



Aus der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und
Psychotherapie

Direktorin: Frau Prof. Dr. K. Becker
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

Inter- und intraindividuelle Variabilität der Clozapin-Serumspiegel von an Schizophrenie erkrankten Jugendlichen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Michael Haberhausen
aus Lüneburg

Marburg, 2015

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:

09.03.2015

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Herr Prof. Dr. H. Schäfer

Referent: Herr Prof. Dr. Dr. H. Remschmidt

Korreferent: Herr PD Dr. B. Straube

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	3
1.1. Schizophrenie	3
1.1.1. Definition, Klassifikation, Epidemiologie und Verlauf	3
1.1.2. Ätiopathogenese.....	8
1.1.3. Therapie	9
1.2. Pharmakotherapie der Schizophrenie	10
1.2.1. Antipsychotika	10
Clozapin.....	11
1.3. Therapeutisches Drug Monitoring von Antipsychotika	16
1.3.1. Definition	16
1.3.2. Indikation	16
1.3.3. Praktische Durchführung des TDM.....	18
1.3.4. TDM im Kindes- und Jugendalter	20
1.3.5. TDM von Clozapin	21
1.4. Zusammenfassung.....	26
1.5. Fragestellung	26
2. Material und Methoden	28
2.1. Allgemeines	28
2.2. Ein- und Ausschlusskriterien.....	28
2.2.1. Alter und Diagnosen	28
2.2.2. Erhobene Daten	29
2.2.3. Bestimmungen im Steady State	29
2.3. Analytik	29
2.3.1. Chemikalien.....	30
2.3.2. Probenaufbereitung	30
2.3.3. HPLC-Bedingungen.....	31
2.4. Statistische Methoden.....	32
2.4.1. Analyse der interindividuellen Effekte.....	32
2.4.2. Analyse der intra- und interindividuellen Effekte.....	34

3. Ergebnisse	36
3.1. Patienten.....	36
3.2. Dosis und Serumkonzentrationen	38
3.3. Einflussfaktoren für Dosis und Serumkonzentrationen.....	47
3.4. Intraindividuelle Variabilität	50
3.5. Lineare gemischte Modelle	55
4. Diskussion	60
4.1. Allgemeines	60
4.2. Limitationen.....	60
4.3. Dosis	62
4.4. Serumkonzentrationen	64
4.5. Einflussfaktoren	74
4.6. Variabilität der Clozapin-Serumspiegel	79
4.7. Ausblick.....	83
5. Zusammenfassung	84
5.1. Deutsche Zusammenfassung	84
5.2. Englische Zusammenfassung	86
6. Literaturverzeichnis	88
7. Anhang	102
7.1. Abkürzungen.....	102
7.2. Abbildungsverzeichnis	104
7.3. Tabellenverzeichnis	105
7.4. Verzeichnis der akademischen Lehrer	107
7.5. Ehrenwörtliche Erklärung	108
7.6. Tabellarischer Lebenslauf	108
7.7. Danksagung.....	109

1. Einleitung

1.1. Schizophrenie

1.1.1. Definition, Klassifikation, Epidemiologie und Verlauf

Die Schizophrenie ist eine der schwerwiegendsten psychiatrischen Störungen, von denen Kinder und Jugendliche betroffen sein können. Sie tritt vor dem Alter von 10 Jahren außerordentlich selten auf. Die Inzidenz der Schizophrenie steigt in der Adoleszenz stetig an, um dann ihren Gipfel im jüngeren Erwachsenenalter zu erreichen (Hollis, 2008). Die einschneidende Symptomatik, ihr Einfluss auf die Entwicklung der erkrankten jungen Menschen und eine ungünstige Prognose bei frühem Krankheitsbeginn lassen Bemühungen nach Früherkennung, rascher Diagnosestellung und effektiver Behandlung umso dringlicher erscheinen (Hollis, 2008; Janssen et al., 2006; Remschmidt & Theisen, 2011).

In seinem Lehrbuch „Psychiatrie“ unterschied Kraepelin zwischen Erkrankungen mit phasischem Verlauf und eher guter Prognose, dem „manisch-depressiven Irresein“ und solchen Erkrankungen, die häufig einen progredienten Verlauf nehmen und eine ungünstige Prognose aufweisen. Diese zweite Gruppe, unter der man das heutige Störungsbild Schizophrenie einordnen würde, bezeichnete er als Dementia praecox (Kraepelin, 1893).

Eugen Bleuler (1911) führte den Begriff Schizophrenie ein. Aus dem Griechischen stammend, setzt sich der Begriff aus $\sigma\chi\acute{\iota}\zeta\epsilon\iota\nu$ (abspalten) und $\phi\rho\acute{\upsilon}\nu$ (Seele, Zwerchfell) zusammen. Es wird unterstellt, dass Bleuler damit eine mangelnde Integration verschiedener psychischer Funktionen wie Denken, Fühlen und Wahrnehmen beschreiben wollte (Holzinger et al., 2013). Bleuler stellte zudem fest, dass dieser Ausdruck einer „Spaltung der Persönlichkeit“ nicht zwangsläufig chronisch und mit schlechter Prognose verlaufen müsse.

Kurt Schneider (1939) nahm dann im Folgenden eine Einteilung der Schizophrenie-Symptome in solche ersten und zweiten Ranges vor. Neben den Symptomen ersten Ranges (Wahn, Halluzinationen und Ich-

Störungen) fanden auch Kraepelins Aussagen zur Bedeutung des Verlaufs und die von Bleuler beschriebenen Grundsymptome (v.a. Assoziationslockerung, Affektstörung, Autismus und Ambivalenz) Eingang in die Schizophreniediagnose der aktuellen internationalen Klassifikationssysteme (Maß, 2010).

Nach heutiger Auffassung stellt die Gruppe der schizophrenen Störungen eine eher heterogene Entität dar. Es sind typischerweise verschiedene Bereiche von Erleben, Affekt, Denken und Kognition beeinträchtigt. Grundsätzlich können folgende Symptombereiche unterschieden werden:

- Halluzinationen
- Wahn
- Ich-Störungen
- Denkstörungen
- Störungen von Antrieb und Affekt
- Motorische Störungen

Die genannten Symptombereiche werden häufig auch in Positiv- und Negativsymptomatik unterteilt. Zur Positivsymptomatik gehören Halluzination, Wahn, Denkstörungen und Ich-Störungen. Unter Negativsymptomatik wird vornehmlich ein reduzierter Antrieb und abgeflachter Affekt verstanden (Hollis, 2008).

Die **allgemeinen diagnostischen Kriterien** der Schizophrenie nach der Einteilung der aktuellen Ausgabe der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10) verlangen das Vorliegen mindestens eines der nachstehenden **Symptome**:

- Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung, Gedankenentzug, Gedankenausbreitung
- Kontrollwahn, Beeinflussungswahn, Wahnwahrnehmung, Gefühl des Gemachten
- Kommentierende oder dialogisierende Stimmen
- Anhaltender, kulturell unangemessener Wahn

oder alternativ mindestens zwei der folgenden Symptome:

- Anhaltende Halluzinationen jeder Sinnesmodalität
- Neologismen, Gedankenabreißen, Zerfahrenheit
- Katatone Symptome, wie Haltungstereotypien und wächserne Biegsamkeit, Mutismus, Stupor, Negativismus
- Negativsymptome, wie Apathie, Sprachverarmung, Affektverflachung

Zeitliches Kriterium ist, dass die Symptome während der meisten Zeit innerhalb eines Monats aufgetreten sein müssen (Remschmidt & Schmidt, 2012).

Eine weitere Unterteilung kann nach Auftreten des Zeitpunktes der ersten Krankheitsepisode erfolgen. Bei einem Erkrankungsalter von <13 Jahren spricht man von einer **Very Early Onset Schizophrenia** (VEOS). Die Häufigkeit für diese Form beträgt 1,6-1,9/100.000; Jungen sind häufiger als Mädchen betroffen (Burd & Kerbeshian, 1987; Gillberg, 2001; Remschmidt & Theisen, 2011). Die **Early-Onset Schizophrenia** (EOS) ist durch einen Beginn vor dem 18. Lebensjahr gekennzeichnet. Als **Adolescent Onset Schizophrenia** (AOS) bezeichnet man das Auftreten einer schizophrenen Ersterkrankung im Alter von 13-19 Jahren (Gillberg, 2001; Werry et al., 1991). Die Prävalenz wird hier mit 0,23 % angegeben; Jungen sind hierbei etwa gleich häufig wie Mädchen betroffen (Gillberg, 2001).

Die Lebenszeitprävalenz schizophrener Erkrankungen wird häufig um ca. ein Prozent liegend angegeben (Regier et al., 1993). Eine systematische Übersichtsarbeit aus 2005 ermittelte eine deutlich geringere Lebenszeitprävalenz von 0,4% (Saha et al., 2005). Die Inzidenz im Erwachsenenalter liegt bei 1-2/10.000 pro Jahr (Leucht et al., 2012). Der Ersterkrankungsgipfel liegt für das männliche Geschlecht zwischen 15 und 25 Jahren, bei Frauen zwischen 25 und 35 Jahren. Hinsichtlich des Erkrankungsrisikos findet sich, auch über die gesamte Lebensspanne betrachtet, kein Geschlechtsunterschied (Leucht et al., 2012).

Die Einteilung der ICD-10 unterscheidet folgende Formen der Schizophrenie:

Tabelle 1: Formen der Schizophrenie nach ICD-10 (Remschmidt & Schmidt, 2012)

Unterform	Symptomatik
Paranoide Schizophrenie (F20.0)	-Halluzination oder Wahn -Verflachter oder inadäquater Affekt
Hebephrene Schizophrenie (F20.1)	-Eindeutige und anhaltende Verflachung oder Oberflächlichkeit des Affekts oder -Eindeutige und anhaltende Inadäquatheit des Affekts -Zielloses und unzusammenhängendes Verhalten oder -Eindeutige Denkstörungen, die sich als unzusammenhängende weitschweifige oder zerfahrene Sprache äußern
Katatone Schizophrenie (F20.2)	-Mindestens 2 Wochen anhaltend: Stupor/Mutismus oder -Erregung -Haltungsstereotypien -Negativismus -Rigidität -Wächserne Biegsamkeit -Befehlsautomatismus
Undifferenzierte Schizophrenie (F20.3)	-Symptomatik, die keiner der vorstehend beschriebenen Unterformen zugeordnet werden kann oder -Symptome mehrerer Unterformen in sich vereint
Postschizophrene Depression (F20.4)	-Depressive Episode, die im Anschluss an eine schizophrene Erkrankung auftritt
Schizophrenes Residuum (F20.5)	≥ 4 der folgenden Symptome über 12 Monate: -Psychomotorische Verlangsamung oder verminderte Aktivität -Deutliche Affektverflachung -Passivität und Initiativemangel -Verarmung hinsichtlich Menge oder Inhalt des Gesprochenen -Geringe nonverbale Kommunikation -Verminderte soziale Leistungsfähigkeit, vernachlässigte Körperpflege
Schizophrenia simplex (F20.6)	-Schleichende Progredienz aller drei folgenden Merkmale ≥ ein Jahr -Deutliche und anhaltende Veränderungen in einigen früheren Persönlichkeitsmerkmalen -Allmähliches Auftreten und Verstärkung von „negativen“ Symptomen -Deutliche Abnahme der schulischen oder beruflichen Leistungsfähigkeit -Betroffene dürfen niemals die Kriterien einer Schizophrenie/psychotischen Störung erfüllt haben -Kein Nachweis einer Demenz oder einer anderen organischen psychischen Störung
Sonstige Schizophrenie (F20.8)	Coenästhetische Schizophrenie / nicht näher bezeichnete schizophrene Störung
Nicht näher bezeichnete Schizophrenie (F20.9)	kein spezielles Kriterium

Im Vorfeld einer Schizophrenie sind bei der Mehrzahl der betroffenen Patienten sogenannte *Prodromalsymptome* zu beobachten, die einige Monate bis viele Jahre bestehen können (Leucht et al., 2012; Remschmidt & Theisen, 2011).

Hierzu zählen u.a. eine reduzierte Konzentrations- und Aufmerksamkeitsfähigkeit, verminderter Antrieb, sozialer Rückzug und ein Leistungsabfall im schulischen bzw. beruflichen Bereich (Remschmidt et al., 1994).

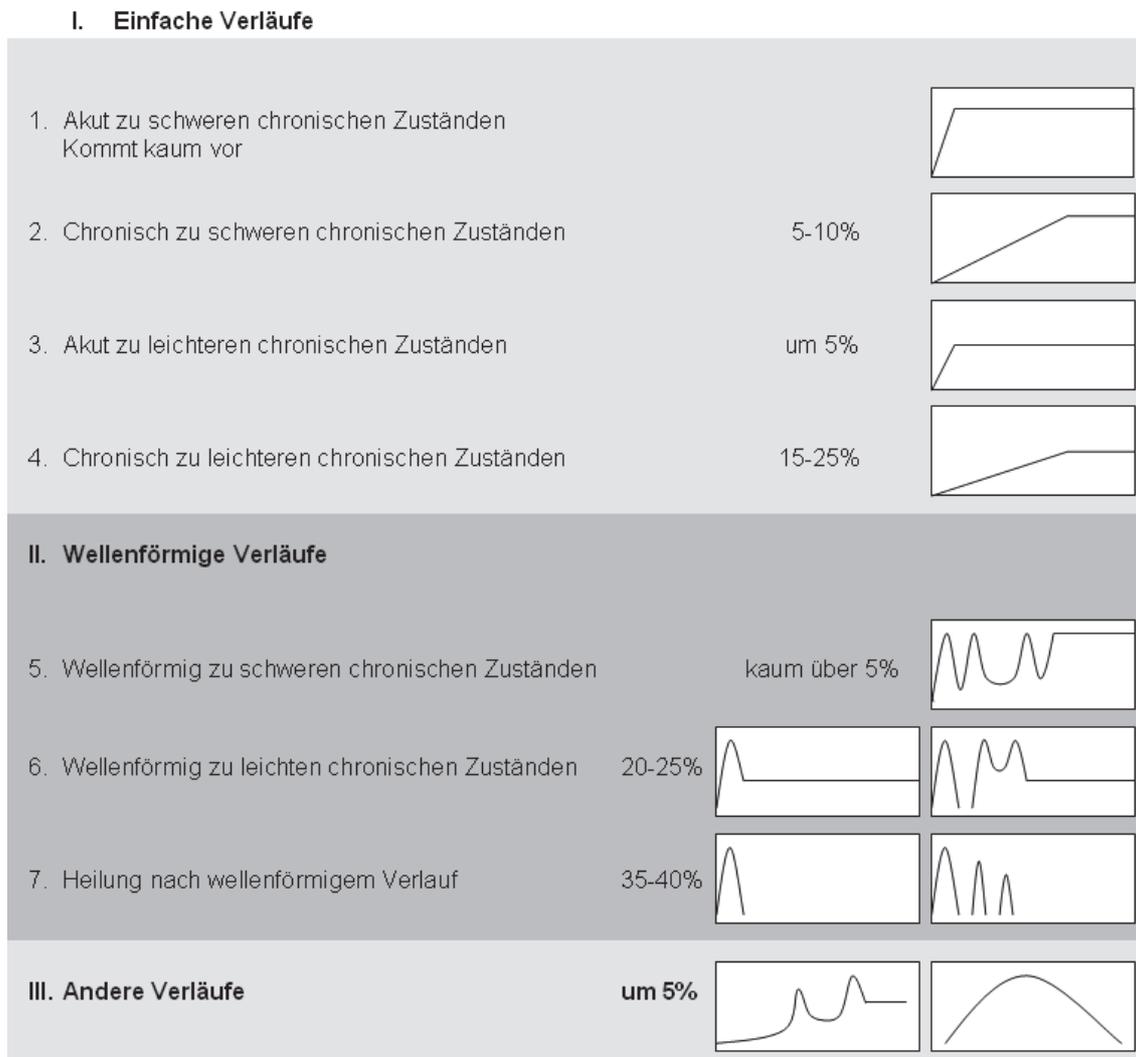


Abbildung 1: Verlaufsformen der Schizophrenie (mod. nach M. Bleuler, 1983)

Zu den **Verläufen**, die meist durch rezidivierende psychotische Schübe gekennzeichnet sind, liegen nur wenige belastbare Daten vor. Für das weibliche Geschlecht wird eine im Allgemeinen bessere Langzeitprognose angenommen (Leucht et al., 2012). Ein früher Erkrankungsbeginn wird von den meisten Autoren mit einem schlechteren Verlauf in Verbindung gebracht, was durch eine aktuelle Übersichtsarbeit erneut belegt werden konnte (Clemmensen et al., 2012). Dem stehen andere Ergebnisse gegenüber, die zeigten, dass eine EOS, wenn sie in einem speziellen Zentrum behandelt wird, im Vergleich mit später auftre-

tender Erkrankung gleiche Kurzzeit- und gleiche oder bessere Langzeitoutcomes hat (Amminger et al., 2011; Schimmelmann et al., 2007). M. Bleuler und Uchtenhagen (1972) konzipierten eine Typologie schizophrener Krankheitsverläufe anhand von Langzeitbeobachtungen von 208 Patienten (Abbildung 1).

1.1.2. Ätiopathogenese

Den Schizophrenien liegt eine multifaktorielle Genese zugrunde. Eine genetische Basis kann als sicher angenommen werden. Aufgrund einer maximal 70%igen Konkordanzrate monozygoter Zwillinge kann das Krankheitsrisiko hierdurch jedoch nur zum Teil erklärt werden (Leucht et al., 2012). Es wird am ehesten ein polygener Erbgang angenommen. Bekannte Kandidatengenregionen befinden sich auf den Chromosomen 6, 8, 10, 13, 18, 22 (Remschmidt & Theisen, 2011). Eine aktuelle genomweite Assoziationsstudie fand 83 bisher unbeschriebene Genvarianten, die mit einem erhöhten Risiko einhergehen, an einer Schizophrenie zu erkranken. Die mit Abstand signifikanteste Assoziation bestand mit Regionen auf dem Chromosom 6 (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Consortium, 2014).

Zusätzlich zu genetischen Komponenten zählen auch neurobiologische Befunde (z. B. hirmorphologische, biochemische und elektrophysiologische) und neuropsychologische (Störungen der Integration von Reiz- und Sinneswahrnehmungen, Aufmerksamkeitsstörungen und Kommunikationsstörungen) zu den disponierenden Faktoren (Remschmidt & Theisen, 2011). Aufgrund ihrer großen heuristischen Bedeutung ist an dieser Stelle die von Carlsson und Snyder formulierte *Dopaminhypothese* hervorzuheben, nach der bei der Entwicklung einer Schizophrenie eine dopaminerge Überfunktion in den mesolimbischen Bahnen und eine Unterfunktion in den mesofrontalen Bahnen des Gehirns angenommen wird (Carlsson, 1978; Snyder, 1976).

Es wird davon ausgegangen, dass die aufgeführten Faktoren in ihrem Zusammenwirken eine *Vulnerabilität* für die Entstehung einer Schizophrenie bedingen können und es durch *Stress* in Form von psychosozialen und Umweltfaktoren zur Auslösung der manifesten Erkrankung kommt. Dieses Konzept wird auch

als **Vulnerabilitäts-Stress-Modell** bezeichnet (Nuechterlein & Dawson, 1984; Zubin & Spring, 1977).

1.1.3. Therapie

Die Therapie der Schizophrenie ist multimodal. In ihrem Zentrum steht sowohl in der Akut- als auch in der Langzeitbehandlung eine **Pharmakotherapie** mit Antipsychotika (DGKJP, 2007; Fleischhacker & Hummer, 2006; Hollis, 2008).

Zusätzlich sollten psychotherapeutische und soziotherapeutische Verfahren Anwendung finden, die auf der Wirkung der Antipsychotika aufbauen und den Krankheitsverlauf wesentlich verbessern können (Bechdorf & Klingberg, 2014; Mojtabai et al., 1998; Pekkala & Merinder, 2002; Wykes et al., 2008). Im Bereich der **Psychotherapie** kommen insbesondere Psychoedukation, Kognitive Verhaltenstherapie, Training sozialer Kompetenzen, Familienintervention und kognitive Rehabilitationsprogramme zum Einsatz (Remschmidt & Theisen, 2011).

Besonders für das Kindes- und Jugendalter ist auch die Bedeutung von Rehabilitationsmaßnahmen, z. B. in spezialisierten Einrichtungen der Jugendhilfe hervorzuheben (Werner & Martin, 2004).

Die **Elektrokonvulsionstherapie** (EKT), bei der durch elektrische Stimulation am Schädel des narkotisierten Patienten ein generalisierter Krampfanfall ausgelöst wird, stellt als therapeutische Option nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie eine absolute Ausnahme, nämlich bei lebensbedrohlicher perniziöser Kata-tonie, dar (DGKJP, 2007). Die Leitlinien der American Academy of Child and Adolescent Psychiatry empfehlen EKT bei erfolgloser Behandlung mit Antipsychotika, katatonen Zuständen und Kontraindikationen für medikamentöse Behandlung (2001; McClellan & Stock, 2013).

In jüngerer Zeit wird der **Früherkennung und –behandlung** von Menschen mit erhöhtem Risiko, an einer Schizophrenie zu erkranken, vermehrt Aufmerksamkeit zuteil (Schimmelfmann & Schultze-Lutter, 2012).

1.2. Pharmakotherapie der Schizophrenie

1.2.1. Antipsychotika

Die Einführung des ersten Antipsychotikums Chlorpromazin (1952) hat die Behandlungsmöglichkeiten von an Schizophrenie erkrankten Patienten bedeutend verbessert. Grundsätzlich unterscheidet man zwischen atypischen und typischen bzw. konventionellen Antipsychotika, auch als Neuroleptika bezeichnet. Letztere Bezeichnung wird im internationalen Sprachgebrauch zunehmend verlassen. Die atypischen Antipsychotika gelten insofern als „atypisch“, als sie in therapeutischen Dosen keine oder nur geringe extrapyramidalmotorische unerwünschte Arzneimittelwirkungen hervorrufen sollen. Zunehmend wird aber eher der Begriff der *Antipsychotika der 2. Generation* gewählt (Leucht et al., 2012).

Als gängigste, aktuell verfügbare, atypische Antipsychotika können folgende Substanzen gelten: Amisulprid, Aripiprazol, Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, Paliperidon, Risperidon, Sertindol, Ziprasidon und Zotepin (Leucht et al., 2009). Für diese Substanzen liegen Zulassungen für das Erwachsenenalter vor.

Die *Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum Disorders Study* (TEOSS) verglich die Wirksamkeit der Atypika Olanzapin und Risperidon mit dem älteren, konventionellen Antipsychotikum Molindon, das in Deutschland nicht verfügbar ist. Die Ansprechraten der Medikamente bei den 11-19-jährigen Patienten belegen die klinische Notwendigkeit, die pharmakologische Behandlung der EOS dringend zu verbessern, lagen sie doch bei 50 Prozent unter Behandlung mit Molindon, 46 Prozent unter Risperidon und 34 Prozent unter Olanzapin (Sikich et al., 2008).

Im Kindes- und Jugendalter weisen von den Atypika für die Indikation Schizophrenie lediglich die Substanzen Aripiprazol (ab 15 Jahren) und Clozapin (ab 16 Jahren) eine Zulassung auf (Mehler-Wex, 2010). Clozapin darf nur zur Anwendung kommen, wenn vorher zwei andere Antipsychotika keine ausreichende Wirkung gezeigt haben oder nicht vertragen wurden (Benkert & Hippus, 2013). Aufgrund der dargestellten Zulassungssituation erfolgt der Einsatz von Antipsychotika im Bereich der Kinder- und Jugendpsychiatrie nicht selten außerhalb

des Zulassungsbereichs als sogenannter „off-label use“ [zur allgemeinen Problematik des off-label use von Psychopharmaka in der Kinder- und Jugendpsychiatrie siehe (Kölch et al., 2009)].

Clozapin

Clozapin, das 1972 in Deutschland eingeführt wurde, repräsentierte eine neue Klasse der Dopaminantagonisten und kann als erstes atypisches Antipsychotikum angesehen werden (Bangen, 1992). Clozapin (8-Chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin) zählt bezüglich seiner Struktur zu den trizyklischen Antipsychotika und hat eine hohe Affinität zu H_{1-} , α_{1-} , $5-HT_{2A-}$, $5-HT_{2C-}$, mACh- (M_1 und M_4) und D_4 -Rezeptoren. Niedrige Affinität besteht zu D_{1-} , D_{2-} , D_{3-} , D_{5-} , $5-HT_{1A-}$, $5-HT_{3-}$, α_{2-} und mACh(M_2)-Rezeptoren.

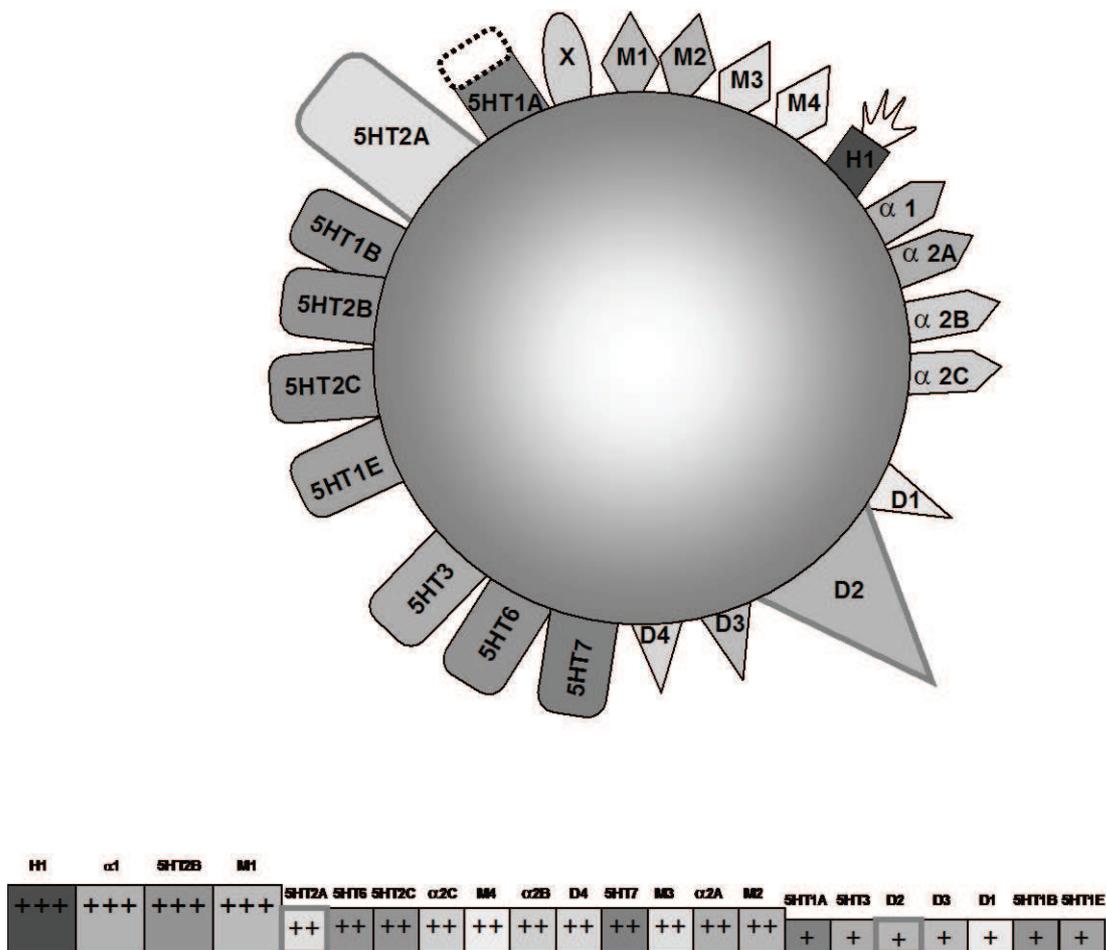


Abbildung 2: Rezeptorbindungsprofil von Clozapin (modifiziert nach Stahl, 2013)

Ähnlich wie Quetiapin besetzt Clozapin auch bei hoher Plasmakonzentration praktisch niemals striatale D₂-Rezeptoren in einem Ausmaß, dass ein Risiko für Extrapiramidalmotorische Störungen (EPS) bestünde (Gründer, 2008).

Der genaue Wirkmechanismus und die Überlegenheit Clozapins gegenüber anderen Antipsychotika sind noch nicht gut verstanden. Die Bedeutung der Dopaminrezeptorblockade und –modulation wird im Allgemeinen als der bedeutendste Mechanismus in den Behandlungsmodellen der Schizophrenie angenommen. Einer optimalen Besetzung der D₂-Rezeptoren wird besondere Bedeutung zugeschrieben, um Wirksamkeit und Nebenwirkungen auszubalancieren (Kapur & Seeman, 2001).

Clozapin wirkt antagonistisch an 5-HT_{2A}-Rezeptoren. Der kombinierte D₂- und Serotonin-Antagonismus könnte durch präfrontale Dopaminfreisetzung zu einer Verbesserung von Negativsymptomatik und kognitiven Beeinträchtigungen beitragen (Horacek et al., 2006). Neben der Besonderheit des sehr breiten Rezeptorbindungsprofils (siehe auch Abb. 2) unterscheidet sich Clozapin von anderen Antipsychotika u. a. auch durch seine hohe Selektivität für D₄-Rezeptoren und eine „selektiv mesolimbische“ Bindung an D₂-Rezeptoren.

Maximale Plasmaspiegel werden nach zwei bis vier Stunden erreicht. Die Halbwertszeit liegt zwischen 12 und 16 Stunden. Konstante Plasmaspiegel (sog. Steady State oder Fließgleichgewicht) stellen sich spätestens nach sechs bis zehn Tagen ein (Benkert & Hippus, 2013) bzw. wird üblicherweise von vier bis fünf Halbwertszeiten ausgegangen (Sommer, 2009). Nach oraler Verabreichung wird Clozapin unabhängig von einer Nahrungsaufnahme zu 90 bis 95 Prozent resorbiert. Es unterliegt einem mäßig stark ausgeprägten „first-pass“-Metabolismus, d. h. nach erster Passage der Leber beträgt die Bioverfügbarkeit 50 bis 60 Prozent. Clozapin ist zu 95 Prozent an Plasmaproteine gebunden (Novartis Pharma GmbH, 2002).

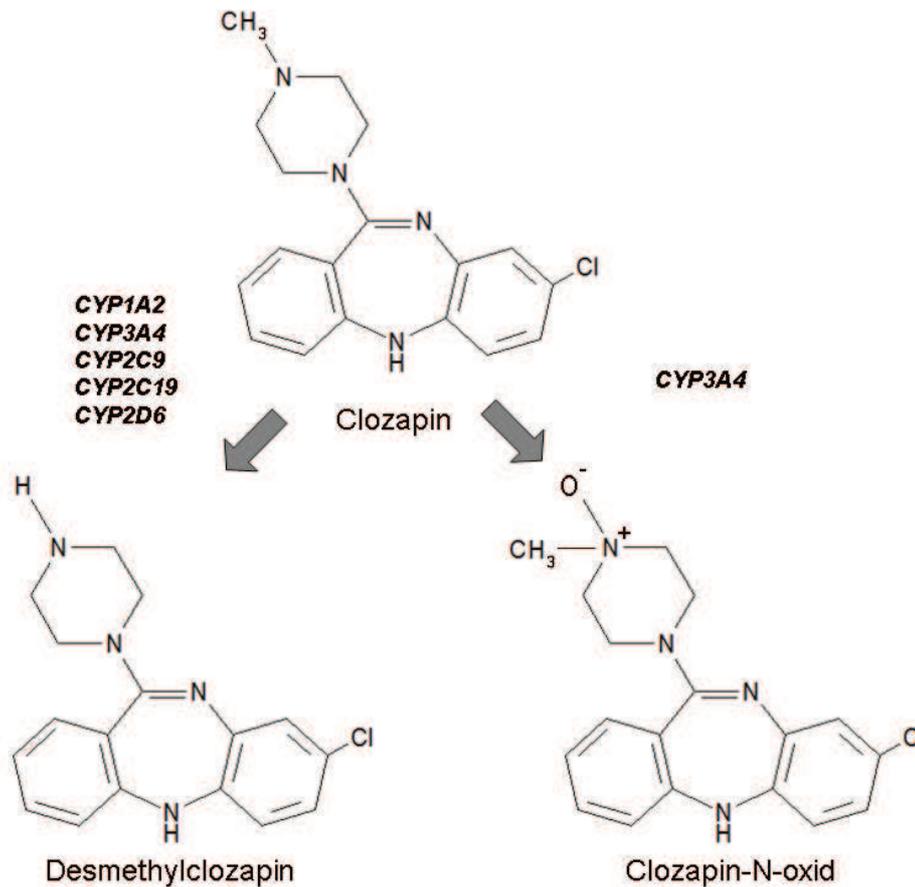


Abbildung 3: N-Demethylierung und N-Oxidation Clozapins und die beteiligten Cytochrom-P450-Isoenzyme (modifiziert nach Olesen & Linnet, 2000)

Die Verstoffwechslung findet fast ausschließlich hepatisch statt, bevorzugt durch das Cytochrom-P450-Enzym (CYP) 1A2, daneben durch CYP2C19 und CYP3A4 sowie in geringem Umfang durch CYP2D6 (Benkert & Hippus, 2013; Olesen & Linnet, 1997).

Es gibt Hinweise, dass CYP1A2 maßgeblich an der Demethylierung beteiligt ist, während die N-Oxidierung verschiedene CYP erfordert (Pirmohamed et al., 1995). In geringerem Ausmaß werden verschiedene hydroxylierte Metaboliten gebildet (Rosenthaler et al., 1977). Die zwei Hauptmetaboliten Clozapin-N-oxid und Norclozapin (synonym N-Desmethylclozapin) sind, wenn überhaupt, wesentlich geringer pharmakologisch aktiv als die Ausgangssubstanz Clozapin (Hiemke et al., 2011; Remschmidt et al., 2000). Clozapin wird in metabolisierter Form zu ca. 50 Prozent über die Nieren und bis zu ca. 38 Prozent in die Fäzes ausgeschieden (Novartis Pharma GmbH, 2002).

Nebenwirkungen

Zuvor wurde bereits angeführt, dass Clozapin gemäß seiner Zulassungsbeschränkung nur bei fehlendem Ansprechen auf zwei andere Antipsychotika, von denen eines ein Atypikum sein muss oder bei erheblicher Unverträglichkeit anderer Antipsychotika zur Anwendung kommen darf. Diese Indikationseinschränkung beruht auf dem möglichen Auftreten einer Leukopenie bzw. Agranulozytose als potenziell lebensbedrohliche unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW). Um das diesbezügliche Risiko zu minimieren, bedarf es vor und während der Behandlung mit Clozapin regelmäßiger Kontrollen des Blutbildes. Eine umfassende Darstellung aller möglichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen Clozapins findet sich in der Fachinformation des Herstellers (Novartis Pharma GmbH, 2013).

Wirksamkeit

Mit einer mittleren Effektstärke (.52) ergab sich in einer Metaanalyse für Clozapin gegenüber konventionellen Antipsychotika (in 95 von 150 Studien Haloperidol) eine überlegene Gesamtwirksamkeit. Auch bezüglich des Auftretens von EPS zeigte sich Clozapin gegenüber Haloperidol überlegen, führte aber zu einer signifikant höheren Gewichtszunahme (Leucht et al., 2009). Ein aktueller Vergleich von 15 antipsychotisch wirksamen Substanzen bestätigte diese Ergebnisse und auch Clozapins überlegene Wirksamkeit innerhalb der Gruppe der Antipsychotika (Leucht et al., 2013).

Die vorstehenden Ergebnisse beruhen auf Studien mit erwachsenen Patienten. Für das Kindes- und Jugendalter liegt eine erheblich geringere Anzahl von Untersuchungen zur Anwendung Clozapins vor. Gleichwohl wird Clozapin eine überlegene Wirksamkeit in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit therapieresistenter Schizophrenie zugeschrieben (Bryden et al., 2001; Remschmidt et al., 2000; Shaw et al., 2006). Die weltweit erste Untersuchung zur Behandlung von an Schizophrenie erkrankten Jugendlichen mit Clozapin publizierten Siefen und Remschmidt (1986). Mehr als die Hälfte der 21 Patienten ihrer Studie zeigte eine deutliche Besserung oder nahezu vollständige Re-

mission der Symptomatik. Drei Viertel der Patienten waren zumindest leicht gebessert.

Es finden sich in der Literatur lediglich drei randomisierte kontrollierte Studien mit nur 21, 25 und 39 Patienten (Schneider et al., 2014). Hierbei zeigte sich Clozapin in der Wirksamkeit Haloperidol deutlich überlegen (Kumra et al., 1996).

Gegenüber Olanzapin zeigte sich Clozapin nur in Bezug auf Negativsymptomatik klar überlegen (Kumra et al., 2008; Shaw et al., 2006). Es gibt Hinweise, dass unerwünschte Wirkungen Clozapins wie Neutropenie, Akathisie und ein metabolisches Syndrom im Kindes- und Jugendalter häufiger als bei erwachsenen Patienten auftreten (Correll et al., 2009; Sporn et al., 2007).

Dosierung

Bei der Anwendung Clozapins wird empfohlen, die Behandlung mit einer Dosis von 12,5 mg zu beginnen. Danach kann in Schritten von höchstens 25 mg täglich gesteigert werden. Der übliche Dosisbereich erstreckt sich von 25-600 mg; 900 mg sollten nicht überschritten werden (Correll, 2011). Der Behandlungsbeginn und später die Verabreichung der Hauptdosis erfolgen aufgrund der initial häufig ausgeprägten Sedierung abends oder zur Nacht. Individuell ist anzustreben, die niedrigste wirksame Dosis zu verabreichen, wobei auch Plasmaspiegelbestimmungen hilfreich sein können (Benkert & Hippus, 2013).

Die Fachinformation des Herstellers empfiehlt ein deutlich langsames Vorgehen bei der Einstellung und verweist in der aktuellen Version auf die unzureichende Studienlage bei Kindern und Jugendlichen, woraus –in Abweichung von früheren Fachinformationen- die Empfehlung abgeleitet wird, Clozapin bei Kindern und Jugendlichen nicht zu verabreichen, bis weitere Daten vorliegen (Novartis Pharma GmbH, 2002; Novartis Pharma GmbH, 2013).

1.3. Therapeutisches Drug Monitoring von Antipsychotika

1.3.1. Definition

Therapeutisches Drug Monitoring (engl. Therapeutic Drug Monitoring, Abk. TDM) bezeichnet die Dosierung einer pharmakologisch wirksamen Substanz unter Kontrolle der Konzentration in Serum oder Plasma (Hiemke et al., 2011).

1.3.2. Indikation

Die Unterschiede in der Bioverfügbarkeit und Ausscheidung (Clearance) der in der Regel oral eingenommenen atypischen Antipsychotika unterliegen einer erheblichen interindividuellen Variabilität. Bei gleicher Dosis können unterschiedliche Patienten stark voneinander abweichende Blutspiegel aufweisen. Diese Variabilität ist zum Teil genetisch determiniert, andererseits spielen auch Umwelteinflüsse eine wesentliche Rolle, wozu auch Begleitmedikamente zählen (Hartter & Hiemke, 2002).

Das primäre Ziel des TDM ist das Erreichen eines therapeutisch wirksamen Zielbereiches der Wirkstoffkonzentration im Blut. Wichtige Indikationen sind ausbleibende Wirkung bzw. starke UAW unter therapeutisch wirksamen Dosen, mögliche Arzneimittelinteraktionen, Patienten mit besonderen Risiken oder genetischen Besonderheiten, der Verdacht auf eine fragliche Therapietreue (regelmäßige Einnahme des Medikamentes durch den Patienten gemäß der ärztlichen Verordnung), sowie andere in Abb. 4 dargestellte Gründe.

Die Ergebnisse des TDM fließen in klinische Entscheidungen wie Dosisanpassungen ein, geben darüber hinaus auch Anlass für weitere Untersuchungen, wie z.B. Genotypisierungen von Cytochrom-P450-Enzymen.

Indem TDM durch die Quantifizierung von Serumkonzentrationen von Psychopharmaka zur Optimierung der Dosierungen dieser Pharmaka beim individuellen Patienten entscheidend beiträgt, ist es nach Gründer in der Psychiatrie wahrscheinlich die bisher einzige Methode der personalisierten Medizin (Gründer et al., 2014).

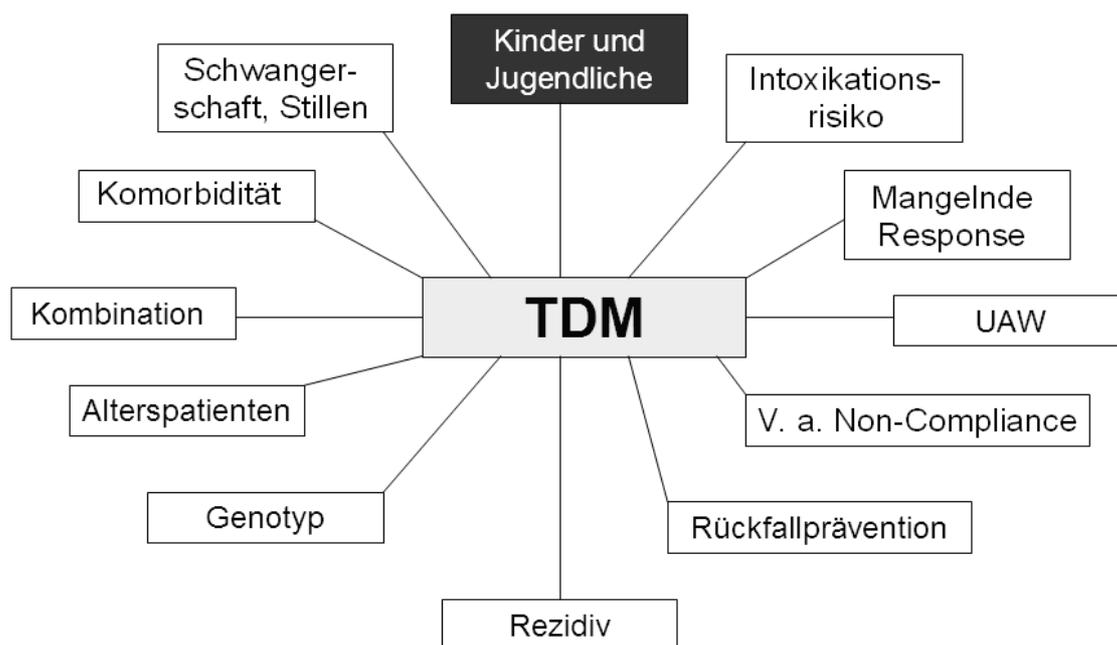


Abbildung 4: Typische Indikationen des Therapeutischen Drug Monitoring. Modifiziert nach Hiemke, 2012; Hiemke et al., 2005.

In den *Meta-guidelines for the management of patients with schizophrenia*, einer Zusammenfassung publizierter und unpublizierter Leitlinien zur Behandlung der Schizophrenie, empfehlen Stahl und Kollegen, initial und auch im Rahmen der folgenden Routinekontrollen ein TDM durchzuführen (2013).

Von der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) liegen im Oktober 2011 veröffentlichte Konsensus-Leitlinien für 128 neuropsychiatrische Arzneimittel vor (Hiemke et al., 2011). Es handelt sich um die Überarbeitung der erstmals 2004 veröffentlichten Leitlinien der AGNP für das TDM in der Psychiatrie (Baumann et al., 2004).

Bei der Erstellung wurden vier Empfehlungsstufen für die Anwendung von TDM definiert, die von *sehr empfohlen*, *empfohlen*, *sinnvoll*, bis *wahrscheinlich sinnvoll* reichen. Die Konsensus-Leitlinien enthalten für jede Substanz neben den vorgenannten Empfehlungsstufen Angaben zu den therapeutisch wirksamen Plasmakonzentrationen (ggf. auch der pharmakologisch wirksamen Metaboliten) sowie einen Schwellenwert der Konzentration, ab dem schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen wahrscheinlich sind. Die Leitlinien geben

explizit nur eine Empfehlung für den Altersbereich von 18 bis 65 Jahren ab. Die höchste TDM Empfehlungsstufe „sehr empfohlen“ erhalten derzeit die trizyklischen Antidepressiva Amitriptylin, Clomipramin, Imipramin, Nortriptylin, die Antipsychotika Amisulprid, **Clozapin**, Fluphenazin, Haloperidol, Olanzapin, Perazin, Perphenazin, Thioridazin sowie der Stimmungsstabilisator Lithium und die Antiepileptika Phenobarbital und Phenytoin (Hiemke et al., 2011).

1.3.3. Praktische Durchführung des TDM

Abbildung 5 zeigt die Abfolge der Einzelschritte des TDM gemäß den Konsensusleitlinien der AGNP. Die Blutentnahme sollte morgens, nüchtern (sog. Talspiegel) und im Fließgleichgewicht (Steady State), das bei konstanter Dosis in der Regel nach fünf Halbwertszeiten erreicht ist, erfolgen. Innerhalb einer Stunde nach Blutentnahme sollte die Probe zentrifugiert werden. Das Anforderungsfeld für die Bestimmung der Wirkstoffkonzentration erhebt üblicherweise neben persönlichen und anthropometrischen Daten genaue Angaben zur Tagesdosis, Verteilung und Beginn der Medikation und der Begleitmedikation. Darüber hinaus werden in spezialisierten Labors auch mittels Skalen präzise Angaben zur Schwere der Erkrankung, Therapieeffekten und UAWs erhoben. Die Analyse erfolgt häufig mittels Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (high performance liquid chromatography, HPLC), wobei Substanzgemische aufgrund der unterschiedlichen Verteilung ihrer Komponenten zwischen einer stationären und einer mobilen, flüssigen Phase aufgetrennt werden. Mittels elektrochemischer oder zumeist UV- oder Fluoreszenzdetektoren werden schließlich die Konzentrationen der zu messenden Substanz erfasst. Unter Berücksichtigung der klinischen Besonderheiten des Patienten erfolgen schließlich eine Interpretation der Ergebnisse und Ableitung von Handlungsempfehlungen für den Behandler.

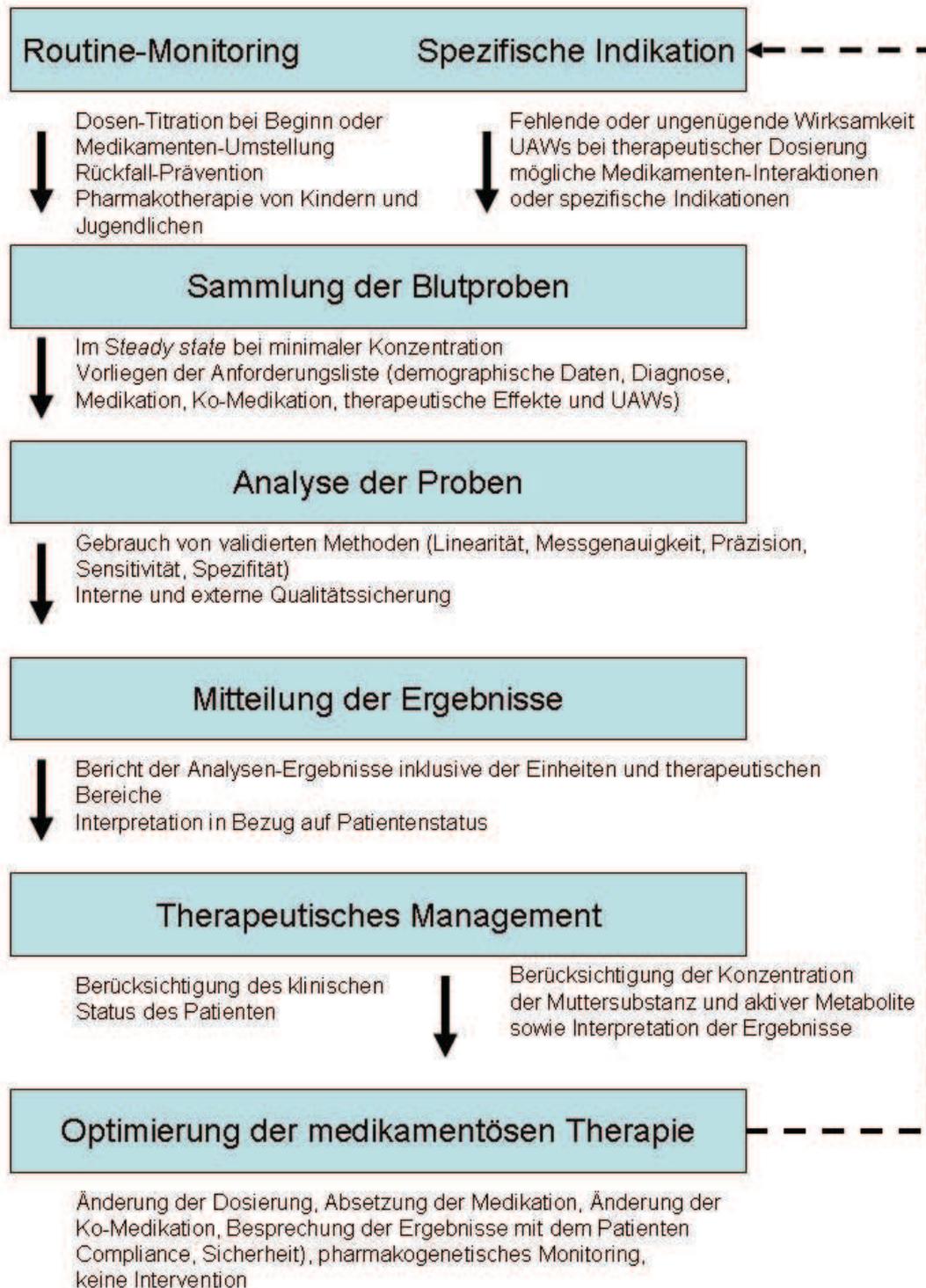


Abbildung 5: Schematische Darstellung der Einzelschritte des Therapeutischen Drug Monitorings (nach Baumann et al., 2004)

1.3.4. TDM im Kindes- und Jugendalter

Während für erwachsene Patienten therapeutische Referenzbereiche für die Serumspiegel zahlreicher Psychopharmaka etabliert sind, sind diese Angaben für das Kindes- und Jugendalter kaum verfügbar und fehlen auch in den Konsensusleitlinien der AGNP (Egberts et al., 2011).

Bereits 1953 hatte der Kinderarzt Friedrich Hartmut Dost dargelegt, dass Dosisempfehlungen für Arzneimittel nicht einfach von Erwachsenen auf Kinder „heruntergerechnet“ oder übernommen werden dürfen (Dost, 1953). Er ist der Autor des ersten Lehrbuchs der Pharmakokinetik („Der Blutspiegel“) und gilt als Begründer dieses Wissenschaftszweiges, der heute ein wichtiger Bestandteil der Arzneimittelforschung und -entwicklung ist und die Gesamtheit aller Prozesse beschreibt, denen ein Arzneistoff im Körper unterliegt. Während die Pharmakokinetik die Verteilung und Verstoffwechslung im Körper beschreibt, umfasst die Pharmakodynamik die Wirkung auf den Organismus, also das Wirkprofil, Dosis-Wirkungsbeziehungen, Wirkmechanismen und Wechselwirkungen mit anderen Molekülen (Aktories et al., 2009).

Aufgrund der unterschiedlichen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen erscheint es wünschenswert, dass die Zielspiegel nicht nur indikationsspezifisch, sondern auch altersspezifisch sind. Aufgrund der unter 1.2.1. beschriebenen problematischen Situation der Anwendung von Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter mit häufig limitierter Studien- und Zulassungslage wird für diese Altersgruppe eine generelle Indikation für TDM abgeleitet und TDM als geeignetes Instrument zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit und Qualitätssicherung empfohlen (Gerlach et al., 2005).

TDM-Studien mit größeren Stichproben psychopharmakologisch behandelter Kinder und Jugendlicher liegen kaum vor, sodass hier noch ein erheblicher Bedarf an weiteren Untersuchungen zu bestehen scheint. In diesem Zusammenhang kann die Gründung des Kompetenznetzes TDM KJP e.V. begrüßt werden, das mittels einer multizentrischen IT-Infrastruktur in einer Internet-basierten Datenbank Patientendaten zur Psychopharmakotherapie pseudonymisiert erfasst (<http://www.tdm-kjp.de>).

1.3.5. TDM von Clozapin

Bell und Kollegen beschrieben in einem Übersichtsartikel eine schwache Korrelation zwischen Clozapin-Dosis und -Plasmaspiegeln und vermuteten ursächlich vor allem Unterschiede in der Metabolisierung (1998). Berichtet wird eine erhebliche interindividuelle Variabilität (bis 45-fach) im Verhältnis der Plasmakonzentration zur Dosis (Freeman & Oyewumi, 1997). Die meisten Untersucher fanden bei Respondern, also Patienten mit gutem Ansprechen auf Clozapin, trotz großer Variabilität zwischen Clozapin-Dosen und Clozapin-Serumspiegeln höhere Clozapin-Plasmakonzentrationen als bei Non-Respondern (Fabrazzo et al., 2002; Hasegawa et al., 1993; Piscitelli et al., 1994; Spina et al., 2000). Die Autoren gaben unterschiedliche Zielbereiche für die Plasmakonzentrationen an, die zum Erreichen einer Wirkung erforderlich seien. Diese bewegten sich zwischen 260 ng/ml und 550 ng/ml (Fabrazzo et al., 2002), über 350 ng/ml (Buur-Rasmussen & Brosen, 1999; Spina et al., 2000), über 370 ng/ml (Hasegawa et al., 1993), über 400 ng/ml (Freeman & Oyewumi, 1997; Llorca et al., 2002). Andere Studien fanden keine signifikante Assoziation zwischen Clozapin-Plasmaspiegel und Ansprechen auf das Medikament (Doude van Troostwijk et al., 2003; Llorca et al., 2002) oder sogar eine Assoziation von niedrigen Clozapin-Plasmaspiegeln mit besserem Ansprechen (Dettling et al., 2000). In einem systematischen Übersichtsartikel befassen sich Lindenmayer & Apergi mit der Beziehung zwischen Clozapin-Plasmaspiegeln und dem klinischen Ansprechen auf die Substanz (1996). Sie berichten aus den eingeschlossenen Studien Tagesdosierungen zwischen 250 mg und 650 mg Clozapin. Es stellte sich eine große Spannweite der Clozapin-Plasmaspiegel, die mit einem klinisch relevanten Ansprechen assoziiert waren, dar, die zwischen 200 ng/ml und 400 ng/ml lag. Es wurde geschlossen, dass für die überwiegende Zahl der Patienten ein Zielbereich um 250 ng/ml geeignet sein könnte. Höheren Plasmakonzentrationen wurde ein höheres Risiko für Sedierung und andere unerwünschte Wirkungen zugeschrieben und eine Anhebung des Spiegels über 420 ng/ml erst nach 6 Wochen unzureichenden Ansprechens unter Spiegeln um 250 ng/ml empfohlen.

In der Untersuchung von Weiner et al. stellte sich das Verhältnis des Metaboliten Norclozapin zu Clozapin als besserer Prädiktor für eine klinische Verbesserung der Patienten dar als die Plasmakonzentrationen Clozapins oder Norclozapins für sich allein betrachtet (2004). Unter Einschluss von 58 erwachsenen Patienten mit einer Schizophrenie zeigten Potkin und Kollegen eine 45-fache Variabilität der gemessenen Clozapin-Blutspiegel. Eine Anhebung der Spiegel auf über 420 ng/ml führte in derselben Studie zu einer Verdoppelung der Responseraten (Potkin et al., 1994). In der Ratte wurde eine hochsignifikante Korrelation der Clozapin-Plasmaspiegelkonzentration mit der Wirkstoffkonzentration im Hirngewebe nachgewiesen (Baldessarini et al., 1993).

Bei Untersuchungen von erwachsenen Patienten führte eine Begleitmedikation mit dem Selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI = *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*) Fluvoxamin zu einer 5- bis 10-fachen Zunahme der Clozapin-Serumkonzentration (Dequardo & Roberts, 1996; Hiemke et al., 1994; Jerling et al., 1994; Koponen et al., 1996; Markowitz et al., 1996). Ähnliche Untersuchungen liegen für Patienten im Kindes- und Jugendalter nicht vor. Fluvoxamin gilt als potenter Inhibitor von CYP1A2.

Olesen und Linnet untersuchten in vitro die dahinterliegenden Mechanismen. Fluvoxamin zeigte eine konzentrationsabhängige Hemmung der Clozapin-N-Demethylierung und eine deutlich schwächere Hemmung der Clozapin-N-Oxidation. Fluvoxamin hemmte besonders stark CYP1A2 und 2C19, weniger stark CYP2C9 und 2D6 und kaum 3A4. CYP3A4 katalysiert die Bildung von Clozapin-N-Oxid während die übrigen vorstehend genannten Isoformen die Demethylierung des Clozapins vermitteln (Olesen & Linnet, 2000).

Rauchen induziert CYP1A2, was die bei erwachsenen Patienten in mehreren Untersuchungen aufgefallenen niedrigeren Clozapin-Plasmakonzentrationen bei starken Rauchern im Vergleich mit Nichtrauchern erklären könnte (Couchman et al., 2010; Greenwood-Smith et al., 2003; Meyer, 2001; Ozdemir et al., 2001; Palego et al., 2002; Sandson et al., 2007). CYP3A induzierende Substanzen, wie z. B. das Antiepileptikum Carbamazepin reduzieren ebenfalls Clozapin-Plasmakonzentrationen (Jerling et al., 1994) während CYP2D6 ver-

mutlich eine geringere Rolle im Clozapinmetabolismus spielt (Olesen & Linnet, 2001). Jaquenoud und Kollegen genotypisierten 75 mit Clozapin behandelte Patienten und fanden eine signifikante Korrelation zwischen der CYP1A2-Aktivität und der dosiskorrigierten Clozapin-Plasmakonzentration. Patienten mit geringer Aktivität des CYP2C19 (*poor metabolizers*) wiesen 2,3-fach höhere Clozapin-Plasmakonzentrationen auf, als *extensive metabolizers* mit entsprechend höherer Enzymaktivität. In derselben Studie korrelierten bei Patienten, die zusätzlich Fluvoxamin einnahmen, die Clozapin- und Norclozapinkonzentrationen mit der CYP3A4-Aktivität (Jaquenoud Sirot et al., 2009). Des Weiteren zeigte sich ein Einfluss des ABCB1-Gens, das den P-Glykoproteintransporter encodiert, für den Clozapin nach in vitro-Untersuchungen ein Substrat darstellen soll (Boulton et al., 2002).

TDM von Clozapin im Kindes- und Jugendalter

Die bis zum Erscheinen der vorliegenden Arbeit größte publizierte Stichprobe von Clozapin-Serumspiegelbestimmungen jugendlicher Patienten untersuchte 1408 Clozapinspiegelbestimmungen und offenbarte eine erhebliche interindividuelle Variabilität. 10 Prozent der Proben zeigten Clozapinkonzentration über 600 ng/ml bei verschriebenen Clozapin-Dosen von 50-150 mg pro Tag während 12 Prozent der Proben Plasmaspiegel bei Dosierungen über 650 mg Clozapin pro Tag deutlich unter 350 ng/ml lagen. Die Kovariaten Dosis, Rauchen, Geschlecht und das Verhältnis von Clozapin zu Norclozapin konnten 48 Prozent der Varianz der Plasmaspiegel erklären (Couchman et al., 2013).

Obwohl Clozapin sich in der Behandlung der Schizophrenie im Kindes- und Jugendalter als effektive Behandlung gezeigt hat (Kranzler et al., 2005; Kumra et al., 1996), wurde nur in zwei Studien mit geringer Fallzahl (n = 11, n = 6,) und einer größeren Stichprobe (n = 54) die Medikamentenwirkung in Bezug auf die Plasmakonzentration untersucht (Frazier et al., 2003; Kumra et al., 1996; Sporn et al., 2007). In den ersten beiden Studien war eine Verbesserung der klinischen Symptomatik mit höheren Plasmakonzentrationen assoziiert, Sporn und Kollegen fanden lediglich eine starke Assoziation für das Verhältnis Norclo-

zapin/Clozapin mit einer Verbesserung der Psychopathologie. Clozapin- oder Metabolitenspiegel, allein betrachtet, wiesen diese Assoziation nicht auf.

Piscitelli et al. fanden eine konsistente, aber nicht lineare Beziehung zwischen Clozapinkonzentrationen und der mit Ratingskalen erhobenen Verbesserung der Symptomatik in einer 6-wöchigen Untersuchung von 11 an Schizophrenie erkrankten Jugendlichen (1994).

Alfaro und Kollegen untersuchten schwerpunktmäßig die Korrelation der Konzentrationen verschiedener Antipsychotika mit der Prolaktinkonzentration. Bei dieser Untersuchung zeigte sich zum einen bei den 30 Patienten mit einer VE-OS keine Korrelation mit Prolaktin, zum anderen fanden sich keine Geschlechtsunterschiede hinsichtlich der Clozapin-Dosis und der Clozapin- und Noclozapin-Konzentrationen (2002).

Die Beziehung zwischen Clozapin-Dosis und Serumspiegel untersuchten Fleischhaker und Kollegen an 214 Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit der Diagnose einer schizophrenen oder schizoaffektiven Psychose. In dieser Untersuchung zeigte sich unter Clozapin-Monotherapie eine lineare Beziehung zwischen der Tagesdosis und den gemessenen Clozapin-Serumspiegeln. Kinder und Jugendliche erhielten signifikant niedrigere Clozapin-Dosen als Erwachsene. Nach einer Korrektur der Tagesdosis bezogen auf das Körpergewicht war diese Beziehung nicht mehr signifikant, blieb jedoch im Trend erhalten. Die kindlichen Patienten (Alter < 15 Jahre) verstoffwechselten das Clozapin deutlich schneller als erwachsene Patienten. Jugendliche unterschieden sich von Erwachsenen nicht durch eine erhöhte Metabolisierungsrate. Es fand sich kein signifikanter Einfluss des Geschlechts. Komedikation mit Valproinsäure, Fluvoxamin, Fluoxetin und Ranitidin führte zu höheren Serumspiegeln. Carbamazepin, Paroxetin und Lithium bedingten niedrigere Serumspiegel (Fleischhaker et al., 1999).

In Ihrer Untersuchung von Clozapin- und Haloperidol-Konzentrationen im Plasma von elf früh an Schizophrenie erkrankten Kindern und Jugendlichen fanden Piscitelli et al. eine konsistent lineare Beziehung der Clozapin-Konzentrationen zur klinischen Besserung der Patienten (1994). Die Norclozapin-Serumspiegel betragen zwischen 52 Prozent und 111 Prozent der Clozapinspiegel und lagen

damit höher als in den meisten Untersuchungen mit erwachsenen Patienten (Ackenheil, 1989; Couchman et al., 2010; Perry et al., 1991).

Bei 12 mit einer Einzeldosis von 100 mg Clozapin behandelten Patienten stellte sich eine mittlere maximale Clozapin-Plasmakonzentration von 140 ng/ml mit einer großen Spannweite von 68 ng/ml bis 338 ng/ml, also bis zu 5-facher interindividueller Differenz dar. Für eine Gruppe von 32 mit variablen Clozapin-Dosen behandelten Patienten berichtet dieselbe Arbeit, dass der Anteil Clozapins im Vergleich mit den beiden Metaboliten zwischen 51 Prozent und 90 Prozent schwankte. Trotz der ausgeprägten Variabilität bestand eine signifikante Korrelation zwischen Dosis und Plasmaspiegel während der Behandlung (Ackenheil, 1989). Schulz und Kollegen berichteten für 16 Patienten mit Schizophrenie eine lineare Beziehung zwischen Clozapindosis und Serumspiegel; die Spiegel wiesen eine 22-fache interindividuelle Variabilität auf. Die intraindividuelle Variabilität für die Clozapin-Serumspiegel betrug $36 \pm 20\%$ (Spannweite 10-76 %). (Schulz et al., 1996).

Von einer Untersuchung sechs jugendlicher Patienten wurde berichtet, dass sich die dosiskorrigierten Clozapin-Serumkonzentrationen als nicht altersabhängig darstellten, sondern denen von erwachsenen Patienten entsprachen. Wirksamkeit und Nebenwirkungen korrelierten in der Arbeit mit dem Norclozapin-Serumspiegel (Frazier et al., 2003). Eine weitere Studie fand keine Assoziation von Nebenwirkungen mit Konzentrationen Clozapins oder seiner Metaboliten, aber deutlich höhere Nebenwirkungsraten als bei erwachsenen Patienten (Sporn et al., 2007). Das Verhältnis zwischen Clozapin-Serum- und Clozapin-Speichelkonzentration lässt hoffen, dass zukünftig auch noninvasives TDM für Kinder und Jugendliche zur Verfügung steht (Goossen et al., 2003). Zum gesundheitsökonomischen Nutzen von TDM im Kindes- und Jugendalter liegen im Gegensatz zum Erwachsenenalter (Ostad Haji et al., 2013) bisher keine Daten vor, ein kosteneffektiver Nutzen durch Kontrolle von Compliance, Rückfallprophylaxe und Verkürzung der Hospitalisation erscheint aber wahrscheinlich.

1.4. Zusammenfassung

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass Clozapin eine neue Ära in der Behandlung der Schizophrenie eröffnete. Clozapin zeigte eine geringe Inzidenz von EPMS in Verbindung mit einer überlegenen antipsychotischen Wirksamkeit. Auch im Kindes- und Jugendalter erwies es sich anderen Antipsychotika gegenüber überlegen. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils gilt Clozapin als in der Anwendung kompliziert. Ein regelmäßiges Monitoring zur Früherkennung möglicher Blutbildveränderungen ist zwingend erforderlich. Nicht vorgeschrieben, aber empfohlen werden Bestimmungen der Clozapinkonzentration im Blut im Rahmen eines Therapeutischen Drug Monitoring. Die dahinterliegende Vorstellung ist, dass eine bessere Beziehung besteht zwischen Blutspiegeln im Fließgleichgewicht und klinischen Wirkungen bzw. unerwünschten Arzneimittelwirkungen als zur eingenommenen Dosis. Theoretisch sind Spiegel im therapeutischen Bereich mit einer gebesserten Symptomatik assoziiert während sehr hohe Spiegel in Verbindung mit vermehrtem Auftreten von UAW gesehen werden, niedrige Spiegel werden mit unzureichender Wirksamkeit in Verbindung gebracht. Ein therapeutischer Bereich für die Konzentrationen bei erwachsenen Patienten ist definiert. Entsprechende Angaben liegen für jugendliche Patienten nicht vor, gleichwohl wird das Kindes- und Jugendalter als Indikation für TDM betrachtet. Die vorliegende Literatur berichtet eine signifikante Variabilität des Clozapin-Blutspiegels, der mit einer bestimmten Dosis erzielt wird und relevante Unterschiede in der Wirksamkeit, die bei einer bestimmten Clozapin-Konzentration im einzelnen Patienten erreicht wird. Neben der Dosis werden als Einflussfaktoren auf die Clozapin-Spiegel v. a. Alter, Geschlecht, Rauchen und Begleitmedikationen mit teils widersprüchlichen Ergebnissen diskutiert. Befunde aus dem Kindes- und Jugendalter stehen nur vereinzelt zur Verfügung.

1.5. Fragestellung

Ziel dieser Arbeit war es, unter naturalistischen Bedingungen die Clozapin-Serumspiegel bei Jugendlichen zu untersuchen, die mit dieser Substanz nach Erkrankung an einer Schizophrenie behandelt wurden. Es sollte in einer Inan-

spruchnahmepopulation untersucht werden, welche Variabilität die Medikamentenspiegel im einzelnen Patienten aufweisen und andererseits welche Veränderlichkeit sich innerhalb der untersuchten Patientengruppe darstellt. Außerdem sollte der Versuch unternommen werden, diesbezüglich relevante Einflussfaktoren zu bestimmen. Aus Untersuchungen von Clozapin-Blutspiegeln erwachsener Patienten bestehen Hinweise, dass ältere, männliche, rauchende und Patienten mit einer Begleitmedikation niedrigere Spiegel aufweisen. Teilweise liegen widersprüchliche Ergebnisse vor. Die einzige vorliegende Untersuchung aus dem Jugendalter zu Einflussfaktoren auf Clozapin-Blutspiegel berichtete ebenfalls niedrigere Werte für Raucher (Couchman et al., 2013).

Es wird angenommen, dass sich in dieser Stichprobe die zu untersuchenden Einflussfaktoren dergestalt auswirken, wie es der Mehrzahl der dargestellten Befunde aus dem Erwachsenenalter entspricht. Es wird ein Vergleich der eigenen Ergebnisse mit anderen Untersuchungen von Plasma- und Serumspiegeln Clozapins bei jugendlichen und erwachsenen Patienten vorgenommen.

2. Material und Methoden

2.1. Allgemeines

Diese retrospektive, naturalistische Untersuchung basiert auf TDM-Daten, die in der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Universitätsklinikums Marburg im Rahmen eigener Standards in der Routine erhoben werden. Neben einer Querschnittsuntersuchung zur interindividuellen Variabilität der Clozapin-Serumspiegel, werden für die Untersuchung der intraindividuellen Variabilität Längsschnittdaten einbezogen.

Die Arbeit wurde vom Promotionsausschuss des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg genehmigt; ein positives Votum der Ethikkommission wurde erteilt.

2.2. Ein- und Ausschlusskriterien

In den Jahren 1999 bis 2008 wurden im eigenen psychopharmakologischen Labor der vorstehend genannten Klinik bei 813 jugendlichen und erwachsenen Patienten 8272 Bestimmungen von Clozapin-Serumspiegeln vorgenommen. Es wurden für die vorliegende Arbeit nur Daten bis 2008 berücksichtigt, da 2009 auf ein neues HPLC-System mit anderer Messtechnologie umgestellt wurde.

Es wurden nur Patienten eingeschlossen, deren Daten bezüglich aller zu untersuchenden Variablen vollständig vorlagen. Die Einschlusskriterien wurden von 272 Patienten erfüllt.

2.2.1. Alter und Diagnosen

In die im Rahmen der vorliegenden Arbeit zu untersuchende Stichprobe wurden alle Patienten aufgenommen, die gemäß WHO-Definition Kinder und Adoleszente sind, d. h. 10- bis 19-Jährige (WHO, 1980). Eingeschlossen wurden die Blutproben zur Konzentrationsbestimmung Clozapins von ambulanten und stationären Patienten mit der Diagnose einer Schizophrenie nach ICD-10 (F20 – F20.9).

2.2.2. Erhobene Daten

Neben den HPLC-Messungen wurden mittels eines TDM-Anforderungsbogens Alter, Geschlecht, Größe, Körpergewicht, Diagnose nach ICD-10, Clozapin-Dosis und Dosisverteilung, Datum der letzten Dosisänderung, Zeitpunkt der letzten Einnahme, Begleitmedikation und Raucherstatus erfragt. Der Raucherstatus wurde erhoben ohne Art und Menge des konsumierten Tabaks zu berücksichtigen. Nur vollständig ausgefüllte bzw. nachträglich vervollständigte Bögen fanden Eingang in die Stichprobe.

2.2.3. Bestimmungen im Steady State

Da die Konzentration eines Arzneimittels bei Beginn einer medikamentösen Behandlung kontinuierlich zunimmt, sollte ein TDM im Zustand des Steady State durchgeführt werden. Es ist davon auszugehen, dass sich nach vier bis fünf Halbwertzeiten ein Fließgewicht zwischen Zufuhr und Ausscheidung einstellt. Eingeschlossen wurde deshalb für die Untersuchung der interindividuellen Variabilität die jeweils erste Bestimmung eines Patienten nach mindestens vier Tagen Einnahme einer konstanten Dosis. Bei Patienten, die zusätzlich Fluvoxamin einnahmen, wurden nur Blutproben eingeschlossen, die nach mindestens zehn Tagen Einnahme einer konstanten Clozapin-Dosis abgenommen worden waren. Die letzte Einnahme des Clozapins musste mindestens 10, höchstens 24 Stunden zurückliegen („Talwert“). Für die Berechnungen zur intraindividuellen Variabilität wurden Ergebnisse mehrere Messzeitpunkte, insgesamt 2573, eingeschlossen. Auch hierbei wurden nur Bestimmungen im Steady State berücksichtigt. Proben von Patienten mit vorsätzlicher Vergiftung mit Clozapin wurden ausgeschlossen.

2.3. Analytik

Die Blutentnahme erfolgte morgens nüchtern 10 – 24 Stunden nach der letzten Medikamenteneinnahme. Auf den Stationen und in der eigenen Ambulanz abgenommene Blutproben wurden zur Gerinnung ca. 30 Minuten, jedoch maximal

1 Stunde, bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Für einen Teil der ambulanten Patienten einer spezialisierten Rehabilitationseinrichtung erfolgte die Blutentnahme durch den Hausarzt und wurde umgehend durch den Fahrdienst der Einrichtung in das Labor transportiert.

2.3.1. Chemikalien

Clozapin, Norclozapin und Clozapin-N-oxid wurden freundlicherweise durch Sandoz (Basel, Schweiz) zur Verfügung gestellt. Acetonitril (Acetonitrile HPLC Grade) und Kaliumdihydrogenphosphat wurden von Merck (Darmstadt) bezogen, Methanol von Baker (Deventer, Niederlande) und das Fällungsreagenz zur HPLC-Analyse (Nr. 3035) von Chromsystems (München). Die Chemikalien und Lösungsmittel waren von p.A. Qualität, bzw. HPLC-Grade. Für alle Analysen wurde von einer Milli-Q-Wasser-Aufbereitungsanlage (Millipore, Eschborn) gereinigtes Wasser verwendet.

2.3.2. Probenaufbereitung

Die Serumgewinnung erfolgte durch Zentrifugation: 10 min, 4 °C, 960 g_{max}. Die Proben wurden dann unverzüglich für die Messung aufbereitet. In Ausnahmefällen (z. B. Wartung der Anlage) wurde das Serum zunächst in Eppendorf-Tubes (Eppendorf, Hamburg) überführt und dann bei -80 °C bis zur Analyse gelagert. Eigene Analysen von Serumproben ergaben, dass Clozapin und seine Metaboliten unter diesen Bedingungen ihre Konzentrationen nicht verändern.

Vor der Extraktion wurden zu 200 µl Serum, 100 µl Interner Standard (1000 ng/ml), gelöst in Ethanol und 50 µl Fällungsreagenz (Chromsystems) hinzugegeben. Die Proben wurden 30 Sekunden in einem Vortex-Mischer geschüttelt und dann 3 Minuten bei 6.200 g_{max} und 4 °C zentrifugiert. Der Überstand wurde in ein Probengefäß überführt, aus dem mittels des Autosamplers 20 µl der Probe injiziert wurden.

2.3.3. HPLC-Bedingungen

Die HPLC-Anlage setzte sich aus den folgenden Komponenten zusammen:

- Pumpe: Waters 510 (Waters, Eschborn)
- Säule: RP-Select-B (5 μm , 125x4 mm, Merck, Darmstadt)
- Säulenofen: 50 °C, Waters HPLC Temperature Control Module & Column Heater Module (Waters, Eschborn)
- Probenaufgabesystem: Satellite WISP 700 (Waters, Eschborn)
- Detektion: Elektrochemischer Detektor Waters 460 (Waters, Eschborn).

Die Glaskohlenstoffelektrode wurde auf ein Potenzial von +900 mV vs. Silber-Silberchlorid-Referenzelektrode eingestellt. Systemsteuerung und Auswertung erfolgte mittels Waters Expert Ease Chromatography Software Version 2.3 (Waters, Eschborn). Die Mobile Phase bestand aus 40 % (v/v) 0,1 mol/L Kaliumdihydrogenphosphat KH_2PO_4 pH 6,6 (mit 0,1 mol/L Dinatriumhydrogenphosphat KH_2PO_4), 15 % Acetonitril und 45 % Methanol. Die Flussrate betrug 1,0 ml/min. Die Auswertung erfolgte über die Peakhöhe (siehe Abbildung 6). Die Methodik der eingesetzten HPLC-Analytik wurde im Detail durch Schulz beschrieben (1995).

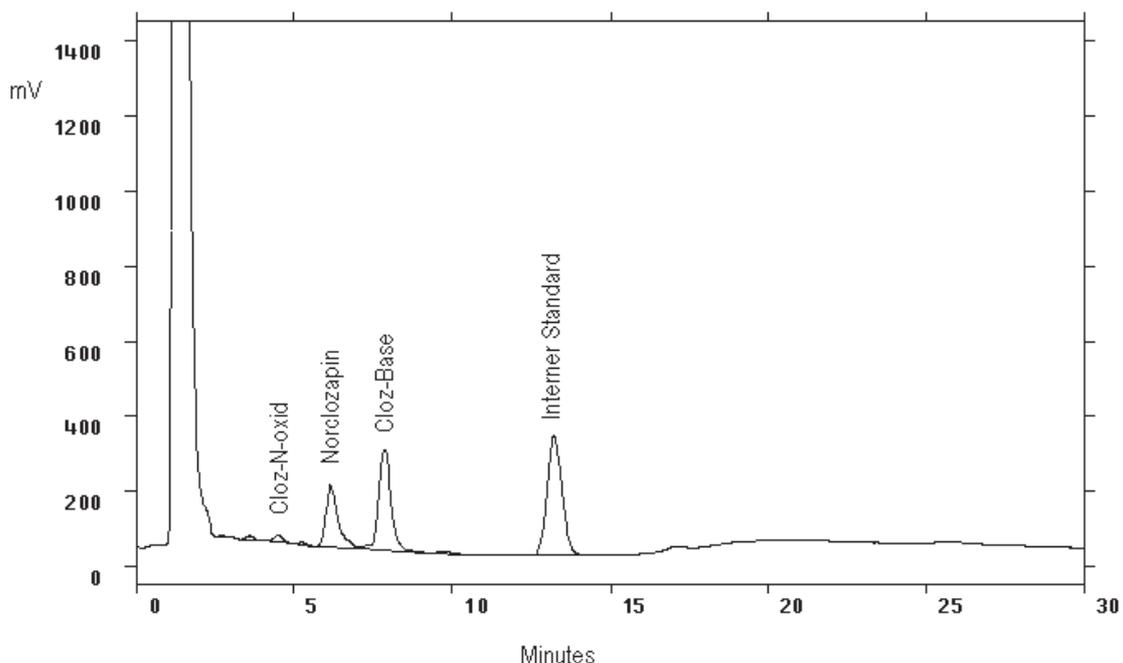


Abbildung 6: Beispiel eines Clozapin-Chromatogramms

2.4. Statistische Methoden

Zur statistischen Auswertung wurde die Software SPSS Statistics, Version 20.0.0.1, benutzt (2011).

Um für den Einfluss unterschiedlicher Clozapin-Tagesdosen zu kontrollieren, wurden dosiskorrigierte Serumspiegel berechnet und als CD CLZ, (ng/ml)/(mg/d), bezeichnet. Die Bezeichnungen der Substanzen werden in der Darstellung der Ergebnisse abgekürzt: CLZ = Clozapin, NOR = Norclozapin, NOX = Clozapin-N-oxid. Die Größe C/D CLZ/KG, (ng/ml)/(mg/kg), steht für die auf das Körpergewicht bezogenen, dosiskorrigierten Clozapin-Serumspiegel. Zur Darstellung der metabolischen Aktivität wurden die Verhältnisse der Serumspiegel Clozapins zu den Konzentrationen seiner Metaboliten verwendet: CLZ/NOR bzw. CLZ/NOX.

Aufgrund des überwiegend explorativen Charakters der Untersuchung wurde keine α -Korrektur für multiples Testen durchgeführt. p-Werte <0.05 wurden zwar, der allgemeinen Konvention folgend, als signifikant bezeichnet, um eine Einschätzung der Ergebnisse zu erleichtern; bei der Wertung der Ergebnisse muss jedoch berücksichtigt werden, dass eine Vielzahl von statistischen Tests durchgeführt wurde.

2.4.1. Analyse der interindividuellen Effekte

Die Patienten gehen mit unterschiedlich vielen Messungen in die Auswertung ein. Damit bei der Untersuchung potenzieller Einflussfaktoren auf die Spiegel jeder Patient die gleiche Gewichtung erhält, wird eine Datei erstellt, in der jeder Patient nur einmal enthalten ist und zwar mit seinem ersten Messwert im Steady State.

Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest

Da für viele Testverfahren eine Normalverteilung der Daten vorausgesetzt wird, wurden die einzelnen Variablen mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-

Anpassungstests auf Normalverteilung geprüft. Da die in dieser Arbeit untersuchten Messwerte überwiegend nicht normalverteilt waren, kamen hauptsächlich nicht-parametrische Tests zum Einsatz.

Korrelationskoeffizient nach Spearman

Bei Korrelationen nach Spearman werden die Daten in Ränge konvertiert, dadurch ist hier keine Voraussetzung einer Normalverteilung notwendig. Es wurden Spearman-Korrelationskoeffizienten zwischen der Clozapin-Serumkonzentration, der Dosis und den Metaboliten berechnet.

Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests

Um Mittelwertunterschiede zwischen Gruppen zu untersuchen, wurden Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests verwendet. Sie beruhen auf Rangzahlen und setzen keine Normalverteilung voraus.

Multiple Regression

Bei der multiplen Regression wird davon ausgegangen, dass eine quantitative abhängige Variable von mehreren unabhängigen Variablen – auch Prädiktoren oder Einflussvariablen genannt – erklärt wird. Damit kann ein Modell für die Zusammensetzung des erwarteten Wertes der abhängigen Variablen aus den Einflussvariablen formuliert werden:

$$Y = c_1X_1 + c_2X_2 + \dots + c_pX_p$$

wobei y die abhängige Variable und X_1, X_2, \dots, X_p die einzelnen p Einflussfaktoren bezeichnen und c_1, c_2, \dots, c_p die Regressionskoeffizienten darstellen, die geschätzt werden müssen und den Einfluss der zugehörigen Variablen X auf Y angeben. Die Methode der multiplen Regression, die eine Verallgemeinerung der einfachen linearen Regression darstellt, erlaubt es, simultan den Einfluss mehrerer Faktoren auf die abhängige Variable zu bestimmen. Sie wird in der

vorliegenden Arbeit verwendet, um den gemeinsamen Einfluss von Faktoren wie Raucherstatus, Gewicht, Geschlecht, Komedikation und Alter auf die Clozapinkonzentration und die Metaboliten zu analysieren.

Graphische Darstellungen

Mittelwerte und Häufigkeiten werden als Säulendiagramme dargestellt. Bei zwei quantitativen Merkmalen, wie Dosis und Spiegel, wird ein Streudiagramm erstellt, in das die Regressionsgerade zur Verdeutlichung des linearen Zusammenhangs eingezeichnet wird.

Als eine weitere graphische Darstellung von Verteilungen werden *Boxplots* verwendet. In ihnen werden insbesondere Symmetrien bzw. Asymmetrien in der Verteilung hervorgehoben. In der Standardform für Box-Plots repräsentiert der Querstrich in der Mitte der Box den Median. Die Box wird begrenzt durch die 25 %- und 75 %- Quartile. Ausreißer werden gesondert abgebildet.

2.4.2. Analyse der intra- und interindividuellen Effekte

Ein Teil der Unterschiedlichkeit der 2573 Messwerte Clozapins und seiner Metaboliten ist darauf zurückzuführen, dass die Patienten interindividuelle Unterschiede aufweisen. Zusätzlich können die bei einem Patienten gemessenen Werte sehr unterschiedlich sein. Die Variabilität in den Daten lässt sich also unterscheiden in interindividuelle und intraindividuelle Variabilität. Mithilfe einer Zerlegung in Varianzkomponenten wird angestrebt, den prozentualen Varianzanteil zu ermitteln, der auf die Unterschiedlichkeit der Patienten zurückzuführen ist.

Lineare gemischte Modelle

Bei dem mehrere Messwerte pro Patient enthaltenden Datensatz handelt es sich um longitudinale Daten. Weil die Messwerte, die zum selben Patienten gehören, sich ähnlicher sind, als Messwerte unterschiedlicher Patienten, ist die Bedingung der Unabhängigkeit der Messwerte nicht erfüllt. Daher sind auch die

Voraussetzungen für lineare Regressionen nicht erfüllt. Ein geeignetes Instrument, diese Daten auszuwerten und zu prüfen, ob feste Effekte die Messergebnisse beeinflussen, sind lineare gemischte Modelle für longitudinale Daten.

3. Ergebnisse

3.1. Patienten

Die demographischen Daten und weitere Patientencharakteristika sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Patientencharakteristika

Patientenzahl, <i>n</i>	272
Patienten	166 (61 %)
Patientinnen	106 (39 %)
Alter, <i>M</i> ± <i>SD</i>, (<i>R</i>), Jahre	17.3 ± 1.6 (10.1 - 19.9)
Patienten	17.3 ± 1.6
Patientinnen	17.2 ± 1.6
Anteil stationärer Patienten, <i>n</i>	169 (62.1 %)
Anthropometrische Daten	
Körpergewicht, <i>M</i> ± <i>SD</i> , (<i>R</i>), kg	73.0 ± 15.6 (38-118)
Patienten	77.7 ± 16.0
Patientinnen	65.5 ± 11.5
Body Mass Index, <i>M</i> ± <i>SD</i> , (<i>R</i>), kg/m ²	24.7 ± 4.2 (16.1-38.5)
Patienten	24.9 ± 4.3
Patientinnen	24.3 ± 4.0
Raucher, <i>n</i>	131 (48.2 %)
Patienten	87 (52.4 %)
Patientinnen	44 (41.5 %)
Begleitmedikation, <i>n</i>	
Clozapin-Monotherapie	50 (18.3 %)
Clozapin + 1 weiteres Arzneimittel	97 (35.5 %)
Clozapin + ≥ 2 weitere Arzneimittel	125 (46.2 %)
Begleitmedikation, Substanzgruppe, <i>n</i>	
Andere atypische Antipsychotika	36 (13.2 %)
Typische Antipsychotika	61 (22.3 %)
Biperiden	47 (17.2 %)
SSRI	33 (12.1 %)
Fluvoxamin	13 (4.8 %)
Valproinsäure	16 (5.9 %)
Carbamazepin	1 (0.4 %)
Hypnotika	14 (5.1 %)
Betablocker	57 (20.9 %)
Kontrazeptiva	25 (9.2 %)

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, R = Spannweite (Range)

Von den insgesamt 272 eingeschlossenen Patienten waren 166 (61 %) männlichen Geschlechts. Das durchschnittliche Alter der weiblichen Patienten (17,2 ± 1.6 Jahre) entsprach dem der männlichen Patienten (17.3 ± 1.6 Jahre) – eben-

so wie die Standardabweichung – in hohem Maße. Mit einem Anteil von 62.1 Prozent befanden sich die eingeschlossenen Patienten zum Messzeitpunkt überwiegend in stationärer kinder- und jugendpsychiatrischer Behandlung.

Der Mittelwert des Körpergewichtes war bei männlichen Patienten um ca. 12 kg höher als das der weiblichen Patienten (77.7 kg versus 65.5 kg). Auch die Standardabweichung des Körpergewichtes war bei den männlichen Patienten höher (16.0 kg versus 11.5 kg). Der Body-Mass-Index (BMI) unterschied sich hingegen kaum und betrug 24.9 kg/m² bei den Patienten und 24.3 kg/m² bei den Patientinnen. Der Raucheranteil lag insgesamt bei 48.2 Prozent (m: 52.4 %, w: 41.5 %).

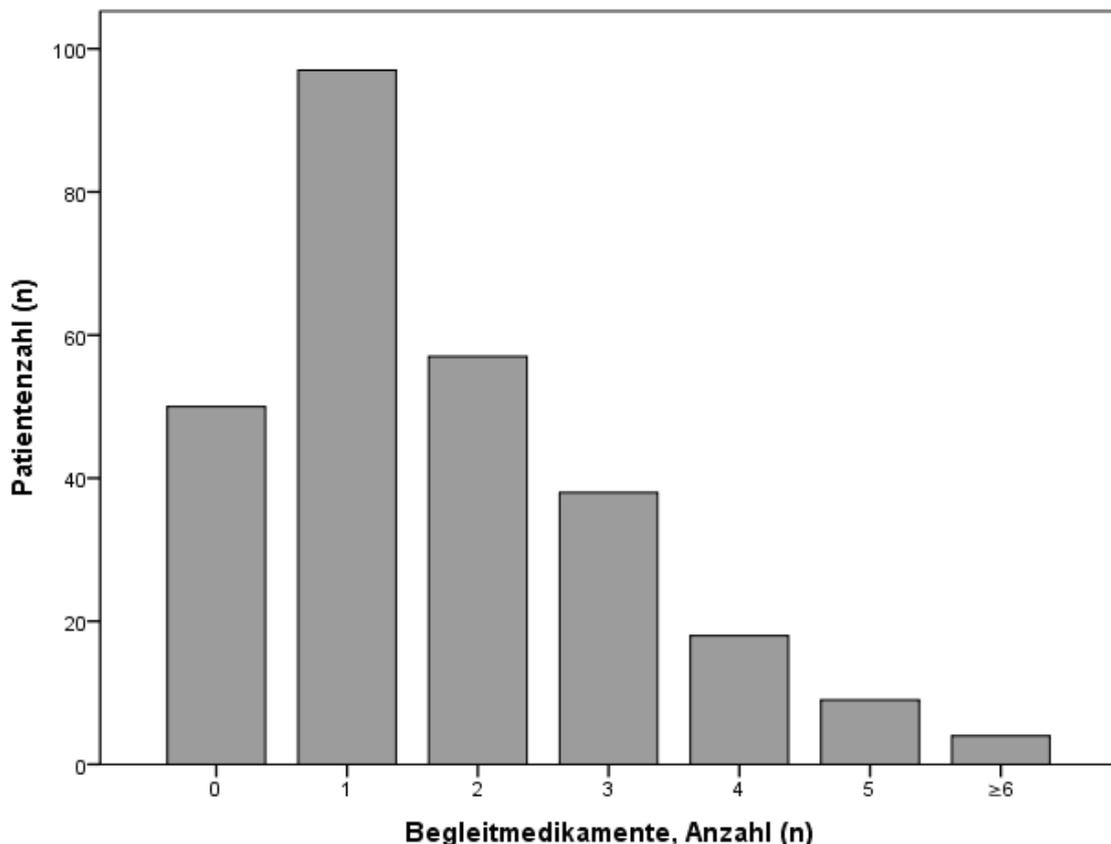


Abbildung 7: Verteilung der Anzahl zusätzlich zu Clozapin eingenommener Arzneimittel

Lediglich 18.3 Prozent der Patienten nahmen außer Clozapin kein weiteres Medikament ein (= Monotherapie). Etwa ein Drittel der Patienten (35.5 %) erhielt ein weiteres Medikament, fast die Hälfte (46.2 %) nahmen zum Untersuchungszeitpunkt neben Clozapin zwei oder mehr weitere Arzneimittel ein. Typische Antipsychotika (22.3 %), Atypika (13.2 %) und SSRI (12.1 %) – hier vor allem

Fluvoxamin (4.8 %) – machten den höchsten Anteil der Psychopharmaka unter den begleitend eingenommenen Medikamenten aus. Eine hohe Zahl der Patienten nahm das Anticholinergikum Biperiden (17.2 %), Betablocker (20.9 %) oder Kontrazeptiva (9.2 %) ein.

3.2. Dosis und Serumkonzentrationen

Die 273 Patienten erhielten Clozapin-Dosen zwischen 12.5 mg und 1000.0 mg, im Mittel 260.0 ± 136.2 mg innerhalb von 24 Stunden. Es ergeben sich bezüglich der Serumspiegel Clozapins und seiner Metaboliten große Spannweiten; dieses gilt gleichermaßen für die dosiskorrigierten Serumspiegel (C/D). Auch das Verhältnis der Clozapinkonzentration zu den Konzentrationen der Metaboliten weist eine hohe Streuung auf (s. Tabelle 3).

Tabelle 3: Serumkonzentrationen von Clozapin und Metaboliten, Verhältnisse der Konzentrationen zu Dosis und Körpergewicht sowie Verhältnis der Serumkonzentration Clozapins zur Serumkonzentration seiner Metaboliten

	MW \pm SD	R
CLZ (ng/ml)	298.8 \pm 218.3	8.9 - 1097.3
NOR (ng/ml)	193.6 \pm 158.5	0.0 - 1139.6
NOX (ng/ml)	34.0 \pm 32.6	0.0 - 251.1
C/D CLZ (ng/ml)/(mg/d)	1.4 \pm 1.2	0.2 - 8.6
C/D NOR (ng/ml)/(mg/d)	0.8 \pm 0.6	0.0 - 4.0
C/D NOX (ng/ml)/(mg/d)	0.2 \pm 0.1	0.0 - 0.9
C/D CLZ / KG (ng/ml)/(mg/kg)	97.5 \pm 94.0	3.6 - 673.5
CLZ/NOR	1.8 \pm 1.4	0.3 - 18.8
CLZ/NOX	11.2 \pm 8.2	0.5 - 48.1

CLZ = Clozapin, NOR = Norclozapin, NOX = Clozapin-N-oxid, C/D = Verhältnis der Serumkonzentration zur Dosis, C/D CLZ / KG = Verhältnis der Clozapin-Serumkonzentration zur körperlsgewichtsbezogenen Clozapin-Dosis, CLZ/NOR bzw. CLZ/NOX = Verhältnis der Serumkonzentration Clozapins zur Serumkonzentration Norclozapins bzw. Clozapin-N-oxids, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, R = Spannweite

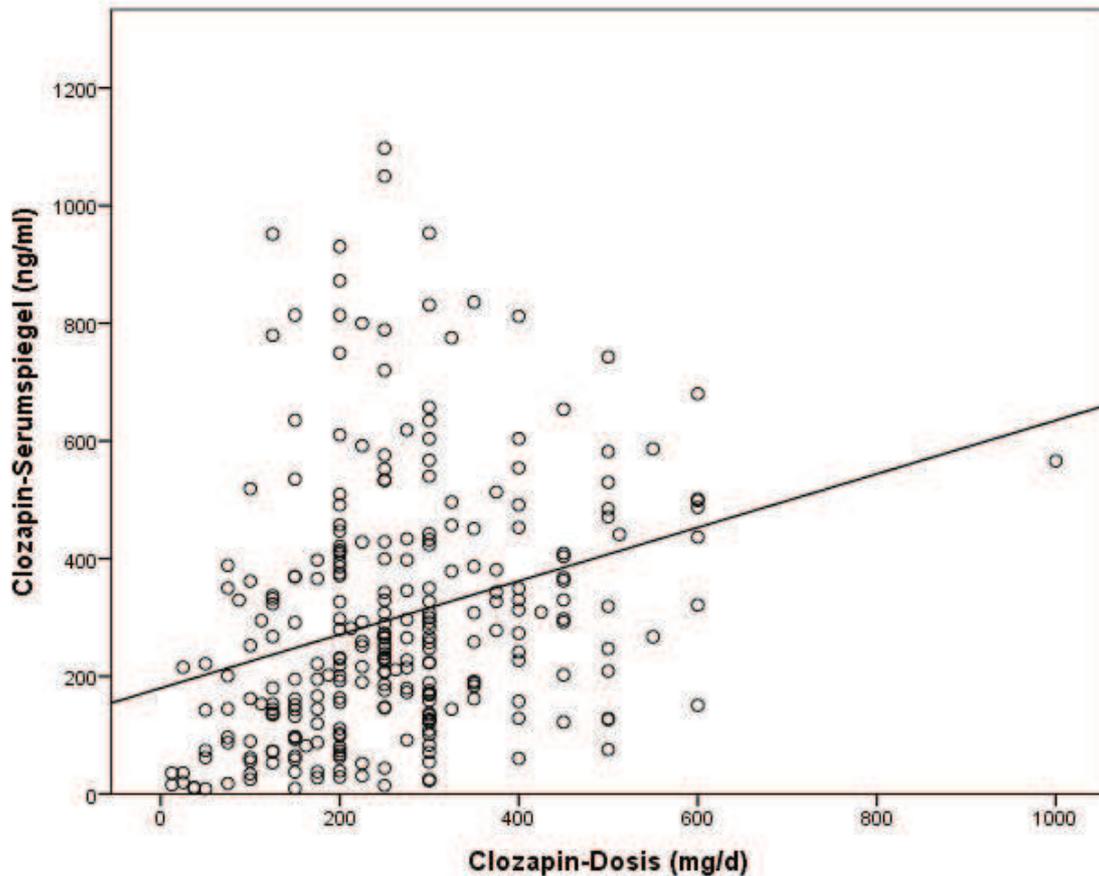


Abbildung 8: Streudiagramm der Clozapin-Tagesdosen vs. Clozapin-Serumspiegel

Die Clozapin-Tagesdosen waren mit den als Talspiegeln gemessenen Clozapin-Serumspiegeln ($r = .352$, $p < .001$) (siehe auch Abbildung 8) sowie ebenfalls mit beiden Metaboliten (NOR: $r = .456$, NOX: $r = .435$, jeweils $p < .001$) positiv korreliert. Keine Korrelation bestand zwischen Dosis und CLZ/NOX und eine schwache zwischen Dosis und CLZ/NOR ($r = -.142$, $p = .019$).

Metaboliten

Die Korrelation zwischen der CLZ-Serumkonzentration und dem Hauptmetaboliten NOR war $r = .766$, $p < .001$, zwischen der CLZ-Serumkonzentration und NOX $r = .637$, $p < .001$. Zwischen den beiden Metaboliten bestand ein starker Zusammenhang ($r = .524$, $p < .001$).

Die Quotienten aus Clozapin-Serumspiegel und Clozapin-Tagesdosis zeigten eine schiefe Verteilung (Abbildung 7) mit einem Mittelwert von 1.36 ± 1.23

ng/ml/mg. Der Median liegt bei 1.0 ng/ml/mg und 90 Prozent der Messwerte verteilen sich zwischen 0.20 und 3.77 ng/ml/mg.

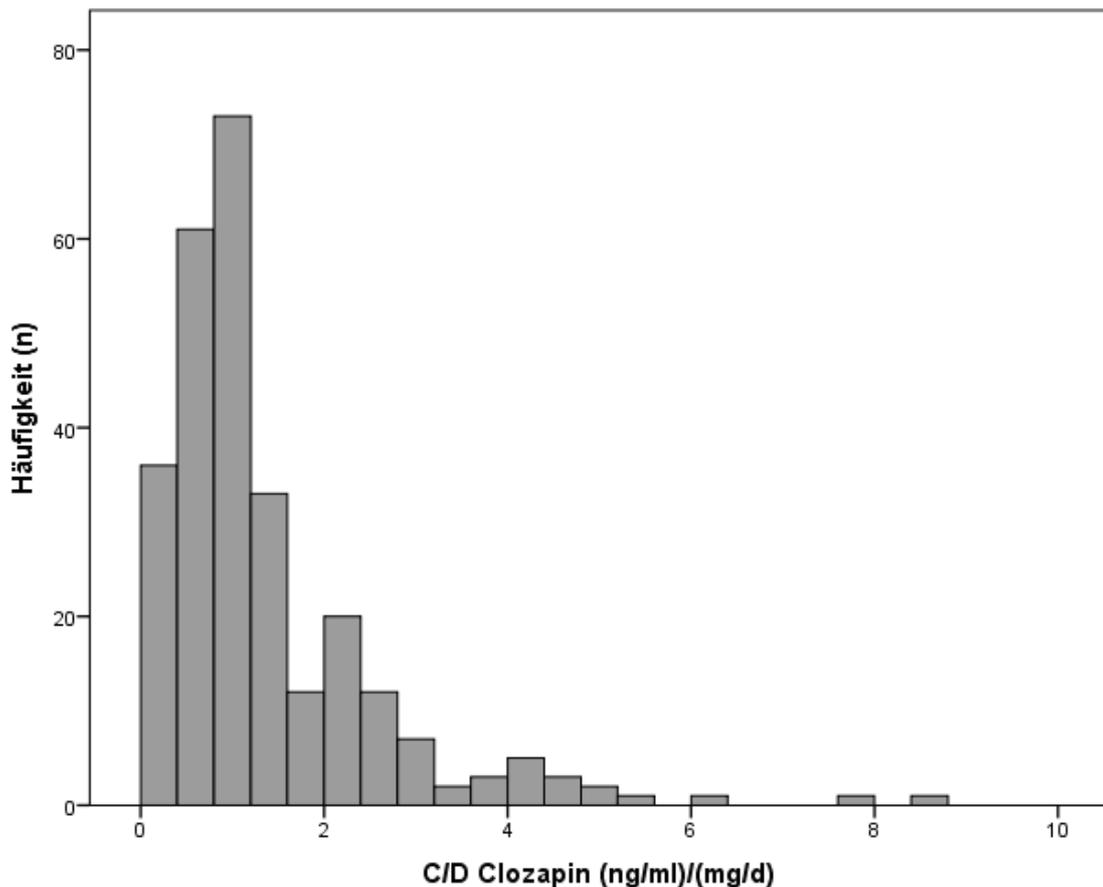


Abbildung 9: Verteilung der dosiskorrigierten Clozapin-Serumspiegel

Alter

Der Pubertätsstatus der Patienten wurde nicht erfasst und die Gruppe der Patienten mit einem Alter unter 12 Jahren war nicht ausreichend groß ($n = 2$), um eine Trennung beim 12. Lebensjahr mit entsprechenden statistischen Analysen zu erlauben. Die Korrelation zwischen Alter und Clozapin-Serumspiegel war nicht signifikant. Bezüglich des Alters ergab sich lediglich ein schwacher Zusammenhang mit der dosiskorrigierten NOR-Serumkonzentration ($r = -.152$, $p = .012$).

53 Patienten (19.5 %) waren jünger als 16 Jahre. Gruppirt nach Alter < 16 Jahren und Alter > 16 Jahren, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede

hinsichtlich der Clozapin-Dosis und den verschiedenen Serumkonzentrationen (Tabelle 4).

Tabelle 4: Serumkonzentrationen und Dosis getrennt nach Altersbereichen, dargestellt als Mediane mit (Spannweiten)

Parameter	Gesamt	< 16 Jahre	≥ 16 Jahre	<i>p</i>
	<i>n</i> = 272	53	219	
CLZ (ng/ml)	256.2 (8.9-1097.3)	280.0 (14.6-953.4)	246.9 (8.9-1097.3)	.275
NOR (ng/ml)	145.6 (0.0-1139.6)	155.7 (7.4-540.5)	144.9 (0.0-1139.6)	.619
NOX (ng/ml)	25.5 (0.0-251.1)	28.7 (0.0-222.6)	24.3 (1.5-251.1)	.619
CLZ-Dosis (mg)	250.0 (12.5-1000.0)	250.0 (12.5-600.0)	250 (12.5-1000.0)	.540
C/D CLZ (ng/ml/mg)	1.0 (0.1-8.6)	1.2 (0.1-7.6)	1.0 (0.1-8.6)	.093
C/D CLZ / KG (ng/ml)/(mg/kg)	71.1 (3.6-673.5)	75.7 (3.6-609.0)	69.8 (4.4-673.5)	.620
C/D NOR (ng/ml/mg)	0.7 (0.0-4.0)	0.7 (0.1-2.4)	0.6 (0.0-4.0)	.107
C/D NOX (ng/ml/mg)	0.1 (0.0-0.9)	0.1 (0.0-0.9)	0.1 (0.0-0.7)	.107
CLZ/NOR	1.6 (0.3-18.8)	1.7 (0.3-4.8)	1.6 (0.4-18.8)	.575
CLZ/NOX	9.2 (0.5-48.1)	9.2 (1.8-36.6)	9.3 (0.5-48.1)	.569

CLZ = Clozapin, NOR = Norclozapin, NOX = Clozapin-N-oxid, C/D = Verhältnis der Serumkonzentration zur Dosis, C/D CLZ / KG = Verhältnis der Clozapin-Serumkonzentration zur körperrgewichtbezogenen Clozapin-Dosis, CLZ/NOR bzw. CLZ/NOX = Verhältnis der Serumkonzentration Clozapins zur Serumkonzentration Norclozapins bzw. Clozapin-N-oxids, *p* = *p*-Wert im Wilcoxon-Mann-Whitney-Test

Geschlecht

Es bildeten sich deutliche Geschlechtsunterschiede ab. Die Patientinnen hatten bezüglich der Dosis mit 250 mg den gleichen Median, aber eine maximale Dosis von 600 mg Clozapin. Männliche Patienten erhielten bis zu 1000 mg CLZ, zeigten aber dennoch mit einem Median von 204.0 ng/ml signifikant niedrigere CLZ-Serumspiegel als Patientinnen (341.4 ng/ml, $p < .001$).

Signifikant höhere Werte stellten sich für das weibliche Geschlecht (außer in Bezug auf den NOX-Serumspiegel und C/D NOX) auch für alle anderen Serumspiegel dar. Das Verhältnis der Serumkonzentration Clozapins zur Serumkonzentration Clozapin-N-oxids unterscheidet sich bei den Geschlechtern signifikant mit einem höheren Quotienten bei den Patientinnen ($p < .001$).

Tabelle 5: Serumkonzentrationen und Dosis getrennt nach Geschlecht, dargestellt als Mediane mit (Spannweiten)

Parameter	Gesamt	m	w	<i>p</i>
	n=272	166	106	
CLZ (ng/ml)	256.2 (8.9-1097.3)	204.0 (8.9-951.5)	341.4 (15.6-1097.3)	< .001
NOR (ng/ml)	145.6 (0.0-1139.6)	126.9 (0.0-517.4)	178.5 (7.4-1139.6)	< .001
NOX (ng/ml)	25.5 (0.0-251.1)	25.0 (0.0-222.6)	26.6 (3.6-251.1)	.283
CLZ-Dosis (mg)	250.0 (12.5-1000.0)	250.0 (12.5-1000.0)	250.0 (12.5-600.0)	.719
C/D CLZ (ng/ml/mg)	1.0 (0.1-8.6)	0.8 (0.1-8.6)	1.3 (0.2-5.4)	< .001
C/D CLZ / KG (ng/ml)/(mg/kg)	71.1 (3.6-673.5)	65.5 (3.6-673.5)	85.1 (13.9-443.3)	< .001
C/D NOR (ng/ml/mg)	0.7 (0.0-4.0)	0.6 (0.0-4.0)	0.9 (0.2-3.5)	< .001
C/D NOX (ng/ml/mg)	0.1 (0.0-0.9)	0.1 (0.0-0.9)	0.1 (0.0-0.5)	.052
CLZ/NOR	1.6 (0.3-18.8)	1.6 (0.3-18.8)	1.8 (0.3-4.8)	.246
CLZ/NOX	9.2 (0.5-48.1)	8.1 (0.5-42.5)	10.9 (1.8-48.1)	< .001

CLZ = Clozapin, NOR = Norclozapin, NOX = Clozapin-N-oxid, C/D = Verhältnis der Serumkonzentration zur Dosis, C/D CLZ / KG = Verhältnis der Clozapin-Serumkonzentration zur körperlängensbezogenen Clozapin-Dosis, CLZ/NOR bzw. CLZ/NOX = Verhältnis der Serumkonzentration Clozapins zur Serumkonzentration Norclozapins bzw. Clozapin-N-oxids, *p* = *p*-Wert im Wilcoxon-Mann-Whitney-Test

Körpergewicht und Body-Mass-Index

Es fand sich kein Zusammenhang des CLZ-Spiegels mit dem Körpergewicht ohne Einbezug der Körperlänge. Bezüglich des Körpergewichts ergab sich lediglich ein schwacher Zusammenhang mit der dosiskorrigierten Konzentration des NOR ($r = -.145$, $p = .017$). Für den BMI wurde ein ebenfalls schwacher Zusammenhang mit dem CLZ-Serumspiegel gefunden ($r = .146$, $p = .016$).

Rauchen

41,5 Prozent der Patientinnen und 52,4 Prozent der Patienten waren zum Zeitpunkt der Messungen Raucher. Nichtraucher waren signifikant jünger als Raucher ($p < .001$) und hatten seltener als Raucher eine Monotherapie (13,5 % vs. 23,7 %), bei den Begleitmedikationen aber geringere Anzahlen von Kombinati-

onen mehrerer Begleitmedikamente: 44,7 Prozent der Nichtraucher hatten nur eine Komedikation (Raucher: 25,2 %).

Die Raucher erhielten höhere CLZ-Dosen ($p = .003$). Trotzdem waren ihre CLZ-Serumspiegel signifikant niedriger als die der Nichtraucher ($p = .031$). Gleiches gilt für die dosiskorrigierten CLZ-Serumspiegel (jeweils $p < .001$). Keine Unterschiede stellten sich bei NOR- und NOX-Serumspiegeln dar, auch nicht nach Korrektur für die Dosis. Bei Betrachtung der Verhältnisse der Serumkonzentration Clozapins zur Serumkonzentration Norclozapins bzw. Clozapin-N-oxids fallen bei den Rauchern niedrigere Quotienten auf (jeweils $p = .001$).

Tabelle 6: Serumkonzentrationen und Dosis getrennt nach Raucherstatus, dargestellt als Mediane mit (Spannweiten)

Parameter	Gesamt n=272	Raucher 131	Nichtraucher 141	p
CLZ (ng/ml)	256.2 (8.9-1097.3)	225.1 (9.5-930.5)	273.2 (8.9-1097.3)	.031
NOR (ng/ml)	145.6 (0.0-1139.6)	141.8 (0.0-1140.0)	148.4 (7.4-768.3)	.870
NOX (ng/ml)	25.5 (0.0-251.1)	25.8 (1.5-251.1)	25.0 (0.0-222.6)	.893
CLZ-Dosis (mg)	250.0 (12.5-1000.0)	250.0 (25.0-1000.0)	225.0 (12.5-600.0)	.003
C/D CLZ (ng/ml/mg)	1.0 (0.1-8.6)	0.8 (0.1-8.6)	1.2 (0.2-7.6)	< .001
C/D CLZ / KG (ng/ml)/(mg/kg)	71.1 (3.6-673.5)	59.7 (3.6-673.5)	77.6 (9.9-609.0)	< .001
C/D NOR (ng/ml/mg)	0.7 (0.0-4.0)	0.6 (0.0-2.8)	0.7 (0.1-4.0)	.010
C/D NOX (ng/ml/mg)	0.1 (0.0-0.9)	0.1 (0.0-0.7)	0.1 (0.0-0.9)	.046
CLZ/NOR	1.6 (0.3-18.8)	1.4 (0.3-18.8)	1.9 (0.4-4.8)	< .001
CLZ/NOX	9,2 (0,5-48,1)	7,7 (0,5-36,5)	10,2 (0,6-48,1)	< .001

CLZ = Clozapin, NOR = Norclozapin, NOX = Clozapin-N-oxid, C/D = Verhältnis der Serumkonzentration zur Dosis, C/D CLZ / KG = Verhältnis der Clozapin-Serumkonzentration zur körpergewichtsbezogenen Clozapin-Dosis, CLZ/NOR bzw. CLZ/NOX = Verhältnis der Serumkonzentration Clozapins zur Serumkonzentration Norclozapins bzw. Clozapin-N-oxids, p = p-Wert im Wilcoxon-Mann-Whitney-Test

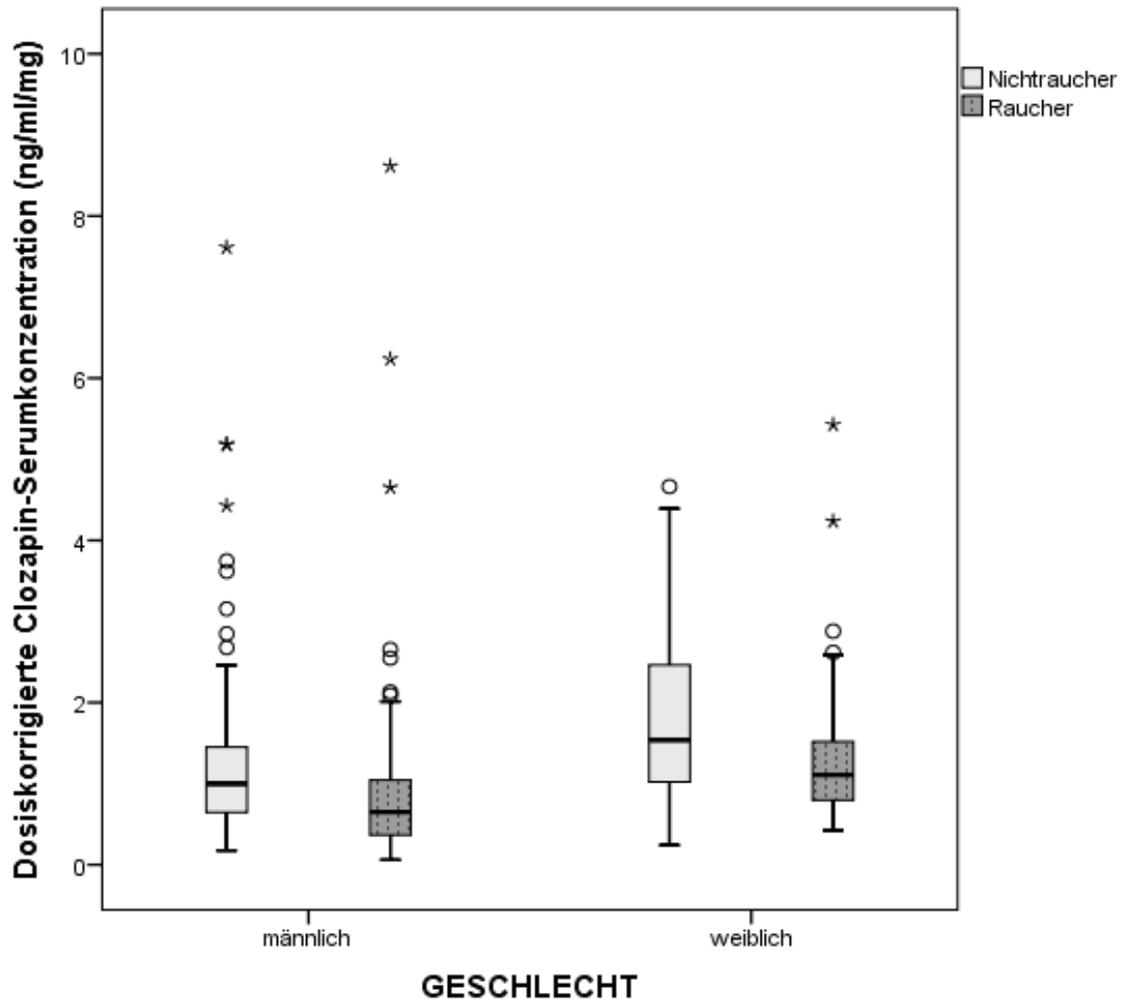


Abbildung 10: Boxplot: Effekt von Geschlecht und Rauchen auf die dosiskorrigierten Clozapin-Serumspiegel. [Median (fettgedruckte Linie), Boxgrenzen: 25 %- und 75 %-Perzentilen, Whiskers: Minimum und Maximum].

Auch in der Betrachtung der dosiskorrigierten Clozapin-Serumspiegel zeigen sich die niedrigeren Werte für rauchende Patienten (männliche Raucher: $p < .001$, weibliche Raucher: $p = .021$). Bereits die Darstellung in Abbildung 10 lässt annehmen, dass keine Wechselwirkungen zwischen Geschlecht und Rauchen bezüglich des CLZ-Serumspiegels bestehen. Dies bestätigte sich in einer Varianzanalyse (Daten hier nicht dargestellt).

Begleitmedikation

Fünzig Patienten erhielten Clozapin als Monotherapie. Mögliche Arzneimittelinteraktion konnten in der Gruppe der Patienten mit Begleitmedikation ($n = 222$) untersucht werden. Patienten mit einer Begleitmedikation wiesen deutlich höhe-

re CLZ-Serumspiegel auf als Patienten mit einer Monotherapie ($p = .001$). Ebenso verhielt es sich mit den dosiskorrigierten CLZ-Serumspiegeln (jeweils $p < .001$). Die Dosis unterschied sich durch eine deutlich größere Spannweite in der Gruppe der Patienten mit Begleitmedikation (12.5 – 1000.0 mg vs. 25.0 – 600.0 mg), jedoch nicht im Median. Für die NOR- und C/D NOR-Serumkonzentrationen zeigten die Gruppen keine signifikanten Unterschiede, während der zweite Metabolit, NOX, eine signifikant niedrigere Konzentration in der Monotherapiegruppe aufwies ($p = .005$). Außerdem fanden sich in der Monotherapiegruppe niedrigere Quotienten für die Verhältnisse der Serumkonzentration Clozapins zur Serumkonzentration Norclozapins bzw. Clozapin-N-oxids ($p < .001$ bzw. $p = .071$).

Tabelle 7: Serumkonzentrationen und Dosis getrennt nach Monotherapie, dargestellt als Mediane mit (Spannweiten)

Parameter	Gesamt	Monotherapie	Keine Monoth.	p
	n=272	50	222	
CLZ (ng/ml)	256.2 (8.9-1097.3)	145.4 (10.9-872.4)	269.5 (8.9-1097.3)	.001
NOR (ng/ml)	145.6 (0.0-1139.6)	132.0 (0.0-699.0)	148.2 (2.4-1139.6)	.569
NOX (ng/ml)	25.5 (0.0-251.1)	18.9 (3.3-99.2)	27.1 (0.0-251.1)	.005
CLZ-Dosis (mg)	250.0 (12.5-1000.0)	250.0 (25-600.0)	250.0 (12.5-1000.0)	.800
C/D CLZ (ng/ml/mg)	1.0 (0.1-8.6)	0.6 (0.1-4.4)	1.1 (0.1-8.6)	< .001
C/D CLZ / KG (ng/ml)/(mg/kg)	71.1 (3.6-673.5)	42.6 (5.8-338.9)	75.2 (3.6-673.5)	< .001
C/D NOR (ng/ml/mg)	0.7 (0.0-4.0)	0.6 (0.0-2.8)	0.7 (0.0-4.0)	.301
C/D NOX (ng/ml/mg)	0.1 (0.0-0.9)	0.1 (0.0-0.6)	0.1 (0.0-0.9)	.006
CLZ/NOR	1.6 (0.3-18.8)	1.2 (0.3-2.7)	1.8 (0.3-18.8)	< .001
CLZ/NOX	9.2 (0.5-48.1)	7.4 (0.5-47.6)	9.7 (0.6-48.1)	.071

CLZ = Clozapin, NOR = Norclozapin, NOX = Clozapin-N-oxid, C/D = Verhältnis der Serumkonzentration zur Dosis, C/D CLZ / KG = Verhältnis der Clozapin-Serumkonzentration zur körperrgewichtbezogenen Clozapin-Dosis, CLZ/NOR bzw. CLZ/NOX = Verhältnis der Serumkonzentration Clozapins zur Serumkonzentration Norclozapins bzw. Clozapin-N-oxids, p = p-Wert im Wilcoxon-Mann-Whitney-Test

Fluvoxamin als Begleitmedikation

Patienten, die neben Clozapin auch Fluvoxamin einnahmen, unterschieden sich nicht bezüglich der Höhe der CLZ-Serumspiegel. Sie erreichten diese Spiegel aber mit deutlich niedrigeren CLZ-Dosen ($p = .005$). Ohne Fluvoxamin lagen der Median und die maximale CLZ-Dosis um 100 Prozent höher als bei Patienten mit Fluvoxamineinnahme. In Hinblick auf die Metaboliten ergaben sich außer einem größeren Quotienten für das Verhältnis von CLZ zu NOR in der Fluvoxamin-Gruppe keine Unterschiede.

Tabelle 8: Serumkonzentrationen und Dosis getrennt nach Fluvoxamin-Begleitmedikation, dargestellt als Mediane mit (Spannweiten)

Parameter	Gesamt n=272	Fluvoxamin 12	Kein Fluvoxamin 260	p
CLZ (ng/ml)	256.2 (8.9-1097.3)	275.7 (35.6-951.5)	256.2 (8.9-1097.3)	.661
NOR (ng/ml)	145.6 (0.0-1139.6)	133.9 (16.7-266.9)	147.1 (0.0-1139.6)	.390
NOX (ng/ml)	25.5 (0.0-251.1)	17.7 (3.4-180.0)	26.0 (0.0-251.1)	.269
CLZ-Dosis (mg)	250.0 (12.5-1000.0)	125.0 (12.5-450.0)	250.0 (12.5-1000.0)	.005
C/D CLZ (ng/ml/mg)	1.0 (0.1-8.6)	3.6 (0.3-7.6)	1.0 (0.1-8.6)	.014
C/D CLZ / KG (ng/ml)/(mg/kg)	71.1 (3.6-673.5)	196.3 (21.7-673.5)	69.6 (3.6-568.6)	.011
C/D NOR (ng/ml/mg)	0.7 (0.0-4.0)	1.4 (0.2-3.5)	0.6 (0.0-4.0)	.105
C/D NOX (ng/ml/mg)	0.1 (0.0-0.9)	0.2 (0.0-0.6)	0.1 (0.0-0.9)	.023
CLZ/NOR	1.6 (0.3-18.8)	2.7 (0.7-3.6)	1.6 (0.3-18.8)	.002
CLZ/NOX	9.2 (0.5-48.1)	14.7 (1.8-33.7)	9.2 (0.5-48.1)	.087

CLZ = Clozapin, NOR = Norclozapin, NOX = Clozapin-N-oxid, C/D = Verhältnis der Serumkonzentration zur Dosis, C/D CLZ / KG = Verhältnis der Clozapin-Serumkonzentration zur körperrgewichtbezogenen Clozapin-Dosis, CLZ/NOR bzw. CLZ/NOX = Verhältnis der Serumkonzentration Clozapins zur Serumkonzentration Norclozapins bzw. Clozapin-N-oxids, p = p -Wert im Wilcoxon-Mann-Whitney-Test

3.3. Einflussfaktoren für Dosis und Serumkonzentrationen

Im Rahmen der Analyse verschiedener Einflussfaktoren (Geschlecht, Alter, Körpergewicht, Raucherstatus und Begleitmedikation) auf die Dosierung sowie die Konzentrationen Clozapins und seiner Metaboliten ergaben sich die folgenden Ergebnisse.

Nach den Ergebnissen der Regressionsanalyse wird die **Clozapin-Dosis** lediglich durch den Raucherstatus beeinflusst. Raucher erhalten im Mittel eine höhere Dosis ($p = .005$). Für die anderen Faktoren zeigte sich kein Zusammenhang. Die durch das Modell aufgeklärte Varianz, R^2 , beträgt .039, entsprechend nur 3.9 Prozent.

Tabelle 9: Multiple Regression. Einflüsse auf die Clozapin-Dosis

Prädiktoren	<i>B</i>	<i>SE</i>	β	<i>T</i>	<i>p</i>
(Konstante)	213.703	90.683		2.357	.019
Geschlecht	-4.502	18.220	-.016	-.247	.805
Alter	-1.542	5.560	-.018	-.277	.782
Körpergewicht	.760	.599	.087	1.268	.206
Raucherstatus	47.776	17.005	.176	2.810	.005
Monotherapie	-9.801	21.304	-.028	-.460	.646

Abhängige Variable: Clozapin-Dosis

B = Regressionskoeffizient, *SE* = Standardfehler, β = standardisierter Beta-Koeffizient, *T* = Prüfgröße

Die **Clozapin-Serumkonzentration** wird signifikant beeinflusst vom Geschlecht, dem Körpergewicht, dem Raucherstatus, der Monotherapie und der Dosis.

Patientinnen haben einen höheren Spiegel ($p < .001$), bei höherem Körpergewicht ist der CLZ-Serumspiegel ebenfalls höher ($p = .049$). Raucher haben einen niedrigeren CLZ-Serumspiegel ($p = .023$), ebenso Patienten mit Monotherapie ($p = .01$). Eine höhere CLZ-Dosis geht mit höheren CLZ-Spiegeln einher ($p < .001$). Die durch das Modell aufgeklärte Varianz, R^2 , beträgt .228, entsprechend 22.8 Prozent.

Tabelle 10: Multiple Regression. Einflüsse auf die Clozapin-Serumkonzentration

Prädiktoren	<i>B</i>	<i>SE</i>	β	<i>T</i>	<i>p</i>
(Konstante)	268.233	132.366		2.026	.044
Geschlecht	-149.189	26.324	-.334	-5.667	<.001
Alter	-5.216	8.033	-.038	-.649	.517
Körpergewicht	1.716	.868	.123	1.976	.049
Raucherstatus	-57.178	24.928	-.131	-2.294	.023
Monotherapie	-79.825	30.790	-.142	-2.593	.010
CLZ-Dosis	.493	.089	.307	5.569	<.001

Abhängige Variable: Clozapin-Serumkonzentration

B = Regressionskoeffizient, *SE* = Standardfehler, β = standardisierter Beta-Koeffizient, *T* = Prüfgröße

Norclozapin wird signifikant beeinflusst vom Geschlecht und der Dosis

Patientinnen haben einen höheren NOR-Spiegel ($p < .001$). Höhere CLZ-Dosen gehen mit höheren Norclozapin-Serumkonzentrationen einher ($p < .001$). Die durch das Modell aufgeklärte Varianz, R^2 , beträgt .278, also 27.8 Prozent.

Tabelle 11: Multiple Regression. Einflüsse auf die Norclozapin-Serumkonzentration

Prädiktoren	<i>B</i>	<i>SE</i>	β	<i>T</i>	<i>p</i>
(Konstante)	156.633	92.951		1.685	.093
Geschlecht	-93.586	18.486	-.289	-5.063	<.001
Alter	-3.665	5.641	-.037	-.650	.516
Körpergewicht	.250	.610	.025	.410	.682
Raucherstatus	-1.702	17.505	-.005	-.097	.923
Monotherapie	7.230	21.621	.018	.334	.738
CLZ-Dosis	.532	.062	.455	8.545	<.001

Abhängige Variable: Norclozapin-Konzentration

B = Regressionskoeffizient, *SE* = Standardfehler, β = standardisierter Beta-Koeffizient, *T* = Prüfgröße

Clozapin-N-oxid wird signifikant beeinflusst von der Monotherapie und der CLZ-Dosis. Bei Monotherapie ist die NOX-Serumkonzentration geringer ($p = .034$). Höhere CLZ-Dosen sind mit höheren NOX-Serumkonzentrationen verbunden ($p < .001$). Im Gegensatz zum anderen Metaboliten zeigt sich kein Einfluss des Geschlechts. Die durch das Modell aufgeklärte Varianz, R^2 , beträgt .125, also 12.5 Prozent.

Tabelle 12: Multiple Regression. Einflüsse auf die Clozapin-N-oxid-Serumkonzentration

Prädiktoren	<i>B</i>	<i>SE</i>	β	<i>T</i>	<i>p</i>
(Konstante)	43.749	21.050		2.078	.039
Geschlecht	-6.828	4.185	-.102	-1.632	.104
Alter	-1.762	1.280	-.087	-1.376	.170
Körpergewicht	.106	.139	.050	.758	.449
Raucherstatus	-.048	3.975	-.001	-.012	.990
Monotherapie	-10.434	4.898	-.124	-2.131	.034
CLZ-Dosis	.073	.014	.304	5.175	<.001

Abhängige Variable: Clozapin-N-oxid-Konzentration

B = Regressionskoeffizient, *SE* = Standardfehler, β = standardisierter Beta-Koeffizient, *T* = Prüfgröße

Für die dosiskorrigierte Clozapin-Serumkonzentration (**C/D CLZ**) lassen sich in der Regressionsanalyse die gleichen Einflussfaktoren nachweisen, wie für die CLZ-Serumkonzentration. C/D CLZ wird signifikant beeinflusst vom Geschlecht, dem Raucherstatus und der Monotherapie. Mädchen haben höhere C/D CLZ-Werte ($p = .003$), ebenso Patienten mit höherer CLZ-Dosis ($p = .028$). Raucher und Patienten mit Monotherapie zeigen niedrigere Werte ($p = .006$ bzw. $p = .028$). Die durch das Modell aufgeklärte Varianz, R^2 , beträgt .090, also 9.0 Prozent.

Tabelle 13: Multiple Regression. Einflüsse auf die dosiskorrigierte Clozapin-Serumkonzentration

Prädiktoren	<i>B</i>	<i>SE</i>	β	<i>T</i>	<i>p</i>
(Konstante)	1.261	.796		1.583	.115
Geschlecht	-.480	.160	-.192	-3.000	.003
Alter	.028	.049	.037	.574	.567
Körpergewicht	.002	.005	.031	.461	.645
Raucherstatus	-.417	.149	-.171	-2.792	.006
Monotherapie	-.413	.187	-.131	-2.208	.028

Abhängige Variable: C/D Clozapin

B = Regressionskoeffizient, *SE* = Standardfehler, β = standardisierter Beta-Koeffizient, *T* = Prüfgröße

3.4. Intraindividuelle Variabilität

Für 38 der insgesamt 272 eingeschlossenen Patienten lag nur ein Messwert vor. Für die übrigen 234 Patienten konnten 2 bis 58 Werte einbezogen werden, insgesamt 2535 Messwerte. Das mittlere Intervall zwischen den Serumspiegelbestimmungen betrug 57 Tage (SD 59 Tage). Die Beobachtungszeit lag im Mittel bei 417 Tagen (SD 428 Tage).

Die vorliegende Datenstruktur ermöglichte es somit, auch intraindividuelle Unterschiede der Serumkonzentrationen zu erfassen. Zur Charakterisierung der Unterschiedlichkeit innerhalb von Patienten mit mehreren Messwerten wurden Differenzen (Spannweiten) gebildet, zwischen dem maximalen und dem minimalen Spiegel eines Patienten. Zum anderen wurden aber auch Quotienten zwischen dem maximalen und dem minimalen Serumspiegel eines Patienten gebildet.

Die intraindividuellen Spannweiten liegen für die CLZ-Serumkonzentration zwischen 6.3 und 2178.2 ng/ml (MW \pm SD: 378.5 ng/ml \pm 294.3 ng/ml). Für die C/D-Werte fallen die Differenzen insgesamt geringer aus und liegen für C/D CLZ zwischen 0.0 und 9.2 ng/ml/mg (MW \pm SD: 1.4 \pm 1.4 ng/ml/mg). Die Ergebnisse für die Metaboliten sind in Tabelle 14 enthalten.

Tabelle 14: Intraindividuelle Variabilität der Serumkonzentrationen Clozapins und seiner Metabolite. Differenzen zwischen dem maximalen und dem minimalen Spiegel eines Patienten

Parameter	R	MW \pm SD
CLZ (ng/ml)	6.3 - 2178.2	378.5 \pm 294.3
NOR (ng/ml)	2.5 - 1134.3	225.2 \pm 179.1
NOX (ng/ml)	0.0 - 270.6	59.8 \pm 49.0
C/D CLZ (ng/ml/mg)	0.0 - 9.2	1.4 \pm 1.4
C/D NOR (ng/ml/mg)	0.0 - 3.3	0.8 \pm 0.6
C/D NOX (ng/ml/mg)	0.0 - 1.8	0.2 \pm 0.2

CLZ = Clozapin, NOR = Norclozapin, NOX = Clozapin-N-oxid, C/D = Verhältnis der Serumkonzentration zur Dosis, R = Spannweite, MW = Mittelwert, SD= Standardabweichung

Werden Quotienten zwischen dem maximalen und dem minimalen Serumspiegel eines Patienten gebildet, liegt der Quotient für die CLZ-Serumkonzentration zwischen 1.1 und 79.0. D. h. bei einem mit Clozapin behandelten Patienten ist der höchste gemessene Serumspiegel bis zu 79-mal so hoch, wie die niedrigste Serumspiegelbestimmung. Im Durchschnitt beträgt dieser Quotient 6.0 mit einer Standardabweichung von 10.3. Die Quotienten der Metaboliten verhalten sich ganz ähnlich, wie die folgende Tabelle zeigt. Bei den dosiskorrigierten CLZ-Serumkonzentrationen liegt der Quotient aus dem höchsten und geringsten Messwert zwischen 1 und 91.8. Im Durchschnitt beträgt dieser Quotient 4.9 mit einer Standardabweichung von 9.7.

Tabelle 15: Intraindividuelle Variabilität der Serumkonzentrationen Clozapins und seiner Metaboliten. Quotienten zwischen dem maximalen und dem minimalen Serumspiegel eines Patienten

Parameter	R	MW ± SD
CLZ (ng/ml)	1.1 - 79.0	6.0 ± 10.3
NOR (ng/ml)	1.0 - 73.9	5.3 ± 8.0
NOX (ng/ml)	1.0 - 55.9	7.7 ± 8.4
C/D CLZ (ng/ml/mg)	1.0 - 91.8	4.9 ± 9.7
C/D NOR (ng/ml/mg)	1.0 - 46.2	3.8 ± 4.3
C/D NOX (ng/ml/mg)	1.0 - 48.0	6.8 ± 7.1

CLZ = Clozapin, NOR = Norclozapin, NOX = Clozapin-N-oxid, C/D = Verhältnis der Serumkonzentration zur Dosis, R = Spannweite, MW = Mittelwert, SD= Standardabweichung

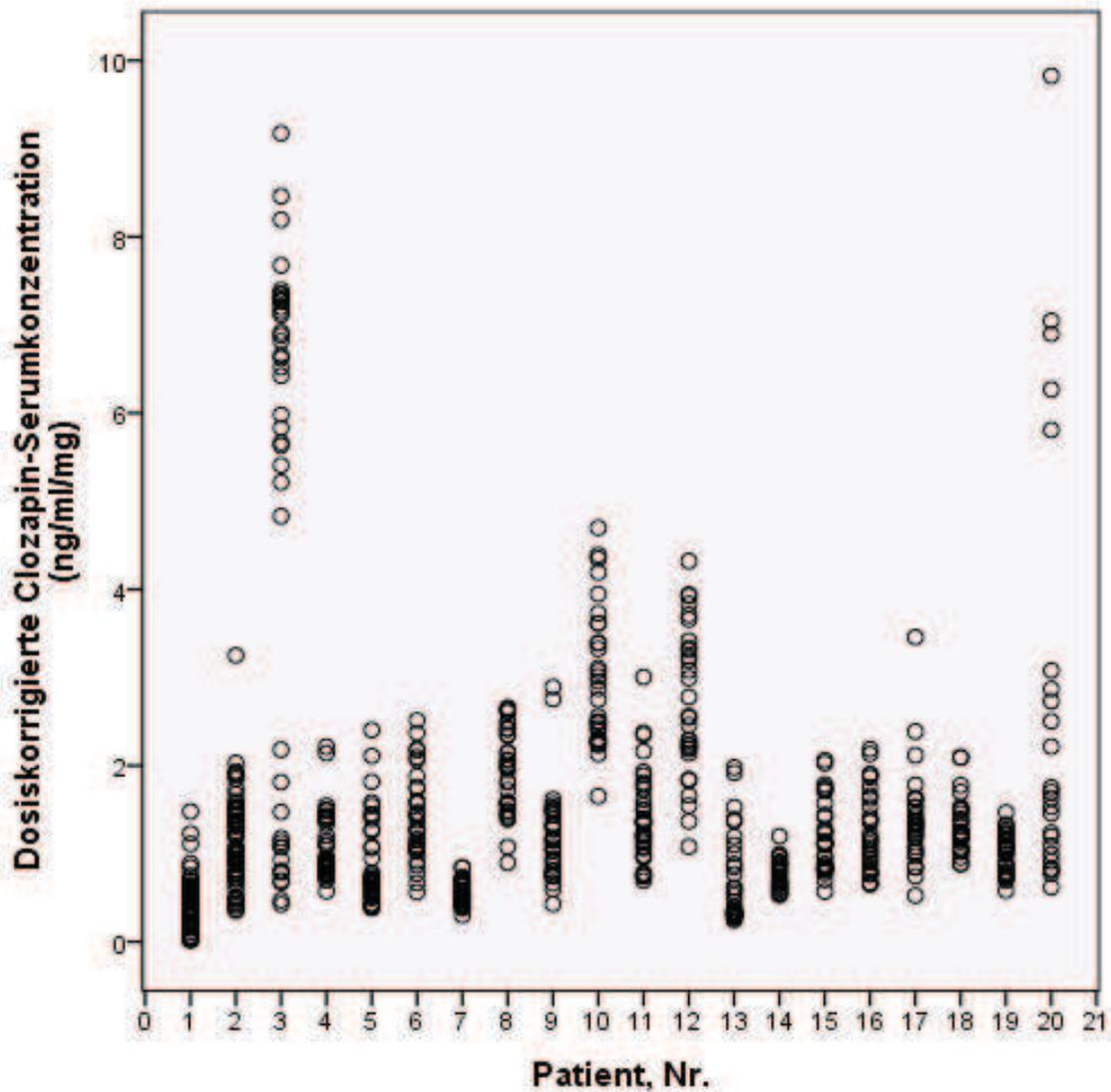


Abbildung 11: Dosis korrigierte Clozapin-Serumkonzentrationen von 20 Patienten (> 20 Messungen pro Patient)

Die Abbildungen 11 und 12 stellen das große Ausmaß der Streuung der Serumkonzentrationen Clozapins und seiner Metaboliten, selbst nachdem die Spiegel für die Clozapin-Dosis korrigiert wurden, graphisch dar.

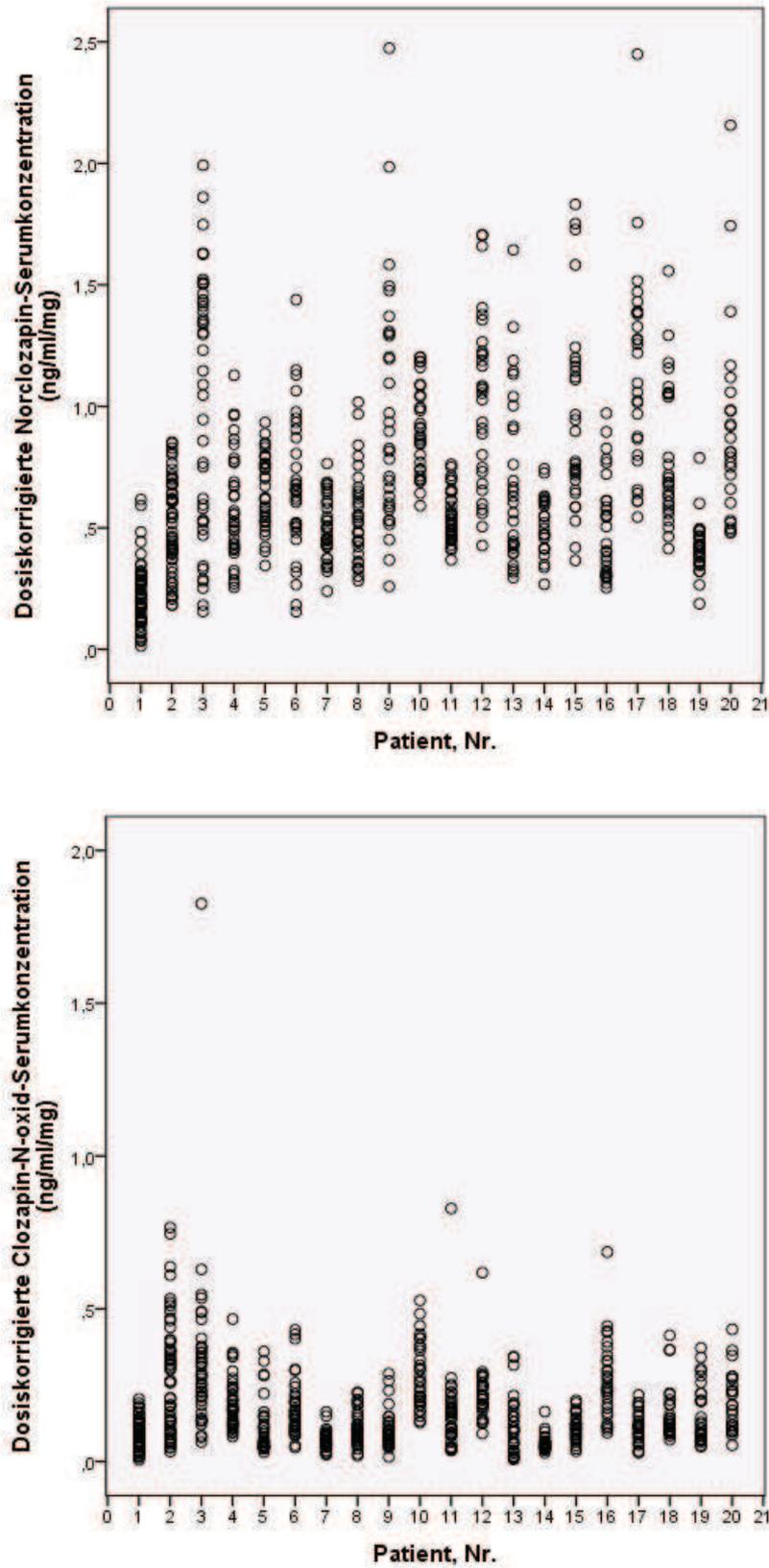


Abbildung 12: Dosiskorrigierte Norclozapin- und Clozapin-N-oxid-Serumkonzentrationen von 20 Patienten (> 20 Messungen pro Patient)

Varianzkomponenten

Ein Teil der Variabilität der gemessenen Serumkonzentrationen ist darauf zurückzuführen, dass die Patienten individuelle Unterschiede voneinander aufweisen. Die graphischen Darstellungen der multiplen Messwerte einzelner Patienten (Abbildungen 11 und 12) zeigten jedoch auch eindrücklich, dass die von einem Patienten gemessenen Werte sehr unterschiedlich ausfallen können. Mithilfe einer Zerlegung in Varianzkomponenten ließ sich der prozentuale Varianzanteil ermitteln, der auf die Unterschiedlichkeit der Patienten zurückzuführen ist.

Für die CLZ-Serumkonzentration ergaben sich folgende Varianzkomponentenschätzer:

Tabelle 16: Varianzkomponentenschätzer für die Clozapin-Serumkonzentration

Varianzschätzer	
Komponente	Schätzung
Varianz zwischen Patienten	25237,502
Varianz im Patienten	25064,048

Der interindividuelle Varianzanteil, mit anderen Worten, der Anteil, der auf die Unterschiedlichkeit der Patienten zurückzuführen ist, beträgt 50,2 Prozent.

$$[100 * 25237.5 / (25237.50 + 25064.05) = 50.17]$$

Tabelle 17: Verteilung der Varianzanteile für die Serumspiegel Clozapins und seiner Metaboliten

Parameter	Varianz zwischen Patienten	Varianz im Patienten	Interindividueller prozentualer Varianzanteil
CLZ	25237,502	25064,048	50.2
NOR	15080,26	9115,70	62.3
NOX	191,777	768,938	20.0
C/D CLZ	0.798	0.563	58.6
C/D NOR	0.180	0.103	63.5
C/D NOX	0.003	0.010	33.5

CLZ = Clozapin, NOR = Norclozapin, NOX = Clozapin-N-oxid, C/D = Verhältnis der Serumkonzentration zur Dosis

Für den Metaboliten NOR ergab sich ein höherer interindividueller Varianzanteil von 62.3 Prozent). Dagegen hat bei NOX mit einem interindividuellen Varianzanteil von 20.0 Prozent die intraindividuelle Variation die größere Bedeutung. Für die Varianzanteile der Verhältnisse der Konzentrationen der drei Parameter zur Dosis (C/D) ergaben sich keine groben Abweichungen von der Varianzverteilung der einfachen Konzentrationen (siehe Tabelle 17).

3.5. Lineare gemischte Modelle

Im Rahmen linearer gemischter Modelle wurden unter Einschluss aller Erhebungstage der einzelnen Patienten intra- und interindividuelle Einflussfaktoren auf die Spiegel untersucht.

Neben den Einflussfaktoren, die bereits mithilfe der multiplen Regressionen als rein interindividuelle Effekte untersucht wurden, ermöglicht dieses Vorgehen darüber hinaus zu untersuchen, ob es auch zeitliche lineare Effekte gibt, d. h., ob sich die Serumspiegel der Patienten im Laufe des Beobachtungszeitraumes verändern.

Dosis

Die Clozapindosis wurde in diesem Modell lediglich durch den Raucherstatus beeinflusst ($T = 2.996$, $p = .003$). Raucher erhalten demnach eine höhere Clozapin-Dosis. Ein zeitlicher Anstieg der Dosis stellt sich hier nicht dar.

Tabelle 18: Lineares gemischtes Modell, Einflüsse auf die Clozapindosis

Prädiktor	Koeffizient	SE	df	T	p
Konstanter Term	268.822	55.993	952.733	4.801	< .001
Raucherstatus	21.111	7.048	2281.888	2.996	.003
Messzeitpunkt	0.670	0.705	541.111	0.950	.343
Alter	-2.190	3.232	1047.929	-0.678	.498
Geschlecht	18.369	11.284	852.316	1.628	.104
Körpergewicht	0.220	0.271	1972.486	0.811	.417
Monotherapie	-9.818	5.105	2437.908	-1.923	.055

Abhängige Variable: Clozapin-Dosis. SE = Standardfehler, df = Freiheitsgrade, T = T-Wert, p = p-Wert

Clozapin-Serumspiegel

Der CLZ-Serumspiegel wird im hier betrachteten Modell vom Raucherstatus, der Dosis, dem Geschlecht, dem Körpergewicht und dem Merkmal Monotherapie signifikant beeinflusst. Das Alter zeigt keinen Einfluss. Die Spiegel steigen im zeitlichen Verlauf weder signifikant an, noch fallen sie ab. Die Vorzeichen der Koeffizienten und der zugehörigen T-Werte weisen auf folgende Einflussrichtungen: Raucher haben geringere Spiegel als Nichtraucher ($T = -3.102$, $p = .002$). Je höher die Dosis ist, desto höher ist der Spiegel ($T = 17.323$, $p < .001$). Patientinnen haben einen höheren Spiegel als Patienten ($T = -6.102$, $p < .001$). Je höher das Körpergewicht ist, desto höher ist der Spiegel ($T = 2.589$, $p = .010$). Bei einer CLZ-Monotherapie ist der Spiegel geringer als bei Vorliegen einer Begleitmedikation ($T = -3.523$, $p < .001$).

Tabelle 19: Lineares gemischtes Modell, Einflüsse auf den Clozapin-Serumspiegel

Prädiktor	Koeffizient	SE	df	T	p
Konstanter Term	128.243	93.156	528.055	1.377	.169
Raucherstatus	-50.983	16.436	624.311	-3.102	.002
Messzeitpunkt	-0.542	0.787	665.894	-0.689	.491
CLZ-Dosis	0.787	0.045	1322.832	17.323	< .001
Alter	-0.975	5.397	574.892	-0.181	.857
Geschlecht	-120.906	19.813	344.357	-6.102	< .001
Körpergewicht	1.374	0.531	733.248	2.589	.010
Monotherapie	-52.576	14.922	2199.918	-3.523	< .001

Abhängige Variable: Clozapin-Serumspiegel. SE = Standardfehler, df = Freiheitsgrade, T = T-Wert, p = p-Wert

Clozapin-N-oxid

Der Metabolit NOX wird im Modell vom Raucherstatus, der Zeit, der CLZ-Dosis und dem Merkmal Monotherapie signifikant beeinflusst, während Alter, Körpergewicht und Geschlecht hier nicht einflussnehmend auftreten. Die Vorzeichen der Koeffizienten weisen auf folgende Einflussrichtungen: Raucher haben geringere Spiegel als Nichtraucher ($T = -2.284$, $p = .023$). NOX steigt im Zeitverlauf an ($T = 2.905$, $p = .004$). Je höher die CLZ-Dosis ist, desto höher ist der NOX-

Spiegel ($T = 15.312$, $p < .001$). Bei einer Monotherapie ist der NOX-Spiegel niedriger als bei Bestehen einer Komedikation ($T = -2.999$, $p = .003$).

Tabelle 20: Lineares gemischtes Modell, Einflüsse auf den Clozapin-N-oxid-Serumspiegel

Prädiktor	Koeffizient	SE	df	T	p
Konstanter Term	19.296	11.046	439.063	1.747	.081
Raucherstatus	-4.573	2.002	402.702	-2.284	.023
Messzeitpunkt	0.293	0.101	635.719	2.905	.004
CLZ-Dosis	0.098	0.006	845.645	15.312	< .001
Alter	-0.300	0.647	457.961	-0.464	.643
Geschlecht	-2.634	2.190	310.287	-1.203	.230
Körpergewicht	-0.025	0.065	464.283	-0.381	.703
Monotherapie	-6.910	2.304	1436.965	-2.999	.003

Abhängige Variable: Clozapin-N-oxid-Serumspiegel. SE = Standardfehler, df = Freiheitsgrade, T = T-Wert, p = p-Wert

Norclozapin

Der Metabolit NOR nimmt im vorliegenden Modell im Zeitverlauf ab ($T = -2.428$, $p = .015$). Wie bei NOX, hat auch für NOR die CLZ-Dosis einen signifikanten positiven Einfluss auf die Höhe der Serumkonzentration ($T = 21.911$, $p < .001$). Patientinnen weisen höhere NOR-Konzentrationen auf als Patienten ($T = -5.803$, $p < .001$). Das Körpergewicht hat einen signifikant positiven Einfluss, einhergehend mit höheren Konzentrationen bei höherem Gewicht ($T = 2.838$, $p = .005$). Das Alter verfehlte das Signifikanzkriterium knapp ($T = -1.930$, $p = .054$).

Tabelle 21: Lineares gemischtes Modell, Einflüsse auf den Norclozapin-Serumspiegel

Prädiktor	Koeffizient	SE	df	T	p
Konstanter Term	137.058	60.312	596.694	2.272	.023
Raucherstatus	-8.839	10.397	778.693	-0.850	.395
Messzeitpunkt	-1.216	0.501	654.138	-2.428	.015
CLZ-Dosis	0.607	0.028	1446.758	21.911	< .001
Alter	-6.711	3.478	656.512	-1.930	.054
Geschlecht	-75.972	13.092	369.669	-5.803	< .001
Körpergewicht	0.955	0.336	895.242	2.838	.005
Monotherapie	8.735	8.844	2384.888	-0.988	.323

Abhängige Variable: Clozapin-Dosis. SE = Standardfehler, df = Freiheitsgrade, T = T-Wert, p = p-Wert

Quotient CLZ/NOR

Die CLZ-Dosis hat im Modell einen signifikanten Einfluss auf den Quotienten CLZ/NOR ($T = -6.484$, $p < .001$), ebenso deutlich ist der Einfluss der Monothe-
rapie ($T = -3.906$, $p < .001$) und des Alters ($T = 2.714$, $p = .007$).

Bei CLZ-Monothe-
rapie liegen niedrigere Werte vor als bei Bestehen einer Be-
gleitmedikation. Bei älteren Patienten sind die Werte höher. Es besteht zusätz-
lich ein signifikanter Zeiteffekt ($T = 3.357$, $p = .001$), der besagt, dass die Werte
des Quotienten im Zeitverlauf ansteigen.

**Tabelle 22: Lineares gemischtes Modell, Einflüsse auf den Quotienten Clo-
zapin/Norclozapin**

Prädiktor	Koeffizient	SE	df	T	p
Konstanter Term	1.024	0.476	513.275	2.151	.032
Raucherstatus	-0.102	0.083	653.315	-1.234	.218
Messzeitpunkt	0.014	0.004	560.764	3.357	.001
CLZ-Dosis	-0.002	0.000	1259.471	-6.484	< .001
Alter	0.075	0.028	552.129	2.714	.007
Geschlecht	-0.037	0.100	356.582	-0.372	.710
Körpergewicht	0.000	0.003	700.915	-0.005	.996
Monothe- rapie	-0.294	0.075	2233.382	-3.906	< .001

Abhängige Variable: Clozapin-Dosis. SE = Standardfehler, df = Freiheitsgrade, T = T-Wert, p = p-Wert

Quotient CLZ/NOX

Dieser Quotient wird signifikant vom Raucherstatus beeinflusst ($T = -2.149$, $p = .016$), der sich im Laufe der Zeit ändern kann. Raucher haben niedrigere Quotienten als Nichtraucher. Patientinnen weisen höhere Werte auf als Patienten ($T = -4.830$, $p < .001$).

Tabelle 23: Lineares gemischtes Modell, Einflüsse auf den Quotienten Clozapin/Clozapin-N-oxid

Prädiktor	Koeffizient	SE	df	T	p
Konstanter Term	12.111	3.309	429.573	3.660	< .001
Raucherstatus	-1.473	0.609	385.675	-2.419	.016
Messzeitpunkt	-0.029	0.028	735.583	-1.029	.304
CLZ-Dosis	-0.002	0.002	1006.617	-1.075	.283
Alter	0.052	0.193	459.501	0.270	.787
Geschlecht	-3.283	0.680	277.123	-4.830	< .001
Körpergewicht	0.027	0.019	509.469	1.382	.168
Monotherapie	0.763	0.645	1561.711	-1.184	.237

Abhängige Variable: Clozapin/Clozapin-N-oxid. SE = Standardfehler, df = Freiheitsgrade, T = T-Wert, p = p-Wert

4. Diskussion

4.1. Allgemeines

Diese Studie beschreibt eine im Vergleich zu bisher veröffentlichten Arbeiten besonders umfangreiche Stichprobe von Clozapin-Serumspiegelbestimmungen von jugendlichen Patienten, die in einem naturalistischen Setting aufgrund einer Schizophrenie behandelt wurden. Die Arbeit stellt hinsichtlich der Anzahl der gemessenen Clozapin-Serumspiegel die größte bisher veröffentlichte Stichprobe zu *intraindividuelle* Variabilität von Clozapin-Blutspiegeln bei kinder- und jugendpsychiatrischen Patienten dar. Untersuchungen zur *interindividuellen* Variabilität in einer größeren Stichprobe liegen nur von einer Arbeitsgruppe vor (Couchman et al., 2013). Die eigenen Daten werden in diesem Kapitel anderen Studien zu Clozapin-Blutspiegeln im Jugendalter (Tabelle 24) und Untersuchungen im Erwachsenenalter (Tabelle 25) gegenübergestellt.

4.2. Limitationen

Die Patientenstichprobe dieser Untersuchung umfasste eine große Population jugendlicher und adoleszenter Patienten beider Geschlechter, die in der Marburger Universitätsklinik oder in einer spezialisierten Rehabilitationseinrichtung mit Clozapin behandelt wurden. Die Daten dieser Stichprobe überschneiden sich nicht mit anderen Stichproben zur Untersuchung von Clozapin-Serumspiegeln. Die Ergebnisse müssen im Kontext möglicher Limitationen dieser Studie betrachtet werden. Eine offensichtliche Limitierung ist der retrospektive Ansatz. Als eine Konsequenz sind die Daten zu hohen Anteilen deskriptiv und die Möglichkeit, daraus Schlussfolgerungen zu ziehen, ist begrenzt. Obwohl nur 38 Prozent der Clozapin-Serumspiegel bei ambulanten Patienten gemessen wurden, kann eine teilweise Non-Compliance der Patienten nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Da der überwiegende Teil der ambulanten Patienten dieser Untersuchung in einer Rehabilitationseinrichtung lebte, in der Vorkehrungen getroffen werden, die eine Einnahme der Medikamente sicherstellen

sollen, ist davon auszugehen, dass ein Höchstmaß an Compliance eingehalten wurde.

In Anlehnung an das Studiendesign von Theisen, Haberhausen und Kollegen, die die interindividuelle Variabilität von Serumspiegeln in der bisher größten Stichprobe minderjähriger Patienten unter Einnahme eines anderen atypischen Antipsychotikums, Olanzapin, untersuchten (2006), wurde in der vorliegenden Arbeit für die Untersuchung der interindividuellen Variabilität die jeweils erste Messung eines Patienten eingeschlossen, die alle Einschlusskriterien erfüllte. Zum besseren Vergleich mit den Arbeitsgruppen, die ausschließlich Messungen nach bereits länger bestehender Behandlung mit Clozapin in ihre Auswertungen aufgenommen haben, wäre eine analoge Vorgehensweise oder eine vergleichende Auswertung eines entsprechenden zweiten Datensatzes von Nutzen gewesen.

Erfasst wurden während des Erhebungszeitraumes nicht die klinische Wirkung sowie unerwünschte Wirkungen des Clozapins, da dies in der Routine nicht vorgesehen war. Nach Inbetriebnahme eines neuen HPLC-Systems wurde auch der Laboranforderungsbogen überarbeitet und es werden seitdem Wirkung und unerwünschte Arzneimittelwirkungen Clozapins erfasst.

Zur genaueren Untersuchung des Merkmals Rauchen wäre eine Erfassung der Anzahl der Zigaretten, die ein Patient raucht, hilfreich gewesen. Von einer entsprechenden Veränderung des Anforderungsbogens wurde seinerzeit abgesehen, da bereits für die bisher anzugebenden Informationen häufig mehrfache Nachfragen bei den Einsendern erforderlich waren, um vollständige Daten zu erhalten.

Nichts desto trotz sollten einige Stärken der Untersuchung erwähnt werden: Die Stichprobengröße dieser Untersuchung an adoleszenten Patienten ist vergleichsweise groß. Der TDM-Datensatz wies keine fehlenden Werte auf, sodass die erhaltenen Ergebnisse höchst repräsentativ für die untersuchte Patientengruppe sind. Die Effekte eines durch Datenverfügbarkeit verursachten Selektionsbias sind minimiert. Die Anwendung von definierten Ein- und Ausschlusskriterien erhöhte die Datengüte und stellte sicher, dass nur repräsentative Messwerte im Steady State untersucht wurden. Die verwendete HPLC-Analytik war stets den erforderlichen Maßnahmen zur Qualitätssicherung labo-

ratoriumsmedizinischer Untersuchungen unterworfen und wurde i. R. verschiedener Studien evaluiert (Bachmann et al., 2008; Schulz et al., 1995; Theisen et al., 2006).

4.3. Dosis

Die 272 Patienten erhielten Clozapin-Dosen zwischen 12.5 mg und 1000.0 mg, im Mittel $260 \text{ mg} \pm 136 \text{ mg}$ innerhalb von 24 Stunden. Nur in einer Untersuchung jugendlicher Patienten wurden noch niedrigere Dosen berichtet (Frazier et al., 2003). Sowohl bei jugendlichen, als auch bei erwachsenen Patienten wurden überwiegend höhere Clozapin-Dosen ermittelt als in vorliegender Untersuchung (Fleischhaker et al., 1999; Piscitelli et al., 1994, Schulz et al., 1996; Sporn et al., 2007). Couchman und Kollegen berichteten für ihre vergleichsweise große Stichprobe einen Mittelwert von $338 \text{ mg} \pm 141 \text{ mg}$ (2013). Die im Vergleich etwas niedrigere Clozapin-Dosis in der eigenen Untersuchung erklärt sich möglicherweise durch das Studiendesign. Zur Analyse der interindividuellen Variabilität wurde – um eine statistische Verzerrung zu vermeiden - bewusst nur eine Messung pro Patient eingeschlossen, konkret die erste Messung eines Patienten, die alle Einschlusskriterien erfüllte. Andere Autoren entschieden, auch in Auswertungen zu interindividueller Variabilität mehr als einen Messwert desselben Patienten einfließen zu lassen. Da häufig bereits im Rahmen der Aufdosierung Spiegelbestimmungen vorgenommen werden, finden in die vorliegende Studie auch Serumspiegelbestimmungen bei vergleichsweise niedrigen Clozapin-Dosen Eingang. Dies wirkt sich auch auf die auf das Körpergewicht bezogene Tagesdosis aus, die mit $3.7 \pm 2.1 \text{ mg/kg}$ niedriger ist als bei den Arbeitsgruppen um Piscitelli ($5.9 \pm 2.6 \text{ mg/kg}$) und Sporn ($5.1 \pm 2.6 \text{ mg/kg}$) (Piscitelli et al., 1994; Sporn et al., 2007). Die Ergebnisse von Alfaro ($4.4 \pm 2.6 \text{ mg/kg}$) sowie Fleischhaker und Kollegen (4.0 mg/kg) zeigen geringere Abweichungen von unseren Ergebnissen (Alfaro et al., 2002; Fleischhaker et al., 1999).

Die Spannweite der Clozapin-Dosis (12 - 1000 mg) ist größer als für bisher publizierte Stichproben Minderjähriger berichtet, was damit zusammenhängen könnte, dass alle übrigen Gruppen - außer Couchman und Kollegen (2013) - kleine Stichproben untersuchten, in denen seltener Patienten mit Extremwerten zu erwarten sind. Die Arbeitsgruppe um Sporn (2007) berichtete maximale Dosen von 800 mg Clozapin. Die Untersuchungen erwachsener Patienten ermittelten nicht selten ebenfalls maximale Dosen von 800 mg (Doude van Troostwijk et al., 2003; Jerling et al., 1994; Llorca et al., 2002). Die höchsten Dosen betragen 900 mg (Couchman et al., 2010) bzw. 1200 mg (Raedler et al., 2008).

Die empfohlene maximale Clozapin-Dosis von 900 mg (Bell et al., 1998; Novartis Pharma GmbH, 2013) wurde in der eigenen Stichprobe nur bei einem Patienten mit einer Clozapin-Dosis von 1000 mg überschritten. Diese extern eingestellte Dosis ließ sich im Verlauf auf 500 mg Clozapin bei stabilen Spiegel im therapeutischen Bereich und guter Wirksamkeit reduzieren und stellt somit einen Ausreißer dar. In der untersuchten Stichprobe betrug die zweithöchste Clozapin-Dosis im Datensatz der 272 Messwerte zur interindividuellen Variabilität 600 mg.

Nach den Ergebnissen unserer Regressionsanalyse wird die Clozapin-Dosis durch den Raucherstatus, aber nicht signifikant durch Alter, Geschlecht, Körpergewicht oder unspezifisches Vorhandensein einer Begleitmedikation beeinflusst. Rauchende Patienten erhielten eine 20.5 Prozent höhere Clozapin-Dosis als nichtrauchende Patienten. Fluvoxamin zeigte als spezifische Begleitmedikation durchaus einen deutlichen Effekt auf die Clozapin-Dosis, die unter Einnahme von Fluvoxamin 39.1 Prozent niedriger war als ohne Fluvoxamin. Einige Studien mit erwachsenen Patienten fanden im Gegensatz zu unserem Ergebnis bei männlichen Patienten höhere Dosen als bei weiblichen, obwohl sich das Körpergewicht nicht unterschied (Centorrino et al., 1994, Haring et al., 1990). Als mögliche Gründe wurden eine Reaktion auf tatsächlich vorhandene oder befürchtete Bedrohungen durch aggressives Verhalten männlicher psychotischer Patienten sowie Geschlechtsunterschiede im Metabolismus der Begleitmedikation diskutiert.

4.4. Serumkonzentrationen

Clozapin

Es ergaben sich bezüglich der Serumspiegel Clozapins und seiner Metaboliten große Spannweiten; dieses gilt gleichermaßen für die dosiskorrigierten Serumspiegel (C/D). Auch das Verhältnis der Clozapinkonzentration zu den Konzentrationen der Metaboliten weist eine hohe Streuung auf (s. Tabelle 3).

Die durchschnittliche Clozapinkonzentration von 299.8 ± 218.3 ng/ml entspricht der Mehrzahl der Befunde anderer Untersuchungen mit jugendlichen Patienten (Alfaro et al., 2002; Couchman et al., 2013; Frazier et al., 2003; Schulz et al., 1996). Fleischhaker und Kollegen berichteten mit 203.2 ± 161.6 ng/ml einen niedrigeren Mittelwert, während die Ergebnisse von Piscitelli et al. (1994) mit 378.3 ng/ml und Sporn et al. (2007) mit 455.6 ± 285.1 ng/ml deutlich höher liegen. Die beiden zuletzt genannten Arbeiten präsentierten Daten für die sechste Woche nach Einstellung auf Clozapin, während in die eigene Untersuchung eine Vielzahl von Messergebnissen Eingang fanden, die deutlich zeitnaher nach Initiierung der Clozapinbehandlung erhoben wurden.

Die Extremwerte für Clozapin-Serumkonzentrationen von 952 ng/ml bei Patienten und 1097 ng/ml bei Patientinnen liegen oberhalb der 732 ng/ml, die Schulz und Kollegen fanden (1996), decken sich aber mit dem Befund von Piscitelli et al. von 1050 ng/ml (1994). In den übrigen Untersuchungen minderjähriger Patienten wurden keine Spannweiten angegeben. Diese fehlen auch in der überwiegenden Zahl der Untersuchungen erwachsener Patienten. Zwei Untersuchungen im Erwachsenenalter führen vergleichsweise niedrige maximale Clozapin-Blutspiegel von 530 ng/ml (Haring et al., 1990) bzw. 320 ng/ml (Palego et al., 2002) an. Andere Autoren berichten in Übereinstimmung mit den vorliegenden hier zu diskutierenden Daten maximale Clozapin-Konzentrationen über 1000 ng/ml (Doudé van Troostwijk et al., 2003; Lin et al., 2006; Llorca et al., 2002; Potkin et al., 1994). In der Untersuchung von Ulrich und Kollegen wird sogar ein maximaler Clozapin-Serumspiegel von 2900 ng/ml berichtet, ohne dass bei dem betroffenen Patienten Symptome einer Intoxikation vorgelegen

hätten, während bei anderen Patienten bereits bei Konzentrationen von 792 – 900 ng/ml Clozapin eine eindeutige Intoxikation bestanden habe (Ulrich et al., 2003). In der mit erheblichem Abstand größten Stichprobe erwachsener Patienten wiesen 1.2 Prozent der über 26000 Proben Plasma-Clozapinspiegel über 1000 ng/ml bei verschriebenen Tagesdosen unter 150 mg auf (Couchman et al., 2010), während rund ein Viertel der Patienten mit verschriebenen Clozapin-Dosen über 850 mg Serumspiegel unter 350 ng/ml aufwies, woraus geschlossen werden könnte, dass die empfohlene Maximaldosis von 900 mg für manche Patienten nicht ausreicht. Einschränkend muss hier angemerkt werden, dass die registrierten verschriebenen Dosen nicht zwingend den real eingenommenen entsprechen müssen und einige Autoren zudem nicht darstellen, ob ausschließlich Talspiegel eingeschlossen wurden.

Hinsichtlich der dosis- und körperrgewichtbezogenen Clozapin-Serumkonzentration glichen die eigenen Daten mit 97.5 ± 94.0 (ng/ml)/(mg/kg) dem Ergebnis von Frazier et al. mit 99 ± 37.3 (ng/ml)/(mg/kg) und auch dem im Erwachsenenalter angegebenen Wert von Centorrino und Kollegen mit 92 (ng/ml)/(mg/kg) (Centorrino et al., 1994; Frazier et al., 2003). Außer einer dritten Arbeit, die für Jugendliche einen mit 53.8 ± 31.7 (ng/ml)/(mg/kg) deutlich niedrigeren Wert angibt (Fleischhaker et al., 1999), sind den übrigen Untersuchungen keine weiteren Befunde hierzu zu entnehmen.

Die untere Grenze von als wirksam angenommenen Clozapin-Konzentrationen reicht von 200–550 ng/ml, wobei die meisten Autoren Spiegel von mindestens 350–420 ng/ml favorisieren (Bell et al., 1998; Couchman et al., 2010; Freeman & Oyewumi, 1997; Llorca et al., 2002; Paz et al., 2008; Potkin et al., 1994; Rostami-Hodjegan et al., 2004; Wong et al., 2006; Xiang et al., 2006). Als möglicher Schwellenwert für einen Rückfall wurde in einer Arbeit 200 ng/ml angegeben. Das entsprach einer 40 Prozent niedrigeren Konzentration im Vergleich mit der während der Akutbehandlung erreichten Konzentration (Xiang et al., 2006). In unserer Untersuchung lagen nur 32 Prozent der Messungen oberhalb von 350 ng/ml, der unteren Schwelle des therapeutischen Bereiches für das Erwachsenenalter. Es ist anzunehmen, dass dies wesentlich dem Design der Studie mit Einschluss der ersten Messung im Steady State geschuldet ist. Nach

klinischer Erfahrung zeigt sich bei einigen Patienten mit Clozapin-Serumkonzentrationen deutlich unterhalb des therapeutischen Bereiches bereits eine gute Wirksamkeit. Das Ziel, einen Spiegel oberhalb einer definierten Schwelle zu erreichen, sollte stets auch unter Berücksichtigung des gesamten Nutzen-Risiko-Verhältnisses getroffen werden.

Tabelle 24: Gegenüberstellung der eigenen Ergebnisse zu Clozapin-Dosis und –Serumkonzentrationen mit verschiedenen Studien im Kindes- und Jugendalter

Referenz	Alter (Jahre)	n	Dosis (mg/Tag) bzw. (mg/kg/Tag)	CLZ (ng/mL)	NOR (ng/mL)	NOX (ng/mL)	C/D CLZ (ng/mL) (mg/d)	NOR/CLZ	NOX/CLZ	CLZ/NOR	CLZ/NOX
Diese Studie	17.3±1.6 (10-19)	m 166 w 106	m 265±144 (12-1000) w 255±123 (25-500) m+w 260±136	m 246.8±143.6 (9-952) w 380.3±233.9 (16-1097) m+w 299.8±218.3	m 160.2±118.1 (0-517) w 246.0±195.8 (7-1140) m+w 193.6±158.5	m 31.9±29.5 (1-222) w 37.3±36.8 (4-251) m+w 34.0±32.6	m 1.2±1.3 (0.1-8.6) w 1.7±1.1 (0.2-5.0) m+w 1.4±1.2	m 0.8±0.5 w 0.7±0.5 m+w 0.8±0.5	m 0.2±0.2 w 0.1±0.1 m+w 0.2±0.2	m 1.8±1.6 w 1.9±1.4 m+w 1.8±1.4	m 9.6±6.8 w 13.6±9.5 m+w 11.2±8.2
			3.7±2.1 mg/kg/d	97.5±94.0 (ng/ml)/(mg/kg KG)							
Alfaro et al., 2002	14.2±2.3 (9-19)	m 19 w 11	m 295±195 w 226±124 m+w 270±173	m 318.2±139.8 w 360.0±164.5 m+w 333.5±147.9	m 122.5±64.2 w 124.0±73.9 m+w 123.1±66.6	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Couchman et al., 2013	16±1.7 (8-17)	m 267 w 187	338±141	290±230	160±90	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Fleischhaker et al., 1999	(15-20)	30	287±135 4.0 mg/kg/d	203.2±161.6 53.8±31.7 (ng/ml)/(mg/kg KG)	259.97±198	30.5±24.8	0.73±0.5	1.38±0.55	0.17±0.12	k. A.	k. A.
Frazier et al., 2003	9.4 (9-16)	m 4 w 2	200±79.1 (100-300) 3.4±2.2 mg/kg/d	289±116 99±37.3 (ng/ml)/(mg/kg KG)	410±190	63.3±27.8	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Piscitelli et al., 1994	14.1±2.1	m 9 w 2	350±110 5.9±2.6 mg/kg/d	378.3 (77-1050)	291.0	68.0	k. A.	k. A.	k. A.	1.29±0.35	5.56±2.44
Schulz et al., 1996	19.5±2.1 (14-22)	20	307±160 (75-600)	251±140 (24-732)	263±146 (10-795)	46±38 (5-237)	k. A.	1.12±0.28 (0.64-1.76)	0.18±0.09	k. A.	k. A.
Sporn et al., 2007	13.5±2.5	54	298±144.8 (75-800) 5.1±2.6 mg/kg/d	455.6±285.1	302.4±142.2	k. A.	k. A.	0.74±0.26	k. A.	k. A.	k. A.

Angeben sind -sofern vorliegend- jeweils MW±SD, (Spannweite). k. A. = keine Angabe, m = männliche Patienten, w = weibliche Patienten; KG = Körpergewicht; CLZ = Clozapin, NOR = Nordclozapin, NOX = Clozapin-N-oxid, C/D = Verhältnis der Serumkonzentration zur Dosis, NOR/CLZ = Verhältnis der Serumkonzentration Nordclozapins zur Serumkonzentration Clozapins, NOX/CLZ = Verhältnis der Serumkonzentration Clozapin-N-oxids zur Serumkonzentration Clozapins, CLZ/NOR = Verhältnis der Serumkonzentration Clozapins zur Serumkonzentration Nordclozapins, CLZ/NOX = Verhältnis der Serumkonzentration Clozapins zur Serumkonzentration Clozapin-N-oxids

Tabelle 25: Gegenüberstellung der eigenen Ergebnisse zu Clozapin-Dosis und –Serumkonzentrationen mit verschiedenen Studien im Erwachsenenalter

Referenz	Alter (Jahre)	n	Dosis (mg/Tag)	CLZ (ng/mL)	NOR (ng/mL)	NOX (ng/mL)	C/D CLZ (ng/mL)/(mg/d)	NOR/CLZ	NOX/CLZ	CLZ/NOR	CLZ/NOX
Diese Studie	17.3±1.6 (10-19)	m 166 w 106	m 265±144 (12-1000) w 255±123 (25-500) m+w 260±136	m 246.8±143.6 (9-952) w 380.3±233.9 (16-1097) m+w 299.8±218.3	m 160.2±118.1 (0-517) w 246.0±195.8 (7-1140) m+w 193.6±158.5	m 31.9±29.5 (1-222) w 37.3±36.8 (4-251) m+w 34.0±32.6	m 1.2±1.3 (0.1-8.6) w 1.7±1.1 (0.2-5.0) m+w 1.4±1.2	m 0.8±0.5 w 0.7±0.5 m+w 0.8±0.5	m 0.2±0.2 w 0.1±0.1 m+w 0.2±0.2	m 1.8±1.6 w 1.9±1.4 m+w 1.8±1.4	m 9.6±6.8 w 13.6±9.5 m+w 11.2±8.2
			3.7±2.1 mg/kg/d	97.5±94.0 (ng/mL)/(mg/kg KG)							
Centorrino et al., 1994	36.6±9.1 (20-54)	m 33 w 11	318±173 218±105 294±165	239±159 (15-535) 92	193±125 (10-476)	54.5±38.8 (4.5-124)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Couchman et al., 2010	34 (10-89) 38 (12-90)	m 18750 w 7763	3.4 mg/kg/d	(0-4950)	(0-2250)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Detting et al., 2000	33.7±10.6 (19-60)	m 18 w 16	Responder: 320±221 Nonresponder: 313±204	Responder: 211±175 Nonresponder: 269±180	Responder: 147±128 Nonresponder: 191±135	Responder: 40±28 Nonresponder: 69±65	Responder: 0.6±0.3 Nonresponder: 1.0±0.6	Responder: 0.8±0.3 Nonresponder: 0.7±0.2	Responder: k. A. Nonresponder: 0.4±0.6	Responder: k. A. Nonresponder: k. A.	Responder: k. A. Nonresponder: k. A.
Diaz et al., 2008	38.8±9.6	255	293±91	450±380	177±109	k. A.	1.5±1.2 (1.2)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Doude van Troostwijk et al., 2003	(28-64)	m 19 w 4	426±164 (100-800)	496±220 (185-962)	262±107 (70-492)	119±70 (0-287)	k. A.	0.6±0.3 (0.2-1.1)	k. A.	k. A.	k. A.
Haring et al., 1990	30.6±8.8	m 54 w 94	281±141 (12.5-700)	160±122 (10-530)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Hermida et al., 2008	43.9±10.7 (26-65)	m 31 w 9	k. A.	398.6±186.3	232.7±104.9	0.62±0.17	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Jerling et al., 1994	36±10 (20-68)	124 (Mono-therapie)	386±145 (12.5-800)	357 (164-435)	k. A.	k. A.	0.78 (0.67-0.90)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

Referenz	Alter (Jahre)	n	Dosis (mg/Tag)	CLZ (ng/mL)	NOR (ng/mL)	NOX (ng/mL)	C/D CLZ (ng/mL/ (mg/d))	NOR/CLZ	NOX/CLZ	CLZ/NOR	CLZ/NOX
Lin et al., 2006	37.1 (9.5)	m 34 w 29	269±110 (50-425)	433.5±252.8 (82-1273)	203.1±119.8 (10-510)	54.2±29.9 (5-135)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A. k. A.	k. A.
Llorca et al., 2002	34.8±10.4 (19-64)	m 27 w 10	48.7±137 (200-800)	543.8±228.9 (155-1240)	333.2±148.3 (128-637)	326.8±129.8 (80-548)	1.12 (0.55-1.28)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Mauri et al., 1998	34.6±7.6	12 4	318±128 (75-600) 4.6±1.8 mg/kg/d	266±197 (25-1270)	169±128 (25-1280)	k. A.	k. A.	0.7±0.3 (0.1-1.7)	k. A.	k. A.	k. A.
Meyer, 2001	41.6±5.0	m 8 w 3	568±123	550±160	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Palego et al., 2002	18-78	m 26 w 24	(12.5-600)	129.0 (67-320)	51.0 (19.5-113.0)	k. A.	k. A.	0.4 (0.2-0.5)	k. A.	k. A.	k. A.
Paz et al., 2008	45.9±13.3 (22-69)	m 15 w 6	399.7±142.8 5.5±2.3	476.2±276.1	269.8±145.1	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	1.8±0.5	k. A.
Perry et al., 1998	35.1±10.6	m 44 w 27	383±147 4.9±2.0 mg/kg/d	410±262	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Potkin et al., 1994	34.7±6.9 w 36.6±7.2	m 42 w 16	400 (fixe Dosis)	419.3 (40-1911)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Raedler et al., 2008	38.3±13.3 (14-67)	m 56 w 52	333.0±178.7 (25-1200)	242.6±190.5 (83-1504)	162.6±116.2 (5-686)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Rostami-Hodjegan et al., 2004	36 (24-50)	m 2648 w 1127	460 (250-700)	430 (110-860)	320 (110-600)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	1.32	k. A.
Spina et al., 2000	37.7±8.8 (26-56)	m 15 w 3	306±54 (200-400)	472±220 (165-974)	201±104 (56-445)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Stiefenhofer et al., 2011	34.5±4.6	23	244±157	471±180	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Tang et al., 2007	43.6±11.4	m 116 w 77	297±127.6 4.4±2.1 mg/d/kg	426±283	189.4±119.5	k. A.	k. A.	0.49±0.22	k. A.	k. A.	k. A.

Referenz	Alter (Jahre)	n	Dosis (mg/Tag)	CLZ (ng/mL)	NOR (ng/mL)	NOX (ng/mL)	C/D CLZ (ng/mL/y (mg/d))	NOR/CLZ	NOX/CLZ	CLZ/NOR	CLZ/NOX
Ulrich et al., 2003	39.9±14.2 (19-75)	86	k. A.	468 (5-2900)	k. A.	k. A.	1.19	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Yusufi et al., 2007	39.3 (8.8) (18-65)	m 71 w 32	456±209	m 490±370 w 640±380 m+w 530±370	m 290±210 w 340±160 m+w 310±190	k. A.	m 1.07±0.63 w 1.78±1.05 m+w 1.25±0.85	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

Angeben sind -sofern vorliegend- jeweils MW±SD, (Spannweite), k. A. = keine Angabe, m = männliche Patienten, w = weibliche Patienten; KG = Körpergewicht; CLZ = Clozapin, NOR = Norclozapin, NOX = Clozapin-N-oxid, C/D = Verhältnis der Serumkonzentration zur Dosis, NOR/CLZ = Verhältnis der Serumkonzentration Norclozapins zur Serumkonzentration Clozapins, NOX/CLZ = Verhältnis der Serumkonzentration Clozapin-N-oxids zur Serumkonzentration Clozapins, CLZ/NOR = Verhältnis der Serumkonzentration Clozapins zur Serumkonzentration Norclozapins, CLZ/NOX = Verhältnis der Serumkonzentration Clozapins zur Serumkonzentration Clozapin-N-oxids

Norclozapin

Bei Einnahme teils sehr ähnlicher Dosen von Clozapin im Vergleich anderer Ergebnisse mit dieser Untersuchung ergaben sich Unterschiede in der Höhe des Norclozapin-Serumspiegels. Frazier und Kollegen, deren gemessene durchschnittliche Clozapin-Serumkonzentration von dieser Untersuchung nur um ca. 10 ng/ml abwich, geben im Vergleich doppelt so hohe Norclozapin-Konzentrationen an. Einschränkend muss auf die geringe Fallzahl von 6 Patienten in der Untersuchung mit etwas jüngeren Patienten hingewiesen werden (Frazier et al., 2003).

Der eigene maximale Wert von 1140 ng/ml wird im Vergleich nur von der Gruppe um Mauri mit 1280 ng/ml in einer Erwachsenenstichprobe übertroffen (Mauri et al., 1998). Die meisten Gruppen geben für Norclozapin keine Spannweiten an. Für das Jugendalter berichtet eine Arbeit einen maximalen Wert von 795 ng/ml (Schulz et al., 1996). Sofern angegeben, werden in den Untersuchungen erwachsener Patienten maximale Spiegel zwischen 400 ng/ml und 600 ng/ml genannt (Centorrino et al., 1994; Doude van Troostwijk et al., 2003; Lin et al., 2006; Rostami-Hodjegan et al., 2004; Spina et al., 2000).

Die Spekulation, dass Jugendliche höhere Norclozapin-Konzentrationen als Erwachsene aufweisen (Frazier et al., 2003), wird sowohl durch die eigenen Daten, als auch durch die in den Tabellen 24 und 25 zusammengetragenen Befunde widerlegt. Dieses Ergebnis hat insofern Bedeutung, als Norclozapin besonderer Einfluss auf die Entwicklung einer Agranulozytose und eine höhere Toxizität für das Knochenmark als der Muttersubstanz zugeschrieben wird (Gerson et al., 1994; Gerson & Meltzer, 1992). Andererseits weist ein Tiermodell auf ein antipsychotisches Potenzial des isolierten Metaboliten hin (Mendoza & Lindenmayer, 2009).

Clozapin-N-oxid

Die Messungen des als pharmakologisch inaktiv geltenden Metaboliten Clozapin-N-oxid ergaben im Mittel 34.0 ± 32.6 ng/ml und liegen damit bei Betrachtung der Studien mit Minderjährigen zwischen den Ergebnissen der Gruppe um

Fleischhaker (1999) und Schulz (1995). Höhere Mittelwerte für den Spiegel dieses Metaboliten mit 63 ng/ml und 68 ng/ml wurden in zwei Untersuchungen mit jugendlichen Patienten berichtet (Frazier et al., 2003; Piscitelli et al., 1994).

In der überwiegenden Zahl der Studien mit erwachsenen Patienten wurde die Konzentration Clozapin-N-oxids nicht bestimmt. Die verfügbaren Mittelwerte liegen zwischen 40 ng/ml und 70 ng/ml (Centorrino et al., 1994; Dettling et al., 2000; Hermida et al., 2008; Lin et al., 2006), bzw. bei zwei Gruppen mit 119 ± 70 ng/ml (Doude van Troostwijk et al., 2003) und 327 ± 130 ng/ml (Llorca et al., 2002) deutlich höher.

C/D Clozapin

Das Verhältnis der Clozapin-Konzentration zur Dosis, hier 1.4 ± 1.2 (ng/ml)/(mg/d), kann für das Jugendalter nur mit einer Arbeit verglichen werden, die mit 0.7 ± 0.5 (ng/ml)/(mg/d) einen niedrigeren Wert angab (Fleischhaker et al., 1999). C/D wird als ein Maß für die Clozapin-Clearance betrachtet; entsprechend zeigt ein hoher Wert eine geringe Clearance an (van der Weide et al., 2003). Die wenigen vorhandenen Angaben aus Untersuchungen Erwachsener lagen zwischen 0.6 und 1.5 (ng/ml)/(mg/d) und zeigten somit nicht wesentlich andere Verhältnisse (Dettling et al., 2000; Diaz et al., 2008; Jerling et al., 1994; Llorca et al., 2002; Ulrich et al., 2003; Yusufi et al., 2007).

Metabolische Indizes

Nur von wenigen Arbeitsgruppen wurden die Verhältnisse der Metaboliten zur Muttersubstanz angegeben. Das Verhältnis NOR/CLZ aus der vorgelegten Untersuchung entspricht mit 0.8 den 0.74, die Sporn und Kollegen publizierten (2007). Die Arbeitsgruppe um Fleischhaker und Schulz gab mit 1.4 und 1.1 etwas höhere Werte an (1999). Das NOR/CLZ-Verhältnis kann nicht genutzt werden, um die CYP1A2-Aktivität präzise zu schätzen (Doude van Troostwijk et al., 2003; Wetzel et al., 1998). Einige Autoren berichten diese Messgrößen aus ihren Untersuchungen erwachsener Patienten, die sich durchaus voneinander unterscheiden. Die zirkulierende Konzentration von Norclozapin beträgt nach

Hasegawa und Kollegen typischerweise 75 - 90 Prozent der Muttersubstanz (1993), also mehr als die hier gemessenen 64 Prozent. Andere Autoren berichten Norclozapin-Anteile von 20 Prozent (Ackenheil, 1989) bis 90 Prozent (Centorrino et al., 1994). Clozapin-N-oxid, hier mit einem Anteil von 11 Prozent der Muttersubstanz gemessen, erreicht laut vorliegender Literatur Spiegel zwischen 10 und 35 Prozent, kann aber mittels eines reversiblen metabolischen Prozesses zurück zu Clozapin transformiert werden (Chung et al., 1993), was zur Variabilität der Konzentrationen von Clozapin und Norclozapin beitragen könnte.

Korrelationen der Serumparameter

Die Clozapin-Tagesdosen waren mit den als Talspiegeln gemessenen Clozapin-Serumspiegeln und auch mit beiden Metaboliten positiv korreliert. Keine Korrelation bestand zwischen Dosis und CLZ/NOX und eine schwache zwischen Dosis und CLZ/NOR. Zwischen der Clozapin-Serumkonzentration und beiden Metaboliten sowie zwischen den beiden Metaboliten bestanden starke Zusammenhänge. Die signifikante positive Korrelation zwischen der Dosis und den Clozapin-Serumparametern ist in Übereinstimmung mit der Mehrzahl der vorliegenden Studien, sowohl naturalistischen Designs (Haring et al., 1990; Lane et al., 1999; Palego et al., 2002; Schulz et al., 1996; Volpicelli et al., 1993) als auch kontrollierten prospektiven Designs (Ackenheil, 1989; Hasegawa et al., 1993). In ihrer Untersuchung zum Einfluss der CYP1A2-Aktivität auf die Clozapin-Konzentration konnten Doude van Troostwijk und Kollegen allerdings keine signifikante Korrelation zwischen der Clozapin-Dosis und den gemessenen Talspiegeln erkennen (Doude van Troostwijk et al., 2003).

Unser Rangkorrelationskoeffizient zwischen Dosis und Clozapin-Konzentration ($r = .35, p < .001$) ist näher an der von Hasegawa und Kollegen berichteten Dosis-Spiegelkorrelation ($r = .40, p < .001$) bei 59 Patienten (Hasegawa et al., 1993) als bei den Arbeitsgruppen, die stärkere Korrelationen beobachteten, z. B. $r = .74, p < .001$ (Bondesson & Lindstrom, 1988). Diese Diskrepanzen könnten mit den unterschiedlichen Patientenzahlen in den verschiedenen Studien

zusammenhängen (Palego et al., 2002). Darüber hinaus, so wird vermutet, könnte das Ausmaß der Compliance hinsichtlich der Medikamenteneinnahme dazu beigetragen haben, das Verhältnis zwischen Dosis und Serumspiegel zu verändern (Hasegawa et al., 1993). In unserer Stichprobe gehen wir von einer eher guten Therapietreue aus, da 62 Prozent der Patienten zum Zeitpunkt der Blutentnahme in stationärer Behandlung waren und die überwiegende Zahl der ambulanten Patienten in einer stationären Rehabilitationseinrichtung lebte, in der Sorge für eine regelmäßige Medikamenteneinnahme getragen wird. Dementsprechend unterschieden sich die stationären Patienten in unserer Untersuchung nicht von den ambulanten Patienten.

4.5. Einflussfaktoren

Alter

Mit einem mittleren Alter von 17.3 ± 1.6 Jahren zeigt die untersuchte Stichprobe einen deutlichen Abstand zum durchschnittlichen Alter der zum Vergleich herangezogenen Stichproben mit erwachsenen Patienten, das ausnahmslos über 30 Jahren liegt. Lediglich zwei unserer Patienten waren jünger als 12 Jahre. Mögliche Pubertätseffekte konnten somit nicht erfasst werden. Die Trennung in zwei Gruppen (< 16 Jahre, ≥ 16 Jahre) ergab keine signifikanten Unterschiede von Dosis und Serumparametern. Bei erwachsenen Patienten wurden von verschiedenen Arbeitsgruppen mit ansteigendem Alter höhere Spiegel berichtet (Couchman et al., 2010; Haring et al., 1990; Lane et al., 1999; Meyer, 2001), während andere Gruppen keinen Alterseffekt fanden (Centorrino et al., 1994; Diaz et al., 2008; Hasegawa et al., 1993; Mauri et al., 2004; Ozdemir et al., 2001; Palego et al., 2002; Perry et al., 1998; Tang et al., 2007). Unser Befund stimmt mit der zweiten größeren Untersuchung jugendlicher Patienten überein, die ebenfalls keinen signifikanten Einfluss des Alters feststellen konnte (Couchman et al., 2013). Es kann angemerkt werden, dass die geringe Spannweite des untersuchten Altersbereiches es erschwerte, einen entsprechenden Effekt zu finden.

Geschlecht

Bei sich nicht zwischen den Geschlechtern unterscheidender mittlerer Clozapin-Dosis wiesen Patientinnen im Vergleich mit Patienten 54 Prozent höhere Clozapin-Serumspiegel auf. Gleiches gilt für Norclozapin, nicht aber für den zweiten Metaboliten und zeigte sich auch in der Regressionsanalyse.

Die beiden Studien mit jugendlichen Patienten, die Geschlechtseinflüsse untersucht haben, kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Alfaro und Kollegen berichteten, keine Unterschiede gefunden zu haben (2002) während die zweite Studien höhere Clozapin-Plasmaspiegel bei weiblichen Jugendlichen präsentierte (Couchman et al., 2013). Im Erwachsenenalter bildete sich nur in wenigen Untersuchungen kein Geschlechtseffekt ab (Hasegawa et al., 1993; Palego et al., 2002; Raedler et al., 2008), die Mehrzahl der Autoren beschreibt höhere Spiegel für das weibliche Geschlecht (Couchman et al., 2013; Couchman et al., 2010; Diaz et al., 2008; Greenwood-Smith et al., 2003; Haring et al., 1990; Lane et al., 1999; Palego et al., 2002; Perry et al., 1998; Tang et al., 2007; Ulrich et al., 2003). Der Raucheranteil war in unserer Studie für das weibliche Geschlecht nicht signifikant niedriger als bei den männlichen Jugendlichen. Die Ursache der bei Frauen höheren Clozapin-Serumspiegel ist nicht vollständig aufgeklärt. Auch für andere atypische Antipsychotika werden überwiegend höhere Medikamentenspiegel bei Frauen im Vergleich mit Männern berichtet (Aichhorn et al., 2006, Theisen et al., 2006). Natürliche und synthetische Sexualhormone könnten hiermit in Zusammenhang stehen (Couchman et al., 2013). Relevante geschlechtsspezifische Unterschiede sind im Wesentlichen im Arzneistoffmetabolismus zu suchen. Das für den Clozapinmetabolismus wichtigste Enzym, CYP1A2, weist bei Frauen eine geringere Aktivität auf als bei Männern (Lane et al., 1999). Über CYP3A4, das - genau wie CYP2D6 - in deutlich geringerem Ausmaß als CYP1A2 am Abbau Clozapins beteiligt ist, werden auch körpereigene Substanzen, d. h. Sexualhormone und Glukokortikosteroide, verstoffwechselt. Bei Frauen ist die mRNA-Konzentration des CYP 3A4 etwa um den Faktor zwei höher als bei Männern (Wolbold et al., 2003). Phänotypisierungen, z. B. mit Dextromethorphan zur Charakterisierung der CYP2D6-Aktivität

ergaben, dass Frauen – unabhängig von der Einnahme oraler Kontrazeptiva – phänotypisch schlechtere Metabolisierer sind als Männer (Hägg et al., 2001).

Körpergewicht

Für das Körpergewicht allein fand sich im Wilcoxon-Mann-Whitney-Test kein Einfluss auf die Clozapin-Serumkonzentration, lediglich für den BMI stellte sich ein schwacher positiver Zusammenhang ($r = .146$, $p = .016$) dar. In den Ergebnissen der Regressionsanalyse ($T = 1.976$, $p = .049$) und im linearen gemischten Modell ($T = 2.589$, $p = .010$) stellte sich ein schwacher Einfluss auf den Clozapin-Serumspiegel und stärkerer Einfluss auf den Norclozapin-Serumspiegel dar ($T = 2.838$, $p = .005$). Die Befunde in der Literatur widersprechen sich, mit Gruppen, die keinen Einfluss berichten (Lane et al., 1999; Ozdemir et al., 2001; Palego et al., 2002) und Autoren, die einen Gewichtseinfluss beschreiben (Couchman et al., 2013; Couchman et al., 2010; Haring et al., 1990).

Rauchen

Trotz höherer Clozapin-Dosen zeigten sich bei den Rauchern signifikant niedrigere Clozapin-Serumspiegel, während die Serumspiegel der Metaboliten sich nicht von denen der Nichtraucher unterschieden. Die niedrigeren Quotienten der Serumkonzentration Clozapins zu seinen Metaboliten sprechen für einen schnelleren Metabolismus bei Rauchern. Eine Wechselwirkung zwischen Geschlecht und Rauchen stellte sich nicht dar. Die vorliegenden Ergebnisse sind in Übereinstimmung mit der großen Mehrzahl anderer Studien mit erwachsenen Patienten, bei denen Rauchen die Clozapinspiegel signifikant reduziert hatte. Eine Arbeit konnte bei rauchenden Frauen keine niedrigeren Clozapin-Serumkonzentrationen als bei rauchenden Männern feststellen (Haring et al., 1990).

Die im Rauch enthaltenen polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe reduzieren durch Induktion von CYP1A2 die Clozapin-Spiegel. Bereits der Konsum von 7-12 Zigaretten genügt, um eine maximale Induktion des Clozapinmetabolismus zu erreichen (Haslemo et al., 2006; Lowe & Ackman, 2010). Sachse

und Kollegen berichteten, dass Testpersonen mit dem A/A-Genotyp des CYP1A2 eine höhere Induzierbarkeit durch Tabakrauch aufweisen als Testpersonen mit A/C- oder C/C-Genotypen. Sie demonstrierten, dass für das A-Allel homozygote Raucher einen erhöhten Koffein-Metabolismus haben, der auf eine höhere Enzymaktivität und möglicherweise auf eine höhere Clozapin-Clearance hinweist (Sachse et al., 1999). Betroffene könnten höhere Clozapin-Erhaltungsdosen für adäquate klinische Response benötigen und ein höheres Risiko für eine Therapieresistenz tragen (Ozdemir et al., 2001). In einer anderen Studie unterschieden sich Patienten mit A/A-Genotyp diesbezüglich nicht von anderen signifikant. Sie benötigten sogar niedrige Dosen als Patienten mit anderen Genotypen (van der Weide et al., 2003).

Anstiege der Clozapin-Blutspiegel um 20-70 Prozent nach völliger Einstellung des Rauchens werden berichtet und könnten zu potenziell toxischen Clozapin-Konzentrationen führen, wenn die Dosis nicht angepasst wird (Meyer, 2001; Zullino et al., 2002). Ein besonderes Risiko dürfte für die Patienten bestehen, die bereits vor dem Rauchstop eher hohe Clozapinspiegel aufgewiesen haben. Eine Nikotinersatztherapie verändert die Spiegel nicht (Cormac et al., 2010; Sandson et al., 2007). Cannabis ohne Tabak zu rauchen, scheint CYP1A2 ebenfalls nicht zu induzieren (Lowe & Ackman, 2010).

Aufgrund des hohen Anteils von Rauchern unter Patienten mit einer Schizophrenie kommt der beschriebenen Problematik eine besondere Bedeutung zu. 70-80 Prozent erwachsener Patienten mit einer Schizophrenie rauchen (Hughes et al., 1986). Die Unterschiede in Clearance und erforderlicher Dosis bei Rauchern und Nichtrauchern sollten berücksichtigt werden. Während Nichtraucher den empfohlenen therapeutischen Bereich leichter überschreiten, haben Raucher häufiger Schwierigkeiten, überhaupt einen Spiegel im therapeutischen Bereich zu erreichen. Schon das Rauchen von zehn Zigaretten täglich kann zu einem vermeintlichen Therapieversagen führen (Gründer et al., 2012). Es empfiehlt sich also, auf Veränderungen im Rauchverhalten zu achten, die Patienten hierzu explizit zu befragen und Spiegelbestimmungen vorzunehmen. Insbesondere im Rahmen von stationären kinder- und jugendpsychiatrischen Behandlungen, die in der Regel mit einem Rauchverbot für Minderjährige ver-

bunden sind, sind entsprechende Wechsel im Rauchverhalten zu berücksichtigen.

Begleitmedikation

Von den 272 Patienten erhielten 222 mindestens ein zusätzliches Medikament. Patienten mit einer Begleitmedikation wurde keine höhere Clozapin-Dosis verschrieben, sie zeigten dennoch höhere Clozapin-Serumkonzentrationen als Patienten mit einer Monotherapie. Patienten, die neben Clozapin auch Fluvoxamin einnahmen, unterschieden sich nicht bezüglich der Höhe der Clozapin-Serumspiegel. Sie erreichten diese Spiegel aber mit deutlich niedrigeren Dosen. Signifikant niedriger waren unter Begleitmedikation die Spiegel des Clozapin-N-oxids, nicht aber des Norclozapins. Eine Studie mit Erwachsenen fand unter Begleitmedikation für beide Metaboliten signifikant niedrigere Konzentrationen (Lu et al., 2000). Außer einem größeren Quotienten für das Verhältnis CLZ/NOR in der Fluvoxamin-Gruppe ergaben sich hinsichtlich der Metaboliten ansonsten keine Unterschiede. Letzteres deckt sich mit der Beobachtung, dass Fluvoxamin das Verhältnis NOR/CLZ senkt (Lu et al., 2000; Lu et al., 2002).

In der vorliegenden Studie nahm lediglich ein Patient Carbamazepin begleitend zu Clozapin ein. Somit konnten Effekte durch Induktoren von Cytochrom-P450-Enzymen nicht untersucht werden. Obwohl für Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, und Citalopram Anstiege der Clozapin-Blutspiegel beschrieben wurden (Stark & Scott, 2012), konnte in der vorliegenden Untersuchung kein signifikanter Einfluss für die Gesamtgruppe der SSRI gefunden werden. Auch Stieffenhofer fand in seiner Untersuchung keinen Einfluss der Begleitmedikation (2011). Unter der Einnahme Fluvoxamins wurde in unserer Untersuchung eine um 39.1 Prozent geringere Clozapin-Dosis verordnet als ohne Fluvoxamineinnahme. Andere Autoren teilten unsere Beobachtung, dass unter Einnahme von Fluvoxamin niedrigere Clozapin-Dosen benötigt werden (Koponen et al., 1996; Lu et al., 2000; Lu et al., 2002).

Eine zusammenfassende, schematische Darstellung der wesentlichen Einflussfaktoren auf den Clozapin-Serumspiegel gibt Abbildung 13.

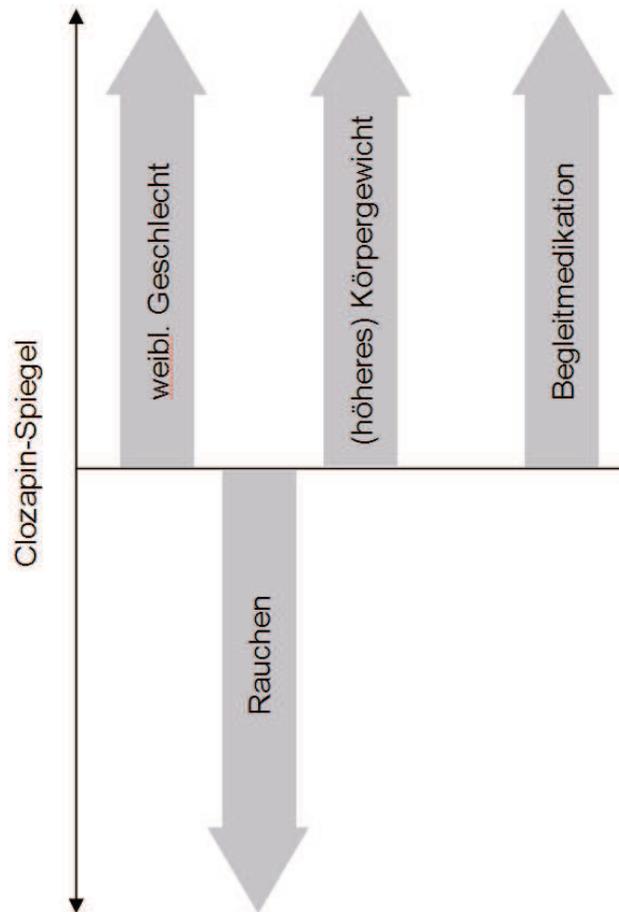


Abbildung 13: Schematische Darstellung wesentlicher Einflussfaktoren auf den Clozapin-Serumspiegel

4.6. Variabilität der Clozapin-Serumspiegel

Es bestand eine nicht unerhebliche interindividuelle Variabilität der Clozapin-Serumspiegel. Die Ergebnisse lassen erkennen, dass die interindividuelle Variabilität in Clozapin-Serumkonzentrationen in überwiegend adoleszenten Patienten mit einem mittleren Alter von 17.3 Jahren vergleichbar mit den Ergebnissen bei erwachsenen Patienten ist (Tabelle 25). Innerhalb des in den Konsensusleitlinien der AGNP empfohlenen therapeutischen Bereiches für erwachsene Patienten (350 – 600 ng/ml) befanden sich nur 22 Prozent der Messungen; 68 Prozent wiesen Konzentrationen unter 350 ng/ml auf und bei etwa 10 Prozent der Patienten wurden Serumspiegel oberhalb des therapeutischen Bereichs für erwachsene Patienten gemessen. Zwei Patienten zeigten Konzentrationen oberhalb des von der AGNP definierten *laboratory alert level*, der auf ein deutlich

erhöhtes Risiko für Intoleranzen und Intoxikation hinweisen soll (Hiemke et al., 2011).

Der Quotient zwischen dem maximalen und dem minimalen Clozapin-Serumspiegel eines Patienten betrug im Durchschnitt 6.0 ± 10.3 (Spannweite 1.1-79.0) und für dosiskorrigierte Serumspiegel 4.9 ± 9.7 (Spannweite 1.0-91.8) und drückt somit eine erhebliche Variabilität innerhalb der Spiegelbestimmungen eines einzelnen Patienten aus. Die Quotienten der Metaboliten verhielten sich ähnlich. Der Einschluss von Messwerten aus der Eindosierungsphase trägt in unserer Untersuchung zu einer - im Vergleich mit anderen Arbeiten - sehr großen Spannweite der Clozapin-Konzentrationen bei und hat Anteil an der ausgeprägten intraindividuellen Variabilität. Die Literatur berichtet von 16 jugendlichen Patienten, bei denen eine bis zu 20-fache interindividuelle Variabilität der Clozapin-Serumspiegel erhoben wurde. Die intraindividuelle Variabilität von sechs aufeinanderfolgenden Serumspiegelbestimmungen dieser 16 Patienten betrug für Clozapin 36 ± 20 Prozent (Spannweite 10-76 Prozent), für Norclozapin 31 ± 21 Prozent (Spannweite 9-84 Prozent) und für Clozapin-N-oxid 55 ± 16 Prozent (Spannweite 34-85 Prozent). Kurz et al. ermittelten für dosis- und gewichtskorrigierte Clozapin-Plasmaspiegel einen mittleren intraindividuellen Variationskoeffizienten von 52.8 Prozent (1998). Für ein anderes atypisches Antipsychotikum, Olanzapin, berichteten Bachmann, Haberhausen und Kollegen eine im Durchschnitt 8,9-fache intraindividuelle Variabilität der dosiskorrigierten Serumspiegel (2008). Für Risperidon wurde eine bis zu 100-fache intraindividuelle Variabilität der dosiskorrigierten Serumspiegel publiziert (Darby et al., 1997). Diese ausgeprägten Variabilitäten sind u. a. deshalb von klinischer Relevanz, weil eine hohe Variabilität der Clozapin-Blutspiegel mit einem höheren Risiko für stationäre Wiederaufnahmen assoziiert war (Stieffenhofer et al., 2011).

Für den Serumspiegel Clozapins verteilt sich die Varianz zu nahezu gleichen Teilen auf interindividuelle (50.2 %) und intraindividuelle Anteile (49.8 %). Für den Metaboliten Norclozapin ergab sich ein höherer interindividueller Varianzanteil (62.3 %) und für Clozapin-N-oxid ein geringerer interindividueller Vari-

anzanteil (20.0 %). Eine ähnliche Verteilung der Varianzanteile für den Serumspiegel der Muttersubstanz ergab sich in einer Untersuchung von Olanzapin mit 47 Prozent für die intraindividuelle Variabilität, während die Metaboliten deutlich höhere Werte aufwiesen (Bachmann et al., 2008).

Im linearen gemischten Modell zur Untersuchung der Einflüsse auf den Clozapin-Serumspiegel stellten sich in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Regressionsanalyse neben der Clozapin-Dosis, das Geschlecht, das Vorliegen einer Begleitmedikation und Rauchen als wesentliche Einflussfaktoren dar. Ein schwächerer Einfluss ging auch vom Körpergewicht aus. In dem betrachteten Modell stellten sich keine signifikanten Änderungen der Höhe der Serumspiegel im zeitlichen Verlauf dar. Im Zeitverlauf ergaben sich aber im Modell ein Anstieg der Clozapin-N-oxid-Konzentration und ein Absinken der Konzentration Norclozapins, möglicherweise eine konzentrationsabhängige pharmakokinetische Veränderung im Zeitverlauf des Metabolismus. Bei Couchman und Kollegen verhielt sich das Verhältnis Clozapins zu Norclozapin allerdings über die Zeit konstant (Couchman et al., 2013).

Für die ausgeprägte interindividuelle Variabilität der Pharmakokinetik, wie sie sich in der hier vorgelegten Untersuchung darstellt, ist anzunehmen, dass ursächlich die genetische Varianz des Arzneimittelmetabolismus entscheidend ist. Neben genetischen Faktoren ist auch eine Beeinflussung der Enzymaktivität durch Patientencharakteristika wie Geschlecht, Körpergewicht, Begleitmedikation, Rauchen und andere Umweltfaktoren anzunehmen. Zwei Studien demonstrierten bis zu 60 Prozent Variabilität der CYP1A2-Aktivität bei den untersuchten Patienten (Ozdemir et al., 2001; Raedler et al., 2008). Clozapin-Serumspiegel können außerdem durch Kaffee-Konsum zunehmen, da dieser auch mittels CYP1A2 abgebaut wird (Couchman et al., 2010; Doude van Troostwijk et al., 2003; Greenwood-Smith et al., 2003). Außerdem haben Stress, Hypoalbuminämie, Nieren- und Leberversagen und mittels Holzkohle gegrilltes Fleisch sowie andere Lebensmittel das Potenzial, die Enzymaktivität zu verändern (Bell et al., 1998; Greenwood-Smith et al., 2003). Manche Autoren schlagen einen

Koffein-Provokationstest vor, um Informationen über die CYP1A2-Aktivität zu erhalten, wobei die Koffein-Clearance über das Paraxanthin/Koffein-Verhältnis geschätzt werden kann (Doude van Troostwijk et al., 2003). Von Koffeinkonsum wird angenommen, dass er einen gegenteiligen Effekt als Rauchen hat, indem er CYP1A2 inhibiert und zu höheren Clozapin-Konzentrationen führen könnte (Carrillo et al., 1998). Es ist anzunehmen, dass dieser Effekt bei jedem koffeinhaltigen Getränk auftreten kann, also bei Kaffee, Tee, Cola und Energy Drinks. Dieser Konsum wurde in der vorliegenden Untersuchung nicht erfasst und könnte bei den ambulanten Patienten eine höhere Relevanz haben. In diesem Zusammenhang erscheint es bedeutsam, dafür Sorge zu tragen, dass Patienten über die Effekte von Rauchen, Kaffee und Begleitmedikation gut aufgeklärt werden und bei Veränderungen der Konsumgewohnheiten Spiegelbestimmungen vorgenommen werden. Das An- und Absetzen einer Begleitmedikation kann zu Veränderungen von Clozapin-Spiegeln führen (Greenwood-Smith et al., 2003). Rauchen und eine Begleitmedikation können wohl als die dynamischsten und damit als klinisch besonders relevante Einflussfaktoren für die Clozapin-Blutspiegel betrachtet werden. Ebenso könnte auch das exakte Treffen des Talspiegels zur Variabilität beitragen, wenngleich sich in dieser Studie die Patienten ohne abendliche Dosis nicht von den anderen unterscheiden haben.

Die Variabilität der Clozapin-Serumspiegel kann als eine Herausforderung für den Kliniker gelten und lässt eine direkte Vorhersehbarkeit des Serumspiegels im Einzelfall schwierig erscheinen. Somit ist ein Therapeutisches Drug Monitoring im Rahmen der Behandlung mit Clozapin zu empfehlen. Aufgrund der Variabilität der Serumspiegel wäre es wünschenswert, mehr als eine Messung einer Änderung der Dosis zugrunde legen zu können. Wiederholte Messungen der Serumkonzentrationen bei mit Clozapin behandelten Patienten könnten es ermöglichen, eine präzisere Abschätzung der intraindividuellen Schwankungen der Serumkonzentrationen vornehmen zu können.

4.7. Ausblick

Wie in den Limitationen dargestellt, lagen nur für einen Teil der Messungen auch Angaben zur therapeutischen Response auf die Clozapin-Einnahme vor, sodass diese nicht Eingang in die Analysen finden konnten. Es ist beabsichtigt, die seit 2009 nach Einführung eines neuen HPLC-Systems bei Jugendlichen erhobenen Daten zu Clozapin-Serumspiegeln zu analysieren. Seit diesem Zeitpunkt wurden außerdem auch Wirkungen und unerwünschte Wirkungen systematisch erfasst, um dann zu den Serumspiegeln in Bezug gesetzt werden zu können.

5. Zusammenfassung

5.1. Deutsche Zusammenfassung

Einleitung

Clozapin (CLZ) ist in der Behandlung therapieresistenter juveniler Schizophrenie anderen Antipsychotika überlegen. Es liegen nur begrenzt Daten über Serumkonzentrationen und hierauf einflussnehmende Variablen vor. Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) wird empfohlen, um die Compliance bei der Einnahme sowie mögliche Toxizität zu erfassen und unterstützt auf der Basis der gemessenen Blutspiegel die Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit.

Methodik

Bei 272 kinder- und jugendpsychiatrischen Patienten mit der Diagnose einer Schizophrenie (Alter bei erster Messung: MW \pm SD, 17.3 \pm 1.6 Jahre; Spannweite, 10.1-19.9 Jahre; 166 männlich, 106 weiblich) wurden mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie die Serumkonzentrationen Clozapins und seiner Metaboliten bestimmt. Der erste im Fließgleichgewicht gemessene Talwert jedes Patienten wurde in die Berechnungen zur interindividuellen Variabilität eingeschlossen. Darüber hinaus wurden 2578 Messungen (2 bis 58 Messungen pro Patient) zur Analyse der intraindividuellen Variabilität herangezogen.

Ergebnisse

Die Patienten erhielten CLZ-Dosen zwischen 12.5 und 1000 mg (MW \pm SD, 260.0 \pm 136.2 mg). Die CLZ-Serumkonzentration (MW \pm SD) betrug 298.8 \pm 218.3 ng/ml. Das Verhältnis der CLZ-Konzentration zur Dosis (C/D) betrug im Mittel 1.4 \pm 1.2 (ng/ml)/(mg/d). Für das weibliche Geschlecht ergaben sich höhere CLZ-Konzentrationen und CLZ-C/D im Vergleich mit männlichen Patienten

($p < 0.001$). CLZ-C/D war bei Rauchern und Patienten mit Monotherapie niedriger. Im linearen gemischten Modell zeigten sich signifikante Einflüsse von Dosis, Geschlecht, Körpergewicht, Rauchen und Vorhandensein von Begleitmedikation auf die Clozapin-Serumkonzentration. Patienten, die zusätzlich den SSRI Fluvoxamin einnahmen erhielten niedrigere CLZ-Dosen und zeigten niedrigere CLZ-C/D als Patienten ohne Fluvoxamin als Komedikation. Die intraindividuelle Variabilität der CLZ-Serumkonzentration betrug 49.8 % der gesamten Varianz.

Diskussion

Die Serumkonzentrationen Clozapins und seiner Metaboliten zeigten bei adoleszenten Patienten mit einer Schizophrenie hohe inter- und intraindividuelle Variabilität, vergleichbar den Daten erwachsener Patienten. Wiederholte Messungen der Serumkonzentration werden empfohlen, um eine präzisere Abschätzung der intraindividuellen Schwankungen der Serumkonzentrationen vornehmen zu können.

5.2. Englische Zusammenfassung

Introduction

In treating youth with refractory early onset schizophrenia, Clozapine (CLZ) demonstrated superior efficacy compared to other antipsychotics, but data on the serum clozapine concentrations and its influencing factors are limited. Therapeutic drug monitoring is recommended to assess toxicity and adherence while providing assistance in judging therapeutic response based on serum levels of CLZ.

Methods

Dose-related steady-state serum concentrations of CLZ and its metabolites were assessed by high-performance liquid chromatography in 272 child and adolescent psychiatric patients diagnosed with schizophrenia (age at first assessment: mean \pm SD, 17.3 \pm 1.6 years; range, 10.1-19.9 years; 166 male, 106 female). The first steady-state concentration of each patient was included for analysis of interindividual variability and in addition a total of 2578 steady-state CLZ serum concentrations (2 to 58 measurements per patient) was analyzed for intraindividual variation.

Results

The patients received CLZ doses between 12.5 to 1000.0 mg (mean \pm SD, 260.0 \pm 136.2 mg). The CLZ serum concentration (mean \pm SD) was 298.8 \pm 218.3 ng/ml. CLZ concentration-to-dose (C/D) ratio (mean \pm SD) was 1.4 \pm 1.2 (ng/ml)/(mg/d). Females had higher CLZ concentrations und CLZ concentration-to-dose (C/D) ratios than males ($p < 0.001$). CLZ concentration-to-dose (C/D) ratio was lower in smokers and patients with CLZ monotherapy.

Linear mixed model analysis shows significant influences of daily CLZ dose, gender, smoking and presence of co-medications on the CLZ serum concentration ($p < 0.001$). Patients who were additionally taking the SSRI fluvoxamine

received lower CLZ doses and exhibited lower CLZ concentration-to-dose (C/D) ratios than patients without fluvoxamine as a co-medication. Intraindividual variability of CLZ serum concentration accounted for 49.8 % of total variance.

Discussion

The serum concentrations of CLZ and CLZ metabolites in adolescents with schizophrenia show high inter- and intraindividual variability, comparable to that seen in adults. Repeated serum concentration measurements are recommended to obtain a more precise estimate of the intraindividual variability of serum concentrations.

6. Literaturverzeichnis

- Ackenheil, M. (1989). Clozapine--pharmacokinetic investigations and biochemical effects in man. *Psychopharmacology* 99 Suppl: S32-7.
- Aichhorn, W., Marksteiner, J., Walcha, T., Zernig, G., Sariab, A., Kemmler, G. (2006). Influence of age, gender, body weight and valproate comedication on quetiapine plasma concentrations. *International Clinical Psychopharmacology* 21(2): 81–85.
- Aktories, K., Förstermann, U., Hofmann, F., Starke, K. (2009). Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. München, Jena: Urban & Fischer.
- Alfaro, C. L., Wudarsky, M., Nicolson, R., Gochman, P., Sporn, A., Lenane, M., Rapoport, J. L. (2002). Correlation of antipsychotic and prolactin concentrations in children and adolescents acutely treated with haloperidol, clozapine, or olanzapine. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 12(2): 83-91.
- American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (2001). Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 40(7 Suppl): 4S-23S.
- Amminger, G. P., Henry, L. P., Harrigan, S. M., Harris, M. G., Alvarez-Jimenez, M., Herrman, H., Jackson, H. J., McGorry, P. D. (2011). Outcome in early-onset schizophrenia revisited: findings from the Early Psychosis Prevention and Intervention Centre long-term follow-up study. *Schizophrenia Research* 131(1-3): 112-9.
- Bachmann, C. J., Haberhausen, M., Heinzl-Gutenbrunner, M., Remschmidt, H., Theisen, F. M. (2008). Large intraindividual variability of olanzapine serum concentrations in adolescent patients. *Therapeutic Drug Monitoring* 30(1): 108-12.
- Baldessarini, R. J., Centorrino, F., Flood, J. G., Volpicelli, S. A., Huston-Lyons, D., Cohen, B. M. (1993). Tissue concentrations of clozapine and its metabolites in the rat. *Neuropsychopharmacology* 9(2): 117-24.
- Bangen, H. C. (1992). Geschichte der medikamentösen Therapie der Schizophrenie. Berlin: Vwb.

- Baumann, P., Hiemke, C., Ulrich, S., Eckermann, G., Gaertner, I., Gerlach, M., Kuss, H. J., Laux, G., Muller-Oerlinghausen, B., Rao, M. L., Riederer, P., Zernig, G. (2004). The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 37(6): 243-65.
- Bechdorf, A., Klingberg, S. (2014). Psychotherapie bei schizophrenen Störungen: Kein Evidenz-, sondern ein Implementierungsproblem. *Psychiatrische Praxis* 41(1): 8-10.
- Bell, R., McLaren, A., Galanos, J., Copolov, D. (1998). The clinical use of plasma clozapine levels. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 32(4): 567-74.
- Benkert, O., Hippus, H. (2013). Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie. Berlin u.a.: Springer.
- Bleuler, E. (1911). Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien. Leipzig, Wien: Deuticke.
- Bleuler, M., Uchtenhagen, A. (1972). Die schizophrenen Geistesstörungen im Lichte langjähriger Kranken- und Familiengeschichten. Stuttgart: Thieme.
- Bondesson, U., Lindstrom, L. H. (1988). Determination of clozapine and its N-demethylated metabolite in plasma by use of gas chromatography-mass spectrometry with single ion detection. *Psychopharmacology* 95(4): 472-5.
- Boulton, D. W., DeVane, C. L., Liston, H. L., Markowitz, J. S. (2002). In vitro P-glycoprotein affinity for atypical and conventional antipsychotics. *Life Sciences* 71(2): 163-9.
- Bryden, K. E., Carrey, N. J., Kutcher, S. P. (2001). Update and recommendations for the use of antipsychotics in early-onset psychoses. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 11(2): 113-30.
- Burd, L., Kerbeshian, J. (1987). A North Dakota prevalence study of schizophrenia presenting in childhood. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 26(3): 347-50.
- Buur-Rasmussen, B., Brosen, K. (1999). Cytochrome P450 and therapeutic drug monitoring with respect to clozapine. *European Neuropsychopharmacology* 9(6): 453-9.
- Carlsson, A. (1978). Antipsychotic drugs, neurotransmitters, and schizophrenia. *The American journal of psychiatry* 135(2): 165-73

- Carrillo, J. A., Herraiz, A. G., Ramos, S. I., Benitez, J. (1998). Effects of caffeine withdrawal from the diet on the metabolism of clozapine in schizophrenic patients. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 18(4): 311-6.
- Centorrino, F., Baldessarini, R. J., Kando, J. C., Frankenburg, F. R., Volpicelli, S. A., Flood, J. G. (1994). Clozapine and metabolites: concentrations in serum and clinical findings during treatment of chronically psychotic patients. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 14(2): 119-25.
- Chung, M. C., Lin, S. K., Chang, W. H., Jann, M. W. (1993). Determination of clozapine and desmethylclozapine in human plasma by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *Journal of Chromatography* 613(1): 168-73.
- Clemmensen, L., Vernal, D. L., Steinhausen, H. C. (2012). A systematic review of the long-term outcome of early onset schizophrenia. *BMC Psychiatry* 12: 150.
- Cormac, I., Brown, A., Creasey, S., Ferriter, M., Huckstep, B. (2010). A retrospective evaluation of the impact of total smoking cessation on psychiatric inpatients taking clozapine. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 121(5): 393-7.
- Correll, C. U. (2011). Antipsychotic Agents: Traditional and Atypical. In: Martin, A., Scahill, L. D., Kratochvil, C. *Pediatric psychopharmacology: principles and practice*. New York: Oxford University Press Inc: 312-337.
- Correll, C. U., Manu, P., Olshanskiy, V., Napolitano, B., Kane, J. M., Malhotra, A. K. (2009). Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *Journal of the American Medical Association* 302(16): 1765-73.
- Couchman, L., Bowskill, S. V., Handley, S., Patel, M. X., Flanagan, R. J. (2013). Plasma clozapine and norclozapine in relation to prescribed dose and other factors in patients aged <18 years: data from a therapeutic drug monitoring service, 1994-2010. *Early Intervention in Psychiatry* 7(2): 122-30.
- Couchman, L., Morgan, P. E., Spencer, E. P., Johnston, A., Flanagan, R. J. (2010). Plasma clozapine and norclozapine in patients prescribed different brands of clozapine (Clozaril, Denzapine, and Zaponex). *Therapeutic Drug Monitoring* 32(5): 624-7.
- Darby, J. K., Pasta, D. J., Elfand, L., Dabiri, L., Clark, L., Herbert, J. (1997). Risperidone dose and blood level variability: accumulation effects and interindividual and intraindividual variability in the nonresponder patient in the clinical practice setting. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 17(6): 478-84.

- Dequardo, J. R., Roberts, M. (1996). Elevated clozapine levels after fluvoxamine initiation. *American Journal of Psychiatry* 153(6): 840-1.
- Dettling, M., Sachse, C., Brockmoller, J., Schley, J., Muller-Oerlinghausen, B., Pickersgill, I., Rolfs, A., Schaub, R. T., Schmider, J. (2000). Long-term therapeutic drug monitoring of clozapine and metabolites in psychiatric in- and outpatients. *Psychopharmacology* 152(1): 80-6.
- DGKJP (2007). Schizophrenie, schizotype und wahnhaftige Störungen (F2). In: *Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter*. DGKJP. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag: 33–44.
- Diaz, F. J., Santoro, V., Spina, E., Cogollo, M., Rivera, T. E., Botts, S., de Leon, J. (2008). Estimating the size of the effects of co-medications on plasma clozapine concentrations using a model that controls for clozapine doses and confounding variables. *Pharmacopsychiatry* 41(3): 81-91.
- Dost, F. H. (1953). Der Blutspiegel. Kinetik der Konzentrationsabläufe in der Kreislaufflüssigkeit. Leipzig: Georg Thieme.
- Doude van Troostwijk, L. J., Koopmans, R. P., Vermeulen, H. D., Guchelaar, H. J. (2003). CYP1A2 activity is an important determinant of clozapine dosage in schizophrenic patients. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 20(4-5): 451-7.
- Egberts, K. M., Mehler-Wex, C., Gerlach, M. (2011). Therapeutic drug monitoring in child and adolescent psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 44(6): 249-53.
- Fabrazzo, M., La Pia, S., Monteleone, P., Esposito, G., Pinto, A., De Simone, L., Bencivenga, R., Maj, M. (2002). Is the time course of clozapine response correlated to the time course of clozapine plasma levels? A one-year prospective study in drug-resistant patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 27(6): 1050-5.
- Fleischhacker, W. W., Hummer, W. (2006). Pharmakotherapie der Schizophrenie. *Nervenarzt* 77 Suppl 2: S77-98.
- Fleischhacker, C., Schulz, E., Clement, H. W., Krieg, C., Remschmidt, H. (1999). Therapeutisches Drug-Monitoring von Clozapin bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit einer schizophrenen Psychose. *Psychopharmakotherapie* 6(3): 102-105.
- Frazier, J. A., Cohen, L. G., Jacobsen, L., Grothe, D., Flood, J., Baldessarini, R. J., Piscitelli, S., Kim, G. S., Rapoport, J. L. (2003). Clozapine pharmacokinetics in children and adolescents with childhood-onset schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 23(1): 87-91.

- Freeman, D. J., Oyewumi, L. K. (1997). Will routine therapeutic drug monitoring have a place in clozapine therapy? *Clinical Pharmacokinetics* 32(2): 93-100.
- Gerlach, M., Schulz, E., Fegert, J. M. (2005). "Therapeutisches Drug-Monitoring", eine Strategie zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit in der Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie* 33(3): 157-8.
- Gerson, S. L., Arce, C., Meltzer, H. Y. (1994). N-desmethylozapine: a clozapine metabolite that suppresses haemopoiesis. *British Journal of Haematology* 86(3): 555-61.
- Gerson, S. L., Meltzer, H. (1992). Mechanisms of clozapine-induced agranulocytosis. *Drug Safety* 7 Suppl 1: 17-25.
- Gillberg, C. (2001). Epidemiology of early onset schizophrenia. In: *Schizophrenia in Children and Adolescents*. Remschmidt, H. Cambridge: Cambridge University Press: 43-59.
- Goossen, R. B., Freeman, D. J., Satchell, A. M., Urquhart, B. L. (2003). Monitoring clozapine: are fingerprick blood and plasma clozapine levels equivalent to arm venipuncture blood and plasma levels? *Therapeutic Drug Monitoring* 25(4): 469-72.
- Greenwood-Smith, C., Lubman, D. I., Castle, D. J. (2003). Serum clozapine levels: a review of their clinical utility. *Journal of Psychopharmacology*. 17(2): 234-8.
- Gründer, G. (2008). Antipsychotika. In: *Handbuch der Psychopharmakotherapie*. Holsboer, F., Gründer, G., Benkert, O. Heidelberg: Springer. 1: 596-598.
- Gründer, G., Baumann, P., Conca, A., Zernig, G., Hiemke, C. (2014). [Therapeutic drug monitoring in psychiatry. A brief summary of the new consensus paper by the task force on TDM of the AGNP]. *Nervenarzt* 85(7): 847-55.
- Gründer, G., Veselinovic, T., Paulzen, M. (2012). Grundprinzipien der Therapie mit Neuropsychopharmaka. *Nervenarzt* 83(9): 1193-208.
- Hägg S., Spigset O., Dahlqvist, R. (2001). Influence of gender and oral contraceptives on CYP2D6 and CYP2C19 activity in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 51(2): 169–173.
- Haring, C., Fleischhacker, W. W., Schett, P., Humpel, C., Barnas, C., Saria, A. (1990). Influence of patient-related variables on clozapine plasma levels. *American Journal of Psychiatry* 147(11): 1471-5.

- Hartter, S., Hiemke, C. (2002). Wichtig bei atypischen Antipsychotika: Pharmakokinetik, Interaktionspotential und TDM. *Pharmazie in Unserer Zeit* 31(6): 546-57.
- Hasegawa, M., Gutierrez-Esteinou, R., Way, L., Meltzer, H. Y. (1993). Relationship between clinical efficacy and clozapine concentrations in plasma in schizophrenia: effect of smoking. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 13(6): 383-90.
- Haslemo, T., Eikeseth, P. H., Tanum, L., Molden, E., Refsum, H. (2006). The effect of variable cigarette consumption on the interaction with clozapine and olanzapine. *European Journal of Clinical Pharmacology* 62(12): 1049-53.
- Hermida, J., Paz, E., Tutor, J. C. (2008). Clozapine and norclozapine concentrations in serum and plasma samples from schizophrenic patients. *Therapeutic Drug Monitoring* 30(1): 41-5.
- Hiemke, C. (2012). Therapeutisches Drug Monitoring. Vortrag, Mainz, 10.05.2012.
- Hiemke, C., Baumann, P., Bergemann, N., Conca, A., Dietmaier, O., Egberts, K., Fric, M., Gerlach, M., Greiner, C., Grunder, G., Haen, E., Havemann-Reinecke, U., Jaquenoud Sirot, E., Kirchherr, H., Laux, G., Lutz, U. C., Messer, T., Muller, M. J., Pfuhlmann, B., Rambeck, B., Riederer, P., Schoppek, B., Stingl, J., Uhr, M., Ulrich, S., Waschgl, R., Zernig, G. (2011). AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2011. *Pharmacopsychiatry* 44(6): 195-235.
- Hiemke, C., Baumann, P., Laux, G., Kuss, H.-J. (2005). Therapeutisches Drug-Monitoring in der Psychiatrie. *Psychopharmakotherapie PPT* 12(5):166-182.
- Hiemke, C., Weigmann, H., Hartter, S., Dahmen, N., Wetzel, H., Muller, H. (1994). Elevated levels of clozapine in serum after addition of fluvoxamine. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 14(4): 279-81.
- Hollis, C. (2008). Schizophrenia and allied disorders. In: Rutter, M. *Rutter's Child and Adolescent Psychiatry*. Massachusetts, USA: Blackwell Publishing Limited: 737-58.
- Holzinger, A., Maier, W., Gaebel, W. (2013). Ist der Begriff Schizophrenie noch zeitgemäß? *neuropsychiatrie* 27: 217-219.
- Horacek, J., Bubenikova-Valesova, V., Kopecek, M., Palenicek, T., Dockery, C., Mohr, P., Hoschl, C. (2006). Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs and the neurobiology of schizophrenia. *CNS Drugs* 20(5): 389-409.

- Hughes, J. R., Hatsukami, D. K., Mitchell, J. E., Dahlgren, L. A. (1986). Prevalence of smoking among psychiatric outpatients. *American Journal of Psychiatry* 143(8): 993-7.
- Janssen, B., Menke, R., Pourhassan, F., Gessner-Ozokyay, D., Peters, R., Gaebel, W. (2006). Leitlinienimplementierung auf der Basis eines computergestützten Decision-support-Systems. *Nervenarzt* 77(5): 567-75.
- Jaquenoud Sirot, E., Knezevic, B., Morena, G. P., Harenberg, S., Oneda, B., Crettol, S., Ansermot, N., Baumann, P., Eap, C. B. (2009). ABCB1 and cytochrome P450 polymorphisms: clinical pharmacogenetics of clozapine. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 29(4): 319-26.
- Jerling, M., Lindstrom, L., Bondesson, U., Bertilsson, L. (1994). Fluvoxamine inhibition and carbamazepine induction of the metabolism of clozapine: evidence from a therapeutic drug monitoring service. *Therapeutic Drug Monitoring* 16(4): 368-74.
- Kapur, S., Seeman, P. (2001). Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis. *The American journal of psychiatry* 158(3): 360-9.
- Kölch, M., Allroggen, M., Fegert, J. M. (2009). Off-Label-Use von Psychopharmaka in der Kinder- und Jugendpsychiatrie. *Nervenarzt* 80(7): 789-96.
- Koponen, H. J., Leinonen, E., Lepola, U. (1996). Fluvoxamine increases the clozapine serum levels significantly. *European Neuro-psychopharmacology* 6(1): 69-71.
- Kraepelin, E. (1893). Psychiatrie. Leipzig: Abel (Meixner).
- Kranzler, H., Roofeh, D., Gerbino-Rosen, G., Dombrowski, C., McMeniman, M., DeThomas, C., Frederickson, A., Nusser, L., Bienstock, M. D., Fisch, G. S., Kumra, S. (2005). Clozapine: its impact on aggressive behavior among children and adolescents with schizophrenia. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 44(1): 55-63.
- Kumra, S., Frazier, J. A., Jacobsen, L. K., McKenna, K., Gordon, C. T., Lenane, M. C., Hamburger, S. D., Smith, A. K., Albus, K. E., Alaghband-Rad, J., Rapoport, J. L. (1996). Childhood-onset schizophrenia. A double-blind clozapine-haloperidol comparison. *Archives of General Psychiatry* 53(12): 1090-7.

- Kumra, S., Kranzler, H., Gerbino-Rosen, G., Kester, H. M., De Thomas, C., Kafantaris, V., Correll, C. U., Kane, J. M. (2008). Clozapine and "high-dose" olanzapine in refractory early-onset schizophrenia: a 12-week randomized and double-blind comparison. *Biological Psychiatry* 63(5): 524-9.
- Kurz, M., Hummer, M., Kemmler, G., Kurzthaler, I., Saria, A., Fleischhacker, W. W. (1998). Long-term pharmacokinetics of clozapine. *British Journal of Psychiatry* 173: 341-4.
- Lane, H. Y., Chang, Y. C., Chang, W. H., Lin, S. K., Tseng, Y. T., Jann, M. W. (1999). Effects of gender and age on plasma levels of clozapine and its metabolites: analyzed by critical statistics. *Journal of Clinical Psychiatry* 60(1): 36-40.
- Leucht, S., Cipriani, A., Spineli, L., Mavridis, D., Orey, D., Richter, F., Samara, M., Barbui, C., Engel, R. R., Geddes, J. R., Kissling, W., Stapf, M. P., Lassig, B., Salanti, G., Davis, J. M. (2013). Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 382(9896): 951-62.
- Leucht, S., Corves, C., Arbter, D., Engel, R. R., Li, C., Davis, J. M. (2009). Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 373(9657): 31-41.
- Leucht, S., Fritze, J., Lanczik, M. H., Vauth, R., Olbrich, H. M. (2012). Schizophrenien und andere psychische Störungen. In: Berger. *Psychische Erkrankungen – Klinik und Therapie*. München: Elsevier: 347-397.
- Lin, S. K., Su, S. F., Pan, C. H. (2006). Higher plasma drug concentration in clozapine-treated schizophrenic patients with side effects of obsessive/compulsive symptoms. *Therapeutic Drug Monitoring* 28(3): 303-7.
- Lindenmayer, J. P., Aperi, F. S. (1996). The relationship between clozapine plasma levels and clinical response. *Psychiatric Annals* 26: 406-12.
- Llorca, P. M., Lancon, C., Disdier, B., Fariuse, J., Sapin, C., Auquier, P. (2002). Effectiveness of clozapine in neuroleptic-resistant schizophrenia: clinical response and plasma concentrations. *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 27(1): 30-7.
- Lowe, E. J., Ackman, M. L. (2010). Impact of tobacco smoking cessation on stable clozapine or olanzapine treatment. *Annals of Pharmacotherapy* 44(4): 727-32.

- Lu, M. L., Lane, H. Y., Chen, K. P., Jann, M. W., Su, M. H., Chang, W. H. (2000). Fluvoxamine reduces the clozapine dosage needed in refractory schizophrenic patients. *Journal of Clinical Psychiatry* 61(8): 594-9.
- Lu, M. L., Lane, H. Y., Jann, M. W., Chang, W. H. (2002). Dosing strategies of clozapine-fluvoxamine cotreatment. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 22(6): 626-8.
- Markowitz, J. S., Gill, H. S., Lavia, M., Brewerton, T. D., DeVane, C. L. (1996). Fluvoxamine-clozapine dose-dependent interaction. *Canadian Journal of Psychiatry* 41(10): 670-1.
- Maß, R. (2010). Diagnostik der Schizophrenie. Göttingen: Hogrefe.
- Mauri, M., Volonteri, L. S., Fiorentini, A., Invernizzi, G., Nerini, T., Baldi, M., Bareggi, S. R. (2004). Clinical outcome and plasma levels of clozapine and norclozapine in drug-resistant schizophrenic patients. *Schizophrenia Research* 66(2-3): 197-8.
- Mauri, M. C., Rudelli, R., Bravin, S., Gianetti, S., Giuliani, E., Guerrini, A., Orlandi, R., Invernizzi, G. (1998). Clozapine metabolism rate as a possible index of drug-induced granulocytopenia. *Psychopharmacology* 137(4): 341-4.
- McClellan, J., Stock, S. (2013). Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 52(9): 976-90.
- Mehler-Wex, C. (2010). Therapie mit Antipsychotika im Kindes- und Jugendalter. *Psychopharmakotherapie* 17: 175-82.
- Mendoza, M. C., Lindenmayer, J. P. (2009). N-desmethylozapine: is there evidence for its antipsychotic potential? *Clinical Neuropharmacology* 32(3): 154-7.
- Meyer, J. M. (2001). Individual changes in clozapine levels after smoking cessation: results and a predictive model. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 21(6): 569-74.
- Mojtabai, R., Nicholson, R. A., Carpenter, B. N. (1998). Role of psychosocial treatments in management of schizophrenia: a meta-analytic review of controlled outcome studies. *Schizophrenia Bulletin* 24(4): 569-87.
- Novartis Pharma GmbH (2002). Fachinformation Leponex® 25/50/100mg.
- Novartis Pharma GmbH (2013). Fachinformation Leponex® 25mg/100mg Tabletten.

- Nuechterlein, K. H., Dawson, M. E. (1984). A heuristic vulnerability/stress model of schizophrenic episodes. *Schizophrenia Bulletin* 10(2): 300-12.
- Olesen, O. V., Linnet, K. (1997). Metabolism of the tricyclic antidepressant amitriptyline by cDNA-expressed human cytochrome P450 enzymes. *Pharmacology* 55(5): 235-43.
- Olesen, O. V., Linnet, K. (2000). Fluvoxamine-Clozapine drug interaction: inhibition in vitro of five cytochrome P450 isoforms involved in clozapine metabolism. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 20(1): 35-42.
- Olesen, O. V., Linnet, K. (2001). Contributions of five human cytochrome P450 isoforms to the N-demethylation of clozapine in vitro at low and high concentrations. *Journal of Clinical Pharmacology* 41(8): 823-32.
- Ostad Haji, E., Mann, K., Dragicevic, A., Muller, M. J., Boland, K., Rao, M. L., Fric, M., Laux, G., Hiemke, C. (2013). Potential cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring for depressed patients treated with citalopram. *Therapeutic Drug Monitoring* 35(3): 396-401.
- Ozdemir, V., Kalow, W., Posner, P., Collins, E. J., Kennedy, J. L., Tang, B. K., Albers, L. J., Reist, C., Roy, R., Walkes, W., Afra, P. (2001). CYP1A2 activity as measured by a caffeine test predicts clozapine and active metabolite steady-state concentration in patients with schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 21(4): 398-407.
- Palego, L., Biondi, L., Giannaccini, G., Sarno, N., Elmi, S., Ciapparelli, A., Cassano, G. B., Lucacchini, A., Martini, C., Dell'Osso, L. (2002). Clozapine, norclozapine plasma levels, their sum and ratio in 50 psychotic patients: influence of patient-related variables. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 26(3): 473-80.
- Paz, E., Bouzas, L., Hermida, J., Brenlla, J., Tutor, J. C. (2008). Evaluation of three dosing models for the prediction of steady-state trough clozapine concentrations. *Clinical Biochemistry* 41(7-8): 603-6.
- Pekkala, E., Merinder, L. (2002). Psychoeducation for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(2): CD002831.
- Perry, P. J., Bever, K. A., Arndt, S., Combs, M. D. (1998). Relationship between patient variables and plasma clozapine concentrations: a dosing nomogram. *Biological Psychiatry* 44(8): 733-8.
- Perry, P. J., Miller, D. D., Arndt, S. V., Cadoret, R. J. (1991). Clozapine and norclozapine plasma concentrations and clinical response of treatment-refractory schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry* 148(2): 231-5.

- Pirmohamed, M., Williams, D., Madden, S., Templeton, E., Park, B. K. (1995). Metabolism and bioactivation of clozapine by human liver in vitro. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 272(3): 984-90.
- Piscitelli, S. C., Frazier, J. A., McKenna, K., Albus, K. E., Grothe, D. R., Gordon, C. T., Rapoport, J. L. (1994). Plasma clozapine and haloperidol concentrations in adolescents with childhood-onset schizophrenia: association with response. *The Journal of Clinical Psychiatry* 55 Suppl B: 94-7.
- Potkin, S. G., Bera, R., Gulasekaram, B., Costa, J., Hayes, S., Jin, Y., Richmond, G., Carreon, D., Sitanggan, K., Gerber, B., et al. (1994). Plasma clozapine concentrations predict clinical response in treatment-resistant schizophrenia. *The Journal of Clinical Psychiatry* 55 Suppl B: 133-6.
- Raedler, T. J., Hinkelmann, K., Wiedemann, K. (2008). Variability of the in vivo metabolism of clozapine. *Clinical Neuropharmacology* 31(6): 347-52.
- Regier, D. A., Narrow, W. E., Rae, D. S., Manderscheid, R. W., Locke, B. Z., Goodwin, F. K. (1993). The de facto US mental and addictive disorders service system. Epidemiologic catchment area prospective 1-year prevalence rates of disorders and services. *Archives of General Psychiatry* 50(2): 85-94.
- Remschmidt, H., Fleischhaker, C., Hennighausen, K., Schulz, E. (2000). Management of schizophrenia in children and adolescents. The role of clozapine. *Paediatric Drugs* 2(4): 253-62.
- Remschmidt, H., Hennighausen, K., Clement, H. W., Heiser, P., Schulz, E. (2000). Atypical neuroleptics in child and adolescent psychiatry. *European Child and Adolescent Psychiatry* 9 Suppl 1: 19-19.
- Remschmidt, H., Schmidt, M. (2012). Multiaxiales Klassifikationsschema für psychische Störungen des Kindes- und Jugendalters nach ICD-10 der WHO. Bern: Huber.
- Remschmidt, H., Schulz, E., Martin, M., Fleischhaker, C., Trott, G. E. (1994). Frühmanifestation schizophrener Psychosen. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie* 22(4): 239-52.
- Remschmidt, H., Theisen, F. M. (2011). Schizophrenie. Berlin: Springer-Verlag.
- Rosenthaler, J., Nimmerfall, F., Sigrist, R., Munzer, H. (1977). Non-equilibrium method for the radioimmunoassay of clozapine in the presence of metabolites. *European Journal of Biochemistry* 80(2): 603-9.

- Rostami-Hodjegan, A., Amin, A. M., Spencer, E. P., Lennard, M. S., Tucker, G. T., Flanagan, R. J. (2004). Influence of dose, cigarette smoking, age, sex, and metabolic activity on plasma clozapine concentrations: a predictive model and nomograms to aid clozapine dose adjustment and to assess compliance in individual patients. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 24(1): 70-8.
- Sachse, C., Ruschen, S., Dettling, M., Schley, J., Bauer, S., Muller-Oerlinghausen, B., Roots, I., Brockmoller, J. (1999). Flavin monooxygenase 3 (FMO3) polymorphism in a white population: allele frequencies, mutation linkage, and functional effects on clozapine and caffeine metabolism. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 66(4): 431-8.
- Saha, S., Chant, D., Welham, J., McGrath, J. (2005). A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Medicine* 2(5): Epub e141.
- Sandson, N. B., Cozza, K. L., Armstrong, S. C., Eckermann, G., Fischer, B. A., Phillips, B. (2007). Clozapine case series. *Psychosomatics* 48(2): 170-5
- Schimmelmann, B. G., Conus, P., Cotton, S., McGorry, P. D., Lambert, M. (2007). Pre-treatment, baseline, and outcome differences between early-onset and adult-onset psychosis in an epidemiological cohort of 636 first-episode patients. *Schizophrenia Research* 95(1-3): 1-8.
- Schimmelmann, B. G., Schultze-Lutter, F. (2012). Early detection and intervention of psychosis in children and adolescents: urgent need for studies. *European Child and Adolescent Psychiatry* 21(5): 239-41.
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Consortium (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 511(7510): 421-7.
- Schneider, C., Corrigall, R., Hayes, D., Kyriakopoulos, M., Frangou, S. (2014). Systematic review of the efficacy and tolerability of clozapine in the treatment of youth with early onset schizophrenia. *European Psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists* 29(1): 1-10.
- Schneider, K. (1939). Psychischer Befund und psychiatrische Diagnose. Leipzig: Thieme.
- Schulz, E., Fleischhaker, C., Remschmidt, H. (1995). Determination of clozapine and its major metabolites in serum samples of adolescent schizophrenic patients by high-performance liquid chromatography. Data from a prospective clinical trial. *Pharmacopsychiatry* 28(1): 20-5.

- Schulz, E., Fleischhaker, C., Remschmidt, H. E. (1996). Correlated changes in symptoms and neurotransmitter indices during maintenance treatment with clozapine or conventional neuroleptics in adolescents and young adults with schizophrenia. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 6(2): 119-31.
- Shaw, P., Sporn, A., Gogtay, N., Overman, G. P., Greenstein, D., Gochman, P., Tossell, J. W., Lenane, M., Rapoport, J. L. (2006). Childhood-onset schizophrenia: A double-blind, randomized clozapine-olanzapine comparison. *Archives of General Psychiatry* 63(7): 721-30.
- Siefen, G., Remschmidt, H. (1986). Behandlungsergebnisse mit Clozapin bei schizophrenen Jugendlichen. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie* 14(3): 245-57.
- Sikich, L., Frazier, J. A., McClellan, J., Findling, R. L., Vitiello, B., Ritz, L., Ambler, D., Puglia, M., Maloney, A. E., Michael, E., De Jong, S., Slifka, K., Noyes, N., Hlastala, S., Pierson, L., McNamara, N. K., Delpuerto-Bedoya, D., Anderson, R., Hamer, R. M., Lieberman, J. A. (2008). Double-blind comparison of first- and second-generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizo-affective disorder: findings from the treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS) study. *The American Journal of Psychiatry* 165(11): 1420-31.
- Snyder, S. H. (1976). The dopamine hypothesis of schizophrenia: focus on the dopamine receptor. *The American Journal of Psychiatry* 133(2): 197-202.
- Sommer, R. (2009). Therapeutisches Drug Monitoring. In: Dörner, K., Deufel, T. *Klinische Chemie und Hämatologie*. Stuttgart: Thieme: 490-496.
- Spina, E., Avenoso, A., Facciola, G., Scordo, M. G., Ancione, M., Madia, A. G., Ventimiglia, A., Perucca, E. (2000). Relationship between plasma concentrations of clozapine and norclozapine and therapeutic response in patients with schizophrenia resistant to conventional neuroleptics. *Psychopharmacology* 148(1): 83-9.
- Sporn, A. L., Vermani, A., Greenstein, D. K., Bobb, A. J., Spencer, E. P., Clasen, L. S., Tossell, J. W., Stayer, C. C., Gochman, P. A., Lenane, M. C., Rapoport, J. L., Gogtay, N. (2007). Clozapine treatment of childhood-onset schizophrenia: evaluation of effectiveness, adverse effects, and long-term outcome. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 46(10): 1349-56.
- SPSS Version 20.0.0.1. Chicago: SPSS Inc.; 2011.
- Stahl, S. M. (2013). *Stahl's Essential Psychopharmacology*. New York: Cambridge University Press.

- Stahl, S. M., Morrissette, D. A., Citrome, L., Saklad, S. R., Cummings, M. A., Meyer, J. M., O'Day, J. A., Dardashti, L. J., Warburton, K. D. (2013). Meta-guidelines for the management of patients with schizophrenia. *CNS Spectrum* 18(3): 150-62.
- Stark, A., Scott, J. (2012). A review of the use of clozapine levels to guide treatment and determine cause of death. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 46(9): 816-25.
- Stieffenhofer, V., Saglam, H., Schmidtman, I., Silver, H., Hiemke, C., Konrad, A. (2011). Clozapine plasma level monitoring for prediction of rehospitalization schizophrenic outpatients. *Pharmacopsychiatry* 44(2): 55-9.
- Tang, Y. L., Mao, P., Li, F. M., Li, W., Chen, Q., Jiang, F., Cai, Z. J., Mitchell, P. B. (2007). Gender, age, smoking behaviour and plasma clozapine concentrations in 193 Chinese inpatients with schizophrenia. *British Journal of Clinical Pharmacology* 64(1): 49-56.
- Theisen, F. M., Haberhausen, M., Schulz, E., Fleischhaker, C., Clement, H. W., Heinzl-Gutenbrunner, M., Renschmidt, H. (2006). Serum levels of olanzapine and its N-desmethyl and 2-hydroxymethyl metabolites in child and adolescent psychiatric disorders: effects of dose, diagnosis, age, sex, smoking, and comedication. *Therapeutic Drug Monitoring* 28(6): 750-9.
- Ulrich, S., Baumann, B., Wolf, R., Lehmann, D., Peters, B., Bogerts, B., Meyer, F. P. (2003). Therapeutic drug monitoring of clozapine and relapse - a retrospective study of routine clinical data. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 41(1): 3-13.
- van der Weide, J., Steijns, L. S., van Weelden, M. J. (2003). The effect of smoking and cytochrome P450 CYP1A2 genetic polymorphism on clozapine clearance and dose requirement. *Pharmacogenetics* 13(3): 169-72.
- Volpicelli, S. A., Centorrino, F., Puopolo, P. R., Kando, J., Frankenburg, F. R., Baldessarini, R. J., Flood, J. G. (1993). Determination of clozapine, norclozapine, and clozapine-N-oxide in serum by liquid chromatography. *Clinical Chemistry* 39(8): 1656-9.
- Weiner, D. M., Meltzer, H. Y., Veinbergs, I., Donohue, E. M., Spalding, T. A., Smith, T. T., Mohell, N., Harvey, S. C., Lameh, J., Nash, N., Vanover, K. E., Olsson, R., Jayathilake, K., Lee, M., Levey, A. I., Hacksell, U., Burstein, E. S., Davis, R. E., Brann, M. R. (2004). The role of M1 muscarinic receptor agonism of N-desmethylclozapine in the unique clinical effects of clozapine. *Psychopharmacology* 177(1-2): 207-16.

- Werner, W., Martin, M. (2004). Die Rehabilitation schizophrener erkrankter Kinder und Jugendlicher – Konzepte und Erfahrungen in der Leppermühle. In: Remschmidt, H. *Schizophrene Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter- Klinik, Ätiologie, Therapie und Rehabilitation*. Stuttgart: Schattauer: 95–104.
- Werry, J. S., McClellan, J. M., Chard, L. (1991). Childhood and adolescent schizophrenic, bipolar, and schizoaffective disorders: a clinical and outcome study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 30(3): 457-65.
- Wetzel, H., Anghelescu, I., Szegedi, A., Wiesner, J., Weigmann, H., Harter, S., Hiemke, C. (1998). Pharmacokinetic interactions of clozapine with selective serotonin reuptake inhibitors: differential effects of fluvoxamine and paroxetine in a prospective study. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 18(1): 2-9.
- WHO Regional Office for the Western Pacific. (1980). Final report of the regional working group on health needs of adolescents. http://www.who.int/topics/adolescent_health/en/. Stand 03.05.2014.
- Wolbold, R., Klein, K., Burk, O., Nüssler, A. K., Neuhaus, P., Eichelbaum, M., Schwab, M., Zanger, U. M. (2003). Sex is a major determinant of CYP3A4 expression in human liver. *Hepatology* 38(4): 978–988
- Wong, J. O., Leung, S. P., Mak, T., Ng, R. M., Chan, K. T., Hon-Kee Cheung, H., Choi, W. K., Lai, J., Wai-Kiu Tsang, A. (2006). Plasma clozapine levels and clinical response in treatment-refractory Chinese schizophrenic patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 30(2): 251-64.
- Wykes, T., Steel, C., Everitt, B., Tarrier, N. (2008). Cognitive behavior therapy for schizophrenia: effect sizes, clinical models, and methodological rigor. *Schizophrenia Bulletin* 34(3): 523-37.
- Xiang, Y. Q., Zhang, Z. J., Weng, Y. Z., Zhai, Y. M., Li, W. B., Cai, Z. J., Tan, Q. R., Wang, C. Y. (2006). Serum concentrations of clozapine and norclozapine in the prediction of relapse of patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 83(2-3): 201-10.
- Yusufi, B., Mukherjee, S., Flanagan, R., Paton, C., Dunn, G., Page, E., Barnes, T. R. (2007). Prevalence and nature of side effects during clozapine maintenance treatment and the relationship with clozapine dose and plasma concentration. *International Clinical Psychopharmacology* 22(4): 238-43.
- Zubin, J., Spring, B. (1977). Vulnerability - a new view of schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology* 86(2): 103-26.

Zullino, D. F., Delessert, D., Eap, C. B., Preisig, M., Baumann, P. (2002). Tobacco and cannabis smoking cessation can lead to intoxication with clozapine or olanzapine. *International Clinical Psychopharmacology* 17(3): 141-3.

7. Anhang

7.1. Abkürzungen

AACAP	American Academy of Child and Adolescent Psychiatry
AGNP	Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie
AOS	Adolescent Onset Schizophrenia
AP	Antipsychotikum
AAP	Atypisches Antipsychotikum
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
C/D	Verhältnis der Dosis zur Konzentration, (engl. concentration-to-dose ratio)
CLZ	Clozapin
CYP	Cytochrom-P450-Enzym
d	Tag
DGKJP	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie
d. h.	das heißt
EKT	Elektrokonvulsionstherapie
EPS	Extrapyramidalmotorische Störungen
EOS	Early Onset Schizophrenia
et al.	et alii; und andere
<i>F</i>	Freiheitsgrad
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (englisch high performance liquid chromatography)
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Ausgabe
k. A.	keine Angabe
kg	Kilogramm, Masseneinheit (1x10 ³ g)
<i>MW</i>	Mittelwert

m	männlich
mg	Milligramm, Masseneinheit (1×10^{-3} g)
ml	Milliliter, Volumeneinheit (1×10^{-3} l)
MNS	Malignes Neuroleptisches Syndrom
ng	Nanogramm, Masseneinheit (1×10^{-9} g)
NOR	Norclozapin (N-Desmethylclozapin)
NOX	Clozapin-N-oxid
<i>p</i>	p-Wert, Überschreitungswahrscheinlichkeit, Signifikanzwert
<i>R</i>	Spannweite
<i>SD</i>	Standardabweichung
<i>SE</i>	Standardfehler
SSRI	Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (engl. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor)
sog.	sogenannt
TDM	Therapeutisches Drug Monitoring
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
VEOS	Very Early Onset Schizophrenia
vs.	versus
w	weiblich
WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl. World Health Organization)
z. B.	zum Beispiel

7.2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verlaufsformen der Schizophrenie (mod. nach M. Bleuler, 1983)	5
Abbildung 2: Rezeptorbindungsprofil von Clozapin, modifiziert nach (Stahl, 2013).....	9
Abbildung 3: N-Demethylierung und N-Oxidation Clozapins und die beteiligten Cytochrom-P450-Isoenzyme, modifiziert nach (Olesen & Linnet, 2000)	11
Abbildung 4: Typische Indikationen des Therapeutischen Drug Monitoring. Modifiziert nach (Hiemke, 2012; Hiemke et al., 2005).	15
Abbildung 5: Schematische Darstellung der Einzelschritte des Therapeutischen Drug Monitorings (nach (Baumann et al., 2004)	17
Abbildung 6: Beispiel eines Clozapin-Chromatogramms.....	29
Abbildung 7: Verteilung der Anzahl zusätzlich zu Clozapin eingenommener Arzneimittel.....	35
Abbildung 8: Streudiagramm der Clozapin-Tagesdosen vs. Clozapin-Serumspiegel.....	37
Abbildung 9: Verteilung der dosiskorrigierten Clozapin-Serumspiegel.....	38
Abbildung 10: Boxplot: Effekt von Geschlecht und Rauchen auf die dosiskorrigierten Clozapin-Serumspiegel. [Median (fettgedruckte Linie), Boxgrenzen: 25 %- und 75 %-Perzentilen, Whiskers: Minimum und Maximum].....	42
Abbildung 11: Dosiskorrigierte Clozapin-Serumkonzentrationen von 20 Patienten	50
Abbildung 12: Dosiskorrigierte Norclozapin- und Clozapin-N-oxid- Serumkonzentrationen von 20 Patienten (> 20 Messungen pro Patient)	51
Abbildung 13: Schematische Darstellung wesentlicher Einflussfaktoren auf den Clozapin-Serumspiegel	77

7.3. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Formen der Schizophrenie nach ICD-10 (Remschmidt & Schmidt, 2012).....	4
Tabelle 2: Patientencharakteristika	34
Tabelle 3: Serumkonzentrationen von Clozapin und Metaboliten, Verhältnisse der Konzentrationen zu Dosis und Körpergewicht sowie Verhältnis der Serumkonzentration Clozapins zur Serumkonzentration seiner Metaboliten	36
Tabelle 4: Serumkonzentrationen und Dosis getrennt nach Altersbereichen, dargestellt als Mediane mit (Spannweiten).....	39
Tabelle 5: Serumkonzentrationen und Dosis getrennt nach Geschlecht, dargestellt als Mediane mit (Spannweiten).....	40
Tabelle 6: Serumkonzentrationen und Dosis getrennt nach Raucherstatus, dargestellt als Mediane mit (Spannweiten).....	41
Tabelle 7: Serumkonzentrationen und Dosis getrennt nach Monotherapie, dargestellt als Mediane mit (Spannweiten).....	43
Tabelle 8: Serumkonzentrationen und Dosis getrennt nach Fluvoxamin-Begleitmedikation, dargestellt als Mediane mit (Spannweiten)	44
Tabelle 9: Multiple Regression. Einflüsse auf die Clozapin-Dosis	45
Tabelle 10: Multiple Regression. Einflüsse auf die Clozapin-Serumkonzentration	46
Tabelle 11: Multiple Regression. Einflüsse auf die Norclozapin-Serumkonzentration	46
Tabelle 12: Multiple Regression. Einflüsse auf die Clozapin-N-oxid-Serumkonzentration.....	47
Tabelle 13: Multiple Regression. Einflüsse auf die dosiskorrigierte Clozapin-Serumkonzentration	47
Tabelle 14: Intraindividuelle Variabilität der Serumkonzentrationen Clozapins und seiner Metabolite. Differenzen zwischen dem maximalen und dem minimalen Spiegel eines Patienten	48
Tabelle 15: Intraindividuelle Variabilität der Serumkonzentrationen Clozapins und seiner Metaboliten. Quotienten zwischen dem maximalen und dem minimalen Serumspiegel eines Patienten	49
Tabelle 16: Varianzkomponentenschätzer für die Clozapin-Serumkonzentration	52
Tabelle 17: Verteilung der Varianzanteile für die Serumspiegel Clozapins und seiner Metaboliten	52
Tabelle 18: Lineares gemischtes Modell, Einflüsse auf die Clozapindosis	53

Tabelle 19: Lineares gemischtes Modell, Einflüsse auf den Clozapin-Serumspiegel	54
Tabelle 20: Lineares gemischtes Modell, Einflüsse auf den Clozapin-N-oxid-Serumspiegel.....	55
Tabelle 21: Lineares gemischtes Modell, Einflüsse auf den Norclozapin-Serumspiegel	56
Tabelle 22: Lineares gemischtes Modell, Einflüsse auf den Quotienten Clozapin/Norclozapin	56
Tabelle 23: Lineares gemischtes Modell, Einflüsse auf den Quotienten Clozapin/Clozapin-N-oxid	57
Tabelle 24: Gegenüberstellung der eigenen Ergebnisse zu Clozapin-Dosis und –Serumkonzentrationen mit verschiedenen Studien im Kindes- und Jugendalter.....	65
Tabelle 25: Gegenüberstellung der eigenen Ergebnisse zu Clozapin-Dosis und –Serumkonzentrationen mit verschiedenen Studien im Erwachsenenalter.....	66

7.4. Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren Professoren:

Universität Hamburg

Berger, Braendle, Bromm, Greten, Haase, Held, Helmchen, Höhne, Holstein, Huland, Izbicki, Jung, Jungbluth, Kaupen-Haas, Koch, Kühnl, Kunze, Laufs, Marquardt, Moll, Naber, Peiper, Pfeiffer, Püschel, Riedesser, Rütter, Scholz, Schulte, Schulte am Esch, Seitz, Soehendra, Ullrich, van den Bussche, Weisser

Philipps-Universität Marburg

Arnold, Gotzen, Hebebrand, Martin, Remschmidt, Rothmund

7.5. Ehrenwörtliche Erklärung

Vor Drucklegung entnommen

7.6. Tabellarischer Lebenslauf

Vor Drucklegung entnommen

7.7. Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Dr. Helmut Remschmidt für die Betreuung der Arbeit und steten Zuspruch bedanken.

Auch möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. Katja Becker für die Möglichkeit, diese Arbeit in ihrer Klinik anzufertigen, bedanken.

Frau Sabine Finkenstein danke ich insbesondere für Ihre exzellente technische Assistenz im Labor.

Frau Dr. Monika Heinzl-Gutenbrunner sei herzlich für wertvolle Hinweise zur Statistik gedankt.

Herzlicher Dank geht auch an Frau Anita Dehnert, Herrn Dr. Andreas Thum, Herrn Prof. Dr. Christian Bachmann und Herrn Dr. Jens Pfeiffer.

Besonderer Dank gilt meiner Familie für dauernde Unterstützung und Geduld.