

Das heißt, hinsichtlich der Höhe der Escitalopram-Konzentrationen bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen ergaben sich in den wenigen vorliegenden Studien bisher keine eindeutigen Tendenzen.

Einfluss des Geschlechts

In der vorliegenden Untersuchung bestand kein geschlechtsabhängiger Unterschied (Jungen: n= 17; Md= 18 ng/ml versus Mädchen: n= 24; Md= 25,5 ng/ml) bezüglich der Serumkonzentration (U= 187,000; p= 0,653; U-Test).

Zum Zeitpunkt der letzten Literaturrecherche für diese Arbeit lagen im Kindes- und Jugendalter zu Escitalopram keine Vergleichszahlen vor. Für Citalopram konnte in der Kinder- und Jugendpsychiatrie durch Reis et al. (2002) im Gegensatz zur vorliegenden Studie gezeigt werden, dass das Geschlecht einen signifikanten Einfluss auf den Quotient Konzentration/Dosis hatte (n= 44 Jugendliche). Mädchen (1,91 ng/ml x mg⁻¹) zeigten einen signifikant höheren C/D-Quotienten für Citalopram als Jungen (1,16 ng/ml x mg⁻¹). Reis et al. (2002) sahen als mögliche Ursache geschlechtsspezifische Unterschiede in der Körpermasse oder der Körperfettverteilung. Auch könnte die Einnahme von oralen Kontrazeptiva eine Rolle spielen. So konnten Tamminga et al. (1999), welche an 4301 niederländischen gesunden Probanden im Alter von 18 bis 82 Jahren die CYP2D6- und CYP2C19-Aktivität untersuchten, bei Frauen, welche eine orale Kontrazeption verwendeten, eine geringere Aktivität von CYP2C19 feststellen.

Zum Einfluss des Geschlechts auf die Escitalopramkonzentration gibt es im Erwachsenenalter verschiedene Studien, die zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen. Reis et al. (2009) konnten im Gegensatz zu der vorliegenden Untersuchung für Escitalopram an erwachsenen Patienten feststellen, dass der Median der Serumkonzentration von Escitalopram bei Frauen mit 12 ng/ml signifikant höher (p< 0,05) war als bei Männern mit 10,7 ng/ml. Auch fanden Reis et al. (2009) in der gleichen

Untersuchung für sechs der untersuchten Antidepressiva (n= 15) signifikant höhere Serumkonzentrationen bei Frauen als bei Männern. Als mögliche Ursache nannten Reis et al. (2009) Unterschiede in der hepatischen Clearance, welche durch eine geschlechtsspezifische Expression der CYP-Enzyme und Glucuronosyltransferasen erklärt werden könnte. Singer et al. (2023) berichteten, dass die Expression der Cytochrom-P450-Enzyme CYP1A2 und CYP2E1 bei Frauen geringer ausgeprägt sei als bei Männern. Für die Enzyme CYP3A4, CYP2C19 und CYP2D6 gebe es sich widersprechende Ergebnisse. Auch Scherf-Clavel et al. (2019) konnten in ihrer Studie an 124 erwachsenen Patienten zeigen, dass weibliche Patienten sowohl eine höhere mittlere Escitalopram-Serumkonzentration ($p= 0,041$) als auch eine höhere Dosis-korrigierte Escitalopram-Serumkonzentration ($p= 0,026$) im Vergleich zu männlichen Patienten hatten. Waade et al. (2014), die den Einfluss des Alters und nachrangig des Geschlechts auf die Serumkonzentrationen von Venlafaxin und Escitalopram bei verschiedenen CYP2D6- und CYP2C19-Genotypen untersuchten, konnten in einer retrospektiven Studie an 541 erwachsenen, norwegischen Patienten, die Escitalopram einnahmen, für die Gruppe der CYP2C19-Poor-Metabolisierer feststellen, dass weibliche Patienten eine 1,8-fach höhere Dosis-korrigierte Escitalopram-Serumkonzentration aufwiesen als männliche Patienten ($p < 0,001$). Auch bestand für den Quotient Escitalopram/Desmethylescitalopram für CYP2C19-Poor-Metabolisierer bei Frauen eine 1,8-fach erhöhte Serumkonzentration als für Männer ($p < 0,003$). Für die Gruppe der CYP2C19-Extensive-Metabolisierer ergab sich aber für den Quotienten Escitalopram/Desmethylescitalopram für Frauen ein 15 % niedrigerer Serumspiegel als für Männer ($p= 0,017$).

Keinen signifikanten Einfluss des Geschlechts bzgl. der Dosis-korrigierten Serumkonzentrationen von Escitalopram konnten hingegen Reis et al. (2007) feststellen (zu den Details der Studie vgl. gleiches Kap. weiter oben). Auch Unterecker et al. (2013), welche den Einfluss von Geschlecht und Alter auf die Serumkonzentration verschiedener Antidepressiva bei erwachsenen Patienten, welche in der Universitätsklinik Würzburg behandelt wurden, untersuchten, konnten in ihrer retrospektiven, naturalistischen Untersuchung für Escitalopram (n= 359) hinsichtlich des Geschlechts keinen signifikanten Unterschied der mittleren Dosis-korrigierten Serumkonzentrationen finden. Braten et al. (2021) untersuchten 24 norwegische, erwachsene Patienten, die Escitalopram einnahmen und als CYP2C19*1/*1-ultra rapid-Metabolisierer genotypisiert waren und Escitalopram-Serumkonzentrationen kleiner als 25 nM (Nanomolar= nmol/L) bei einer Standarddosierung von 10 mg Tagesdosis

aufwiesen, hinsichtlich Therapieeffekt-Unterschieden aufgrund von Polymorphismen des CYP2C19-Gens. Braten et al. (2021) konnten nach Sequenzierung des CYP2C18/CYP2C19-Lokus drei neue Haplotypen für den CYP2C-Lokus identifizieren (CYP2C:TG; CYP2C:TA; CYP2C:CG). Die Serumkonzentrationen von Escitalopram von homozygoten Trägern von CYP2C:TG waren 24,8 % niedriger als die der anderen beiden Haplotypen. In einer multiplen Regressionsanalyse hatte das Geschlecht keinen Einfluss auf die Escitalopram-Konzentration und wurde für weitere Berechnungen ausgeschlossen.

Einfluss des Alters

Verschiedene Studien aus der Erwachsenenpsychiatrie haben eine eventuelle Altersabhängigkeit der Escitalopram-Konzentrationen mit möglicherweise erhöhten Konzentrationen im Seniorenalter beschrieben (siehe weiter unten Reis et al., 2007; Reis et al. 2009, Waade et al., 2014).

In der vorliegenden Untersuchung bestand kein altersabhängiger Unterschied bei Kindern unter 14 Jahren ($n= 17$; Md: 18 ng/ml) versus Jugendlichen über 14 Jahren ($n= 24$; Md= 25,5 ng/ml) hinsichtlich der Serumkonzentration von Escitalopram ($U= 187,000$; $p= 0,743$; U-Test). Auch hinsichtlich der Dosis-korrigierten Serumkonzentrationen von Escitalopram ergab sich kein altersabhängiger Unterschied ($U= 72,500$; $p= 0,539$; U-Test).

In der Erwachsenenpsychiatrie untersuchten Unterecker et al. (2013) eine Altersabhängigkeit bei erwachsenen Patienten und konnten keinen signifikanten Unterschied bzgl. der mittleren Dosis-korrigierten Escitalopram-Konzentrationen zwischen Patienten unter 60 Jahren und Patienten über 60 Jahren finden. In der Studie von Scherf-Clavel et al. (2019) konnte im Hinblick auf das Alter (≤ 65 Jahre vs. > 65 Jahre) auch kein signifikanter Unterschied der mittleren Serumkonzentration von Escitalopram gefunden werden ($p= 0,958$).

Im Gegensatz dazu stellten Reis et al. (2007) an Erwachsenen fest, dass die Dosis-korrigierten Serumkonzentrationen von Escitalopram und Desmethylescitalopram, nicht aber von Didesmethylescitalopram von älteren Patienten über 65 Jahren signifikant höher waren als die von Patienten unter 65 Jahren. Reis et al. (2009) konnten auch bei einer Dosis von 10 mg Escitalopram/Tag für Patienten über 65 Jahren einen um 91 % erhöhten Escitalopram-Spiegel finden als für unter 65-jährige Patienten ($p < 0,001$).

Waade et al. (2014) fanden, dass für die Gruppe der heterozygoten CYP2C19-Extensive-Metabolisierer und die Gruppe der Extensive-Metabolisierer für Escitalopram und Desmethylescitalopram die Dosis-korrigierten Serumkonzentrationen für Patienten über 65 Jahren jeweils signifikant höher waren als für Patienten unter 40 Jahren. Für die Gruppe der CYP2C19-Poor-Metabolisierer ergaben sich sowohl für Escitalopram als auch für Desmethylescitalopram keine signifikanten Unterschiede. Jin et al. (2010) untersuchten in einer retrospektiven Pharmakokinetik-Studie, welche an zwei Orten (Pittsburgh und Pisa) an erwachsenen depressiven Patienten zwischen 20 und 65 Jahren, die Escitalopram erhielten (n= 172), durchgeführt wurde, den Einfluss von Alter, Gewicht und CYP2C19-Genotyp auf die Escitalopram-Konzentrationen. Die Clearance von Escitalopram reduzierte sich mit zunehmendem Alter. Patienten unter 30 Jahre hatten eine 20,7 % höhere Clearance als Patienten zwischen 30 und 50 Jahren und eine 42,7 % höhere Clearance als die über 50-Jährigen ($p < 0,005$). Jin et al. (2010) äußerten, dass dieses Ergebnis von anderen Studien unterstützt werde und sich mit der Vermutung decke, dass die Aktivität von CYP2C19 mit zunehmendem Alter abnehme. Jin et al. (2010) schlossen daraus, dass für die klinische Situation die Escitalopram-Dosis speziell für Patienten über 50 Jahren angepasst werden müsse.

Bisher liegen unseres Wissens nach keine kinder- und jugendpsychiatrischen pharmakogenetischen Studien zu Escitalopram vor, die den Einfluss der verschiedenen Genotypen von Cytochrom-P450-Enzymen auf die Escitalopram-Konzentration untersuchen. Diese wären in Zukunft wünschenswert. Generell sind größere kinder- und jugendpsychiatrische Studien und Vergleichsstudien in allen Altersstufen nötig, um ggf. Schlussfolgerungen für altersspezifische Dosisanpassungen ziehen zu können.

Einfluss Komedikation

Des Weiteren bestand in der vorliegenden Untersuchung kein Unterschied ($U = 138,000$; $p = 0,06$; U-Test) bzgl. der Serumkonzentrationen von Escitalopram zwischen Patienten mit psychiatrischer Komedikation und Escitalopram-Monotherapie (Patienten ohne psychiatrische Komedikation: $n = 20$; $Md = 21,5$ ng/ml versus Patienten mit psychiatrischer Komedikation: $n = 21$; $Md = 31,0$ ng/ml).

Kinder- und jugendpsychiatrische TDM-Studien zu Escitalopram, die gezielt den Einfluss von Komedikationen auf die Wirkstoffkonzentration von Escitalopram untersuchen, liegen unseres Wissens nach zum aktuellen Zeitpunkt nicht vor.

Für andere SSRI in der Kinder- und Jugendpsychiatrie liegen hinsichtlich des Einflusses der Komedikation auf die Wirkstoffkonzentrationen heterogene Ergebnisse vor. Für Sertralin konnten Taurines et al. (2013) in ihrer kinder- und jugendpsychiatrischen TDM-Studie ebenfalls keinen signifikanten Einfluss der Komedikation auf die Serumkonzentration von Sertralin finden. Tini et al. (2022) hingegen konnten für Sertralin einen Einfluss der Komedikation auf die Serumkonzentration finden ($p= 0,017$). Für Fluoxetin konnten Koelch et al. (2012) keinen Einfluss der Komedikation auf die Fluoxetin-Konzentration finden ($p= 0,571$).

Für den Bereich der Erwachsenenpsychiatrie liegt zum Einfluss der Komedikation auf die Escitalopram-Konzentration eine Studie von Reis et al. (2007) vor. 76 % der erwachsenen Patienten nahmen bei Reis et al. (2007) ein Medikament oder mehrere Medikamente zusätzlich zu Escitalopram ein. Reis et al. (2007) bildeten daraus fünf verschiedene Gruppen (1) Monotherapie mit Escitalopram vs. 2) Escitalopram mit einem weiteren ZNS-beeinflussenden Medikament vs. 3) Escitalopram mit mehreren ZNS-beeinflussenden Medikamenten vs. 4) Escitalopram und ein somatisches Medikament vs. 5) Escitalopram und größer gleich zwei ZNS-beeinflussende Medikamente und somatische Medikamente). Hinsichtlich der Dosis-korrigierten Escitalopram-Konzentrationen konnte zwischen den fünf Gruppen kein Unterschied gefunden werden. Einzig weibliche Patienten, die ein orales Kontrazeptivum einnahmen, hatten einen signifikant ($p= 0,02$) niedrigeren Quotienten Dimethylescitalopram/Escitalopram (0,46) als weibliche Patienten, die kein orales Kontrazeptivum einnahmen (0,75). Reis et al. (2007) führten dies auf den CYP2C19-hemmenden Effekt von oralen Kontrazeptiva zurück.

Einfluss Zigarettenrauch

In der vorliegenden Untersuchung ergab sich kein signifikanter Unterschied ($U= 43,500$; $p= 0,580$; U-Test) der mittleren Escitalopram-Serumkonzentration von Rauchern ($n= 3$; $Md= 25,0$ ng/ml) im Vergleich zu Nicht-Rauchern ($n= 36$; $Md= 25,5$ ng/ml). Die Teilstichprobe der Raucher bestand in der vorliegenden Untersuchung aber nur aus drei Personen.

Weitere kinder- und jugendpsychiatrische TDM-Studien zu Escitalopram und dem Einfluss von Rauchen auf die Wirkstoffkonzentration liegen unseres Wissens nach nicht vor.

In weiteren kinder- und jugendpsychiatrischen TDM-Studien zu anderen SSRI ergab sich zum Einfluss des Rauchens auf die Wirkstoffkonzentrationen ein uneinheitliches Bild. Zu Sertralin konnten Taurines et al. (2013) und Tini et al. (2022) keinen Einfluss des Raucherstatus auf die Sertralin-Konzentration finden, wobei die Fallzahlen der Subgruppe der Raucher jeweils sehr klein waren. Bei Tini et al. (2022) waren sieben Patienten Raucher, 71 Patienten Nicht-Raucher. Bei Taurines et al. (2013) waren fünf Patienten Raucher und 80 Patienten Nicht-Raucher. In einer TDM-Studie zu Fluoxetin von Koelch et al. (2012) ging Rauchen mit einer niedrigeren Serumkonzentration der Summe Fluoxetin plus Norfluoxetin und des aktiven Metaboliten Norfluoxetin einher, nicht aber mit einer niedrigeren Serumkonzentration von Fluoxetin (Raucher: n= 13; Nicht-Raucher: n= 52). Koelch et al. (2012) äußerten, dass die Patientenzahl der Studie klein war und dass die Ergebnisse nicht für eine generelle Erhöhung der Dosis bei Rauchern sprechen würde, dass aber bei Rauchern, die nicht auf Medikation ansprechen, die Serumkonzentration von Fluoxetin bestimmt werden sollte.

Für den Erwachsenenbereich konnten Scherf-Clavel et al. (2019) für Escitalopram bei Rauchern sowohl eine signifikant niedrigere mittlere Escitalopram-Serumkonzentration ($p= 0,031$) als auch eine signifikant niedrigere Dosis-korrigierte Escitalopram-Serumkonzentration ($p= 0,001$) im Vergleich zu Nichtrauchern finden. Die Autoren führten dies auf den induzierenden Effekt von Tabakrauch (v.a. der polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe) auf CYP2C19 und CYP3A4 zurück.

Einfluss von BMI

Bezüglich des BMI zeigte sich in der vorliegenden Untersuchung ein signifikanter Unterschied ($U= 51,000$; $p= 0,018$, U-Test) hinsichtlich der mittleren Serumkonzentration von Escitalopram sowohl zwischen normalgewichtigen ($n= 14$; Md= 18 ng/ml) und übergewichtigen Kindern und Jugendlichen ($n= 15$; Md= 35 ng/ml) als auch zwischen untergewichtigen ($n= 10$; Md= 25 ng/ml) und übergewichtigen Kindern und Jugendlichen ($n= 15$; Md= 35 ng/ml; $U= 39,000$; $p= 0,048$, U-Test). Eine Erklärung könnte sein, dass bei Patienten mit einem hohen Körperfettanteil die Speicherung und damit die Wirkdauer lipophiler Psychopharmaka erhöht sein könnte. Allerdings ergab sich für die Dosis-korrigierten Serumkonzentrationen von Escitalopram im Kruskal-Wallis-Test kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen BMI-Stufen ($p= 0,261$).

Für Citalopram liegt von Reis et al. (2002) eine TDM-Studie an Kindern und Jugendlichen vor, die sich mit dem Einfluss des BMI auf die Serumkonzentration von Citalopram

beschäftigte (trial 2, n= 18). Bei Reis et al. (2002) ergab sich die Tendenz einer negativen Korrelation zwischen dem BMI und der Dosis-korrigierten Serumkonzentration von Citalopram und Desmethylcitalopram. Für Citalopram ergab sich eine nicht signifikante Tendenz. Je höher der BMI war, desto niedriger wurde die Dosis-korrigierte Konzentration von Citalopram (C/D CIT: $r^2 = -0,22$, $p = 0,06$). Für Desmethylcitalopram war die negative Korrelation auf dem 5 %-Niveau signifikant (C/D DCIT: $r^2 = -0,33$, $p = 0,02$). Reis et al. (2002) vermuteten, dass dieses Ergebnis ev. auf eine Veränderung im Verteilungsvolumen zurückzuführen sein könnte. Eine andere Erklärung könnte die Beeinflussung von CYP3A4 durch Steroidhormone sein, welche wie CYP2C19 an der Metabolisierung von Citalopram zu Desmethylcitalopram beteiligt sind.

Im Bereich der Erwachsenenpsychiatrie konnten Reis et al. (2007) keinen Zusammenhang zwischen dem BMI und der Serumkonzentration von Escitalopram finden. Auch Unterecker et al. (2011) konnten in ihrer retrospektiven Untersuchung an 19 erwachsenen Patienten für Escitalopram keine signifikante Korrelation zwischen dem Körpergewicht und der Dosis-korrigierten Escitalopram-Serumkonzentration finden ($r = 0,148$; $p = 0,544$). Auch konnte zwischen Patienten mit niedrigem Gewicht (erstes Quartil) und hohem Gewicht (viertes Quartil) kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der mittleren Dosis-korrigierten Serumkonzentration gefunden werden. Unterecker et al. (2011) schränkten ein, dass die Stichprobe mit 19 Patienten klein war und verschiedene Faktoren wie z. B. die Absorption, der Blutfluss durch Leber und Niere oder die metabolische Aktivität einen möglichen Einfluss des Gewichts auf das Verteilungsvolumen maskieren. Warrings et al. (2021) konnten in ihrer retrospektiven Untersuchung, die den Einfluss des BMI auf die Serumkonzentrationen von verschiedenen Antidepressiva und Antipsychotika an 1657 erwachsenen Patienten, die stationär oder ambulant behandelt wurden, untersuchte, für die 104 Patienten, die Escitalopram einnahmen, auch keinen Zusammenhang zwischen dem BMI und der Dosis-korrigierten Serumkonzentration von Escitalopram finden. Die Dosis-korrigierte Serumkonzentration von Escitalopram unterschied sich nicht signifikant zwischen Normalgewichtigen, Übergewichtigen und Adipösen.

Einschränkend sollte für die vorliegende Untersuchung erwähnt werden, dass ev. weitere Einflussgrößen auf die Serumkonzentration von Escitalopram wie Nierenfunktion, Leberfunktion, Entzündungsprozesse, Nicht-Adhärenz oder genetische Besonderheiten hinsichtlich z. B. Cytochrom-P450-2C19-Polymorphismen nicht beachtet wurden.

Chang et al. (2014) konnten in einer Metaanalyse von Studien aus der Erwachsenenpsychiatrie zum Einfluss von CYP2C19-Polymorphismen auf Citalopram und Escitalopram feststellen, dass die jeweiligen CYP2C19-Genotypen einen signifikanten Einfluss auf die Höhe der Wirkung der (Es)citalopram-Exposition hatten. Chang et al. (2014) folgerten, dass die Polymorphismen bzgl. CYP2C19 eine Erklärung der hohen interindividuellen Wirkstoffkonzentrationen von (Es)citalopram sein können.

4.1.2 Zusammenhang zwischen Serumkonzentration und Therapieeffekt

Entgegen der Annahme der zweiten Hypothese der vorliegenden Arbeit ergab sich keine signifikante positive Korrelation zwischen der Serumkonzentration von Escitalopram und dem therapeutischen Effekt ($r_s = 0,193$; $p = 0,282$).

Preskorn et al. (2014) beschrieben, dass ein Grund für einen fehlenden Zusammenhang zwischen Wirkstoffkonzentration und Therapieeffekt die Tatsache sei, dass bei dem gewählten Studiendesign sowohl Placebo-Responder als auch Non-Responder nicht aus den Auswertungen ausgeschlossen würden. Dieser Idee folgend, wurden die fünf vorhandenen Ausreißer mit sehr hohen Serumkonzentrationen aus der Analyse exkludiert ($n = 36$). Auch dann ergab sich für die Berechnung des Zusammenhangs keine Änderung hinsichtlich der Signifikanz ($r_s = 0,146$; $p = 0,449$).

TDM geht davon aus, dass es sowohl einen Zusammenhang zwischen der Tagesdosis und der Wirkstoffkonzentration als auch zwischen der Wirkstoffkonzentration und dem therapeutischen Effekt gibt (Egberts et al., 2022).

Für erwachsene Patienten wurde ein Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration und dem Therapieeffekt von Escitalopram mehrfach anhand von Studien mit dafür geeignetem Design und spezifischeren Untersuchungsmethoden belegt. Unter anderem konnten Florio et al. (2017) in ihrer prospektiven, naturalistischen Studie an 70 erwachsenen ambulant behandelten depressiven italienischen Patienten, die Escitalopram als Monotherapie erhielten (einzig ein Benzodiazepin-Äquivalent kleiner 10 mg Diazepam war erlaubt) einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration von Escitalopram und dem Therapieeffekt, gemessen mit Hilfe der Hamilton Rating Scale for Depression (HAMD-21) zu den Messzeitpunkten Monat 1 ($r = 0,48$; $p < 0,001$) und Monat 3 ($r = 0,43$; $p = 0,0001$) finden. Der Idee folgend, dass das Erreichen einer über 80 %-igen Besetzung der Serotonin-Rezeptoren im Gehirn mit einem antidepressiven Effekt vergesellschaftet sei und dies mit einem Escitalopram-

Plasmalevel ≥ 20 ng/ml erreicht sei, schlossen Florio et al. (2017) in einem zweiten Schritt 28 Patienten mit einem Escitalopram-Serumspiegel von kleiner 20 ng/ml aus der Auswertung aus. Nach Ausschluss dieser Patienten ergab sich kein signifikanter Zusammenhang mehr zwischen der Serumkonzentration und dem Therapieeffekt (Monat 1: $p=0,19$; Monat 3: $p=0,18$). Mit ihrem spezifischen Studiendesign fanden Florio et al. (2017) eine nahezu asymptotische Funktion, die die Beziehung zwischen Serumkonzentration und Therapieeffekt zu beiden Messzeitpunkten am besten beschrieb. Florio et al. (2017) äußerten, dass die Patienten, die mit ihrem Serumspiegel unter 20 ng/ml lagen, eine geringe Therapieresponse gehabt hätten, weil sie unterdosiert gewesen und diese Tatsache die lineare Beziehung vor dem Ausschluss dieser Gruppe erklären könnte. Weitere Gründe für den fehlenden Zusammenhang könnten laut Florio et al. (2017) klinische Ursachen wie das Vorhandensein von somatischen Komorbiditäten bei den Patienten, die Dauer und Schwere der depressiven Episode oder genetische Varianten sein. Auch benannten Florio et al. (2017) die Anzahl der Studienteilnehmer als zu gering und das Problem einer ev. Non-Compliance bei ambulant behandelten Patienten als Gründe für einen fehlenden Zusammenhang.

Bei Hodgson et al. (2014), welche Daten aus einer offenen, teil-randomisierten pharmakogenetischen europäischen Studie (GENDEP) bestehend aus zwei Behandlungsarmen (Escitalopram und Nortriptylin) verwendeten, wurde entgegen der Annahme der zweiten Hypothese ein signifikant negativer Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration von Escitalopram und dem Therapieeffekt, gemessen mit Hilfe der Montgomery Asperg Depression Rating Scale (MADRS) gefunden ($p=0,012$). Für Desmethylescitalopram und den Quotienten Desmethylescitalopram/Escitalopram bestand jeweils kein signifikanter Zusammenhang mit dem Therapieeffekt. Wurde in einer zweiten Analyse die Tagesdosis als Kovariate berücksichtigt, ergab sich kein signifikanter Zusammenhang mehr zwischen dem Therapieeffekt und der Serumkonzentration von Escitalopram, Desmethylescitalopram und dem Quotienten aus beiden. Hodgson et al. (2014) äußerten, dass ein Grund für den fehlenden Zusammenhang das gewählte flexible Dosierungs-Protokoll der Studie, abhängig von den depressiven Symptomen und Nebenwirkungen der Patienten, sein könnte. So könnte Patienten, die auf eine adäquate Dosis nicht respondierten, höhere Dosen Escitalopram verordnet worden sein.

Die Studienlage zu Zusammenhängen zwischen der Wirkstoffkonzentration und dem therapeutischen Effekt von Antidepressiva in der Kinder- und Jugendpsychiatrie ist, wie die Datenlage zum TDM in dieser Altersstufe allgemein, gering (Kloosterboer et al.,

2020). Einen Zusammenhang finden konnten z. B. Geller et al. (1986) für Nortriptylin in ihrer achtwöchigen prospektiven Studie mit fixem Dosisregime an 22 depressiven Kindern im Alter zwischen sechs bis zwölf Jahren. Auch Burleson et al. (2006) konnten in ihrer prospektiven pharmakokinetischen Studie an 16 depressiven Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen elf und 17 Jahren für Bupropion einen Zusammenhang zwischen der Plasmakonzentration und dem Therapieeffekt finden. Auch Sakolsky et al. (2011) konnten für Citalopram und Fluoxetin (Studiendesign weiter oben beschrieben) einen Zusammenhang zwischen den Plasmakonzentrationen und dem Therapieeffekt von Citalopram und Fluoxetin finden. Tini et al. (2022) konnten für Sertralin für die Teilstichprobe der zwangserkrankten Patienten (n= 21) einen Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration und dem Therapieeffekt von Sertralin finden.

Demgegenüber konnten Taurines et al. (2013) für Sertralin keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration und dem Therapieeffekt von Sertralin finden.

In der vorliegenden Untersuchung, in der es kein fixes Dosisregime gab, wurden zwar in einer nachrangigen Berechnung die fünf Ausreißer mit extrem hohen Serumkonzentrationen ausgeschlossen, bei denen es sich evtl. nicht um Messungen im Talspiegel handelte. Aber Patienten, die möglicherweise niedrigere Dosen erhalten haben könnten, wie z. B. Patienten mit Nebenwirkungen oder Placebo-Responder (Hiemke, 2019), wurden in der vorliegenden Untersuchung nicht exkludiert. Dies könnte ein kleines Signal-Rausch-Verhältnis zur Folge gehabt haben, was die Extraktion von Informationen schwierig gestaltet haben könnte. Um die beschriebenen Artefakte zu vermeiden, wären z. B. Studien mit fixer Dosierung hilfreich. Des Weiteren schlägt Hiemke (2019) vor, Studien mit hohen Fallzahlen durchzuführen und Patienten auszuwählen, die eine hohe Therapietreue zeigen. Ev. weitere Gründe für das Fehlen einer signifikanten Korrelation zwischen Wirkstoffkonzentration und Therapieeffekt könnte sein, dass für die Bewertung des Therapieeffekts die allgemeine Clinical Global Impression Scale of Improvement (CGI-I) und kein Diagnose-spezifisches Instrument (z. B. HAMD-21 für Depression) verwendet wurde. In die vorliegende Untersuchung wurden neben Patienten mit der Diagnose aus dem depressiven Spektrum aber auch Patienten mit anderen Diagnosen wie z. B. Anorexia nervosa oder emotional instabiler Persönlichkeitsstörung vom Borderline Typ eingeschlossen, was bei der Beurteilung der Ergebnisse berücksichtigt werden sollte. Auch fanden die Serumspiegel-Bestimmungen von Escitalopram zu unterschiedlichen Zeitpunkten während des gesamten Behandlungszeitraums statt, d. h. auch in der Erhaltungsphase bei Auswahl der letzten

verfügbaren Messung zu einem Patienten. Um Zusammenhänge mit Wirkeffekten zu beurteilen, wäre es sinnvoll, die Wirkstoffkonzentration eines Medikaments zeitnahe nach Abschluss der Aufdosierungsphase oder in bestimmten zeitlichen Intervallen während der Aufdosierungsphase vorzunehmen. Wolkittel et al. (2016), die in ihrer retrospektiven naturalistischen Untersuchung zu Clozapin bei Kindern und Jugendlichen auch keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Serumkonzentration und Therapieeffekt gefunden hatten, schlugen vor, auch die Messung des Therapieeffektes direkt nach Beendigung der Aufdosierungsphase eines Medikaments vorzunehmen. Kloosterboer et al. (2020) äußerten, dass auch nicht-medikamentöse Interventionen wie z. B. Psychotherapie mit Verhaltensinterventionen den Therapieeffekt beeinflussen könnten.

Positiver Zusammenhang für Kinder und Jugendliche, die mit Escitalopram-Serumspiegeln unterhalb des für Erwachsene empfohlenem Referenzbereiches liegen

Für die Kinder und Jugendlichen, deren Werte unterhalb des empfohlenen therapeutischen Referenzbereiches für Erwachsene (15-80 ng/ml) lagen, ergab sich ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen Serumkonzentration und therapeutischem Effekt ($r_s = 0,804$; $p = 0,029$), wobei die Teilstichprobe aus nur zehn Patienten bestand und das Ergebnis somit einer strengen statistischen Prüfung nicht standhalten würde (siehe 3.1.15). Dieser Effekt ist im Hinblick auf die Theorie einer notwendigen Höhe der Konzentration für eine ausreichende Rezeptorbesetzung schwer zu deuten und möglicherweise durch den Placebo-Response bei geringer Dosis zu erklären. Für die Patienten innerhalb ($r_s = 0,229$; $p = 0,306$) oder oberhalb ($r_s = 0,544$; $p = 0,456$) des für Erwachsene empfohlenen therapeutischen Bereiches war der Zusammenhang zwischen Serumkonzentration und Therapieeffekt nicht signifikant.

In anderen naturalistischen TDM-Studien zu Kindern und Jugendlichen sind unseres Wissens nach zu dem Ergebnis des signifikanten Zusammenhangs zwischen Serumkonzentration und Therapieeffekt für Kinder und Jugendliche, die unterhalb des für Erwachsene empfohlenen therapeutischen Referenzbereiches liegen, keine Informationen vorhanden.

Einschätzung der Effektivität von Escitalopram

Mit Hilfe des CGI-I wurde in der vorliegenden Untersuchung bei 9,1 % der Patienten (n= 3) der Therapieeffekt seit Behandlungsbeginn mit „sehr viel besser“, bei 21,2 % (n= 7) mit „viel besser“, bei 51,5 % (n= 17) mit „nur wenig besser“ und bei 6,1 % (n= 2) mit „unverändert“ ermittelt (Therapieeffekt „nicht beurteilbar“: n= 4 (12,1 %)). Der Median für den Therapieeffekt lag bei 3. Bezüglich der Behandlung mit Escitalopram respondi­erten 65,9 % der Patienten (n= 27), 4,9 % der Patienten (n= 2) waren Non-Responder.

Vergleicht man die Ergebnisse zum Therapieeffekt mit anderen kinder- und jugendpsychiatrischen Untersuchungen der Würzburger Forschungsgruppe zum TDM von SSRI, so wurden mit Hilfe des CGI-I z. B. in der Studie zu Sertralin von Taurines et al. (2013) mehr Patienten (40 %) als „sehr viel besser“ oder „viel besser“, ähnlich viele Patienten (50 %) als „nur wenig besser“ eingeschätzt. In der Studie zu Fluoxetin von Koelch et al. (2012) wurden ebenfalls mehr Patienten (48 %) als „sehr viel besser“ oder „viel besser“ und weniger Patienten (39 %) als „nur wenig besser“ eingeschätzt. Vergleicht man die Erhebung des Therapieeffekts der vorliegenden Untersuchung mit kinder- und jugendpsychiatrischen Untersuchungen zu Citalopram, so bewerteten Reis et al. (2002) den Therapieeffekt von Citalopram bei Jugendlichen anhand einer visuellen Analogskala (100 mm), der durch die behandelnden Ärzte eingeschätzt wurde (0= kein Therapieeffekt; 100= guter Therapieeffekt). Der Median hinsichtlich des Therapieeffekts lag bei 76 mit einem Minimalwert von 2 und einem Maximalwert von 99. Der zusätzlich ermittelte mittlere BDI-Wert (n= 16) nahm von Beginn der Behandlung (26,4) verglichen mit dem zum Blutentnahme-Zeitpunkt ab (12,2). In einer Erwachsenenstudie zu Escitalopram schlussfolgerten Reis et al. (2007) fünf Jahre später, dass die visuelle Analogskala zwar ein gutes Instrument für die Erfassung des Behandlungserfolges einzelner Patienten sei, aber nicht für Berechnungen im Zusammenhang mit Serumkonzentrationen.

Im Erwachsenenbereich verwendeten Ostad Haji et al. (2011) für die Einschätzung des Therapieeffekts unter Citalopram in ihrer Studie an depressiven erwachsenen Patienten die Hamilton Depression Rating Skala (HAMD-17). Für die Patienten der Gruppe mit den Citalopram-Spiegeln > 50 ng/ml (high-CIT; n= 19) ergaben sich zu allen Untersuchungszeitpunkten (Tag 7, 14, 21, 28 und 35) signifikant niedrigere HAMD-17-Werte als für die Gruppe der Patienten mit den Citalopram-Serumspiegeln < 50 ng/ml (low-CIT; n= 36). Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes war in der high-CIT-Gruppe signifikant kürzer als in der low-CIT-Gruppe. In der Post-Hoc-Studie von Ostad Haji et

al. (2013) respondi­erten 27,3 % der erwachsenen Patienten auf die Citalopram-Behandlung. An Tag 35 zeigten Patienten mit einem Serumspiegel > 53 ng/ml mit 53 % eine 3,1-fach höhere Response-Rate als Patienten mit einem Serumspiegel < 53 ng/ml (17 %). 48 % der Patienten mit einer Verbesserung im HAMD-17 an Tag 14 zeigten eine 3,7-fach höhere Response-Rate an Tag 35 als Patienten mit weniger Veränderung im HAMD-17 an Tag 14 (13 %). Ostad Haji et al. (2013) schlussfolgerten, dass hohe Citalopram-Serumkonzentrationen von > 53 ng/ml an Tag sieben und eine frühe Verbesserung um mindestens 24 % in der HAMD-17 signifikant mit einer guten Response in Woche fünf verknüpft sind und dass es deswegen im klinischen Alltag sinnvoll ist, in einer frühen Behandlungsphase Citalopram-Serumkonzentrationen zu bestimmen. Des Weiteren sollten bei Werten < 50 ng/ml die Citalopram-Dosis unter TDM-Kontrolle erhöht und auch in einer frühen Behandlungsphase die Psychopathologie bestimmt werden.

Analoge Untersuchungen zu Kindern und Jugendlichen zu Escitalopram zur Bestimmung der Schwellenwerte für therapeutisch wirksame Dosierungen sind wünschenswert.

4.1.3 Zusammenhang zwischen Serumkonzentration und Nebenwirkungen

Entgegen der Annahme der dritten Hypothese der vorliegenden Arbeit ergab sich keine signifikant positive Korrelation zwischen der Serumkonzentration von Escitalopram und den Nebenwirkungen ($r= 0,127$; $p= 0,467$).

Unseres Wissens nach liegen zum aktuellen Zeitpunkt keine weiteren TDM-Studien zu Escitalopram in der Kinder- und Jugendpsychiatrie vor, die sich mit dem Zusammenhang zwischen Wirkstoffkonzentrationen und Nebenwirkungen beschäftigt haben.

Die Untersuchungen an erwachsenen Patienten zum Zusammenhang zwischen der Wirkstoffkonzentration von Escitalopram und den Nebenwirkungen zeigten unterschiedliche Ergebnisse. Bei Reis et al. (2007) hatten Patienten, die über Nebenwirkungen klagten, signifikant niedrigere Serumkonzentrationen des Hauptmetaboliten Desmethylescitalopram als Patienten ohne Nebenwirkungen ($p= 0,03$). Für Escitalopram gab es zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Gründe für diese Ergebnisse wurden von Reis et al. (2007) nicht diskutiert. Hodgson et al. (2015), die Daten aus einer europäischen, pharmakokinetischen Genom-basierten, offenen, 12-wöchigen, teilrandomisierten, multizentrischen Studie (GENDEP)

an depressiven erwachsenen Patienten, die entweder Escitalopram oder Nortriptylin erhielten, auswerteten, fanden in ihrer Untersuchung, dass die Anzahl der Nebenwirkungen weder durch den CYP2C19-Genotyp ($p= 0,963$) noch durch die Serumkonzentrationen ($p= 0,085$) vorhergesagt werden konnte. Betrachteten Hodgson et al. (2015) die einzelnen spezifischen Nebenwirkungen war der CYP2C19-Genotyp ebenfalls kein signifikanter Prädiktor. Auch für die meisten der einzelnen spezifischen Nebenwirkungen bestand kein signifikanter Zusammenhang mit der Serumkonzentration von Escitalopram. Hodgson et al. (2015) konnten aber zeigen, dass zwischen der Serumkonzentration von Escitalopram, Desmethylescitalopram und der Summe aus beiden jeweils mit der Nebenwirkung trockener Mund ein signifikanter Zusammenhang bestand. Auch wurde zwischen der Nebenwirkung Diarrhoe und dem Quotienten Desmethylescitalopram/Escitalopram (auch dem Dosis-korrigierten Quotienten) und zwischen der Nebenwirkung Schwindel und Desmethylescitalopram (auch dem Dosis-korrigierten Metabolit) ein signifikanter Zusammenhang gefunden. Der CYP2C19-Genotyp spielte diesbezüglich aber keine Rolle. Hodgson et al. (2015) schlussfolgerten, dass z. B. der Transport durch die Blut-Hirn-Schranke über das P-Glycoprotein 1, pharmakodynamische Faktoren oder der Grad der Schwere der Depression einen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Nebenwirkungen haben könne. Auch äußerten Hodgson et al. (2015) als limitierenden Faktor das in der GENDEP-Studie verwendete flexible Dosierungsschema.

Im Hinblick auf andere kinder- und jugendpsychiatrische Studien konnte für verschiedene SSRI, wie in der vorliegenden Untersuchung für Escitalopram, auch kein Zusammenhang zwischen der Wirkstoffkonzentration und den Nebenwirkungen der jeweiligen SSRI gefunden werden (Sakolsky et al. (2011), Koelch et al. (2012), Blazquez et al. (2014), Tini et al. (2022)).

Im Gegensatz dazu konnte für andere SSRI in kinder- und jugendpsychiatrischen Untersuchungen von Sakolsky et al. (2011) für Venlafaxin ($n= 119$) für die Nebenwirkungen Schwindel, kardiovaskuläre und auf die Haut bezogene Nebenwirkungen einen Zusammenhang zwischen der Plasmakonzentration von Venlafaxin und den jeweiligen Nebenwirkungen gefunden werden. Taurines et al. (2013) konnten in ihrer Untersuchung an 90 Kindern und Jugendlichen zwar für die Gesamtgruppe der Patienten keinen Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration von Sertralin und dem Auftreten von Nebenwirkungen finden, für die Patienten mit der Diagnose Depression aber zeigte sich, dass depressive Patienten mit Nebenwirkungen einen signifikant höheren Serumspiegel hatten als depressive Patienten ohne

Nebenwirkungen ($p= 0,01$). Reinblatt et al. (2009) konnten in ihrer Untersuchung an 22 Kindern und Jugendlichen zwischen sechs und 17 Jahren für Fluvoxamin zeigen, dass die mittlere Plasmakonzentration von Fluvoxamin bei Patienten mit Nebenwirkungen signifikant höher war als die bei Patienten ohne Nebenwirkungen ($p= 0,04$).

Auch getrennt nach Geschlecht konnte in der vorliegenden Untersuchung sowohl für Jungen ($r= - 0,264$, $p= 0,383$) als auch für Mädchen ($r= - 0,060$, $p= 0,792$) kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration von Escitalopram und dem Auftreten von Nebenwirkungen gefunden werden. Den höchsten Serumspiegel Escitalopram (52 ng/ml) hatte eine 17-jährige Patientin (Pat. Nr. 40) mit einer als „leicht“ deklarierten Nebenwirkung (Spannung/innere Unruhe). Eine 17-jährige Patientin (Pat. Nr. 5) mit drei als „mittel“ deklarierten Nebenwirkungen (verringertes Speichelfluss, verstopfte Nase, trockener Mund), hatte einen Serumspiegel von 12 ng/ml.

Mögliche Erklärungen warum in naturalistischen Studien wie der vorliegenden Untersuchung kein Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration und den Nebenwirkungen gefunden werden konnte, könnten die nicht standardisierten Bedingungen bzgl. der Behandlungsdauer und des Zeitpunkts der Blutabnahme sein, sowie der Einfluss von ev. Komedikationen. Auch Faktoren den Metabolismus oder die Adhärenz betreffend oder andere Faktoren wie das Nichtbeachten der Phase der Erkrankung, das Nichtbeachten einer akuten systemischen Erkrankung oder das Nichtbeachten von Komorbiditäten der Patienten könnten Gründe sein, die die Effektivität und Verträglichkeit von SSRI laut Strawn et al. (2021) bei Kindern und Jugendlichen verändern.

In der vorliegenden Untersuchung wurden unter der Therapie von Escitalopram bei neun von 35 pädiatrischen Patienten (22,0 %) Nebenwirkungen dokumentiert.

In anderen kinder- und jugendpsychiatrischen Untersuchungen zu Escitalopram traten deutlich mehr Nebenwirkungen auf. Wagner et al. (2006) fanden in ihrer doppelblinden, placebokontrollierten acht-wöchigen prospektiven Studie an 261 depressiven Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen sechs und 17 Jahren bei 68,7 % der Patienten, die Escitalopram einnahmen, mindestens eine Nebenwirkung, am häufigsten Kopfschmerzen (22,9 %), Bauchschmerzen (10,7 %) und Übelkeit (7,6 %). In einer Vorgängerstudie von Wagner et al. (2004), die in ihrer offenen Studie mit flexiblem Dosisregime zwölf depressive Kinder und Jugendliche im Alter von sechs bis 17 Jahren, die Escitalopram einnahmen, untersuchten, waren Kopfschmerzen (25 %) und nasale Symptome (25 %) die häufigsten Nebenwirkungen. In der randomisierten,

doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen US-amerikanischen Studie an 311 depressiven Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen zwölf und 17 Jahren von Emslie et al. (2009) traten bei 78,1 % der Kinder und Jugendlichen, die Escitalopram einnahmen, Nebenwirkungen auf, v. a. Kopfschmerzen (25,2 %), Menstruationsbeschwerden (10,9 %) und Schlafstörungen (10,3 %). Bei den jeweiligen Studien ist zu beachten, wann im Verlauf die Nebenwirkungen erhoben wurden. Unerwünschte Nebenwirkungen bei SSRI treten v. a. zu Beginn der Behandlung passager auf. In der vorliegenden Untersuchung wurde die letzte chronologisch verfügbare Messung für die Auswertung herangezogen. Eine Einschätzung der Nebenwirkungen muss also immer vor dem Hintergrund des Designs erfolgen.

In Erwachsenenstudien zu Escitalopram konnten Reis et al. (2003) eine Nebenwirkungsrate von 42 % feststellen. Im Jahr 2007 fanden die gleichen Autoren eine deutlich niedrigere Nebenwirkungsrate von 27 %, die ungefähr der Nebenwirkungsrate der vorliegenden Untersuchung entspricht.

In der vorliegenden Untersuchung hatte eines von den vier Kindern Nebenwirkungen unter Escitalopram. Von den 31 Jugendlichen gab es acht mit berichteten Nebenwirkungen.

In anderen kinder- und jugendpsychiatrischen TDM-Studien traten bei Koelch et al. (2012) unter der Behandlung mit Fluoxetin bei keinem der Kinder, aber bei 19 % der Jugendlichen Nebenwirkungen auf. Dies steht im Kontrast zu einer Metaanalyse von Safer et al. (2006), in der unter SSRI-Therapie mehr Kinder an Nebenwirkungen litten als Jugendliche oder Erwachsene.

In der vorliegenden Untersuchung wurden an Nebenwirkungen am häufigsten Spannung und innere Unruhe (n= 4), gefolgt von Schläfrigkeit und Sedierung (n= 2) angegeben. In 12,4 % der Fälle wurden die Nebenwirkungen als „leicht“ (n= 5), in 9,8 % der Fälle als „mittel“ (n= 4) eingestuft. Als „schwer“ wurde keine der Nebenwirkungen eingestuft (63,4 % keine Nebenwirkungen; 14,6 % fehlende Angabe). In 56,1 % der Fälle (n= 23) wurden die Nebenwirkungen als „unwesentlich“ eingestuft, in 9,8 % der Fälle (n= 4) als „wesentlich“. (Nebenwirkungen „nicht beurteilbar“: 4,9 %, n= 2, fehlende Angabe: 24,4 %, n= 10). Patienten, die unter Nebenwirkungen litten (n= 9; Md= 20 mg/Tag) hatten eine signifikant höhere Tagesdosis Escitalopram (U= 54,500; p= 0,017; U-Test) als Patienten, die keine Nebenwirkungen hatten (n= 29; Md= 10 mg/Tag). Bezüglich der Serumkonzentration (U= 110,000; p= 0,792; U-Test) ergab sich aber kein signifikanter Unterschied (Patienten ohne Nebenwirkungen: n= 26; Md= 25,0 ng/ml versus Patienten

mit Nebenwirkungen: n= 9; Md= 26,0 ng/ml). Dieses Ergebnis ist überraschend und muss gedeutet werden. Es könnte sich um ein Artefakt handeln, ev. hervorgerufen durch die kleine Stichprobe der vorliegenden Untersuchung und die große Variabilität der Serumkonzentrationen unter einer bestimmten Dosierung. Auch der unterschiedliche Zeitpunkt der Blutentnahme im Behandlungsverlauf könnte eine Rolle spielen, da Nebenwirkungen von Escitalopram v. a. in den ersten Wochen auftreten und dann im Verlauf an Intensität und Häufigkeit abnehmen (Benkert et al, 2021).

Ähnlich überraschend ergab sich in der fünf-wöchigen naturalistischen offenen, multizentrischen Beobachtungsstudie (Deutschland) von Ostad Haji et al. (2011), die die 55 erwachsenen depressiven Patienten, die Citalopram einnahmen, je nach Serumspiegel in zwei Gruppen (low- vs. high-CIT-Gruppe) einteilten, dass in der Gruppe der Patienten mit niedrigen Citalopram-Serumspiegeln (< 50 ng/ml) mehr Nebenwirkungen auftraten als in der high-CIT-Gruppe. Ostad Haji et al. (2011) schlussfolgerten, dass das Risiko für Nebenwirkungen nicht nur von der Serumkonzentration abhängig zu sein scheint, sondern auch von der individuellen Disposition. Eine mögliche Erklärung könnte auch hier sein, dass zu Behandlungsbeginn mit SSRI wie Citalopram mehr Nebenwirkungen bestehen, die im Verlauf der Behandlung nachlassen. Laut Benkert et al. (2021) beginnen Nebenwirkungen meist in der zweiten bis vierten Woche und bilden sich im Verlauf der medikamentösen Therapie zurück. Da die Blutentnahmen für das TDM nicht standardisiert z. B. immer zum Ende der Aufdosierungsphase abgenommen wurden, könnten je nachdem, wann für die vorliegende Untersuchung die Blutentnahmen erfolgten, z. B. in der Aufdosierungsphase bei niedrigeren Serumspiegeln mehr Nebenwirkungen vorhanden sein, als wenn die Blutentnahmen erst später im Behandlungsverlauf erfolgt wären.

4.1.4 Vorschlag eines vorläufigen therapeutischen Referenzbereiches von Escitalopram für Kinder und Jugendliche

Zur Einschätzung eines vorläufigen, orientierenden altersspezifischen therapeutischen Referenzbereiches für Kinder und Jugendliche wurde zunächst gemäß den Empfehlungen der aktuellen Konsensus-Leitlinie für TDM in der Neuropsychopharmakologie (Hiemke et al, 2018) die Spannweite zwischen dem Mittelwert der Escitalopram-Serumkonzentrationen von Respondern plus/minus einer Standardabweichung herangezogen. In einem weiteren Schritt wurde gemäß der Empfehlung von Hiemke (2019) in Fällen, in denen keine Gaußsche Normalverteilung vorliegt, zur Berechnung eines vorläufigen therapeutischen Referenzbereiches zusätzlich die Interquartilsbereiche der Wirkstoffkonzentrationen (25. - 75. Perzentile) von Respondern herangezogen, da diese nahe an den empfohlenen therapeutischen Referenzbereichen liegen. Auch Hart et al. (2021) schlugen in ihrem Artikel zur Generierung therapeutischer Referenzbereiche für Neuropsychopharmaka vor, Studien heranzuziehen, die den therapeutischen Referenzbereich nach der Mittelwert-Methode der aktuellen Konsensus-Leitlinie (Hiemke et al., 2018) oder der Interquartil-Methode (Hiemke, 2019) berechneten.

In der vorliegenden Untersuchung ergab sich mit der Mittelwert-Methode anhand von 27 Respondern (65,9 % der Patienten) unabhängig von der Diagnose mit einer mittleren Escitalopram-Serumkonzentration von 36,0 ng/ml (SD= 28,5 ng/ml) ein vorläufiger orientierender therapeutischer Referenzbereich von rund 8 ng/ml bis 65 ng/ml. Obere Grenze und untere Grenze lagen jeweils niedriger als die des für erwachsene Patienten empfohlenen therapeutischen Referenzbereichs (15 bis 80 ng/ml).

Therapeutische Referenzbereiche sollten für jede Indikation eines Medikaments gesondert bestimmt und an Patientengruppen mit der entsprechenden Diagnose untersucht werden (siehe Egberts et al., 2022 & Hart et al., 2021), was in der vorliegenden Arbeit aufgrund der kleinen Fallzahlen nur bedingt möglich war. Betrachtete man dennoch nur die Responder mit der Diagnose Depression (n= 10), ergab sich anhand der mittleren Escitalopram-Serumkonzentration von 33,0 ng/ml (SD= 24,6 ng/ml) ein vorläufiger orientierender Referenzbereich von rund 8 bis 58 ng/ml. Die untere Grenze in der Depressions-spezifischen Berechnung lag mit gleichem Wert von 8 ng/ml wie auch die in der Diagnose-übergreifenden-Berechnung niedriger als die der für Erwachsene empfohlene untere Grenze (15 ng/ml), die obere Grenze lag in der Depressions-spezifischen Berechnung niedriger als in der Diagnose-übergreifenden-

Berechnung und auch niedriger als die der für Erwachsene empfohlenen oberen Grenze (80 ng/ml).

Mit der Methode in Anlehnung an Hiemke (2019), die Interquartilsbereiche der Wirkstoffkonzentrationen (25. - 75. Perzentile) von Respondern als orientierenden therapeutischen Referenzbereich zu gebrauchen, ergab sich anhand von Respondern unabhängig von der Diagnose (n= 27) für Escitalopram ein vorläufiger therapeutischer Referenzbereich von 18 bis 45 ng/ml. Betrachtete man nur die Responder mit der Diagnose Depression (n= 10) ergab sich ein Bereich von 16 bis 47 ng/ml. Die mit dieser Methode ermittelte untere Grenze eines therapeutischen Referenzbereiches für Kinder und Jugendliche lag sowohl Diagnose-übergreifend als auch Depressions-spezifisch in einem ähnlichen Bereich wie die für erwachsene Patienten empfohlene untere Grenze von Escitalopram (15 ng/ml). Die mit der Interquartilsmethode ermittelte obere Grenze lag sowohl Diagnose-übergreifend als auch Depressions-spezifisch niedriger als die aktuelle für erwachsene Patienten empfohlene obere Grenze für einen therapeutischen Referenzbereich (80 ng/ml).

Mit der Idee, beide Methoden, sowohl der AGNP-Gruppe (Hiemke et al., 2018) als auch von Hiemke (2019) zu berücksichtigen, wird als vorläufiger therapeutischer Referenzbereich für Escitalopram für Kinder und Jugendliche mit Depression eine untere Grenze zwischen 10 ng/ml bis 15 ng/ml und eine obere Grenze von 50 ng/ml vorgeschlagen.

Es liegen, soweit bekannt, bisher keine kinder- und jugendpsychiatrischen TDM-Studien zu Escitalopram vor, die einen vorläufigen therapeutischen Referenzbereich vorgeschlagen haben. Weiterführende Studien zur Bestimmung einer unteren und oberen Grenze eines therapeutischen Referenzbereiches müssen folgen. Hierfür sind Studien, die einen Zusammenhang zwischen der Wirkstoffkonzentration und dem therapeutischen Effekt zeigen, laut Hiemke (2019) notwendig. In der vorliegenden Untersuchung konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration von Escitalopram und dem therapeutischen Effekt nachgewiesen werden. Für die Bestimmung der unteren Grenze sind laut Hiemke et al. (2017) prospektive Studien, die randomisiert und doppelblind angelegt sind, sehr gut geeignet. Die Patienten sollten Dosierungen erhalten, die zu einem vorher definierten Bereich der Wirkstoffkonzentration führen. Aufgrund des hohen Aufwandes solcher Studien können auch Studien mit einer vorher festgelegten Dosierung für die Bestimmung der unteren Grenze herangezogen werden. ROC-Analysen wurden als hilfreich vorgeschlagen

(Hefner et al., 2018). Für die Berechnung der oberen Grenze sollten laut Hiemke et al. (2017) Studien vorliegen, die den Zusammenhang zwischen der Wirkstoffkonzentration und dem Auftreten von Nebenwirkungen zeigen. In der vorliegenden Untersuchung konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration von Escitalopram und dem Auftreten von Nebenwirkungen gefunden werden.

Eine Studie mit idealem Design sollte eine prospektive Studie mit einer repräsentativen Stichprobengröße und fixem Dosisregime von in Monotherapie für die gleiche Indikation behandelten Patienten sein.

Generell zu beachten ist, dass die definierten therapeutischen Referenzbereiche populationsbezogen und nicht individuenbezogen sind und die anzustrebenden Spiegel deswegen für einzelne Patienten abweichen können. Um die medikamentöse Therapie jedes einzelnen Patienten zu optimieren und die Arzneimittelsicherheit zu gewährleisten, sollte für jeden Patienten dessen individuell wirksame Wirkstoffkonzentration ermittelt werden, um so den größtmöglichen Effekt erzielen zu können (siehe Egberts et al., 2022).

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung sind als vorläufig anzusehen und müssen durch weitere Studien mit größeren Fallzahlen und prospektivem Design überprüft werden. Anhand weiterführender Untersuchungen und bei Anwendung in der Praxis wird sich zeigen, ob sich der aus der vorliegenden Untersuchung ermittelte vorläufige orientierende therapeutische Referenzbereich für Escitalopram für Kinder und Jugendliche mit Depression mit einer unteren Grenze zwischen 10 ng/ml bis 15 ng/ml und einer oberen Grenze von 50 ng/ml bestätigen wird oder angepasst werden muss.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung liefern einen ersten Beitrag zu dem von der in Kooperation zwischen der AGNP-Arbeitsgruppe Kinder- und jugendpsychiatrische Psychopharmakologie und dem Kompetenznetzwerk TDM KJP e.V. angestrebten Ziel, Konsensus-Leitlinien für Therapeutisches Drug Monitoring in der Kinder- und Jugendpsychiatrie zu therapeutischen Referenzbereichen von Psychopharmaka für Kinder und Jugendliche zu definieren mit dem übergeordneten Ziel die Sicherheit in der Pharmakotherapie bei Kindern und Jugendlichen zu erhöhen.

4.2 Mirtazapin

4.2.1 Zusammenhang zwischen Tagesdosis und Serumkonzentration

Entsprechend der Annahme der ersten Hypothese der vorliegenden Arbeit ergab sich eine auf dem 1 %-Niveau signifikante positive Korrelation zwischen der Tagesdosis und der Serumkonzentration von Mirtazapin ($r_s = 0,655$; $p = 0.001$). Unseres Wissens nach ist die vorliegende Arbeit die erste Studie zum Therapeutischen Drug Monitoring bei Kindern und Jugendlichen unter Psychopharmakotherapie mit Mirtazapin, die sich mit dem Zusammenhang zwischen Tagesdosis und Serumkonzentration von Mirtazapin beschäftigt.

Dubitsky et al. (2004) berichteten über die Durchführung von Mirtazapin-Plasmaspiegelmessungen im Rahmen einer achtwöchigen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten US-amerikanischen Studie der Pharmafirma Organon zu Mirtazapin in der Behandlung von depressiven Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen sieben und 17 Jahren. Allerdings wurde die Studie nur in Teilen veröffentlicht und Informationen zur Höhe der Wirkstoffkonzentrationen wurden nicht publiziert bzw. waren auch auf Nachfrage bis zum Abgabezeitpunkt dieser Arbeit nicht erhältlich.

Für andere Antidepressiva (SSRI) konnte in der Kinder- und Jugendpsychiatrie in der Regel ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Tagesdosis und der Wirkstoffkonzentration gefunden werden, z. B. für Sertralin (Tini et al., 2022; Taurines et al., 2013), für Citalopram (Reis et al., 2002; Sakolsky et al., 20011) oder für Fluoxetin (Koelch et al., 2012, Blazquez et al., 2014).

In der Erwachsenenpsychiatrie liegen einige wenige Studien zum TDM von Mirtazapin vor. Wie die vorliegende Arbeit konnten diese alle einen Zusammenhang zwischen der Tagesdosis und der Serumkonzentration von Mirtazapin zeigen und werden im Folgenden näher beschrieben. Meineke et al. (2004) zeigten anhand von 234 Mirtazapin-Proben von 184 Patienten, die über drei Jahre in der Universitätsklinik in Göttingen gesammelt wurden, dass je höher die Tagesdosis von Mirtazapin, umso höher auch die Mirtazapin-Serumkonzentration war. Dies galt auch für den Hauptmetabolit N-Desmethyl-Mirtazapin. Auch Grasmäder et al. (2005) stellten in ihrer naturalistischen TDM-Studie an 65 erwachsenen Patienten mit einer F3-Diagnose, die in der Universitätsklinik Bonn stationär behandelt wurden, eine auf dem 1 %-Niveau signifikante positive Korrelation zwischen der Tagesdosis und der Plasmakonzentration von Mirtazapin fest ($r_s = 0,365$; $p < 0,001$). In einer Studie ($n = 1427$) von Reis et al. (2009),

die retrospektiv TDM-Routinedaten von 15 verschiedenen Antidepressiva einer Klinik in Norwegen aus den Jahren 1999 bis 2006 analysierten, ergab sich für Beziehung zwischen der Tagesdosis und der Serumkonzentration von Mirtazapin ein Determinationskoeffizient von $r^2= 0,17$, der auf dem 1 %-Niveau signifikant war ($r^2= 0,17$; $p < 0,0001$). Eine signifikant positive Korrelation zwischen der Dosis und der Serumkonzentration von Mirtazapin ($r_s= 0,49$; $p= < 0,0001$) wurde auch von Myung et al. (2014) in deren retrospektiver, naturalistischer TDM-Studie an 188 koreanischen Erwachsenen mit unterschiedlichen Diagnosen nachgewiesen. Ebenso konnten Hayashi et al. (2015) in ihrer an zwei japanischen Universitätskliniken durchgeführten Studie an 77 stationär oder ambulant behandelten Patienten mit unterschiedlichen Diagnosen im Alter zwischen 17 und 88 Jahren eine signifikante positive Korrelation zwischen der gewichtsadaptierten Tagesdosis und der Plasmakonzentration der Enantiomere S (+)-Mirtazapin ($r= 0,439$; $p= 0,0002$), R (-)-Mirtazapin ($r= 0,639$; $p < 0,001$), S(+)-Desmethyl-Mirtazapin ($r= 0,301$; $p= 0,013$) und R(-)-Desmethyl-Mirtazapin ($r= 0,497$; $p < 0,0001$) zeigen.

Tagesdosis und Therapieeffekt

Die Kinder und Jugendlichen der vorliegenden Untersuchung ($n= 22$) wurden mit einer Dosis von 15 bis 45 mg Mirtazapin pro Tag behandelt. Die mittlere Tagesdosis betrug 28,6 mg (SD= 9,2 mg; $n= 22$). Die zugelassene Höchstdosis für die Behandlung einer depressiven Episode im Erwachsenenbereich liegt bei 45 mg/Tag, die empfohlene Erhaltungsdosis für die Behandlung einer Depression im Erwachsenenalter liegt bei 30 bis 45 mg/Tag. 77,3 % der Patienten der vorliegenden Untersuchung lagen in dem für Erwachsene empfohlenen Dosierungsbereich, 22,7 % unterhalb des für Erwachsene empfohlenen Bereiches. Unter diesen Dosierungen lag die Response-Rate in der vorliegenden Arbeit ($N= 23$) mit der verwendeten Definition von Response (CGI-I „sehr viel besser“ „besser“ und „nur wenig besser“) bei 52,2 % ($n= 12$). Legt man eine engere Definition von Response zu Grunde (CGI-I „sehr viel besser“ und „besser“) respondierten in der vorliegenden Untersuchung nur 21,7 % der Patienten ($n= 5$).

Keine Response unter herkömmlichen Dosierungen von Mirtazapin zeigten Kinder und Jugendliche mit Depression in der nur teilweise veröffentlichten multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten acht-wöchigen Studie (Studienarm 1 und 2) der Firma Organon (Dubitsky et al., 2004). Zu Beginn erhielten die depressiven Kinder und Jugendlichen abends 15 mg Mirtazapin mit der Option, die Dosis während

der ersten 28 Tage schrittweise um 15 mg jede Woche bis auf 45 mg erhöhen zu können (flexibles Dosis-Schema), was ungefähr den Dosierungen der vorliegenden Untersuchung (zwischen 15 mg/Tag bis 45 mg/Tag) entspricht. In den darauffolgenden vier Wochen wurden keine weiteren Anpassungen vorgenommen (festes Dosis-Schema). Eine Angabe zu mittleren Tagesdosen von Mirtazapin fehlte. Der primäre Therapieeffekt wurde zum Ende jeder der acht Behandlungswochen mit Hilfe des CDRS- R gemessen; zusätzlich wurden bei jeder der Visiten für die Bewertung des Therapieeffektes noch der HAM-D und CGI-I durchgeführt. In beiden Studienarmen konnten weder hinsichtlich des primären Therapieeffektes noch aller sekundären Bewertungen signifikante Unterschiede zwischen der Mirtazapin- und der Placebo-Gruppe gefunden werden. Eine besseres Therapieansprechen ergab sich in einer offenen, achtwöchigen, prospektiven, US-amerikanischen Pilotstudie an 18 Kindern und Jugendlichen mit sozialer Phobie im Alter von acht bis 17 Jahren von Mrakotsky et al. (2008). Die Patienten erhielten in der ersten Woche zwischen 15 mg und 30 mg/Tag, im Durchschnitt 23,8 mg/Tag (SD= 7,6 mg/Tag). In der letzten Studienwoche (Woche acht) erhielten die Patienten im Durchschnitt 28,8 mg/Tag (SD= 12,4 mg/Tag), die der mittleren Mirtazapin-Dosis der vorliegenden Untersuchung entspricht. Unter der Mirtazapin-Dosierung kam es von der Baseline-Messung zu Beginn im Vergleich zum Endpunkt der Studie in Woche acht zu einer signifikanten Reduktion der Symptome der sozialen Phobie ($p= 0,006$) und der Angstsymptome ($p= 0,001$). 55,6 % der Patienten respondierten hinsichtlich Symptomen einer sozialen Phobie auf die Behandlung mit Mirtazapin (CGI-I „sehr viel besser“ oder „besser“). 17 % der Patienten remittierten vollständig. Noch bessere therapeutische Effekte von Mirtazapin bei Kindern und Jugendlichen erzielten Haapasalo-Pesu et al. (2004) in ihrer multizentrischen, finnischen, open-label Pilotstudie an 23 depressiven Jugendlichen im Alter von 12 bis 18 Jahren. Die mittlere Tagesdosis betrug 32,9 mg Mirtazapin und lag damit etwas höher als in der vorliegenden Untersuchung (28,6 mg/Tag). Zu Beginn erhielten die Jugendlichen jeweils 30 mg Mirtazapin pro Tag. Die Dosis konnte bei jeder Visite in 15 mg Schritten angepasst werden. 15 Patienten erhielten 30 mg/Tag, acht Patienten 45 mg/Tag. Am Tag acht zeigte sich bereits hinsichtlich depressiver Symptome und hinsichtlich Angstsymptomen eine signifikante Verbesserung. Auch von der Baseline-Messung zu Beginn der Studie bis zum Endpunkt an Tag 85 war die Reduktion aller Symptome signifikant. 73,9 % der Patienten respondierten auf die Behandlung mit Mirtazapin (CGI-I „sehr viel besser“ oder „besser“).

Wenn die strengere Definition von Response (CGI-I „sehr viel besser“ und „besser“) für

die vorliegende Untersuchung herangezogen wurde, fällt auf, dass die Response-Rate mit 21,7 % deutlich unter den Response-Raten von Mrakotsky et al. (2008: 55,6 %) und Haapasalo-Pesu et al. (2004: 74 %) lag. In allen drei Studien wurden Dosierungen zwischen 15 und 45 mg Mirtazapin verwendet, wobei die durchschnittliche Dosierung in der vorliegenden Untersuchung mit 28,6 mg/Tag ähnlich der von Mrakotsky et al. (2008: 28,8 mg/Tag) war, aber niedriger als die mittlere Dosierung bei Haapasalo-Pesu et al. (2004: 32,9 mg/Tag), welche die beste Response-Rate erzielten, was zum Teil für eine Unterdosierung der Patienten in der vorliegenden Untersuchung sprechen könnte. Die deutlich niedrigere Response-Rate der vorliegenden Untersuchung im Vergleich zu Mrakotsky et al. (2008) bei vergleichbarer mittlerer Dosierung könnte für eine ev. Teil- oder Non-Compliance der Patienten der vorliegenden Untersuchung sprechen.

Im Bereich der Erwachsenenpsychiatrie lag bei Grasmäder et al. (2005) die verordnete Tagesdosis zwischen 15 und 60mg Mirtazapin und damit höher als in der vorliegenden Untersuchung an Kindern und Jugendlichen. Die mittlere Tagesdosis betrug 37,3 mg/Tag (SD= 8,6 mg/Tag). Response definierten Grasmäder et al. (2005) anhand des HAMD-Scores mit einer Reduktion von 40 % oder mehr zwischen der Baseline-Bestimmung und dem Endpunkt (laut Studienprotokoll max. 10 Wochen; Dauer der Mirtazapin-Behandlung variierte zwischen 17 bis 79 Tagen). Die Response-Rate bei Grasmäder et al. (2005) lag bei 41 %, welche laut Autoren niedriger als in anderen klinischen Studien war. Als Begründung wurden die strenge Definition von Response und fehlende Studien-Restriktionen hinsichtlich Schwere der Erkrankung, Anzahl früherer depressiver Episoden oder Komorbiditäten angeführt. Zwei weitere Studien aus der Erwachsenenpsychiatrie zeigten gute klinische Effekte von Mirtazapin bei teilweise höheren Tagesdosen und mittleren Dosierungen. In einer multizentrischen (eine Klinik in Frankreich, 6 Schweizer Kliniken), offenen, 8-wöchigen, nicht placebokontrollierten, von der Pharmafirma Organon teil gesponserten Studie von Sirot et al. (2012), in der depressive Patienten im Alter von 19 bis 79 Jahren (n= 45) stationär oder ambulant mit Mirtazapin behandelt wurden (Spannweite der verordneten Dosen nicht genannt), betrug die mittlere Dosis zum Endpunkt der Studie 38 mg/Tag. Response wurde von Sirot et al. (2012) definiert als Reduktion im HAMD von ≥ 50 % zwischen der Baseline-Bestimmung und irgendeinem Zeitpunkt während der Studie. Es ergab sich ein signifikanter Unterschied im HAMD zwischen der Baseline- Bestimmung und am Ende der Studie ($p < 0,0001$). Berichtet wurde von einer Response-Rate von 81 %. In der retrospektiven, naturalistischen TDM-Studie von Myung et al. (2014) nahmen die 188 ambulant behandelten koreanischen Patienten mit unterschiedlichen Diagnosen Mirtazapin-

Dosen zwischen 7,5 mg/Tag und 60 mg/Tag ein. Der Median der Mirtazapin-Dosis lag bei 30 mg/Tag. Die Response-Rate, definiert als Reduktion im HAMD ≥ 50 % von der Baseline bis zur letzten Messung am Studienende nach sechs Wochen, betrug 69,8 %.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Erwachsenen-Studien zu Mirtazapin aufgrund der andersgestalteten Definition von Response mittels Reduktion im HAMD nur eingeschränkt mit der vorliegenden Untersuchung vergleichbar sind. Auch unterschieden sich die Erwachsenen-Studien hinsichtlich der Definition von Response (≥ 40 % oder ≥ 50 % Reduktion im HAMD). Wenn Spannweiten der verwendeten Mirtazapin-Dosen in den Studien genannt wurden, lagen diese mit Maximaldosen bis 60 mg/Tag höher als in der vorliegenden Untersuchung bei Kindern und Jugendlichen (max. Tagesdosis: 45 mg/Tag).

Für den Bereich der Kinder- und Jugendpsychiatrie besteht die Notwendigkeit, Studien durchzuführen, die Wirkstoffkonzentrationen von Mirtazapin bestimmen und die dabei den Therapieeffekt hinsichtlich des Rückgangs der Depression mit spezifischen Instrumenten messen.

Serumkonzentrationen von Mirtazapin

Die in der vorliegenden Untersuchung ermittelten Serumkonzentrationen von Mirtazapin schwankten auf allen Dosis-Stufen deutlich. 42,9 % der Varianz der Serumkonzentration ($R^2 = 0,429$) wurde durch die Tagesdosis aufgeklärt. Die große interindividuelle Variabilität der Serumkonzentrationen bezogen auf die einzelnen Dosis-Stufen von Mirtazapin deckt sich mit anderen kinder- und jugendpsychiatrischen TDM-Studien zu anderen Antidepressiva, z. B. für Sertralin (Tini et al., 2022; Taurines et al., 2013), für Citalopram (Reis et al., 2002) oder für Fluoxetin (Koelch et al., 2012).

Auch in TDM-Studien bei erwachsenen Patienten wurde eine hohe interindividuelle Wirkstoffkonzentration von Mirtazapin gefunden. Bei Reis et al. (2009) differierten die angegebenen 10 %- und 90 %-Perzentile auf den jeweiligen Dosis-Stufen (15 mg, 30 mg, 45 mg, 60 mg, 90 mg) deutlich (n= 1427). Auch Grasmäder et al. (2005) konnten in ihrer naturalistischen Studie (n= 65) auf den Dosis-Stufen (15 mg, 30 mg, 45 mg, 60 mg) eine große interindividuelle Variabilität der Plasmakonzentrationen finden. Reis et al. (2005) konnten ebenso in ihrer prospektiven, multi-zentrischen, naturalistischen Studie (n= 158) eine große Variabilität der Serumkonzentrationen von Mirtazapin, N-Desmethylmirtazapin und des Quotienten N-Desmethylmirtazapin/Mirtazapin auf allen

Dosis-Stufen (15 mg, 30 mg, 45 mg, 60 mg) finden. Auch Meineke et al. (2004) konnten auf allen Dosis-Stufen (15 mg, 30 mg, 45 mg, 60 mg) eine große interindividuelle Variabilität der Serumkonzentrationen von Mirtazapin finden, ebenso wie Shames et al. (2004), die in ihrer TDM-Studie an 100 depressiven Patienten im Alter zwischen 18 und 93 Jahren zeigten, dass eine große interindividuelle Variabilität der Serumkonzentrationen von Mirtazapin und N-Desmethyilmirtazapin auf allen Dosis-Stufen bestand.

Insgesamt schwankten die in der vorliegenden Untersuchung ermittelten Serumkonzentrationen von Mirtazapin zwischen 13 und 130 ng/ml. Die mittlere Konzentration betrug 40,8 ng/ml (SD= 28,1 ng/ml).

Im Gegensatz dazu war in Erwachsenen-Studien zu Mirtazapin, z. B. bei Shams et al. (2004), der u. a. Daten aus Ägypten von 100 depressiven erwachsenen Patienten untersuchte, die mittlere Serumkonzentration von Mirtazapin mit 23,5 ng/ml ($x_{\min}= 5$ ng/ml; $x_{\max}= 63$ ng/ml) deutlich niedriger als in der vorliegenden Untersuchung. Der mittlere C/D-Quotient lag bei 0,7 ng/ml/mg ($x_{\min}= 0,06$ ng/ml/mg; $x_{\max}= 5,2$ ng/ml/mg). In der Studie von Shames et al. (2004) wurden Dosen zwischen 7,5 mg und 60 mg verordnet (MW= 35,3 mg/Tag; SD= 13,8 mg/Tag). Der Mittelwert von N-Desmethyl-Mirtazapin lag bei 14,7 ng/ml ($x_{\min}= 2,5$ ng/ml; $x_{\max}= 76$ ng/ml), der mittlere C/D-Quotient bei 0,4 ng/ml/mg ($x_{\min}= 0,04$ ng/ml/mg; $x_{\max}= 2,1$ ng/ml/mg). Bei Grasmäder et al. (2005) lagen die Mirtazapin-Plasmakonzentrationen bei höherer mittlerer Dosierung (37,3 mg/Tag) von Erwachsenen zwischen null und 98 ng/ml mit einer mittleren Plasmakonzentration von 37,3 ng/ml (SD= 16,3 ng/ml), was leicht unter der mittleren Serumkonzentration der vorliegenden Untersuchung (40,8 ng/ml) liegt. In der Studie (n= 337) von Myung et al. (2014) lag der Median der Serumkonzentration von Mirtazapin mit 43,6 ng/ml über dem Median der Serumkonzentration der vorliegenden Untersuchung (Md= 34 ng/ml), bei Tagesdosen zwischen 7,5 mg/Tag und 60 mg/Tag und gleichem Median der Tagesdosis von 30 mg/Tag. In der Studie von Reis et al. (2005) betrug die maximale Serumkonzentration für Mirtazapin 1161 nmol/l (= 307 ng/ml), was einem deutlich höheren Maximalwert als in der vorliegenden Untersuchung entspricht. Die maximale Serumkonzentration für den aktiven Hauptmetabolit N-Desmethyl-Mirtazapin betrug 664 nmol/l (= 176 ng/ml). Zusätzlich berechneten Reis et al. (2005) die Variationskoeffizienten, ein relatives Streuungsmaß für die vergleichende Beurteilung von verschiedenen Merkmalen, welcher für Mirtazapin 40 %, für N-Desmethyl-Mirtazapin 32 % und für den Quotienten 36 % ergab. Dies bedeutet, dass die Serumkonzentrationen von Mirtazapin stärker streuten als die des Quotienten und die des aktiven Metaboliten.

Reis et al. (2009) berechneten für die 1427 Patienten ihrer Studie den Median der Serumkonzentration mit 122 nmol/l (= 30 ng/ml). Das 10 %-Perzentil lag bei 43 nmol/l (= 11 ng/ml), das 90 %-Perzentil bei 289 nmol/l (= 75 ng/ml). In der Studie von Reis et al. (2009) wurden den Patienten Dosen zwischen 7,5 mg/Tag und 90 mg/Tag verordnet, der Median der Tagesdosis lag bei 30 mg/Tag.

Insgesamt lagen in drei der vier aufgeführten Erwachsenen-Studien (Shams et al, 2004; Grasmäder et al., 2005 & Reis et al., 2009) die mittleren Mirtazapin-Konzentrationen bzw. der Median - bei Dosierungen bis 60 oder 90 mg/Tag und höheren mittleren Dosierungen als in der aktuellen Studie (Median der Dosierungen jedoch gleich hoch wie in der aktuellen Studie) - jeweils niedrigere mittlere bzw. Median-Mirtazapin-Konzentrationen vor im Vergleich mit der vorliegenden Untersuchung (Dosierungen bis 45 mg/Tag). In einer aufgeführten Erwachsenen-Studie (Myung et al., 2014) lag der Median der Mirtazapin-Konzentration (Dosierungen bis 60 mg/Tag, Median der Dosis gleich hoch wie in der aktuellen Studie) über dem Median der Mirtazapin-Konzentration der vorliegenden Untersuchung (Dosierungen bis 45 mg/Tag).

Ein direkter Vergleich unserer Daten mit einer weiteren Erwachsenen-Studie von Reis et al. (2009), die Serumkonzentrationen von Mirtazapin in verschiedenen Dosierungsstufen untersuchten, gibt Hinweise auf mögliche Alterseffekte. In der vorliegenden Arbeit fand sich durchgehend ein jeweils niedrigerer Median der Mirtazapin-Serumkonzentrationen bezogen auf die jeweilige Dosis-Stufe (15 mg: akt. Studie: 19,0 ng/ml, Reis et al.: 51 ng/ml. 30 mg: akt. Studie: 37,5 ng/ml, Reis et al.: 101 ng/ml. 45 mg: akt. Studie: 71,0 ng/ml, Reis et al.: 150 ng/ml). Gründe dafür, dass Kinder und Jugendliche möglicherweise geringere Spiegel bei vergleichbaren medianen Dosierungen aufbauen, könnten nach Gerlach et al. (2016) sein, dass das Plasmaprotein- und das Fettgewebe-Bindungsvermögen von lipophilen Medikamenten (wie den meisten Antidepressiva) bei Erwachsenen höher als bei Kindern ist, was zu einer längeren „Reservoir“- oder „Depot-Wirkung“ bei Erwachsenen führen könnte. Auch berichteten Gerlach et al. (2016) von einer erhöhten Biotransformationsrate bei Kindern, da diese verglichen mit erwachsenen Personen im Vergleich zum Körpergewicht eine größere Leber aufweisen würden, was zu den niedrigeren Mirtazapin-Serumkonzentrationen der Kinder und Jugendlichen in der vorliegenden Untersuchung im Vergleich zu der Erwachsenenstudie von Reis et al. (2009) passen würde. Auch nimmt nach Hiemke et al. (2018) die Enzymaktivität des Cytochrom-P450-Systems mit zunehmendem Alter ab, was theoretisch die höheren Mirtazapin-Konzentrationen bei Erwachsenen bei Reis et al. (2009) erklären könnte. Bei Reis et al. (2009) wurden

Patienten im Alter zwischen 16 und 96 Jahren untersucht, 303 der 1427 Patienten waren über 65 Jahre alt.

Zusammenfassend sind die Ergebnisse zu möglichen Alterseffekten auf die Serumkonzentration von Mirtazapin bisher sehr widersprüchlich. Weiterführende Untersuchungen mit festem Dosis-Regime müssen zeigen, ob Kinder und Jugendliche vergleichbare oder eventuell niedrigere Spiegel bei gleicher Dosierung aufbauen, d. h. evtl. unterdosiert sind, was die geringen Response-Raten erklären könnte.

Serumkonzentration in Bezug auf den therapeutischen Referenzbereich für Erwachsene

Die in der vorliegenden Untersuchung ermittelte mittlere Serumkonzentration von Mirtazapin lag mit 40,8 ng/ml in dem für Erwachsene empfohlenen therapeutischen Bereich von 30 bis 80 ng/ml. 47,8 % der Kinder und Jugendlichen (n= 11) lagen mit ihren Werten im für Erwachsene empfohlenen Bereich von 30-80 ng/ml, 43,5 % darunter (n= 10), 8,7 % darüber (n= 2). Der Median des Therapieeffekts für die Gruppe der Kinder und Jugendlichen, die unterhalb des für Erwachsene empfohlenen Referenzbereiches lagen (n= 9), war 2 („viel besser“). 70 % (n= 7) dieser Kinder und Jugendlichen unterhalb des für Erwachsene empfohlenen therapeutischen Referenzbereiches galten als „Responder“ („Nonresponder“: n=1; „nicht beurteilbar“: n= 1; fehlend: n= 1). Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass für einen Teil der Kinder und Jugendlichen ein niedrigerer therapeutischer Referenzbereich im Vergleich zum Erwachsenenbereich anzusetzen wäre (siehe Kapitel 3.2.17).

Im Gegensatz zu der vorliegenden Untersuchung lagen in anderen Kinder- und Jugendpsychiatrischen TDM-Studien zu verschiedenen Antidepressiva prozentual mehr der Serumkonzentrationen in dem für Erwachsene empfohlenen Referenzbereich. Für Escitalopram in der vorliegenden Untersuchung lagen 63,4 % der Serumkonzentrationen der Kinder und Jugendlichen in dem für Erwachsene empfohlenen therapeutischen Referenzbereich. Für Fluoxetin lagen bei Koelch et al. (2012) 66 % der gemessenen Serumkonzentrationen im für Erwachsene empfohlenen Referenzbereich. Für Sertralin lagen bei Taurines et al. (2013) 86,7 % der Serumkonzentrationen der Kinder und Jugendlichen in dem für Erwachsene empfohlenen therapeutischen Referenzbereich.

Eine 17-jährige Jugendliche, die in der vorliegenden Untersuchung 30 mg Mirtazapin erhielt, zeigte eine extrem hohe Serumkonzentration von 130 ng/ml. Aufgrund von mittelschweren Nebenwirkungen wie Sedierung wurde ein TDM durchgeführt. Der BMI

der Patientin betrug 39,1 kg/m². Sie erhielt zusätzlich fünf Komedikationen, drei psychiatrische (Venlafaxin, Quetiapin und Lorazepam) und zwei somatische Medikamente. Die Schwere der Erkrankung wurde mit „extrem schwer“ angegeben. Aufgrund des deutlich erhöhten BMI und des damit erhöhten Körperfettanteils könnte der erhöhte Serumspiegel durch eine längere Speicherung des Medikaments im Fettgewebe und konsekutiv durch dessen längere Wirkdauer erklärt sein. Weder Venlafaxin noch Quetiapin oder Lorazepam waren Inhibitoren oder Induktoren für CYP1A2, CYP2D6 oder CYP3A4, mit deren Hilfe Mirtazapin metabolisiert wird. Bei der Patientin könnte es sich aber auch um einen sog. „poor metabolizer“ handeln. Die Häufigkeit solcher langsamer Metabolisierer liegt für CYP2D6 bei 7 % (siehe <http://www.psychopharmakaguide.de/info4interaktionen.htm>). Wie aus dem vorliegenden Fall ersichtlich, bietet TDM die Möglichkeit, phenotypisch oder genotypisch abweichende Patienten zu identifizieren oder eine ev. Non-Compliance aufzudecken. Lind et al. (2009), welche die Serumkonzentrationen von Mirtazapin, dessen Hauptmetaboliten N-Desmethyl-Mirtazapin und 8-Hydroxy-Mirtazapin und deren Enantiomere in Bezug auf den CYP2D6-Genotyp, das Alter und das Rauchverhalten an 95 depressiven Patienten, die alle 30 mg Mirtazapin erhielten, untersuchten, fanden für „Poor Metabolizer“ und „heterozygote Extensive Metabolizer“ signifikant höhere Serumkonzentrationen von S (+)-Mirtazapin und dem Mirtazapin-Quotient S (+)/ R (-) im Vergleich zu „homozygoten Extensive Metabolizern“. Die Gruppe der „Ultrarapid Metabolizer“ zeigte die niedrigsten, aber nicht signifikant unterschiedlichen Serumspiegel von S (+)-Mirtazapin. Für R (-)-Mirtazapin oder die Summe aus beiden Enantiomeren (S (+)-Mirtazapin plus R (-)-Mirtazapin) zeigten sich zwischen den unterschiedlichen Genotypen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Einfluss des Geschlechts

In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich ein auf dem 5 %-Niveau signifikanter geschlechtsabhängiger Unterschied bezüglich der mittleren Serumkonzentrationen (U= 31,000; p= 0,036; U-Test). Mädchen hatten eine signifikant höhere Serumkonzentration von Mirtazapin (Md= 39 ng/ml) als Jungen (Md= 25 ng/ml). Dieser auf dem 5 %-Niveau signifikante geschlechtsabhängige Unterschied ergab sich auch bezüglich der mittleren Dosis-korrigierten Serumkonzentrationen (U= 23,5; p= 0,017; U-Test). Mädchen hatten eine signifikant höhere Dosis-korrigierte Serumkonzentration (Md= 14,2 ng/ml) als Jungen (Md= 7,6 ng/ml). Eine mögliche theoretische Ursache für höhere

Wirkstoffkonzentrationen bei weiblichen Patienten könnte die Einnahme oraler Kontrazeptiva sein. Nach Petri et al. (2020) bewirkt Ethinylestradiol eine mittelstarke Inhibition von CYP1A2, CYP2B6 und CYP2C19. Mirtazapin wird u.a. über CYP1A2 metabolisiert. In der vorliegenden Untersuchung nahm jedoch nur eine 16-jährige Patientin eine orale Kontrazeption (Belara) ein, so dass für den Geschlechtsunterschied in der vorliegenden Stichprobe noch weitere mögliche Ursachen in Frage kommen dürften. Interessant wären ausführlichere Informationen zum Zyklusverlauf bei Mädchen. Z. B. beschrieben Singer et al. (2023), dass Frauen vor ihrer Regelblutung weniger Magensäure bilden und sich so die Aufnahme von Medikamenten abhängig von deren pH-Wert verändert. Auch besteht ein geschlechtsabhängiger Unterschied in der Metabolisierung von Medikamenten. Die Expression von CYP1A2 z. B. ist bei Frauen weniger ausgeprägt, worüber Mirtazapin u. a. verstoffwechselt wird. Mirtazapin wird aber auch über CYP3A4 metabolisiert, welches laut Singer et al. (2023) speziell bei jüngeren Frauen aktiver sei. Die Ausscheidung von Medikamenten erfolgt laut Singer et al. (2023) bei weiblichen Personen langsamer als bei männlichen Personen. Auch dies könnte eine pharmakokinetische Ursache für höhere Wirkstoffkonzentrationen bei Frauen sein. Daneben könnten pharmakogenetische Besonderheiten wie ein gehäufter Poor-Metabolizer-Status bei Frauen ein Grund für höhere Wirkstoffkonzentrationen sein.

Signifikant höhere Wirkstoffkonzentrationen für Mädchen konnten auch in kinder- und jugendpsychiatrische Studien zu anderen Antidepressiva beobachtet werden. Für Citalopram konnten Reis et al. (2002) zeigen, dass Mädchen ($1,91 \text{ ng/ml} \times \text{mg}^{-1}$) eine signifikant höhere Dosis-korrigierte Serumkonzentration aufwiesen als Jungen ($1,16 \text{ ng/ml} \times \text{mg}^{-1}$). Für Venlafaxin konnten Fekete et al. (20219) für Erwachsene und ältere Patienten (≥ 60 Jahre) jeweils eine signifikant höhere Serumkonzentration bei Frauen im Vergleich zu Männern feststellen. Für die Gruppe der Kinder und Jugendlichen ergab sich hinsichtlich des Geschlechts aber kein signifikanter Unterschied der mittleren Serumkonzentration von Venlafaxin.

Der Befund höherer Mirtazapin-Konzentrationen bei Mädchen als bei Jungen deckt sich mit anderen Studien zu Mirtazapin aus der Erwachsenenpsychiatrie. Meineke et al. (2004) fanden, dass die mittlere Serumkonzentration von Mirtazapin auf den Dosis-Stufen 15 mg, 30 mg, 45 mg, nicht aber auf der Dosis-Stufe 60 mg bei den weiblichen Probanden höher war als bei den männlichen Probanden. Reis et al. (2005) fanden für die LOCF_{PP}-Gruppe (Last Observation Carried Forward in the per protocol population = zuletzt erhobener Wert im Steady State pro Patient) auf dem 1 %-Niveau signifikant höhere Dosis-korrigierte Serumkonzentrationen (C/D) für den Hauptmetabolit N-

Desmethyl-Mirtazapin bei Frauen als bei Männern. Für Mirtazapin und den Quotienten aus Hauptmetabolit/Mirtazapin zeigten die Dosis-korrigierten Serumkonzentrationen für Frauen höhere, aber nicht signifikante unterschiedliche Werte als für Männer. Für die TDM-Analyse-Gruppe (= alle Patientenbögen im Steady State; einzelne Patienten mehrfach; n= 363) zeigte sich, dass weiblichen Probanden signifikant höhere Serumspiegel erzielten für die Dosis-korrigierten Serumkonzentrationen von Mirtazapin, für den Hauptmetabolit N-Desmethyl-Mirtazapin und den Quotient Metabolit/Muttersubstanz als die männlichen Probanden. Als Begründung für die höheren Serumkonzentrationen bei den weiblichen Probanden nannten Reis et al. (2005) die Körperfettverteilung und ein damit verändertes Verteilungsvolumen. Meibohm et al. (2002) äußerten, dass es aber auch einen geschlechtsspezifischen Unterschied in der Expression des hepatischen CYP-Systems zwischen Frauen und Männern geben könne. Liston et al. (2001) schlussfolgerten, dass sich der Phase-2-Metabolismus, welcher für die Biotransformation von Mirtazapin wichtig sei, geschlechtsspezifisch unterscheiden könne. In der Studie von Reis et al. (2009) ergab sich für die am häufigsten verordnete Mirtazapin-Dosis von 30 mg/Tag, dass die weiblichen Patienten mit 107 nmol/l (= 28 ng/ml) einen auf dem 1 %-Niveau signifikant höheren Median der Serumspiegel als die männlichen Patienten mit 92 nmol/l (= 24 ng/ml) hatten. Lind et al. (2009) konnten eine nicht signifikante Tendenz zu höheren Serumspiegeln von Mirtazapin, N-Desmethyl-Mirtazapin und 8-Hydroxy-Mirtazapin bei Frauen im Vergleich zu Männern finden. Shams et al. (2004) konnten abweichend zu der vorliegenden Untersuchung für die Serumkonzentrationen von Mirtazapin und dessen aktiven Metabolit N-Desmethyl-Mirtazapin keine signifikanten Geschlechtsunterschiede finden. Die Dosis-korrigierten Serumkonzentrationen von Mirtazapin waren aber für die weiblichen Probanden (0,6 ng/ml/mg) auf dem 5 %-Niveau signifikant höher als für die männlichen Probanden (0,4 ng/ml/mg). Auch für die Dosis-korrigierten Serumkonzentrationen des Hauptmetaboliten N-Desmethyl-Mirtazapin ergab sich für die weiblichen Patienten ein auf dem 1 %-Niveau signifikant höherer Wert (0,4 ng/ml/mg) als für die männlichen Patienten (0,2 ng/ml/mg). Als ev. Ursache für die höheren Dosis-korrigierten Serumkonzentrationen bei weiblichen Probanden sahen Shams et al. (2004) das geringere Körpergewicht und das niedrigere Verteilungsvolumen der weiblichen Probanden.

Es liegen aber auch Studien aus dem Bereich der Erwachsenen-Psychiatrie vor, die keinen geschlechtsabhängigen Unterschied hinsichtlich der mittleren Wirkstoffkonzentrationen ergeben haben. Hayashi et al. (2015) konnten in ihrer Studie

an erwachsenen Patienten entgegen der vorliegenden Untersuchungen keine signifikanten geschlechtsabhängigen Unterschiede in den mittleren Plasmakonzentrationen (Dosis- und Gewichts-korrigiert) von S (+)-Mirtazapin, R (-)-Mirtazapin, S (+)-Desmethyl-Mirtazapin und R (-)-Desmethyl-Mirtazapin finden.

Auch in kinder- und jugendpsychiatrischen Studien konnte für verschiedene Antidepressiva kein geschlechtsabhängiger Unterschied hinsichtlich der Serumkonzentrationen gefunden werden. So ergab eine multiple Regression von Taurines et al. (2013) für Sertralin keinen signifikanten Einfluss des Geschlechts auf die Serumkonzentration von Sertralin. Auch Koelch et al. (2012) konnten für Fluoxetin keinen signifikanten Geschlechts-abhängigen Unterschied der Serumkonzentrationen des Summenspiegels Fluoxetin + Desmethyl-Fluoxetin finden. Ebenso konnte Wilens et al (2002) in ihrer Fluoxetin-Studie (n= 21) auch keinen geschlechtsabhängigen Unterschied bzgl. der Serumkonzentrationen finden.

Zusammenfassend ergibt sich kein eindeutiges Bild, was den Einfluss des Geschlechts auf die Höhe der Wirkstoffkonzentrationen von Mirtazapin betrifft. Es liegen verschiedene Studien für Mirtazapin aus dem Bereich der Erwachsenenpsychiatrie vor, in denen signifikant höhere Mirtazapin-Konzentrationen für Frauen gemessen wurden. Die vorliegende Untersuchung liefert für den Bereich der Kinder- und Jugendpsychiatrie, trotz der kleinen Stichprobengröße ebenfalls einen Hinweis für einen geschlechtsspezifischen Einfluss.

Einfluss des Alters

Kinder unter 14 Jahren erzielten in der vorliegenden Untersuchung eine niedrigere Serumkonzentration (Md= 21 ng/ml) als Jugendliche (Md= 35,5 ng/ml). Der Unterschied war aber auf dem 5 %-Niveau nicht signifikant ($p= 0,067$). Für die Dosis-korrigierten Serumkonzentrationen war der Unterschied ebenfalls nicht signifikant ($p= 0,434$).

Weitere kinder- und jugendpsychiatrische TDM-Studien zu Mirtazapin und dem Einfluss des Alters auf die Wirkstoffkonzentration liegen unseres Wissens nach nicht vor.

Verglichen mit anderen kinder- und jugendpsychiatrischen TDM-Studien, fanden Koelch et al. (2012) für Fluoxetin auch keinen statistisch signifikanten Unterschied der Serumkonzentration von Fluoxetin in Bezug auf das Alter ($p= 0,295$). Im Gegensatz zu der vorliegenden Untersuchung aber hatten bei Koelch et al. (2012) Kinder eine höhere Serumkonzentrationen als Jugendliche. Auch Taurines et al. (2013) konnten für Sertralin

in der multiplen Regression keinen signifikanten Einfluss des Alters auf die Serumkonzentrationen von Sertralin finden. Fekete et al. (2021) konnten für die Dosis-korrigierten Serumkonzentrationen Venlafaxin + Desmethyl-Venlafaxin zeigen, dass jeweils die Gruppe der Kinder/Jugendlichen und die Gruppe der Erwachsenen niedrigere Serumkonzentrationen aufwiesen als die Gruppe der älteren Patienten (≥ 60 Jahre). In der Fluoxetin-Studie (n= 21) von Wilens et al. (2002) waren die Plasmakonzentrationen von Fluoxetin bei den Kindern (6-11 Jahre) zweimal so hoch wie bei den Jugendlichen (12-17 Jahre) und die Plasmakonzentrationen des aktiven Metaboliten Norfluoxetin bei Kindern 1,7-mal so hoch wie bei den Jugendlichen. Für die Berechnung mit gewichts-korrigierten Plasmakonzentrationen verschwand der Unterschied.

In der Studie von Shams et al. (2004) zeigten ältere Patienten > 60 Jahre generell höhere Serumspiegel von Mirtazapin. Als Ursache nannten Shams et al. (2004), dass das höhere Alter mit Polypharmazie und einer niedrigeren Clearance einhergehe. Für Frauen kleiner 50 Jahre konnten bei Meineke et al. (2004) auf den Dosis-Stufen 45 mg und 60 mg signifikant niedrigere Mirtazapin-Serumkonzentrationen festgestellt werden als für Frauen größer 50 Jahre. Für die Dosis-Stufen von 15 mg und 30 mg zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Ähnlich verhielt es sich bei den männlichen Probanden. Männer kleiner 50 Jahre hatten auf den Dosis-Stufen 30 mg, 45 mg und 60 mg signifikant niedrigere Mirtazapin-Serumkonzentrationen als Männer größer 50 Jahre. Auch Lind et al. (2009) konnten signifikant höhere Serumspiegel von Mirtazapin (S (+) plus R (-) Mirtazapin) und R (-)-Mirtazapin bei älteren Patienten (> 65 Jahre) finden. Reis et al. (2009) konnten die Gruppe der Patienten, die 30 mg Mirtazapin erhielten, betrachtend, für die Patienten > 65 Jahre ($134 \text{ nmol/l} = 36 \text{ ng/ml}$) einen auf dem 1 %-Niveau signifikant höheren Median bzgl. der Serumspiegel von Mirtazapin als für die Gruppe der < 65 -Jährigen ($93 \text{ nmol/l} = 25 \text{ ng/ml}$) feststellen.

Einfluss der Komedikation

In der vorliegenden Untersuchung hatte die Komedikation keinen Einfluss ($p= 0,636$) auf die Höhe der Serumkonzentration von Mirtazapin (Komedikationen: Md= 33 ng/ml versus Komedikation nicht vorhanden: Md= 35,5 ng/ml). Oxcarbazepin als CYP3A4-Induktor wurde von einer weiblichen Patientin (Pat. Nr. 6) eingenommen, bei der bei einer mittleren Mirtazapin-Konzentration von 40,8 ng/ml (SD= 28,1 ng/ml) ein Mirtazapin-Serumspiegel von 68 ng/ml (Dosierung: 30 mg/Tag) gemessen wurde. Bei den drei weiblichen Patientinnen, die zusätzlich zu Mirtazapin mit Melperon einen CYP2D6-

Inhibitor einnahmen und mit Dosierungen zwischen 15 mg/Tag und 45 mg/Tag behandelt wurden (Pat. Nr. 4, 12 und 15), wurden bis auf eine Ausnahme von 47 ng/ml (Pat. Nr. 4 bei einer Dosierung von 30 mg/Tag) Serumspiegel unterhalb des mittleren Serumspiegels von 40,8 ng/ml (Pat. Nr. 12: 21 ng/ml bei Dosierung von 15 mg/Tag; Pat. Nr. 15: 34 ng/ml bei einer Dosierung von 45 mg/Tag) ermittelt.

Weitere kinder- und jugendpsychiatrische TDM-Studien zu Mirtazapin und dem Einfluss von ev. Komedikationen auf die Wirkstoffkonzentration liegen unseres Wissens nach nicht vor.

Zu anderen Antidepressiva in der KJP liegen TDM-Studien vor, die sich mit dem Ergebnis der vorliegenden Untersuchung decken. Bei Taurines et al. (2013) konnte auch kein signifikanter Einfluss der Komedikation auf die Serumkonzentration von Sertralin bei Kindern und Jugendlichen gefunden werden. Auch Koelch et al. (2012) konnten in ihrer kinder- und jugendpsychiatrischen Studie keinen Einfluss der Komedikation auf die Fluoxetin-Serumkonzentrationen finden ($p=0,571$).

Dagegen hatte in der kinder- und jugendpsychiatrischen Studie von Tini et al. (2022) die Komedikation in einer multiplen Regression einen signifikanten Einfluss auf die Serumkonzentration von Sertralin ($p=0,0017$).

In einer Erwachsenen-Studie von Reis et al. (2005) zu Mirtazapin nahmen 69 % der erwachsenen Patienten eine Begleitmedikation ein. Die mittlere Dosis-korrigierte Serumkonzentration von Mirtazapin und dem Hauptmetabolit war für die TDM-Gruppe (= alle Werte im Steady State; Mehrfachnennung einzelner Patienten) in der Polypharmazie-Gruppe jeweils signifikant höher als in der Monotherapie-Gruppe. Für die LOCF_{PP}-Gruppe (= letzter Wert im Steady State pro Patient) aber ergaben sich keine signifikanten Unterschiede, weswegen Reis et al. (2005) für diese Gruppe einzelne Medikamente und deren Einfluss auf die Serumkonzentrationen betrachteten. Einzig zeigte sich eine auf dem 5 %-Niveau signifikant höhere mittlere Dosis-korrigierte Serumkonzentration von Mirtazapin in der Gruppe Mirtazapin plus Cyanocobalamin (= Vitamin B12) im Vergleich zu der Gruppe der Patienten, die Mirtazapin als Monotherapie einnahmen. Für den Hauptmetabolit war dieser Unterschied auf dem 1 %-Niveau signifikant. Patienten, die Vitamin B12 erhielten, waren im Durchschnitt älter, was ein Grund für die höheren Serumspiegel sein könnte.

Weitere kinder- und jugendpsychiatrische Studien zum Einfluss der Komedikation auf die Wirkstoffkonzentrationen von Mirtazapin sind nötig.

Einfluss des Zigarettenrauchs

In der vorliegenden Untersuchung ergab sich kein signifikanter Unterschied der mittleren Mirtazapin-Serumkonzentration von Rauchern ($n= 5$; $Md= 30$ ng/ml) im Vergleich zu Nicht-Rauchern ($n= 16$; $Md= 37,5$ ng/ml).

Weitere kinder- und jugendpsychiatrische TDM-Studien zu Mirtazapin und dem Einfluss von Rauchen auf die Wirkstoffkonzentration liegen unseres Wissens nach nicht vor.

Entgegen des fehlenden Einflusses von Rauchen auf die Mirtazapin-Konzentration in der vorliegenden Untersuchung konnten einige Studien aus der Erwachsenenpsychiatrie bei Patienten mit Nikotingebrauch niedrigere Mirtazapin-Konzentrationen feststellen. Bei Reis et al. (2005) zeigten Raucher in der TDM-Gruppe signifikant niedrigere Dosis-korrigierte Serumspiegel sowohl von Mirtazapin ($p= 0,03$) als auch von dessen Hauptmetabolit ($p= 0,04$). Für die LOCF_{PP}-Gruppe ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Lind et al. (2009) konnten für Raucher signifikant niedrigere Serumkonzentrationen von S (+)-Mirtazapin ($p= 0,006$), R (-)-N-Desmethyl-Mirtazapin ($p= 0,019$) und dem Mirtazapin-Quotient S (+)/ R (-) ($p= 0,003$) finden. In der Studie von Hayashi et al. (2015) rauchten signifikant mehr männliche Probanden (36,6 %) als weiblichen Probanden (10 %) ($p= 0,009$). Bezüglich des S(+)-Mirtazapin-Plasmaspiegels (Dosis- und Gewicht-korrigiert) hatten Raucher auf dem 5 %-Niveau ($p= 0,034$) signifikant niedrigere Serumspiegel (15,1 ng/ml/mg/kg; $SD= 17,8$ mg/ml/mg/kg) als Nicht-Raucher (23,9 ng/ml/mg/kg; $SD= 17,8$ mg/ml/mg/kg). Die R(-)-Mirtazapin-Serumspiegel waren für die Raucher ebenfalls niedriger (29,0 ng/ml/mg/kg; $SD= 21,2$ mg/ml/mg/kg) als für die Nicht-Raucher (41,4 ng/ml/mg/kg; $SD= 25,4$ mg/ml/mg/kg). Der Unterschied war aber nicht signifikant.

Der fehlende Einfluss des Raucherstatus auf die Mirtazapin-Serumkonzentration in der vorliegenden Untersuchung könnte am ehesten auf die kleine Fallzahl der Raucher in der vorliegenden Untersuchung zurückgeführt werden. Im Gegensatz zu der Erwachsenen-Studie von Hayashi et al. (2015) war das Geschlechterverhältnis mit drei männlichen Rauchern und zwei weiblichen Rauchern in der vorliegenden Untersuchung relativ gleichverteilt.

Einfluss des BMI

Auch der BMI-Status hatte in der vorliegenden Untersuchung keinen Einfluss ($p= 0,615$) auf die Serumkonzentrationen von Mirtazapin (Untergewicht: $Md= 35$ ng/ml vs. Normalgewicht: $Md= 32,5$ ng/ml vs. Übergewicht: $Md= 40$ ng/ml).

Dieser Befund entspricht Ergebnissen aus dem Bereich der Erwachsenenpsychiatrie von Meineke et al. (2004) und auch Grasmäder et al. (2005), welche bei Erwachsenen auch kein Zusammenhang zwischen den Mirtazapin-Konzentrationen und dem Körpergewicht aufzeigen konnten. Reis et al. (2005) fanden dagegen eine signifikant negative Korrelation zwischen der N-Desmethyl-Mirtazapin-Serumkonzentration und sowohl der Größe, dem Gewicht als auch dem BMI. Auch fand sich eine signifikant negative Korrelation zwischen dem Quotienten aus Metabolit/Muttersubstanz und sowohl dem Gewicht als auch dem BMI. Reis et al. (2005) äußerten, dass das Übergewicht sowohl die Distribution als auch die Elimination von Medikamenten im Sinne eines erhöhten Verteilungsvolumens und einer veränderten Plasmaproteinbindungskapazität verändern könne. Zwischen der Serumkonzentration von Mirtazapin und jeweils Größe, Gewicht oder BMI ließen sich bei Reis et al. (2005) keine signifikanten Korrelationen finden, was den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung entspricht.

Einschränkend sollte für die vorliegende Untersuchung erwähnt werden, dass zu ev. weiteren möglichen Einflussgrößen auf die Serumkonzentration von Mirtazapin wie Nierenfunktion, Leberfunktion, Entzündungsprozesse, Nicht- oder partielle Adhärenz oder genetische Untersuchungen hinsichtlich ev. Cytochrom-P450-2C19-Polymorphismen keine Daten erhoben wurden.

4.2.2 Zusammenhang zwischen Serumkonzentration und Therapieeffekt

Entsprechend der Annahme der zweiten Hypothese der vorliegenden Arbeit ergab sich eine auf dem 5 %-Niveau signifikante positive Korrelation zwischen der Serumkonzentration von Mirtazapin und dem therapeutischen Effekt ($r_s = 0,534$; $p = 0,015$). Wurden die zwei vorhandenen Ausreißer mit sehr hohen Serumkonzentrationen aus der Analyse exkludiert ($n = 21$), ergab sich ebenfalls eine auf dem 5 %-Niveau signifikante, etwas höhere positive Korrelation ($r_s = 0,567$; $p = 0,011$).

Unseres Wissens nach liegen zum aktuellen Zeitpunkt keine Studien über Zusammenhänge von Wirkstoffkonzentration und Therapieeffekt von Mirtazapin in der Kinder- und Jugendpsychiatrie vor. Die Studienlage zu Zusammenhängen zwischen der Wirkstoffkonzentration und dem therapeutischen Effekt von Antidepressiva in der Kinder- und Jugendpsychiatrie ist, wie die Datenlage zum TDM in dieser Altersstufe allgemein, gering (Kloosterboer et al., 2020). Einen Zusammenhang finden konnten Geller et al. (1986) für Nortriptylin, Burleson et al. (2006) für Bupropion und Sakolsky et al. (2011) für Citalopram und Fluoxetin (siehe 4.1.2 Diskussion zu Escitalopram weiter oben).

Demgegenüber konnten in anderen TDM-Studien in der Kinder- und Jugendpsychiatrie Taurines et al. (2013) und Tini et al. (2022) für Sertralin keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Wirkstoffkonzentration und dem therapeutischen Effekt finden.

Wie in der vorliegenden Untersuchung für den Bereich der Kinder- und Jugendpsychiatrie konnten Grasmäder et al. (2005) für den Erwachsenenbereich mittels einer logistischen Regression einen kleinen, signifikanten Einfluss der individuellen Plasmakonzentration auf den Therapieeffekt/die Reduktion der HAMD-Werte ($\chi^2 = 4,371$; $df = 1$; $p = 0,031$) unter der Mirtazapintherapie finden.

Im Bereich der Erwachsenenpsychiatrie gibt es aber auch mehrere Studien, die keinen Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration von Mirtazapin und dem therapeutischen Effekt finden konnten. Shams et al. (2004) z. B. konnten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den Serumkonzentrationen von Mirtazapin, N-Desmethyl-Mirtazapin oder dessen Quotient und dem Therapieeffekt (CGI-I-Skala) feststellen. Es zeigte sich ein Trend für einen besseren Therapieeffekt bei höheren Mirtazapin-Serumkonzentrationen und niedrigerem Quotient Metabolit/Muttersubstanz. Der Zusammenhang war aber nicht signifikant, was mit dem wenig kontrollierten Studiendesign (Einschluss von Patienten mit unterschiedlichen Diagnosen und

Komedikationen) erklärt wurde. Myung et al. (2014) konnten in ihrer retrospektiven, naturalistischen Studie auch keinen Zusammenhang zwischen sowohl der Serumkonzentration ($p= 0,55$) als auch der Dosis-korrigierten Serumkonzentration ($p= 0,24$) von Mirtazapin und dem Therapieeffekt (Reduktion der HAMD-Werte) finden. An Limitationen benannten Myung et al. (2014) das retrospektive Studiendesign, weswegen z. B. die Einnahme von Komedikationen nicht kontrolliert werden konnte. Die ev. mangelhafte Compliance bei ambulant behandelten Patienten, fehlende Daten bzgl. des Hauptmetaboliten N-Desmethyilmirtazapin, nicht durchgeführte Genotypisierungen der Patienten und das Nichtbeachten des Raucherstatus der Patienten wurden als weitere limitierende Faktoren angeführt. Auch Sirot et al. (2012) konnten in ihrer multizentrischen, europäischen (Frankreich und Schweiz), offenen, nicht placebo-kontrollierten Studie an 31 stationär oder ambulant behandelten depressiven Patienten keinen Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration von Mirtazapin oder dessen Metaboliten und dem Therapieeffekt finden. Patienten mit dem Genotyp CYP2B6*6/*6 hatten eine bessere klinische Response als Patienten mit anderen Kombinationen an CYP2B6-Allelen.

Positiver Zusammenhang für Kinder und Jugendliche, die mit Mirtazapin-Serumspiegeln unterhalb des für Erwachsene empfohlenem Referenzbereiches liegen

Für die zehn Kinder und Jugendlichen (43,5 %), die unterhalb des für Erwachsene empfohlenen Referenzbereiches lagen, ergab sich ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration und dem therapeutischen Effekt ($r_s= 0,692$; $p= 0,039$), wobei die Teilstichprobe aus nur zehn Patienten bestand und das Ergebnis somit einer strengen statistischen Prüfung nicht standhalten würde (siehe 3.2.15). Dieser Effekt ist im Hinblick auf die Theorie einer notwendigen Höhe der Konzentration für eine ausreichende Rezeptorbesetzung schwer zu deuten und am ehesten durch den Placebo-Response bei geringer Dosis zu erklären.

4.2.3 Zusammenhang zwischen Serumkonzentration und Nebenwirkungen

Entgegen der Annahme der dritten Hypothese der vorliegenden Arbeit ergab sich keine signifikante positive Korrelation zwischen der Serumkonzentration von Mirtazapin und den Nebenwirkungen ($r= 0,240$; $p= 0,282$).

Unseres Wissens nach liegen zum aktuellen Zeitpunkt keine weiteren TDM-Studien zu Mirtazapin in der Kinder- und Jugendpsychiatrie vor, die sich mit dem Zusammenhang zwischen der Wirkstoffkonzentration und den Nebenwirkungen beschäftigt haben.

Die Untersuchungen an erwachsenen Patienten zum Zusammenhang zwischen der Wirkstoffkonzentration von Mirtazapin und den Nebenwirkungen zeigten ähnliche Ergebnisse. Shams et al. (2004) konnten keinen Beleg für einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration von Mirtazapin, des Metaboliten N-Desmethylmirtazapin und des Quotienten und den Nebenwirkungen finden. Es ergab sich ein nicht signifikanter Trend, dass Patienten mit höheren Mirtazapin-Serumkonzentrationen mehr Nebenwirkungen aufwiesen als Patienten mit niedrigeren Mirtazapin-Serumkonzentrationen. Für den Quotienten N-Desmethyl-Mirtazapin galt dies nicht. Patienten, deren Quotient N-Desmethyl-Mirtazapin/Mirtazapin $\leq 0,4$ war, zeigten signifikant ($p < 0,05$) mehr Nebenwirkungen (mittlere Anzahl der NW: 0,34) als Patienten mit einem Quotienten zwischen 0,4 - 1,2 (mittlere Anzahl der NW: 0,05). Als Ursachen für die fehlenden Zusammenhänge zwischen der Wirkstoffkonzentration von Mirtazapin und den Nebenwirkungen führten Shams et al. (2004) das Studiendesign der klinischen Beobachtungsstudie mit den fehlenden Einschränkungen u.a. hinsichtlich Diagnosen und Komedikationen auf. Grasmäder et al. (2005) untersuchten in ihrer naturalistischen Studie den Zusammenhang zwischen der Mirtazapin-Plasmakonzentration und den häufigsten Nebenwirkungen wie Schläfrigkeit, vermehrte Schlafdauer, Gewichtszunahme und der globalen Bewertung der Leistungsfähigkeit des Patienten anhand der UKU-Skala und konnten jeweils keinen signifikanten Zusammenhang finden. Bei der alleinigen Analyse von Daten nur aus der ersten Behandlungswoche ($n= 32$), konnten die Autoren eine signifikante negative Korrelation zwischen der Plasmakonzentration von Mirtazapin und der Schläfrigkeit ($r_s= - 0,321$; $p= 0,044$) und zwischen der Plasmakonzentration von Mirtazapin und der vermehrten Schlafdauer ($r_s= - 0,369$; $p= 0,019$) finden, was mit einer im Vergleich zur serotonergen Rezeptoraffinität vermehrten H1-Rezeptoraffinität von Mirtazapin bei niedrigeren Plasmakonzentrationen erklärt wurde. Eine signifikante Korrelation zwischen der Plasmakonzentration von Mirtazapin und einer Gewichtszunahme konnte in der ersten

Behandlungswoche nicht gefunden werden. Die häufigsten Nebenwirkungen in der Studie von Reis et al. (2005) waren Gewichtszunahme, vermehrte Müdigkeit und ein trockener Mund. In allen drei Analyse-Gruppen (1) TDM-Analyse-Gruppe, n= 363; alle TDM-Bögen; 2) LOCF_{pp}-Gruppe, n= 158; jeweils 1 TDM-Bogen pro Patient im Steady State; 3) LOCF_{ITT}-Gruppe, n= 180, jeweils 1 TDM-Bogen unabhängig vom Steady State) zeigten Patienten, die Nebenwirkungen berichteten, niedrigere Serumkonzentrationen des Metaboliten N-Desmethyl-Mirtazapin als Patienten, die keine Nebenwirkungen berichteten. Betrachteten Reis et al. (2005) die Mirtazapin-Serumkonzentrationen, hatten in der LOCF_{pp}- Gruppe (n=158; jeweils letzter TDM-Bogen eines Patienten im Steady State zur Analyse herangezogen) die Patienten mit Nebenwirkungen signifikant niedrigere Mirtazapin-Serumkonzentrationen als Patienten ohne Nebenwirkungen ($p < 0,03$). Reis et al. (2005) verwiesen auf ähnliche Ergebnisse wie bei Shams et al. (2004). Weiterführende Erklärungen wurden nicht gegeben.

Studien zu verschiedenen Antidepressiva zeigen ein uneinheitliches Bild zum Zusammenhang von Wirkstoffkonzentrationen und Nebenwirkungen. So konnten Sakolsky et al. (2011), Koelch et al. (2012), Blazquez et al. (2014) und Tini et al. (2022) für verschiedene SSRI auch keinen Zusammenhang zwischen der Wirkstoffkonzentration und Nebenwirkungen finden. Für andere Antidepressiva konnten in kinder- und jugendpsychiatrischen Studien Zusammenhänge gefunden werden (Reinblatt et al. (2009) für Fluvoxamin; Sakolsky et al. (2011) für Venlafaxin für einzelne Nebenwirkungen; Taurines et al. (2013) für Sertralin bei Patienten mit Depression).

Unter der Therapie von Mirtazapin wurden in der vorliegenden Untersuchung bei sieben von 22 Patienten Nebenwirkungen dokumentiert (31,8 %). Die mittlere Mirtazapin-Dosis betrug 28,6 mg/Tag, die mittlere Serumkonzentration 32,2 ng/ml (SD= 26,6 ng/ml). Am häufigsten gaben die Patienten Schläfrigkeit und Sedierung an. In 65,2 % der Fälle wurden diese Nebenwirkungen als unwesentlich eingestuft (n= 15).

In anderen kinder- und jugendpsychiatrischen Studien zu Mirtazapin wurden unterschiedliche Angaben zu der Nebenwirkungsrate dokumentiert. Haapasalo-Pesu et al. (2004) fanden in ihrer kinder- und jugendpsychiatrischen Studie eine mit 34,8 % etwas höhere Nebenwirkungsrate (n= 8) als in der vorliegenden Untersuchung (31,8 %), wobei die mittlere Tagesdosis Mirtazapin mit 32,9 mg/Tag etwas höher als in der vorliegenden Untersuchung war (28,6 mg/Tag). Wirkstoffkonzentrationen wurden bei Haapasalo-Pesu et al. (2004) nicht bestimmt. Die häufigsten Nebenwirkungen waren bei Haapasalo-Pesu et al. (2004) Schläfrigkeit, vermehrter Appetit und Schwindel. Alle Nebenwirkungen mit

Ausnahme von einer wurden als mild bis moderat eingeschätzt. Mrakotsky et al. (2008) dokumentierten in ihrer kinder- und jugendpsychiatrischen Studie während der letzten Visite in Woche acht, dass bei 38,9 % der Patienten (n= 7) keine Nebenwirkungen, folglich bei 61,1 % der Patienten (n= 11) Nebenwirkungen auftraten, was einer deutlich höheren Nebenwirkungsrate entspricht als in der vorliegenden Untersuchung (31,8 %). Die mittlere Mirtazapin-Tagesdosis lag bei Mrakotsky et al. (2008) bei 28,8 mg/Tag, was der mittleren Tagesdosis der vorliegenden Untersuchung (28,6 mg/Tag) entspricht. Wirkstoffkonzentrationen wurden bei Mrakotsky et al. (2008) nicht bestimmt. Die häufigsten Nebenwirkungen waren in der Studie von Mrakotsky et al. (2008) vermehrte Müdigkeit und Irritierbarkeit, welche meist als mild eingestuft wurden. Keine der Nebenwirkungen wurde als schwerwiegend eingestuft. Dieser Unterschied könnte evtl. auf die Art des Screenings von Nebenwirkungen zurückzuführen sein. Die Patienten in der Mrakotsky-Studie wurden zu jedem Untersuchungszeitpunkt in einer offenen Frage, also ohne Einschränkung durch vorgegebene Antworten befragt, ob und welche Nebenwirkungen vorlägen.

4.2.4 Vorschlag eines vorläufigen therapeutischen Referenzbereiches von Mirtazapin für Kinder und Jugendliche

Zur Einschätzung eines vorläufigen, orientierenden altersspezifischen therapeutischen Referenzbereiches für Kinder und Jugendliche wurde zunächst gemäß den Empfehlungen der aktuellen Konsensus-Leitlinie für TDM in der Neuropsychopharmakologie (Hiemke et al, 2018) die Spannweite zwischen dem Mittelwert der Mirtazapin-Serumkonzentrationen von Respondern plus/minus einer Standardabweichung herangezogen. In einem weiteren Schritt wurde gemäß der Empfehlung von Hiemke (2019) in Fällen, in denen keine Gaußsche Normalverteilung vorliegt, zur Berechnung eines vorläufigen therapeutischen Referenzbereiches zusätzlich die Interquartilsbereiche der Wirkstoffkonzentrationen (25. - 75. Perzentile) von Respondern herangezogen, da diese nahe an den empfohlenen therapeutischen Referenzbereichen liegen. Auch Hart et al. (2021) schlugen in ihrem Artikel zur Generierung therapeutischer Referenzbereiche für Neuropsychopharmaka vor, Studien heranzuziehen, die den therapeutischen Referenzbereich nach der Mittelwert-Methode der aktuellen Konsensus-Leitlinie (Hiemke et al., 2018) oder der Interquartil-Methode (Hiemke, 2019) berechneten.

In der vorliegenden Untersuchung ergab sich mit der Mittelwert-Methode anhand von 12 Respondern (52,2 % der Patienten) unabhängig von der Diagnose mit einer mittleren Mirtazapin-Serumkonzentration von 40,8 ng/ml (SD= 34,1 ng/ml) ein vorläufiger orientierender therapeutischer Referenzbereich von rund 7 ng/ml bis 75 ng/ml. Während die obere Grenze vergleichbar der von Erwachsenen erscheint, liegt die untere Grenze deutlich niedriger als die des für erwachsene Patienten empfohlenen therapeutischen Referenzbereichs (30 bis 80 ng/ml).

Therapeutische Referenzbereiche sollten für jede Indikation eines Medikaments gesondert bestimmt und an Patientengruppen mit der entsprechenden Diagnose untersucht werden (siehe Egberts et al., 2022 & Hart et al., 2021), was in der vorliegenden Arbeit aufgrund der kleinen Fallzahlen nur bedingt möglich war. Betrachtete man dennoch nur die Responder mit der Diagnose Depression (n= 7), ergab sich anhand der mittleren Mirtazapin-Serumkonzentration von 34,0 ng/ml (SD= 18,8 ng/ml) ein vorläufiger orientierender Referenzbereich von rund 15 bis 53 ng/ml. Die Grenzen waren hier jeweils niedriger als die der für Erwachsene empfohlene therapeutische Referenzbereich (30-80 ng/ml), wobei v.a. die obere Grenze deutlich niedriger lag.

Mit der Methode in Anlehnung an Hiemke (2019), die Interquartilsbereiche der Wirkstoffkonzentrationen (25. - 75. Perzentile) von Respondern als orientierenden therapeutischen Referenzbereich zu gebrauchen, ergab sich anhand von Respondern unabhängig von der Diagnose (n= 12) ein vorläufiger therapeutischer Referenzbereich von 19 bis 63 ng/ml. Betrachtete man nur die Responder mit der Diagnose Depression (n= 7) wäre ein Bereich von 21 bis 47 ng/ml vorzuschlagen. Auch die mit dieser Methode ermittelten Bereiche lagen niedriger als der aktuelle für erwachsene Patienten empfohlene therapeutische Referenzbereich. Zusammenfassend bedeutet dies, dass einige Kinder und Jugendliche möglicherweise bereits von deutlich niedrigeren Konzentrationen des Wirkstoffs profitieren. Allerdings sind hier die Limitationen der Studie zu beachten (z. B. kein Ausschluss von Placebo-Respondern), die möglicherweise zu einer Verschiebung des therapeutischen Bereichs hin zu niedrigeren Konzentrationen führen können (siehe auch Kapitel 4.3). Mit der Idee, beide Methoden, sowohl der AGNP-Gruppe (Hiemke et al., 2018) als auch von Hiemke (2019) zu berücksichtigen, wird als vorläufiger therapeutischer Referenzbereich für Mirtazapin für Kinder und Jugendliche mit Depression eine untere Grenze zwischen 15 ng/ml bis 20 ng/ml und eine obere Grenze von 50 ng/ml vorgeschlagen.

Die Frage, ob der vorgeschlagene vorläufige therapeutische Referenzbereich für beide Geschlechter gleichermaßen gilt, da sich in der vorliegenden Untersuchung ein signifikanter geschlechtsabhängiger Unterschied bezüglich der mittleren Serumkonzentrationen von Mirtazapin zeigte, müssen weitere Studien mit größeren Fallzahlen klären.

Es liegen, soweit bekannt, bisher keine kinder- und jugendpsychiatrischen TDM-Studien zu Mirtazapin vor, die einen vorläufigen therapeutischen Referenzbereich vorgeschlagen haben. Weiterführende Studien zur Bestimmung einer unteren und oberen Grenze eines therapeutischen Referenzbereiches müssen folgen. Hierfür sind Studien, die einen Zusammenhang zwischen der Wirkstoffkonzentration und dem therapeutischen Effekt zeigen, laut Hiemke (2019) notwendig. In der vorliegenden Untersuchung konnte ein auf dem 5 %-Niveau signifikanter Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration von Mirtazapin und dem therapeutischen Effekt nachgewiesen werden. Für die Bestimmung der unteren Grenze sind laut Hiemke et al. (2017) prospektive Studien, die randomisiert und doppelblind angelegt sind, sehr gut geeignet. Die Patienten sollten Dosierungen erhalten, die zu einem vorher definierten Bereich der Wirkstoffkonzentration führen. Aufgrund des hohen Aufwandes solcher Studien können auch Studien mit einer vorher festgelegten Dosierung für die Bestimmung der unteren Grenze herangezogen werden.

ROC-Analysen wurden als hilfreich vorgeschlagen (Hefner et al., 2018). Für die Berechnung der oberen Grenze sollten laut Hiemke et al. (2017) Studien vorliegen, die den Zusammenhang zwischen der Wirkstoffkonzentration und dem Auftreten von Nebenwirkungen zeigen. In der vorliegenden Untersuchung konnte jedoch für die Gesamtstichprobe kein Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration von Mirtazapin und dem Auftreten von Nebenwirkungen gefunden werden. Eine Studie mit idealem Design sollte eine prospektive Studie mit einer repräsentativen Stichprobengröße und fixem Dosisregime von in Monotherapie für die gleiche Indikation behandelten Patienten sein.

Generell zu beachten ist, dass die definierten therapeutischen Referenzbereiche populationsbezogen und nicht individuenbezogen sind und die anzustrebenden Spiegel deswegen für einzelne Patienten abweichen können. Um die medikamentöse Therapie jedes einzelnen Patienten zu optimieren und die Arzneimittelsicherheit zu gewährleisten, sollte für jeden Patienten dessen individuell wirksame Wirkstoffkonzentration ermittelt werden, um so den größtmöglichen Effekt erzielen zu können (siehe Egberts et al., 2022).

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung sind als vorläufig anzusehen und müssen durch weitere Studien mit größeren Fallzahlen und prospektivem Design überprüft werden. Anhand weiterführender Untersuchungen und bei Anwendung in der Praxis wird sich zeigen, ob sich der aus der vorliegenden Untersuchung ermittelte vorläufige orientierende therapeutische Referenzbereich für Mirtazapin für Kinder und Jugendliche mit Depression mit einer unteren Grenze zwischen 15 ng/ml bis 20 ng/ml und einer oberen Grenze von 50 ng/ml bestätigen wird oder angepasst werden muss.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung liefern einen ersten Beitrag zu dem von der in Kooperation zwischen der AGNP/Arbeitsgruppe Kinder- und jugendpsychiatrische Psychopharmakologie und dem Kompetenznetzwerk TDM KJP e.V. angestrebten Ziel, Konsensus-Leitlinien für therapeutisches Drug-Monitoring in der Kinder- und Jugendpsychiatrie zu therapeutischen Referenzbereichen von Psychopharmaka für Kinder und Jugendliche zu definieren mit dem übergeordneten Ziel die Sicherheit in der Pharmakotherapie bei Kindern und Jugendlichen zu erhöhen.

4.3 Limitationen

Bei der Interpretation der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sollten verschiedene Limitationen in Betracht gezogen werden. Nach Bortz et al. (1995) liegt der Vorteil naturalistischer Studien wie der vorliegenden Untersuchung („Felduntersuchungen“) in der Möglichkeit einer realitätsnahen Untersuchungsform und dadurch erzielter Ergebnisse, die einen Ausschnitt einer nicht manipulierten Wirklichkeit widerspiegeln. Naturalistische Studien zeichnen ein Bild klinischer Realität und besitzen hohe Praxisnähe. Diesem Vorteil naturalistischer Studien steht aber auf der anderen Seite die mangelhafte Kontrollierbarkeit störender Einflussgrößen gegenüber, so dass die Ergebnisse einer Untersuchung weniger eindeutig interpretierbar sind (Bortz et al., 1995). Folgende Limitationen müssen bei der Interpretation der vorliegenden Ergebnisse beachtet werden:

1. Repräsentative Stichprobengröße: Die relativ geringe Fallzahl der in die Auswertung eingeschlossenen Patienten für Escitalopram (N= 41) und Mirtazapin (N= 23) schränkt die Aussagekraft der vorliegenden Arbeit ein v. a. bei Untersuchung von Subgruppen oder Einflussvariablen mit geringer Effektstärke. Auch wenn die Fallzahlen in pharmakokinetischen und kinder- und jugendpsychiatrischen Arbeiten häufig nicht wesentlich höher sind, sind Studien mit größeren Fallzahlen wünschenswert, um die Ergebnisse zu bestätigen oder zu korrigieren.

2. Die eingeschlossenen Patienten befanden sich in unterschiedlichen Behandlungssettings (stationäre, tagesklinische oder ambulante Behandlung). V. a. das teilstationäre und ambulante Setting erschwerten die Überprüfung und Sicherstellung der Medikamenten-Compliance. Um eine ev. Non-Compliance zu reduzieren, müsste eine Medikamenteneinnahme unter Sicht und mit anschließender Mundkontrolle erfolgen. Um den Einfluss einzelner Patienten (z. B. bei großer Abweichung von der Pharmakokinetik oder bei teilweiser oder fortgesetzter Non-Compliance) auf die Ergebnisse der Untersuchung zu begrenzen, in dem Sinne, dass diese Patienten dann in der Stichprobe stärker repräsentiert wären als der Durchschnittspatient, wurde jeweils nur ein TDM-Bogen pro Patient und zwar der aktuellste, möglichst vollständig ausgefüllte TDM-Bogen für die Auswertung einbezogen.

3. Unvollständige Dokumentation auf der Rohdatenquelle: Aufgrund unvollständiger oder fehlender Angaben auf den TDM-Anforderungsscheinen, die auch auf Nachforderung oder durch Aktenrecherche nicht mehr ergänzt werden konnten, mussten einige Datensätze komplett von der Auswertung ausgeschlossen werden oder es

ergaben sich „missing values“, weswegen bei einzelnen Variablen mit reduzierten Stichprobengrößen gerechnet werden musste.

4. Ein weiterer Kritikpunkt der Handhabung der TDM-Bögen ist, dass für die Einschätzung der Patienten hinsichtlich der verwendeten Skalen die beurteilenden Ärzte kein Prüfertraining absolviert haben, was die Inter-Rater-Reliabilität, das Maß der Übereinstimmung zwischen verschiedenen Beurteilern, reduzieren könnte.

5. Einen weiteren Kritikpunkt bedingt das fehlende standardisierte Zeitschema für die Blutentnahme in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer, da es sich in der vorliegenden Untersuchung um Routine-Blutabnahmen handelte. Diese konnte z. B. zu Beginn der Behandlung mit der Medikation in der Einstellungsphase oder als Verlaufskontrolle unter Erhaltungstherapie zu einem beliebigen Zeitpunkt im Behandlungsverlauf erfolgt sein. Zwar wurde auf das Vorliegen der Steady-State-Bedingung (Fließgleichgewicht bei konstanter Dosis nach fünf Halbwertszeiten) und die generelle Blutabnahme im Talspiegel (Bestimmung von Minimalkonzentrationen, morgens nüchtern, vor Einnahme der morgendlichen Dosis im Abstand von 12 bis 16 Stunden nach abendlicher Einnahme wie bei Mirtazapin oder von 24 Stunden wie bei morgendlicher Einnahme von Escitalopram) geachtet, erstrebenswert wäre aber v. a. zur Beurteilung von klinischen Effekten oder bei Auftreten von passageren UAW eine zeitlich standardisierte Blutentnahme direkt im Anschluss an die Aufdosierungsphase der verordneten Antidepressiva.

6. Auch gab es im Gegensatz zu klinischen Studien, in denen meist eine standardisierte, fixe Dosis eines Medikaments festgelegt ist unter der dann die Blutentnahme durchgeführt wird, in der vorliegenden Untersuchung aufgrund des naturalistischen Settings keine festgelegte, fixe Dosis bei der die Blutentnahme erfolgte.

7. Heterogenität der Studienpopulation mit nicht auszuschließenden Einflussgrößen: Aufgrund der Tatsache, dass alle Patienten unabhängig von deren psychiatrischen Diagnosen, psychiatrischen Komorbiditäten oder somatischen Komorbiditäten in die Berechnungen eingeschlossen wurden, ergaben sich relativ unkontrollierte Studienbedingungen, welche als Störvariablen möglicherweise Einfluss auf die Ergebnisse haben könnten. Weitere beeinflussende Faktoren könnten Pathologika der Leber oder Niere oder eine Infektkonstellation sein, welche in der Auswertung der Daten nicht beachtet wurden. Auch wurde die Ethnizität der Studienteilnehmer oder der ev. Einfluss des Pubertätsstatus der Patienten nicht erfasst.

8. Flankierende Therapien, wie z. B. der ev. Einfluss von Psychotherapie, wurden nicht

erfasst. Auch könnten sich in der Stichprobe Patienten befunden haben, die sich spontan besserten.

10. Der Schweregrad der Erkrankung der einzelnen Patienten wurde nicht zu Behandlungsbeginn erfasst, sondern nur zum Zeitpunkt der Blutentnahme. Andere fremdanamnestic Beurteilungen, wie die von Angehörigen wurden nicht erhoben. Die Patienten selbst gaben keine Einschätzung der Schwere ihrer Erkrankung und des Therapieeffektes ab.

11. Auch erfolgte kein Ausschluss von Placebo-Respondern oder Patienten, die sich spontan besserten, die wahrscheinlich niedrigere Dosen erhalten haben könnten. So könnte es sein, dass signifikante Korrelationen zwischen Serumkonzentration und Therapieeffekt schwieriger gefunden werden können. In einzelnen Berechnungen wurden andererseits sog. Ausreißer mit sehr hohen Serumkonzentrationen jedoch ausgeschlossen.

12. Eine weitere Einschränkung betrifft die Beurteilung des Therapieeffekts. Es wurden allgemeine standardisierte Skalen zur Erfassung der Schwere der Erkrankung und des Therapieeffektes genutzt, d. h. keine Diagnose-spezifischen psychometrischen Untersuchungsinstrumente für die Bewertung der Psychopathologie von Patienten mit unterschiedlichen Erkrankungen verwendet. Dies könnte bedingen, dass die Bewertung des Schweregrades der Erkrankung und des Therapieeffektes zu ungenau war, um ev. kleine, graduelle Veränderungen nachweisen zu können. Erschwerend kommt hinzu, dass die Beurteilung von Response in bisherigen TDM-Studien unterschiedlich gehandhabt wird. Ältere Studien schließen als Responder Patienten mit CGI-I-Werten 1 (sehr viel besser), 2 (viel besser) und auch 3 (nur wenig besser) ein (z. B. Wolkittel et al, 2016). Neuere Studien subsumieren Patienten mit einem Therapieeffekt CGI-I 1 (sehr viel besser) und 2 (besser) unter der Definition Responder (z.B. Taurines et al., 2022; Tini et al., 2022). Beide Vorgehensweisen haben ihre Berechtigung weswegen in der vorliegenden Arbeit die Auswertungen für beide Response-Definitionen erfolgten.

13. Auch erfolgte für die vorliegende Untersuchung keine Genotypisierung bzgl. der Cytochrom-P450-Enzyme, welche die Pharmakokinetik beeinflussen können.

Ziel künftiger Untersuchungen könnte die Gestaltung einer Studie mit kontrollierterem Design und höheren Fallzahlen sein. Nach Egberts et al. (2022) und Hart et al. (2021) sollten Diagnose-spezifische Auswertungen, z. B. für Patienten mit der Diagnose einer Depression erfolgen (homogene Stichprobe in Bezug auf Diagnose), wobei in der vorliegenden Untersuchung für die Schätzung eines vorläufigen therapeutischen

Referenzbereiches die Subgruppe aller depressiven Patienten herangezogen wurde mit dem Ziel nicht nur altersabhängige, sondern auch Diagnose-spezifische Referenzbereiche zu generieren. Idealerweise sollten nur Patienten eingeschlossen werden, die in Monotherapie die zu untersuchende Substanz, aber keine weitere Komedikation, die den Therapieeffekt beeinflussen könnte, einnehmen. Nach Hart et al. (2021) wäre ein fixes Dosisregime, fixe Zeitpunkte für die Blutentnahme und Bewertung der Therapieeffektes sowie die Verwendung spezifischerer klinischer Instrumente um den Therapieeffekt für verschiedene Diagnosen und um Dosis-abhängige Nebenwirkungen zu untersuchen wünschenswert. Die eingeschlossenen Patienten sollten in einer idealen Studie hinsichtlich Ihres Stoffwecheseltyps charakterisiert werden, d.h. eine Genotypisierung der relevanten Cytochrom-P450-Enzyme sollte erfolgen.

5 Zusammenfassung

Diese retrospektive, naturalistische Studie beschäftigte sich mit dem Therapeutischen Drug Monitoring von Kindern und Jugendlichen unter Psychopharmakotherapie mit Escitalopram und Mirtazapin. Die Datenauswertung erfolgte anhand von klinischen Routinedaten aus dem TDM-Service des Speziallabors für TDM des Zentrums für psychische Gesundheit des Universitätsklinikums Würzburg. In der Studie wurden die Zusammenhänge zwischen Dosis, Serumkonzentration und positiver bzw. negativer klinischer Effekte, auch im Hinblick auf mögliche Einflussfaktoren wie Geschlecht, Alter, BMI-Status, Komedikation und Raucherstatus, untersucht. Ein weiteres Ziel der Arbeit war, Hinweise für die Definition eines altersspezifischen therapeutischen Referenzbereiches (Diagnoseübergreifend und Depressions-spezifisch) für Kinder und Jugendliche beider Medikamente zu gewinnen. Hierfür wurden für Escitalopram 41 Patienten im Alter zwischen elf und 18 Jahren und für Mirtazapin 23 Patienten im Alter von sechs bis 18 Jahren eingeschlossen und Daten zur Demographie, Serumkonzentrationsbestimmungen im Steady State, Schwere der Erkrankung (CGI-S), Therapieeffektivität (CGI-I) und Nebenwirkungen (UKU-Skala) ausgewertet.

Escitalopram: Die mittlere Tagesdosis betrug 14,8 mg, wobei die Serumkonzentrationen mit einer mittleren Konzentration von 32,2 ng/ml (SD= 26,6 ng/ml) zwischen sechs und 109 ng/ml schwankten. Bei 63,4 % der Patienten lag die ermittelte Serumkonzentration in dem für Erwachsene definierten therapeutischen Referenzbereich (15-80 ng/ml). Zwischen der Tagesdosis und der Serumkonzentration ergab sich eine auf dem 1 %-Niveau signifikante positive lineare Beziehung ($r_s = 0,46$; $p = 0,003$). 65,9 % der Patienten respondierten seit Behandlungsbeginn. Zwischen der Serumkonzentration und dem therapeutischen Effekt ($r_s = 0,193$; $p = 0,282$) und zwischen der Serumkonzentration und den Nebenwirkungen ($r = 0,127$; $p = 0,467$) konnte jeweils kein signifikanter Zusammenhang gefunden werden. Die Nebenwirkungsrate lag bei 25,7 %, wobei am häufigsten Spannung und innere Unruhe dokumentiert wurde. Mit der Idee, die Definition für den vorläufigen therapeutischen Referenzbereich sowohl der Konsensus-Leitlinie der AGNP (Hiemke et al., 2018) als auch von Hiemke (2019) zu berücksichtigen, wird als vorläufiger therapeutischer Referenzbereich für Escitalopram für Kinder und Jugendliche mit Depression eine untere Grenze zwischen 10 ng/ml bis 15 ng/ml und eine obere Grenze von 50 ng/ml vorgeschlagen. Dieser Bereich liegt niedriger als der für erwachsene Patienten definierte Bereich für Escitalopram von 15 bis 80 ng/ml.

Mirtazapin: Die mittlere Tagesdosis betrug 28,6 mg, wobei die Serumkonzentrationen

mit einer mittleren Konzentration von 40,8 ng/ml (SD= 28,1 ng/ml) zwischen 13 und 130 ng/ml schwankten. Für 52,2 % der Patienten lag die Serumkonzentration in dem für Erwachsene definierten therapeutischen Referenzbereich (30-80 ng/ml). Zwischen der Tagesdosis und der Serumkonzentration ergab sich eine auf dem 1 %-Niveau signifikante positive Korrelation ($r_s = 0,655$; $p = 0,001$). Hinsichtlich des Therapieeffektes respondierten 52,2 % der Patienten seit Behandlungsbeginn. Zwischen der Serumkonzentration und dem therapeutischen Effekt ergab sich ein auf dem 5 %-Niveau signifikanter positiver Zusammenhang ($r_s = 0,534$; $p = 0,015$). Zwischen der Serumkonzentration und den Nebenwirkungen konnte kein signifikanter Zusammenhang gefunden werden ($r = 0,240$; $p = 0,282$). Die Nebenwirkungsrate lag bei 30,4 %, wobei Schläfrigkeit und Sedierung am häufigsten berichtet wurden. Als vorläufiger therapeutischer Referenzbereich für Mirtazapin für Kinder und Jugendliche mit Depression wird eine untere Grenze zwischen 15 ng/ml bis 20 ng/ml und eine obere Grenze von 50 ng/ml vorgeschlagen. Dieser Bereich liegt niedriger als der für erwachsene Patienten definierte Bereich für Mirtazapin von 30 bis 80 ng/ml.

Die Limitationen der vorliegenden naturalistischen Studie beachtend, sollten die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert und anhand einer größeren Stichprobe unter kontrollierteren Bedingungen überprüft werden.

6 Literaturverzeichnis

- Ahn, J.-H. & P, A.-A. (2011). Escitalopram for the treatment of major depressive disorder in youth. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 12 (14), 2235-2244.
- Albantakis, L., Egberts, K., Burger, R., Kulpok, C., Mehler-Wex, C., Taurines, R. et al. (2017). Relationship Between Daily Dose, Serum Concentration, and Clinical Response to Quetiapine in Children and Adolescents with Psychotic and Mood Disorders. *Pharmacopsychiatry*, 50 (6), 248-255.
- Allegaert, K. & van den Anker, J. (2016). Neonatal Drug Therapy: The First Frontier of Therapeutics for Children. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. Author manuscript; available in PMC 2016 January 11, 1-21.
- Asberg, M., Cronholm, B., Sjöqvist, F. & Tuck, D. (1970). Correlation of subjective side effects with plasma concentrations of nortriptyline. *British Medical Journal*, 4, 18-21.
- Asberg, M., Cronholm, B., Sjöqvist, F. & Tuck, D. (1971). Relationship between Plasma Level and Therapeutic Effect of Nortriptyline. *British Medical Journal*, 3, 331-334.
- Aschauer, H. Böhm, S., Böhmer, F., Danzinger, R., Deisenhammer, E. & Geretsegger, C. (2004). Mirtazapin Stellenwert in der Depressionsbehandlung. *CliniCum*, Sonderausgabe 04/2004.
- Baldinger P., Kranz, G. S., Haeusler, D., Savli, M. Spies, M., Philippe, C. et al. (2014). Regional differences in SERT occupancy after acute and prolonged SSRI intake investigated by brain PET. *Neuroimage*, 88, 252-262.
- Baumann, P., Hiemke, C., Eckermann, G., Gaertner, I., Gerlach, M., Kuss, H.-J. et al. (2004). The AGNP-TDM Expert Group Consensus Guidelines: Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry. *Pharmacopsychiatry*, 37, 243-265. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2004-832687>
- Baumann, P. Zullino, D.-F. & Eap, C.-B. (2002). Enantiomers potential in psychopharmacology – a critical analysis with special emphasis on the antidepressant escitalopram. *European Neuropsychopharmacology* 12, 433-444.
- Bengtsson, F. (2004). Therapeutic Drug Monitoring of Psychotropic Drugs, TDM “Nouveau”. *Therapeutic Drug Monitoring*, 26 (2), 145-151.
- Benkert, O. & Hippus, H. (2021). *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie* (13. Aufl.). Berlin Heidelberg: Springer.

- Berling, I. & Isbister, G. K. (2014). Mirtazapine overdose is unlikely to cause major toxicity. *Clinical Toxicology*, 52, 20–24.
- Biswas, P. N., Wilton, L. V. & Shakir, S. A. W. (2003). The pharmacovigilance of mirtazapine: results of a prescription event monitoring study on 13554 patients in England. *Journal of Psychopharmacology*, 17 (1), 121-126.
- Blazquez, A., Mas, S., Plana M. T., Gasso, P., Mendez, I., Torra et al. (2014). Plasma Fluoxetine Concentrations and Clinical Improvement in an Adolescent Sample Diagnosed With Major Depressive Disorder, Obsessive-Compulsive Disorder, or Generalized Anxiety Disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 34 (3), 318-326.
- Bonati, M., Choonara, I., Hoppu, K., Pons, G. & Seyberth, H. (1999). Closing the gap in drug therapy. *Lancet*, 8, 1625.
- Bortz, J. & Döring, N. (1995). *Forschungsmethoden und Evaluation für Sozialwissenschaftler (2. Auflage)*. Berlin Heidelberg: Springer.
- Braten, L., Haslemo, T., Jukic, M., Ivanov, M., Ingelman-Sundberg, M. & Molden, E. (2021). A novel CYP2C-haplotype associated with ultrarapid metabolism of escitalopram. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 110, 786-793.
- Burleson Daviss. W., Perel, J. M., Brent, D. A., Axelson, D. A., Rudolph, G. R., Gilchrist, R. et al. (2006). Acute antidepressant response and plasma levels of bupropion and metabolites in a pediatric-aged sample: an exploratory study. *Therapeutic Drug Monitoring*, 28 (2), 190-198.
- Burke, M. J. & Preskorn S. H. (1999). Therapeutic drug monitoring of antidepressants. Cost implications and relevance to clinical practice. *Clinical Pharmacokinetics*, 37 (2), 147-165.
- Chang, M., Tybring, G, Dahl, M.-L. & Lindh, J.D. (2014). Impact of Cytochrome P450 2C19 Polymorphisms on Citalopram/ Escitalopram Exposure: A Systematic Review and Meta- Analysis. *Clinical Pharmacokinetics*, 53, 801-811.
- Cipriani, A., Zhou, X., Del Giovane, C., Hetrick, S. E., Qin, B., Whittington, C. et al. (2016). Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *The Lancet*, 388, 881-890.

Coskun, M., Ahmetoglu, E. & Ozturk, M. (2010). Mirtazapine Treatment for Comorbid Anxiety/Depressive Disorders in Young Subjects with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: Case Series. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology*, 20, 246-251.

Coskun, M. & Alyanak, B. (2011). Psychiatric Co-morbidity and Efficacy of Mirtazapine Treatment in Young Subjects With Chronic or Cyclic Vomiting Syndromes: A Case Series. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 3, 305-311.

Drugbank (2005 a). Escitalopram. Verfügbar unter: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01175>

Drugbank (2005 b). Mirtazapine. Verfügbar unter: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00370>

Dubitsky, G. M. (2004). Review and Evaluation of Clinical Data: Placebo-Controlled Antidepressant Studies in Pediatric Patients. Verfügbar unter: <https://wayback.archive.it.org/7993/20170405113700/https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/briefing/2004-4065b1-08-TAB06-Review.pdf>

Egberts, K., Fekete, S., Häge, A., Hiemke, C., Scherf-Clavel, M., Taurines, R. et al. (2022). Therapeutisches Drug Monitoring zur Optimierung der Psychopharmakotherapie von Kindern und Jugendlichen. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 50 (2), 133-152.

Egberts, K., Karwautz, A, Plener, P. L., Mehler-Wex, C., Kölch, M., Dang, S. Y. et al. (2015). Pharmakovigilanz in der Kinder- und Jugendpsychiatrie. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 43 (1), 21-28.

Egberts, K. M., Mehler-Wex, C. & Gerlach, M. (2011). Therapeutic drug monitoring in child and adolescent psychiatry. *Pharmacopsychiatry*, 44, 1-5.

Emslie, G. J., Ventura, D., Korotzer, A. & Tourkodimitris, S. (2009). Escitalopram in the Treatment of Adolescent Depression: A Randomized Placebo-Controlled Multisite Trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 48, 721-729.

Fachinfo-Service (2021). Fachinformation Escitalopram. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/015062>

Fachinfo-Service (2021). Fachinformation Mirtazapin. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/008517>

Fekete, S., Hiemke, C. & Gerlach, M. (2020). Dose-Related Concentrations of Neuroactive/Psychoactive Drugs Expected in Blood of Children and Adolescents. *Therapeutic Drug Monitoring*, 42 (2), 315-324.

Fekete, S., Wewetzer, C., Mehler-Wex, C., Holtkamp, K., Burger, R., Reichert, S. et al. (2017). Therapeutic Drug Monitoring in Children and Adolescents Under Pharmacotherapy With Olanzapine in Daily Clinical Practice. *Therapeutic Drug Monitoring*, 39 (3), 273-281.

Findling, R. L., McNamara, N. K., Stansbrey, R. J., Feeny, N. C., Young, C. M., Peric, F. V. et al. (2006). The relevance of pharmacokinetic studies in designing efficacy trials in juvenile major depression. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 16, 131-145.

Findling, R. L., Robb, A. & Bose, A. (2013). Escitalopram in the Treatment of Adolescent Depression: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Extension Trial. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 23 (7), 468-480.

Florio, V., Porcelli, S., Saria, A., Serretti, A. & Conca, A. (2017). Escitalopram plasma level and antidepressant response. *European Neuropsychopharmacology*, 27, 940-944.

Garland, E. J., Kutcher, S., Virani, A. & Elbe, D. (2016). Update on the Use of SSRIs and SNRIs with Children and Adolescents in Clinical Practice. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 1, 4-10.

Geisslinger, G., Menzel, S., Gudermann, T., Hinz, B. & Ruth, P. (2020). *Mutschler Arzneimittelwirkungen*. 11. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.

Geller, B., Cooper, T. B. & Chestnut E. C. (1986). Preliminary data on the relationship between nortriptyline plasma level and response in depressed children. *American Journal of Psychiatry*. 143 (10), 1283-1286.

Gerlach M. & Drepper, C. (2016 a). Grundlagen der Neuro-/Psychopharmakologie. In: M. Gerlach, C. Mehler-Wex, S. Walitza, A. Warnke & C. Wewetzer (Hrsg.), *Neuro-/Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter - Grundlagen und Therapie*. 3. Aufl. (S. 3-70). Berlin Heidelberg: Springer.

Gerlach, M., Egberts, K., Dang, S. Y., Plener, P., Taurines, R., Mehler-Wex, C. et al. (2016 b). Therapeutic drug monitoring as a measure of proactive pharmacovigilance in child and adolescent psychiatry. *Expert Opinion on Drug Safety*, 15 (11), 1477-1482.

- Gerlach M., Egberts K., Taurines R. & Mehler-Wex, C. (2016 c). Entwicklungspsychopharmakologie. In: M. Gerlach, C. Mehler-Wex, S. Walitza, A. Warnke & C. Wewetzer (Hrsg.), *Neuro-/Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter - Grundlagen und Therapie*. 3. Aufl. (S. 71-80). Berlin Heidelberg: Springer.
- Gerlach, M., Hühnerkopf, R., Rothenhöfer, S., Libal, G., Burger, R., Clement, H.-W. et al. (2007). Therapeutic Drug Monitoring of Quetiapine in Adolescents with Psychotic Disorders. *Pharmacopsychiatry*, 40, 72-76.
- Gerlach, M., Rothenhöfer, S., Mehler-Wex, C., Fegert, J. M., Schulz, E., Wewetzer, C. et al. (2006). Therapeutisches Drug-Monitoring in der Kinder- und Jugendpsychiatrie – Grundlagen und praktische Empfehlungen. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 34 (1), 5-13.
- Gerlach, M., Wewetzer, C., Fleischhaker, C., Mehler-Wex, C., Schulz, E., Seifert, J. et al. (2008). Entwicklungspsychopharmakologie. In Herpertz-Dahlmann, B., Resch, F., Schulte-Markwort M. & Warnke, A. (Hrsg.), *Entwicklungspsychiatrie: Biopsychologische Grundlagen und die Entwicklung psychischer Störungen*. 2. Aufl. (S. 372-407). Stuttgart: Schattauer.
- Gortner, L. & Dudenhausen, J. W. (Hrsg.). (2017). *Betreuung drogenabhängiger Schwangerer und ihrer Neugeborenen*. Berlin Heidelberg: Springer.
- Gräfe, K. A. (2003). Escitalopram wirksamer als das Racemat. *Pharmazeutische Zeitung online*, 46. Verfügbar unter: http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=pharm3_46_2003
- Grasmäder, K., Verwohlt, P. L., Kühn, K.-U., Frahnert, C., Hiemke, C., Dragicevic, A. et al. (2005). Relationship between mirtazapine dose, plasma concentration, response and side effects in clinical practice. *Pharmacopsychiatry*, 38, 113-117.
- Guy, W. (1976). Early Clinical Drug Evaluation Unit (ECDEU) assessment manual for psychopharmacology. Revised. NIMH publication (DHEW publ No ADM 76-338). Bethesda MD: *National Institute of Mental Health*, 217-222.
- Haapasalo-Pesu, K.-M., Viola, T., Lahelma, L. & Marttunen, M. (2004). Mirtazapine in the Treatment of Adolescents with Major Depression: An Open-Label, Multicenter Study. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 2, 175-184.

Haji E. O., Tadic, A., Wagner, S., Dragicevic, A., Müller, M. J., Boland, K., Rao, M.-L., Fric, M., Laux, G. & Hiemke, C. (2011). Association Between Citalopram Serum Levels and Clinical Improvement of Patients With Major Depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 31 (3), 281-286.

Haji E. O., Tadic, A., Wagner, S., Dragicevic, A., Müller, M. J., Boland, K. et al. (2013). Early Improvement and Serum Concentrations of Citalopram to Predict Antidepressant Drug Response of Patients with Major Depression. *Pharmacopsychiatry*, 46, 261-266.

Hart, X. M., Amann, F., Brand, J., Eichentopf, L. & Gründer, G. (2023). Low Escitalopram Concentrations in Patients with Depression predict Treatment Failure: A Naturalistic Retrospective Study. *Pharmacopsychiatry*, 56, 73-80.

Hart, X. M., Eichentopf, L., Lense, X., Riemer, T., Wesner, K., Hiemke, C. et al. (2021). Therapeutic Reference Ranges for Psychotropic Drugs: A Protocol for Systematic Reviews. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 1-6.

Hayashi, Y., Watanabe, T., Aoki, A., Ishiguro, S., Ueda, M., Akiyama, K. et al. (2015). Factors Affecting Steady-state Plasma Concentrations of Enantiomeric Mirtazapine and its Desmethylated Metabolites in Japanese Psychiatric Patients. *Pharmacopsychiatry*, 48, 279-285.

Hefner, G., Laux, G., Baumann, P., Bergemann, N., Clement, H.-W. & Conca, A. et al. (2018). Konsensus-Leitlinien für therapeutisches Drug-Monitoring in der Neuropsychopharmakologie: Update 2017. *Psychopharmakotherapie*, 25, 92-140.

Hiemke, C. (2019). Concentration-Effect Relationships of Psychoactive Drugs and the Problem to calculate Therapeutic Reference Ranges. *Therapeutic Drug monitoring*, 41 (2), 174-179.

Hiemke, C., Baumann, P., Bergemann, N., Conca, A., Dietmaier, O., Egberts, K. et al. (2011). AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011. *Pharmacopsychiatry*, 44, 195-235.

Hiemke, C., Baumann, P., Laux, G. & Kuss, H.-J. (2005). Therapeutisches Drug-Monitoring in der Psychiatrie – Konsensusleitlinie der AGNP. *Psychopharmakotherapie*, 5, 166-182.

Hiemke, C., Baumann, P. & Stingl, J. (2012). Pharmakokinetik, Pharmakogenetik und therapeutisches Drug Monitoring. In G. Gründer & O. Benkert (Hrsg.), *Handbuch der Psychopharmakotherapie*. 2. Aufl. (S. 441-464). Berlin Heidelberg: Springer.

- Hiemke, C., Bergemann, N., Clement, H. W., Conca, A., Deckert, J. & Domschke, K. et al. (2018). Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry*, 51, 9-62.
- Hodgson, K., Tansey, K., Dernovsek, M. Z., Hauser, J., Heningsberg, N., Maier, W. et al. (2014). Genetic differences in cytochrome P450 enzymes and antidepressant treatment response. *Journal of Psychopharmacology*, 28 (2), 133-141.
- Hodgson, K., Tansey, K. E., Uher, R., Dernovsek, M. Z., Mors, O., Hauser, J. et al. (2015). Exploring the role of drug-metabolizing enzymes in antidepressant side effects. *Psychopharmacology*, 232, 2609-2617.
- Holsboer-Trachsler, E. & Holsboer, F. (2012). Antidepressiva. In G. Gründer & O. Benkert (Hrsg.), *Handbuch der Psychopharmakotherapie*. 2. Aufl. (S. 589-628).
- Holzinger, M. (2014). Paracelsus: Das Buch Paragranum/ Septem Defensiones. Berlin: Create Space Independent Publishing Platform (10. April 2013). Verfügbar unter: <http://www.zeno.org/Lesesaal/N/9781484049662?page=72>
- Jang, S.H., Yan, Z & Lazor, J. A. (2016). Therapeutic drug monitoring: A patient management tool for precision medicine. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 99, 148-150.
- Jin, Y., Pollock, G., Frank, E., Cassano, G. B., Rucci, P., Müller, D. J. et al. (2010). Effect of Age, Weight and CYP2C19 Genotype on Escitalopram Exposure. *Journal of Clinical Pharmacology*, 50, 62-72.
- Kearns, G. L., Abdel-Rahman, S. M., Alander, S. W., Blowey, D. L., Leeder, J. S. & Kauffman, R. E. (2003). Developmental pharmacology – drug disposition, action and therapy in infants and children. *The New England Journal of Medicine*, 349, 1157-1167.
- Klampfl K., Mehler-Wex C., Warnke A. & Gerlach M. (2010 a). Therapeutisches Drug-Monitoring in der Kinder- und Jugendpsychiatrie. *Psychopharmakotherapie*, 17. Jahrgang, 4, 193-200.
- Klampfl, K., Taurines, R., Preuss, A., Burger, R., Rothenhöfer, S., Wewetzer, C. et al. (2010 b). Serum Concentrations, Therapeutic Response and Side Effects in Children and Adolescents with Impulsive-Aggressive Symptoms during Risperidone Therapy. *Pharmacopsychiatry*, 43 (2), 58-65.

- Kloosterboer, S. M., Vierhout, D., Stojanova, J., Egberts, K. M., Gerlach, M., Dieleman, G. C. et al. (2020). Psychotropic drug concentrations and clinical outcomes in children and adolescents: a systematic review. *Expert Opinion on Drug Safety*, 19, 873-890.
- Koelch, M., Pflazer, A.-K., Kliegl, K., Rothenhöfer, S., Ludolph, A. G., Fegert, J. M. et al. (2012). Therapeutic drug monitoring of children and adolescents treated with fluoxetine. *Pharmacopsychiatry*, 45, 72-76.
- Kromeyer-Hauschild, K., Wabitsch, M., Kunze, D., Geller, F., Geiß, H. C., Hesse, V. et al. (2001). Perzentile für den Body-Mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 149, 807-818.
- Kromeyer-Hauschild, K., Moss, M. & Wabitsch, M., (2015). Referenzwerte für den Body-Mass-Index für Kinder, Jugendliche und Erwachsene in Deutschland. Anpassung der AGA-BMI-Referenz im Altersbereich von 15 bis 18 Jahren. *Adipositas*, 9, 123-127.
- Lingjaerde, O., Ahlfors, U. G., Bech, P., Dencker, S. J. & Elgen, K. (1987). The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 334, 1-100.
- Lind, A. B., Reis, M., Bengtsson, F., Jonzier-Perey, M., Powell Goley, K., Ahlner, J. et al. (2009). Steady-State Concentrations of Mirtazapine, N-Desmethylmirtazapine, 8-Hydroxymirtazapine and their Enantiomers in Relation to Cytochrome P450 2D6 Genotype, Age and Smoking Behaviour. *Clinical Pharmacokinetics*, 48 (1), 63-70.
- Liston, H. L. , Markowitz, J. S. & De Vane, C. L. (2001). Drug glucuronidation in clinical psychopharmacology. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 21 (5), 500- 515.
- Lüllmann, H., Mohr, K., Wehling, M. & Hein, L. (2016). *Pharmakologie und Toxikologie* (18. Auflage). Stuttgart: Thieme.
- Lundbeck (2011). *Produktmonografie Cipralext*. Hamburg.
- Lundmark, J., Bengtsson, F., Nordin, C., Reis, M. & Walinder, J. (2000). Therapeutic drug monitoring of selective serotonin reuptake inhibitors influences clinical dosing strategies and reduces drug costs in depressed elderly patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 101 (5), 354-359.

- Ma, D., Zhang, Z., Zhang, X. & Li, L. (2014). Comparative efficacy, acceptability, and safety of medicinal, cognitive-behavioral therapy, and placebo treatments for acute major depressive disorder in children and adolescents: a multiple-treatments meta-analysis. *Current Medical Research and Opinion*, 6, 971-995.
- Maust, A.-K., (2002). Executive Summary. Verfügbar unter: <http://wayback.archive-it.org/7993/20170112052700/http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM164066.pdf>
- Meibohm, B., Beierle, I. & Derendorf, H. (2002). How important are gender differences in pharmacokinetics? *Clinical Pharmacokinetics*, 41 (5), 329-342.
- Michaelis, R. & Niemann, G. (2017). *Entwicklungsneurologie und Neuropädiatrie* (5. Aufl.). Stuttgart: Thieme.
- Mrakotsky, C., Masek, B., Biederman, J., Raches, D., Hsin, O., Forbes, P. et al. (2008). Prospective open-label pilot trial of mirtazapine in children and adolescents with social phobia. *Journal of Anxiety Disorders*, 1, 88-97.
- Mushtaq, I. & Satyawadi, P. (2018). Letter. Use of mirtazapine in children and adolescents. *Progress in Neurology and Psychiatry*, 1, 24.
- Nissen, G., Fritze, J. & Trott, G.-E. (2004). *Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter* (2. Aufl.). München: Urban & Fischer.
- Oberdisse, E., Hackenthal, E. & Kuschinsky, K. (2002). *Pharmakologie und Toxikologie* (3. Aufl.). Berlin Heidelberg: Springer.
- Owens, M. J., Knight, D. L. & Nemeroff, C.B. (2001). Second-generation SSRIs: human monoamine transporter binding profile of escitalopram and R-fluoxetine. *Biological Psychiatry*, 50, 345-350.
- Perel, J. M., Axelson, D. A. & Rudolph G. (2001). Stereoselective pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/ PD) of +/- Citalopram in adolescents, comparisons with adult findings (abstract). *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 69, 30.
- Periclou, A., Rao, N., Sherman, T., Ventura, D. & Abramowitz, W. (2003). Single-dose pharmacokinetic study of Escitalopram in adolescents and adults (abstract). *Pharmacotherapy*, 10, 1361-1362.
- Petri, H. (2020). Das Interaktionspotential hormoneller Kontrazeptiva. *Deutsches Ärzteblatt*, 117, 7, S. 328-330.

Planing, P. (2023). *Statistik Grundlagen. 5. Regression*. Verfügbar unter: <https://statistikgrundlagen.de/ebook/chapter/regression>

Pospeschill, M. (2009). *SPSS Fortschritte* (8. Auflage). Hannover: RRZN.

Preskorn, S. H. (2014). Therapeutic drug monitoring (TDM) in psychiatry (Part I): Why Studies Attempting to Correlate Drug Concentration and Antidepressant Response Don't Work. *Journal of Psychiatric Practice*, 20 (2), 133-137.

Preskorn, S. H. & Fast, G. A. (1991). Therapeutic drug monitoring for antidepressants: efficacy, safety, and cost effectiveness. *Journal of Clinical Psychiatry*, 52, 23-33.

Reinbold, H. & Assion, H.-J. (2011). *Psychogenicum* (7. Aufl.). Dortmund: PsychoGen Verlag.

Reinbold, H. & Assion, H.-J. (2013). *Antidepressiva* (5. Aufl.). Dortmund: PsychoGen Verlag.

Reis, M., Aamo, T., Spigset, O. & Ahlner, J. (2009). Serum concentrations of antidepressant drugs in a naturalistic setting: Compilation based on a large therapeutic drug monitoring database. *Therapeutic Drug Monitoring*, 31, 42-56.

Reis, M., Cherma, M. D., Carlsson, B. & Bengtsson, F. (2007). Therapeutic drug monitoring of Escitalopram in an outpatient setting. *Therapeutic Drug Monitoring*, 29, 758-766.

Reis, M., Olsson, G., Carlsson, B., Lundmark, J., Dahl, M.-L., Walinder, J., Ahlner, J. & Bengtsson, F. (2002). Serum levels of citalopram and its metabolites in adolescent patients treated in a naturalistic clinical setting. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 22, 406-413.

Reis, M., Prochazka, J., Sitsen, A., Ahlner, J. & Bengtsson, F. (2005). Inter- and intraindividual pharmacokinetic variations of mirtazapine and its N-demethyl metabolite in patients treated for depressive disorder. *Therapeutic Drug Monitoring*, 27, 469-477.

Safer, D. J. & Zito, J. M. (2006). Treatment-emergent adverse events from selective serotonin reuptake inhibitors by age group: children versus adolescents. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 16 (1-2), 159-169.

Sakolsky, D., Graham J. M., Emslie, J., Wagner, K. D., Vitiello, B., Keller, M. B. et al. (2011). Antidepressant Exposure as a Predictor of Clinical Outcomes in the Treatment of Resistant Depression in Adolescents (TORDIA) Study. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 16 (1-2), 159-169.

Schäfer, A. & Schöttker-Königer, T. (2015). *Statistik und quantitative Methoden für Gesundheitsfachberufe*. Berlin Heidelberg: Springer.

Scherf-Clavel, M., Deckert, J., Menke, A., Unterecker, S. (2019). Smoking is associated with lower dose corrected serum concentrations of escitalopram. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 39, 485-488.

Shams, M. Hiemke, C & Härtter, S. (2004). Therapeutic drug monitoring of the antidepressant mirtazapine and its N-demethylated metabolite in human serum. *Therapeutic Drug Monitoring*, 26, 78-84.

Simmons, S. A., Perry, P. J., Rickert, E. D. & Browne, J. L. (1985). Cost-benefit analysis of prospective pharmacokinetic dosing of nortriptyline in depressed inpatients. *Journal of Affective Disorders*, 8 (1), 47-53.

Singer M. & Eckermann, G. (2023). Spezielle Aspekte der pharmakotherapeutischen Behandlung forensisch untergebrachter Patientinnen. Forensische Psychiatrie, Psychologie, Kriminologie. Verfügbar unter: <http://doi.org/10.1007/s11757-023-00762-y>

Stegmann, B., Wenzel-Seifert, K. & Haen, E. (2013). Depressive Störungen im Kindes- und Jugendalter. Eine Auswertung der KinderAGATE Datenbanken 2010. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie*, 41 (2), 109-119.

Stein R., Beetz, R. & Thüroff, J. W. (2012). *Kinderurologie in Klinik und Praxis*. Stuttgart: Thieme.

Tamminga, W. J., Wemer, J., Oosterhuis, B., Weiling, J., Wilffert, B., de Leij, L. F. et al. (1999). CYP2D6 and CYP2C19 activity in a large population of Dutch healthy volunteers: indications for oral contraceptive-related gender differences. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 55 (3), 177-184.

Taurines, R., Burger, R., Wewetzer, C., Pfuhlmann, B., Mehler-Wex, C., Gerlach, M. & Egberts, K. (2013). The Relation Between Dosage, Serum Concentrations and Clinical Outcome in Children and Adolescents Treated With Sertraline: A Naturalistic Study. *Therapeutic Drug Monitoring*, 35, 84-91.

Taurines, R., Warnke, A. & Gerlach, M. (2016). Antidepressiva. In: M. Gerlach, C. Mehler-Wex, S. Walitza, A. Warnke & C. Wewetzer (Hrsg.), *Neuro-/Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter - Grundlagen und Therapie*. 3. Aufl. (S. 99-186). Berlin Heidelberg: Springer.

- Teuchert-Noodt, G. & Lehmann, K. (2008). Entwicklungsneuroanatomie. In Herpertz-Dahlmann, B., Resch, F., Schulte-Markwort M. & Warnke, A. (Hrsg.), *Entwicklungspsychiatrie: Biopsychologische Grundlagen und die Entwicklung psychischer Störungen*. 2. Aufl. (S. 22-40). Stuttgart: Schattauer.
- Unterecker, S., Deckert, J. & Pfuhlmann, B. (2011). No Influence of Body Weight on Serum Levels of Antidepressants. *Therapeutic Drug Monitoring*, 33 (6), 730-734.
- Unterecker, S., Riederer, P., Proft, F., Maloney, J., Deckert, J. & Pfuhlmann, M. (2013). Effects of gender and age on serum concentrations of antidepressants under naturalistic conditions. *Journal of Neural Transmission*, 120, 1237-1246.
- Waade, R., Hermann, M., Moe, H., Molden, E. (2014). Impact of age on serum concentrations of venlafaxine and escitalopram in different CYP2D6 and CYP2C19 genotyp subgroups. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 70, 933-940.
- Wagner, K. D., Jonas, J., Findling, R. L., Ventura, D. & Saikali, K. (2006). A double blind, randomized, placebo-controlled trial of escitalopram in the treatment of pediatric depression. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 45, 280-288.
- Wagner, K. D. & Saikali, K. (2004). Open-label evaluation of the safety and efficacy of escitalopram in children and adolescents with major depression. Presented at the American Psychiatric Association 157th Annual Meeting, New York, NY.
- Warrings, B., Samanski, L., Deckert, J., Unterecker, S, Scherf-Clavel, M. (2021). Impact of body mass index on serum concentrations of antidepressants and antipsychotics. *Therapeutic drug monitoring*, 43, 286-291.
- Weiß, C. (2013). *Basiswissen Medizinische Statistik*. Berlin Heidelberg: Springer.
- Wen, J., Zhang, W.-T., Cao, W.-Q., Li, J., Gao, F.-Y. Yang, N. et al. (2014). Enantioselective Separation of Mirtazapine and Its Metabolites by Capillary Electrophoresis with Acetonitrile Field-Amplified Sample Stacking and Its Application. *Molecules*, 19, 4907-4923.
- Whittington, C. J., Kendall, T., Fonagy, P., Cottrell, D., Cotgrove, A. & Boddington, E. (2004). Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: Systematic review of published versus unpublished data. *Lancet*, 363, 1341-1345.
- Wickham, H. & Stryjewski, L: (2009). 40 years of boxplots. Verfügbar unter: <http://vita.had.co.nz/papers/boxplots.pdf>

Winkler, D. & Kasper, S. (2004). Escitalopram. *Arzneimitteltherapie*, 22, S. 97-102.

Wirtz, M. A. & Nachtigall, C. (2008). *Deskriptive Statistik* (5. Auflage). Weinheim/München: Juventa Verlag.

Wohkittel, C., Gerlach, M., Taurines, R., Wewetzer, C., Unterecker, S., Burger, R. et al. (2016). Relationship between clozapine dose, serum concentration and clinical outcome in children and adolescents in clinical practice. *Journal of Neural Transmission*, 123, 1021-1031.

Zeeck, A. (Hrsg.), Fischer, S. C., Grond, S. & Papastavrou I. (2003). *Chemie für Mediziner* (5. Aufl.). München: Urban & Fischer Verlag.

Appendix

I Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung
AGNP	Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie e. V.
AMG	Deutsches Arzneimittelgesetz
BDI	Beck Depression Inventory
BMI	Body Mass Index
CDRS-R	Children´s Depression Rating Scale-Revised
X ² -Test	Chi-Quadrat-Test
CGAS	Children´s Global Assessment Scale
CGI	Clinical Global Impression
CGI-I	Clinical Global Impression-Improvement
CGI-S	Clinical Global Impression-Severity
C _{Max}	Maximale Plasmakonzentration
EEG	Elektroenzephalografie
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
EU	Europäische Union
GAF	Global Assessment of Functioning
H ₀	Null-Hypothese
HAM-D-17	Hamilton Depression Rating Scale (17 Items)
HAM-A	Hamilton Anxiety Rating Scale
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
ICD	International Classification of Diseases

IMPS	Inpatient Multidimensional Psychiatric Scale
IQR	Interquartile Range (Interquartilabstand)
Kg	Kilogramm
Kiddie-SADS-P	Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for school-aged children-Present episode version
Kinder-AGATE	Arbeitsgemeinschaft Arzneimitteltherapie bei psychiatrischen Erkrankungen e.V.
KJP	Kinder- und Jugendpsychiatrie
L	Liter
M	Meter
MADRS	Montgomery and Asberg Depression Rating Scale
MAO-Hemmer	Monoaminoxidase-Hemmer
Md	Median
Mg	Milligramm
ml	Milliliter
mmol/l	Millimol pro Liter
MSRPP	Multidimensional Scale for Rating Psychiatric Patients
µl	Mikroliter
MW	Mittelwert
N	Grundgesamtheit der vorliegenden Untersuchung
n	Stichprobenanzahl
NaSSA	Noradrenerges und spezifisch serotonerges Antidepressivum
Ng	Nanogramm
Nr	Nummer
NW	Nebenwirkung
Pat-nr	Patientennummer
PB	Plasmaeiweißbindung

pH-Wert	Potentia hydrogenii
PIP	Paediatric Investigation Plan
PUMA	Paediatric Use Marketing Authorization
p-Wert	Signifikanzwert (probability)
r^2	Bestimmtheitsmaß/Determinationskoeffizient
ρ	Spearman's Rho
SD	Standardabweichung
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SSRI	Selektiver Serotonin Reuptake Inhibitor
Std	Stunde
Tab	Tabelle
TDM	Therapeutisches Drug Monitoring
TDM KJP	Kompetenznetzwerk TDM Kinder- und Jugendpsychiatrie e. V.
$t_{1/2}$	Eliminations-Halbwertszeit
t_{max}	Maximale Plasmakonzentration
UKU	Udvalg for Kliniske Undersogelser Nebenwirkungsskala
UV	Ultraviolett
x_{max}	Größter Wert der Stichprobe
x_{min}	Kleinster Wert der Stichprobe
ZNS	Zentrales Nervensystem

II **Abbildungsverzeichnis**

- Abb. 1 S- und R-Enantiomer von Citalopram
- Abb. 2 Serotonintransporter mit zwei Bindungsstellen im depressiven Zustand
- Abb. 3 Behandlung mit Escitalopram
- Abb. 4 Biochemischer Wirkmechanismus von Mirtazapin
- Abb. 5 Schematische Darstellung der Anwendung von TDM in der Neuropsychopharmakotherapie
- Abb. 6 Von der verschriebenen Dosis zur Arzneistoffwirkung
- Abb. 7 Prozentualer Anteil der in die Auswertung zu Escitalopram einbezogenen Patienten aus den beteiligten Kliniken
- Abb. 8 Alter der Patienten
- Abb. 9 Anzahl Patienten verteilt auf die ICD-10 Diagnosegruppen
- Abb. 10 Psychiatrische Komedikationen
- Abb. 11 Anzahl der Patienten bzgl. Schweregrad der Erkrankung
- Abb. 12 Therapeutischer Effekt von Escitalopram
- Abb. 13 Anzahl der Nebenwirkungen unter Escitalopram
- Abb. 14 Anzahl der Patienten bzgl. der verordneten Escitalopram-Tagesdosis
- Abb. 15 Mittlere Tagesdosis in Abhängigkeit der Variable Nebenwirkungen
- Abb. 16 Serumspiegel von Escitalopram in Abhängigkeit vom BMI
- Abb. 17 Zusammenhang zwischen Tagesdosis und Serumkonzentration mit Regressionsgerade und mit empfohlenem therapeutischen Serumspiegelbereich für Erwachsene
- Abb. 18 Zusammenhang zwischen Tagesdosis und Serumkonzentration von Escitalopram in Abhängigkeit des Geschlechts
- Abb. 19 Prozentualer Anteil der in die Auswertung zu Mirtazapin einbezogenen Patienten aus den beteiligten Kliniken
- Abb. 20 Alter der mit Mirtazapin behandelten Patienten
- Abb. 21 Anzahl der Patienten verteilt auf die ICD-10 Diagnosegruppen

- Abb. 22 Psychiatrische Komedikationen zusätzlich zu Mirtazapin
- Abb. 23 Anzahl der Patienten bzgl. Schweregrad der Erkrankung
- Abb. 24 Therapeutischer Effekt von Mirtazapin
- Abb. 25 Anzahl und Art der Nebenwirkungen unter Mirtazapin
- Abb. 26 Anzahl der Patienten bzgl. der verordneten Mirtazapin-Tagesdosis
- Abb. 27 Mirtazapin-Serumkonzentrationen getrennt nach Geschlecht
- Abb. 28 Zusammenhang zwischen Tagesdosis und Serumkonzentration mit
Regressionsgerade und empfohlenem therapeutischen Referenzbereich
für Erwachsene
- Abb. 29 Zusammenhang zwischen Tagesdosis und Serumkonzentration von
Mirtazapin getrennt nach Alter
- Abb. 30 Zusammenhang zwischen Serumspiegel und Therapieeffekt

III Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Nebenwirkungen von SSRI durch Stimulation ausgewählter Serotonin-Rezeptor-Subgruppen
Tab. 2	Ausgewählte TDM-Studien zu Escitalopram in der Erwachsenenpsychiatrie
Tab. 3	Ausgewählte TDM-Studien zu Mirtazapin in der Erwachsenenpsychiatrie
Tab. 4	Indikationen für die Messung der Arzneistoff-Konzentration im Blut
Tab. 5	Empfehlungsgrade zur Anwendung von TDM in der klinischen Routine zur Dosisoptimierung ohne spezifische Indikation
Tab. 6	Empfohlene therapeutische Referenzbereiche (Konsensus) von Escitalopram und Mirtazapin, Warnschwellen für das Labor und literaturbasierte Empfehlungen zur Anwendung von TDM
Tab. 7	CGI (CGI-S und CGI-I)
Tab. 8	UKU Skala
Tab. 9	Zusammenfassung der demografischen und klinischen Daten der Patienten zu Escitalopram
Tab. 10	Serumkonzentrationen und gewichtskorrigierte Serumkonzentrationen für jede Dosis-Stufe
Tab. 11	Übersicht: Tagesdosen, Serumkonzentrationen, Therapieeffekt und Nebenwirkungen von Escitalopram
Tab. 12	Zusammenfassung vorläufiger therapeutischer Referenzbereiche für Escitalopram je nach Definition Responder (CGI-I)
Tab. 13	Zusammenfassung der demografischen und klinischen Daten der Patienten zu Mirtazapin
Tab. 14	Serumkonzentrationen und gewichtskorrigierte Serumkonzentrationen von Mirtazapin für jede Dosis-Stufe
Tab. 15	Übersicht Tagesdosen, Serumkonzentrationen, Therapieeffekt und Nebenwirkungen von Mirtazapin
Tab. 16	Zusammenfassung vorläufige therapeutische Referenzbereiche für Mirtazapin je nach Definition Responder (CGI-I)

IV Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn Univ. Prof. Dr. med. M. Romanos, Klinikdirektor der Kinder- und Jugendpsychiatrie Würzburg bedanken, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit durchzuführen.

Frau Dr. med. K. Egberts gilt mein außerordentlicher Dank für die sehr gute Betreuung meiner Promotion während des gesamten Verlaufs.

Herrn Prof. Dr. med. Dipl. Psych. S. Unterecker danke ich sehr, dass er die Zweitbegutachtung dieser Arbeit übernommen hat.

Herzlichen Dank meiner Familie und meinen Freunden.