

Aus dem Institut für Laboratoriumsmedizin
Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Daniel Teupser

**Therapeutisches Drug Monitoring von Mirtazapin -
Pharmakokinetische und klinische Aspekte bei naturalistischer
Anwendung**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnmedizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Sebastian Meinzer

aus
Freiburg im Breisgau

2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Markus Schwarz

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Thomas G. Schulze

Mitbetreuung durch die
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Richard Musil

Prof. Dr. Sven Hilbert

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 25.07.2019

Zusammenfassung

Die Depression ist eine weit verbreitete Erkrankung mit hoher Inzidenz, die World Health Organization spricht von aktuell weltweit über 300 Millionen Betroffenen (1). Das Bundesministerium für Gesundheit wird konkreter und schätzt auf etwa 350 Millionen Erkrankte. Das Ministerium vermutet außerdem eine zunehmende Entwicklung, sodass im Jahr 2020 die Depression als „zweite Volkskrankheit“ zu bezeichnen sein wird (2). Der Leidensdruck für Betroffene ist in der Regel enorm; zu einem massiven Verlust an Lebensqualität gesellen sich nicht selten Abschottung und Verschwiegenheit, da die Thematik immer noch als tabuisiert gilt (3). Dabei sind Behandlungsoptionen und Therapien gut entwickelt, eine erfolgreiche Wiedereingliederung in das Alltagsleben ist oft durch (Dauer-) Medikation unter Antidepressiva möglich (4). Ein gängiges Antidepressivum ist das Tetrazyklikum Mirtazapin, auf welches im Weiteren vertieft eingegangen werden soll.

Die medikamentöse Therapie der Depression unterliegt allerdings einem grundlegenden Dilemma: Der Therapieerfolg wird einerseits durch eine sehr hohe Rate an Non-Compliance – meist aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen - und andererseits durch eine relativ hohe Rate an Non-Respondern – bei denen sinnvollerweise auf einen anderen Wirkstoff umgestellt werden sollte - unter den Patienten maßgeblich gemindert. Gleichzeitig ist die Unterscheidung auf Basis des klinischen Eindrucks, ob ein Patient auf den verordneten Wirkstoff nicht reagiert, oder er schlichtweg das Medikament nicht einnimmt, sehr schwierig. Um die Behandlung optimieren, Kosten minimieren und Nebenwirkungen verringern zu können, bedient man sich des Therapeutischen Drug Monitorings („TDM“). In dieser Studie werden TDM-Daten genutzt, um mögliche Zusammenhänge zwischen der Wirkstoffkonzentration und labormedizinischen, klinischen und demographischen Parametern von langzeittherapierten Patienten unter Behandlung mit Mirtazapin zu untersuchen. Dabei werden nicht nur die verabreichte Medikamentendosis und die daraus resultierenden Serumkonzentrationen der Muttersubstanz in Betracht gezogen, sondern es werden auch die Konzentrationen des Hauptmetaboliten Demethyl-Mirtazapin untersucht, welcher in bisherigen Studien meist unberücksichtigt blieb.

Die vorliegende retrospektive, naturalistische Studie basiert auf den Daten einer Gruppe von 326 Patienten, welche im Zeitraum von 2013 bis 2016 in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie am Klinikum der Universität München (LMU) stationär behandelt wurden.

Als statistische Methode wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt, welche auf Wertepaaren basierte.

Diese Wertepaare entstanden aus der Kombination einer Wirkstoff- oder Metabolitenkonzentration und der dazugehörigen labormedizinischen, demographischen oder klinischen Variable. Da die Variablen zuvor zu Clustern zusammengefasst wurden, handelt es sich dabei um Semipartialkorrelationen. Die Ergebnisse der Analysen wurden anschließend anhand des Signifikanzfaktors p in drei Kategorien unterteilt, um ihre Verlässlichkeit zu überprüfen und die Signifikanz von ermittelten Relationen zu beziffern. Einige Variablen mit besonders hochgradig signifikanten Korrelationen wurden abschließend noch über einen Zeitraum von zehn Wochenintervallen aufgezeichnet, um eine Entwicklung zu dokumentieren.

Bezüglich der Demographie zeigte sich ein hochgradig signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und der Wirkstoff- sowie der Metabolitenkonzentration, da ältere Menschen durchschnittlich höhere Konzentrationen aufwiesen. Auch das Geschlecht der Patienten stand in einem hochgradig signifikanten Zusammenhang zur Metabolitenkonzentration, sodass weibliche Patienten höhere Metabolitenkonzentrationen zeigten, obwohl die durchschnittliche Medikationsdosis niedriger war als bei männlichen Patienten. Zudem zeigte sich eine mittelgradige Signifikanz bezüglich der Relation zwischen Tabakkonsum und der Wirkstoffkonzentration – Raucher wiesen eine deutlich verringerte Wirkstoffkonzentration auf. Bei den klinischen Parametern zeigte sich die Metabolitenkonzentration in einer hochgradig signifikanten Relation zum Gewicht der Patienten und in einer mittelgradig signifikanten Relation zum Patientenpuls, was in höheren Konzentrationen bei schnellerem Puls und niedrigeren Konzentrationen bei steigendem Körpergewicht resultierte. Die Auswertung der labormedizinischen Daten ergab eine hochgradig signifikante Relation der Wirkstoffkonzentration zu der Leukozytenzahl und dem CRP-Wert (bei steigenden Werten beider Parameter stieg auch die Wirkstoffkonzentration), mittelgradig signifikante Zusammenhänge bestanden zum Hämatokrit, dem Quick-Wert und der Lymphozyten- sowie der Monozytenzahl. Dabei standen höhere Werte des Hämatokrits, des Quicks und der Lymphozyten in Verbindung mit niedrigeren Wirkstoffkonzentrationen, während bei steigender Monozytenzahl die Wirkstoffkonzentration im Durchschnitt ebenfalls höher ausfiel. Die Metabolitenkonzentration stand wiederum in einem hochgradig signifikanten Zusammenhang zum Hämatokrit, wobei steigende Hämatokritwerte mit niedrigeren Konzentrationswerten korrelierten. Mittelgradig signifikante Relationen bestanden weiterhin zum Hämoglobinwert und der Lymphozytenzahl – beide Parameter führten bei Zunahme zu durchschnittlich niedrigeren Metabolitenkonzentrationen. Die Beobachtung der Wochenintervalle ergab vor allem für das Gewicht ein eindeutiges Ergebnis, da durchschnittlich eine Gewichtszunahme dokumentiert werden konnte.

Durch das naturalistische Studiendesign können die Resultate ein fundiertes Bild der klinischen Realität zeichnen, allerdings ist die Verallgemeinerung der Ergebnisse nicht unkritisch möglich, da nur korrelative und keine kausalen Aussagen getroffen werden können. Allerdings sind die Ergebnisse der hier vorgestellten Studie potenziell klinisch hochrelevant. Um die dargestellten Zusammenhänge weiter validieren und quantifizieren zu können, müssten weiterführende Monotherapie-Studien mit strengerem Design durchgeführt werden, um das komplexe Zusammenspiel der zahlreichen beeinflussenden Faktoren zu minimieren.

Ziel muss dabei immer sein, eine Pharmakotherapie durch eine schnelle Dosisfindung und verbesserte Compliance optimieren und dabei Nebenwirkungen minimieren zu können. Um den Patienten die Therapie zu erleichtern, bietet sich hierbei – vor allem bei Risikogruppen – die Verwendung des angesprochenen TDM an.

1 Inhaltsverzeichnis

1	Inhaltsverzeichnis	6
1.1	Abbildungsverzeichnis	11
2	Einführung	17
2.1	Die depressive Erkrankung und ihre Behandlung	17
2.1.1	Einteilung der Antidepressiva	19
2.1.2	Trizyklische Antidepressiva	20
2.1.3	Tetrazyklische Antidepressiva	21
2.2	Mirtazapin.....	22
2.2.1	Allgemeines.....	22
2.2.2	Pharmakologie	22
2.2.2.1	Pharmakodynamik.....	23
2.2.2.2	Pharmakokinetik.....	23
2.2.2.3	Wechselwirkungen/Nebenwirkungen.....	24
2.3	TDM	25
2.3.1	Grundlagen	25
2.3.2	Einflüsse auf die Pharmakokinetik.....	27
2.3.3	Rolle der Genetik.....	28
2.3.4	Pharmakokinetische Interaktion.....	29
2.3.5	Praktische Durchführung	30
2.3.6	Indikation.....	32
2.3.7	Referenzbereiche	34

2.3.8	Therapieentscheidung	36
2.3.9	Anwendungsmöglichkeiten	37
3	Probanden und Methoden.....	39
3.1	Studiendesign.....	39
3.1.1	Vorwort mit Fragestellungen.....	39
3.1.2	Standorte.....	41
3.1.3	Patientenkollektiv	41
3.1.3.1	Einschlusskriterien	42
3.1.3.2	Ausschlusskriterien.....	43
3.2	Datenerhebung.....	43
3.2.1	Zusammenstellung der Daten.....	43
3.2.2	Datenumfang.....	45
3.2.2.1	Genauere Erläuterung wichtiger Daten.....	49
3.3	Beschreibung der Messinstrumente	53
3.4	Statistische Methoden	55
3.4.1	Verwendete Hilfsmittel.....	55
3.4.2	Arten der Auswertung.....	56
3.4.3	Statistische Verfahren	58
4	Ergebnisse	60
4.1	Demographische Parameter.....	61
4.1.1	Patientenbeschreibung.....	61
4.1.2	Korrelationen zu Dosis, Wirkstoff- und Metabolitenkonzentration	63
4.1.2.1	Rauchverhalten der Patienten	63
4.1.2.2	Geschlecht der Patienten	65

4.1.2.3	Alter der Patienten bei Aufnahme	67
4.1.2.4	Anzahl der Aufenthalte	70
4.2	Clusteranalysen.....	72
4.2.1	Vitalparameter	72
4.2.2	Laborparameter.....	75
4.2.2.1	Cluster "Zellen des peripheren Blutes".....	75
4.2.2.2	Cluster "Gerinnung".....	78
4.2.2.3	Cluster "Entzündungsmarker".....	79
4.2.2.4	Cluster "Leber"	83
4.2.2.5	Cluster "Stoffwechsel"	86
4.2.2.6	Cluster "Unerwünschte Arzneimittelwirkung/UAW"	89
4.2.2.7	Cluster "Erythrozyten".....	91
4.2.2.8	Cluster "Ausgewählte Blutzellen"	93
4.2.2.9	Beantwortung der Forschungsfrage.....	96
4.3	Wochenverläufe	97
4.3.1	Gewicht	97
4.3.1.1	Gesamtheit der Patienten	98
4.3.1.2	Vorbehandelte Patienten	99
4.3.1.3	Nicht vorbehandelte Patienten.....	100
4.3.2	Gewicht in Untergruppen	101
4.3.2.1a	Gewichtsentwicklung bei Patienten mit geringer Mirtazapindosis	101
4.3.2.1b	Gewichtsentwicklung bei Patienten mit mittlerer Mirtazapindosis	102
4.3.2.1c	Gewichtsentwicklung bei Patienten mit hoher Mirtazapindosis	102

4.3.2.2a	Gewichtsentwicklung bei Patienten mit geringer Wirkstoffkonzentration ..	103
4.3.2.2b	Gewichtsentwicklung bei Patienten mit mittlerer Wirkstoffkonzentration ..	103
4.3.2.2c	Gewichtsentwicklung bei Patienten mit hoher Wirkstoffkonzentration	104
4.3.2.3a	Gewichtsentwicklung bei Patienten mit geringer Metabolitenkonzentration 104	
4.3.2.3b	Gewichtsentwicklung bei Patienten mit mittlerer Metabolitenkonzentration 105	
4.3.2.3c	Gewichtsentwicklung bei Patienten mit hoher Metabolitenkonzentration .	105
4.3.3	Leukozytenanzahl	106
4.3.3.1	Gesamtheit der Patienten	106
4.3.3.2	Vorbehandelte Patienten	107
4.3.3.3	Nicht vorbehandelte Patienten.....	108
4.3.4	C-reaktives Protein	109
4.3.4.1	Gesamtheit der Patienten	110
4.3.4.2	Vorbehandelte Patienten	111
4.3.4.3	Nicht vorbehandelte Patienten.....	112
4.3.5	Hämatokrit.....	113
4.3.5.1	Gesamtheit der Patienten	113
4.3.5.2	Vorbehandelte Patienten	114
4.3.5.3	Nicht vorbehandelte Patienten.....	115
4.3.6	Beantwortung der Forschungsfrage.....	116
4.4	Zusammenfassung der Ergebnisse	117
4.4.1	Demographische Ergebnisse.....	117
4.4.2	Ergebnisse der Clusteranalysen	118

4.4.3	Ergebnisse der Wochenverläufe.....	119
4.4.3.1	Ergebnisse der Wochenverläufe für die Gewichtsuntergruppen	121
4.4.4	Beantwortung aller Forschungsfragen	122
5	Diskussion	125
5.1	Tabakkonsum und Mirtazapin.....	125
5.2	Geschlechtsunterschiede	126
5.3	Alterskorrelationen.....	127
5.4	Zusammenhänge mit den Vitalparametern	128
5.5	Der Zusammenhang zwischen Mirtazapinkonzentration und den labormedizinischen Parametern	129
5.5.1	Cluster „Entzündungsmarker“ und „Zellen des peripheren Blutes“	129
5.5.2	Cluster „Ausgewählte Blutzellen“	130
5.5.3	Cluster „Gerinnung“	131
5.5.4	Cluster „Stoffwechsel“	132
5.5.5	Cluster „Erythrozyten“	133
5.6	Die Wochenverläufe der signifikanten Variablen.....	133
5.6.1	Die Wochenverläufe der Gewichtsuntergruppen.....	135
5.7	Besonderheiten der Studie	136
5.8	Limitationen	136
5.9	Ausblick.....	138
6	Literaturverzeichnis.....	139
7	Danksagung.....	149

1.1 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1.	Die therapeutische Breite.....	26
Abbildung 2.	Der TDM-Arbeitsablauf (55)	31
Abbildung 3.	Grafische Darstellung der Referenzbereiche.....	35
Abbildung 4.	Die Therapieentscheidung (55).....	36
Abbildung 5.	Relation Rauchen und Wirkstoffkonzentration.....	63
Abbildung 6.	Relation Geschlecht und Metabolitenkonzentration.....	65
Abbildung 7.	Relation Geschlecht und Mirtazapindosis	66
Abbildung 8.	Relation Alter bei Aufnahme und Wirkstoffkonzentration.....	68
Abbildung 9.	Relation Alter bei Aufnahme und Metabolitenkonzentration	69
Abbildung 10.	Relation Puls und Metabolitenkonzentration.....	73
Abbildung 11.	Relation Gewicht und Metabolitenkonzentration.....	73
Abbildung 12.	Relation Puls und Mirtazapindosis.....	74
Abbildung 13.	Relation Leukozytenzahl und Wirkstoffkonzentration (Zellen).....	76
Abbildung 14.	Relation Thrombozytenzahl und Metabolitenkonzentration.....	77
Abbildung 15.	Relation Quickwert und Wirkstoffkonzentration.....	78
Abbildung 16.	Relation Leukozytenzahl und Wirkstoffkonzentration (Entzündung).....	80
Abbildung 17.	Relation Hämatokrit und Wirkstoffkonzentration	80
Abbildung 18.	Relation C-reaktives Protein und Wirkstoffkonzentration	81
Abbildung 19.	Relation Hämatokrit und Metabolitenkonzentration.....	82
Abbildung 20.	C-reaktives Protein und Metabolitenkonzentration.....	82
Abbildung 21.	Relation GGT und Wirkstoffkonzentration.....	84
Abbildung 22.	Relation GGT und Mirtazapindosis	85
Abbildung 23.	Relation Kreatinin und Wirkstoffkonzentration	86
Abbildung 24.	Relation Kreatinin und Metabolitenkonzentration.....	87
Abbildung 25.	Relation Kreatinin und Mirtazapindosis.....	88

Abbildung 26.	Relation Kalium und Metabolitenkonzentration	90
Abbildung 27.	Relation Hämoglobin und Wirkstoffkonzentration	91
Abbildung 28.	Relation Hämoglobin und Metabolitenkonzentration	92
Abbildung 29.	Relation Lymphozytenzahl und Wirkstoffkonzentration	94
Abbildung 30.	Relation Monozytenzahl und Wirkstoffkonzentration.....	94
Abbildung 31.	Relation Lymphozytenzahl und Metabolitenkonzentration	95
Abbildung 32.	Wochenentwicklung des Gewichts aller Patienten in absoluten Werten.....	98
Abbildung 33.	Wochenentwicklung des Gewichts aller Patienten in Änderungsraten	98
Abbildung 34.	Wochenentwicklung des Gewichts vorbehandelter Patienten in absoluten Werten	99
Abbildung 35.	Wochenentwicklung des Gewichts vorbehandelter Patienten in Änderungsraten.....	99
Abbildung 36.	Wochenentwicklung des Gewichts nicht vorbehandelter Patienten in absoluten Werten	100
Abbildung 37.	Wochenentwicklung des Gewichts nicht vorbehandelter Patienten in Änderungsraten.....	100
Abbildung 38.	Wochenentwicklung des Gewichts bei Patienten mit geringer Mirtazapindosis	101
Abbildung 39.	Wochenentwicklung des Gewichts bei Patienten mit mittlerer Mirtazapindosis	102
Abbildung 40.	Wochenentwicklung des Gewichts bei Patienten mit hoher Mirtazapindosis	102
Abbildung 41.	Wochenentwicklung des Gewichts bei Patienten mit geringer Wirkstoffkonzentration	103
Abbildung 42.	Wochenentwicklung des Gewichts bei Patienten mit mittlerer Wirkstoffkonzentration.....	103
Abbildung 43.	Wochenentwicklung des Gewichts bei Patienten mit hoher Wirkstoffkonzentration	104
Abbildung 44.	Wochenentwicklung des Gewichts bei Patienten mit geringer Metabolitenkonzentration	104

Abbildung 45.	Wochenentwicklung des Gewichts bei Patienten mit mittlerer Metabolitenkonzentration	105
Abbildung 46.	Wochenentwicklung des Gewichts bei Patienten mit hoher Metabolitenkonzentration	105
Abbildung 47.	Wochenentwicklung der Leukozytenzahl aller Patienten in absoluten Werten	106
Abbildung 48.	Wochenentwicklung der Leukozytenzahl aller Patienten in Änderungsraten.....	107
Abbildung 49.	Wochenentwicklung der Leukozytenzahl vorbehandelter Patienten in absoluten Werten	107
Abbildung 50.	Wochenentwicklung der Leukozytenzahl vorbehandelter Patienten in Änderungsraten.....	108
Abbildung 51.	Wochenentwicklung der Leukozytenzahl nicht vorbehandelter Patienten in absoluten Werten	108
Abbildung 52.	Wochenentwicklung der Leukozytenzahl nicht vorbehandelter Patienten in Änderungsraten.....	109
Abbildung 53.	Wochenentwicklung des CRP-Werts aller Patienten in absoluten Werten	110
Abbildung 54.	Wochenentwicklung des CRP-Werts aller Patienten in Änderungsraten.....	110
Abbildung 55.	Wochenentwicklung des CRP-Werts vorbehandelter Patienten in absoluten Werten	111
Abbildung 56.	Wochenentwicklung des CRP-Werts vorbehandelter Patienten in Änderungsraten.....	111
Abbildung 57.	Wochenentwicklung des CRP-Werts nicht vorbehandelter Patienten in absoluten Werten	112
Abbildung 58.	Wochenentwicklung des CRP-Werts nicht vorbehandelter Patienten in Änderungsraten.....	112
Abbildung 59.	Wochenentwicklung des Hämatokrit-Werts aller Patienten in absoluten Werten	113
Abbildung 60.	Wochenentwicklung des Hämatokrit-Werts aller Patienten in Änderungsraten.....	114

Abbildung 61.	Wochenentwicklung des Hämatokrit-Werts vorbehandelter Patienten in absoluten Werten	114
Abbildung 62.	Wochenentwicklung des Hämatokrit-Werts vorbehandelter Patienten in Änderungsraten.....	115
Abbildung 63.	Wochenentwicklung des Hämatokrit-Werts nicht vorbehandelter Patienten in absoluten Werten	115
Abbildung 64.	Wochenentwicklung des Hämatokrit-Werts nicht vorbehandelter Patienten in Änderungsraten.....	116
Tabelle 1.	Die Indikationsfelder für das Therapeutische Drug Monitoring (55).....	33
Tabelle 2.	Erhobene Daten zum Zeitpunkt der Aufnahme	45
Tabelle 3.	Erhobene allgemeine Daten pro TDM-Zeitpunkt.....	45
Tabelle 4.	Erhobene Vitalwerte pro TDM-Zeitpunkt.....	46
Tabelle 5.	Erhobene Werte des kleinen Blutbilds pro TDM-Zeitpunkt.....	46
Tabelle 6.	Erhobene Werte des Differentialblutbilds pro TDM-Zeitpunkt	46
Tabelle 7.	Erhobene Werte der klinischen Chemie pro TDM-Zeitpunkt	47
Tabelle 9.	Genauere Erläuterung der Daten des Differentialblutbilds (92).....	50
Tabelle 10.	Genauere Erläuterung der Daten der hämostaseologischen Analyse (92).....	50
Tabelle 11a.	Genauere Erläuterung der Daten der klinischen Chemie (Teil 1) (92)	50
Tabelle 11b.	Genauere Erläuterung der Daten der klinischen Chemie (Teil 2) (92)	51
Tabelle 11c.	Genauere Erläuterung der Daten der klinischen Chemie (Teil 3) (92)	52
Tabelle 12.	Quantifizierung der Mirtazapindosen	61
Tabelle 13.	Quantifizierung der Wirkstoffkonzentrationen	61
Tabelle 14.	Quantifizierung der Metabolitenkonzentrationen.....	62
Tabelle 15.	Demographische Durchschnittswerte der Probanden	62
Tabelle 16.	Relation Rauchen und Wirkstoffkonzentration	63
Tabelle 17.	Relation Rauchen und Metabolitenkonzentration.....	63
Tabelle 18.	Relation Rauchen und Medikamentendosis.....	64
Tabelle 19.	Relation Geschlecht und Wirkstoffkonzentration.....	65

Tabelle 20.	Relation Geschlecht und Metabolitenkonzentration	65
Tabelle 21.	Relation Geschlecht und Medikamentendosis	66
Tabelle 22.	Relation Alter und Wirkstoffkonzentration	67
Tabelle 23.	Relation Alter und Metabolitenkonzentration	68
Tabelle 24.	Relation Alter und Medikamentendosis.....	69
Tabelle 25.	Relation Anzahl der Aufenthalte und Wirkstoffkonzentration.....	70
Tabelle 26.	Relation Anzahl der Aufenthalte und Metabolitenkonzentration	71
Tabelle 27.	Relation Anzahl der Aufenthalte und Medikamentendosis	71
Tabelle 28.	Relation Cluster „Vitalparameter“ und Wirkstoffkonzentration	72
Tabelle 29.	Relation Cluster „Vitalparameter“ und Metabolitenkonzentration	72
Tabelle 30.	Relation Cluster „Vitalparameter“ und Medikamentendosis	74
Tabelle 31.	Relation Cluster „Zellen des peripheren Blutes“ und Wirkstoffkonzentration	76
Tabelle 32.	Relation Cluster „Zellen des peripheren Blutes“ und Metabolitenkonzentration	77
Tabelle 33.	Relation Cluster „Zellen des peripheren Blutes“ und Medikamentendosis	77
Tabelle 34.	Relation Cluster „Gerinnung“ und Wirkstoffkonzentration	78
Tabelle 35.	Relation Cluster „Gerinnung“ und Metabolitenkonzentration	79
Tabelle 36.	Relation Cluster „Gerinnung“ und Medikamentendosis	79
Tabelle 37.	Relation Cluster „Entzündung“ und Wirkstoffkonzentration	80
Tabelle 38.	Relation Cluster „Entzündung“ und Metabolitenkonzentration	81
Tabelle 39.	Relation Cluster „Entzündung“ und Medikamentendosis	83
Tabelle 40.	Relation Cluster „Leber“ und Wirkstoffkonzentration	83
Tabelle 41.	Relation Cluster „Leber“ und Metabolitenkonzentration	84
Tabelle 42.	Relation Cluster „Leber“ und Medikamentendosis	85
Tabelle 43.	Relation Cluster „Stoffwechsel“ und Wirkstoffkonzentration	86
Tabelle 44.	Relation Cluster „Stoffwechsel“ und Metabolitenkonzentration	87
Tabelle 45.	Relation Cluster „Stoffwechsel“ und Medikamentendosis	88
Tabelle 46.	Relation Cluster „UAW“ und Wirkstoffkonzentration.....	89
Tabelle 47.	Relation Cluster „UAW“ und Metabolitenkonzentration	89

Tabelle 48.	Relation Cluster „UAW“ und Medikamentendosis	90
Tabelle 49.	Relation Cluster „Erythrozyten“ und Wirkstoffkonzentration	91
Tabelle 50.	Relation Cluster „Erythrozyten“ und Metabolitenkonzentration	92
Tabelle 51.	Relation Cluster „Erythrozyten“ und Medikamentendosis	93
Tabelle 52.	Relation Cluster „Ausgewählte Blutzellen“ und Wirkstoffkonzentration	93
Tabelle 53.	Relation Cluster „Ausgewählte Blutzellen“ und Metabolitenkonzentration.....	95
Tabelle 54.	Relation Cluster „Ausgewählte Blutzellen“ und Medikamentendosis.....	96
Tabelle 55.	Zusammenfassung der demographischen Ergebnisse	117
Tabelle 56.	Zusammenfassung der Ergebnisse der Clusteranalysen	118
Tabelle 57.	Zusammenfassung der Ergebnisse der Wochenverläufe.....	119
Tabelle 58.	Zusammenfassung der durchschnittlichen Änderungsraten.....	120
Tabelle 59.	Zusammenfassung der Gewichtsuntergruppen	121

2 Einführung

2.1 Die depressive Erkrankung und ihre Behandlung

Psychische Erkrankungen sind kein Gebrechen der Moderne, jedoch drängen sie sich immer weiter in den Vordergrund und die Wahrnehmung der Menschen. Im Jahr 2005 waren rund 27% der europäischen Bevölkerung von einer solchen Erkrankung betroffen, im Jahr 2010 litten darunter bereits etwa 38% (5). Die sogenannte *Major Depression* liegt hierbei an dritter Stelle der Häufigkeiten und stellt somit eine erhebliche Gruppe an Betroffenen dar (5). Die Lebenszeitprävalenz für eine solche *Major Depression* beträgt in Deutschland rund 10%, damit befinden wir uns international in etwa im Durchschnitt (6). Des Weiteren sehen sich weltweit jede vierte Frau und jeder sechste Mann irgendwann einer depressiven Herausforderung gestellt (6).

Hauptkriterien nach der internationalen ICD-10-Klassifikation der WHO für eine Depression stellen folgende Symptome dar (7):

1. Gedrückte Stimmung
2. Interessenverlust, Freudlosigkeit
3. Verminderter Antrieb, erhöhte Ermüdbarkeit

Zusatzsymptome werden unter Folgendem geführt (7):

1. Verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit
2. Vermindertem Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen
3. Schuldgefühle und Gefühle von Wertlosigkeit
4. Negative und pessimistische Zukunftsperspektiven
5. Suizidgedanken, erfolgte Selbstverletzung, Suizidhandlungen
6. Schlafstörungen
7. Verminderter Appetit

Als erkrankt gilt derjenige, welcher mindestens zwei Haupt- und zwei Zusatzsymptome über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen zeigt (8).

Die Depression ist eine multifaktorielle Erkrankung, deren Ursachen vielfältig, aber auch oft mit unserer modernen Leistungsgesellschaft verbunden sind. Zu nennen wären unter anderem: Stress, Umwelteinflüsse (z.B. mangelnde Bewegung oder einseitige Ernährung), Störungen im Hormonhaushalt, die aktuelle Jahreszeit (Abnahme der Lichtintensität der Wintermonate), Infektionen, aber auch die Einnahme bestimmter Medikamente (z.B. Antibiotika, Zytostatika, Glucocorticoide und anabole Steroide) (9).

Obwohl das Krankheitsbild der Depression im Bewusstsein vieler Menschen mittlerweile angekommen ist, evidenzbasierte Studien Anhaltspunkte für mögliche Risikofaktoren und betroffene Bevölkerungsgruppen geben können (10), ist der Umgang mit der Erkrankung im Regelfall alles andere als offen (11). Als Risikofaktoren werden in der Literatur im Allgemeinen biologische Faktoren und psychosoziale Einflüsse genannt (12). Unter Ersterem sind primär Multimorbiditäten wie Allgemeinerkrankungen (Demenz, Morbus Parkinson oder Krebserkrankungen) und andere Beeinträchtigungen wie Schlaganfälle, Medikamentenabusus oder Schlaflosigkeit zu verstehen, welche gehäuft bei Patienten im fortschreitenden Alter zu finden sind und eine depressive Phase auslösen können (12). Die psychosoziale Komponente wiederum beschreibt einen destabilisierenden Einfluss, welcher die Entstehung einer Depression begünstigen kann. Darunter finden sich beispielsweise Schicksalsschläge wie der Tod eines Familienmitglieds, ein „Nichtgebrauchtwerden“ im Sinne von Arbeitslosigkeit oder Mobilitätseinschränkungen und der Wegfall von sozialen Kontakten (12).

Dies ist insofern bedenklich, da eine Depression nicht nur durch andere Grunderkrankungen bedingt sein kann, sondern selbst als Ursache weiterer Gebrechen diskutiert wird. Die Depression gilt unter anderem als Risikofaktor für die Entstehung und Progression der koronaren Herzerkrankungen (13). Gründe für die angesprochene Tabuisierung sind neben dem vermeintlichen Schutz vor Darlegung eigener Schwächen auch eine dominierende Skepsis vor den therapeutischen Möglichkeiten (14). Diese bestehen in der Regel neben einer Psychotherapie vor allem auch aus einer medikamentösen Therapie – der Pharmakotherapie mit Antidepressiva (15).

Um eine Pharmakotherapie überwachen zu können – im Sinne der Erfolgsoptimierung und Reduktion von Nebenwirkungen -, bedient man sich des *Therapeutic Drug Monitoring* (kurz: TDM oder auch Therapeutisches Drug Monitoring) (16). Zentrale Indikation für TDM ist das Überprüfen einer optimalen Wirkstoffkonzentration und gleichzeitig das Vermeiden konzentrationsabhängiger toxischer unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Das TDM ermöglicht zudem die Klärung des zentralen Dilemmas einer antidepressiven medikamentösen Therapie: Mangelnde Wirksamkeit aufgrund von Non-Compliance oder fehlendem Ansprechen auf den Arzneistoff (Non-Response) (17).

Oder vereinfacht ausgedrückt: Ist bei Ausbleiben eines Therapieerfolgs eine mangelnde Patientencompliance oder eine mangelhafte Medikamentenwirksamkeit verantwortlich zu machen? Im Folgenden soll genauer auf die Medikamentengruppe der Antidepressiva (insbesondere auf den Wirkstoff Mirtazapin) und das TDM eingegangen werden.

2.1.1 Einteilung der Antidepressiva

Die Medikamentengruppe der Antidepressiva umfasst eine Vielzahl an Substanzen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen. Neben den trizyklischen und tetrazyklischen Antidepressiva – welche in Kapitel 2.1.2 und 2.1.3 vertiefend erläutert werden – sind vor allem die Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer), die selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) und die Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI) zu nennen (18).

Die MAO-Hemmer blockieren die Enzyme der Monoaminoxidase-Klasse, welche ansonsten Monoamine wie Dopamin, Serotonin oder Noradrenalin abbauen und deren Verfügbarkeit als Botenstoffe verringern. Folglich liegen diese Botenstoffe in erhöhter Konzentration vor. Dabei werden MAO-Hemmer in reversibel/irreversibel und selektiv/nichtselektiv unterschieden. Stoffe, welche selektiv die Monoaminoxidase-A (beispielsweise Moclobemid – reversibel) hemmen, wirken gezielt gegen nur eben jenes Isoenzym und erzielen eine antidepressive Wirkung bei meist guter Verträglichkeit. Selektive MAO-B-Hemmer wie z.B. Rasagilin (irreversibel) haben dementsprechend nur einen Einfluss auf die Monoaminoxidase-B und werden bei Parkinson-Therapien eingesetzt. Nichtselektive MAO-Hemmer (beispielsweise Tranylcypromin – irreversibel) hemmen beide Isoenzyme und werden hauptsächlich als potente Medikation gegen Angststörungen und Depressionen eingesetzt. Irreversible Präparate bilden dabei eine dauerhafte Bindung an die jeweiligen Enzyme aus, eine abschwächende Medikamentenwirkung wird somit erst durch eine Reproduktion der Enzyme bewirkt. Somit ist eine erheblich längere Wirkungsdauer – meist verbunden mit stärkeren Nebenwirkungen - zu erwarten. Reversible Substanzen binden nur schwach an die Isoenzyme, sodass nach dem Abbau des Medikamentes die Hemmung bereits wieder aussetzt (19).

Substanzen der Kategorie SNRI wirken im zentralen Nervensystem, indem sie an Transporter des Noradrenalin- und Serotonin-Typs binden und diese dadurch hemmen. Daraus resultiert eine verminderte Wiederaufnahme der beiden Neurotransmitter in das präsynaptische Neuron und eine gesteigerte Konzentration im synaptischen Spalt tritt ein.

So werden die postsynaptischen Rezeptoren vermehrt stimuliert und es ergibt sich eine entsprechende Signalverstärkung. Das Dopaminsystem wird in der Regel nicht direkt beeinflusst. Als Beispielpräparat ist Venlafaxin zu nennen (20).

Die Medikamente der SSRI-Klassifikation inhibieren wiederum speziell die Serotonin-Wiederaufnahme-Transporter und bedingen so eine erhöhte Verfügbarkeit des Botenstoffs. Beispiele sind unter anderem Fluoxetin, Sertralin und Citalopram. Oft sind diese Medikamente auch für weitere Indikationen zugelassen, beispielsweise für die Therapie von Panikattacken und Zwangsstörungen. Die SSRI sind die am häufigsten eingesetzten Antidepressiva und damit in der Regel das erste Mittel der Wahl in der antidepressiven Therapie (21).

2.1.2 Trizyklische Antidepressiva

Trizyklische Antidepressiva sind erprobte Psychopharmaka der „ersten Generation“, welche seit langer Zeit zur Linderung bei Symptomen einer Depression eingesetzt werden (22). Unter diese Gruppe fallen beispielsweise die Substanzen Amitriptylin, Imipramin, Desipramin und Doxepin. Die chemische Struktur besteht aus einem dreigliedrigen Ringsystem, wobei die zwei äußeren Phenylringe an einem zentralen Ring – bestehend aus sieben Kohlenstoff-Atomen – anelliert sind. An den zentralen Ring ist noch eine Kohlenwassertstoffkette mit endständiger Aminogruppe angefügt (23).

Ihre antidepressive Wirkung beruht auf folgenden wesentlichen Faktoren (24):

- a) An den Synapsen des zentralen Nervensystems wird die Wiederaufnahme der Botenstoffe Serotonin, Noradrenalin und Dopamin gehemmt. Bezüglich dieser Reuptake-Hemmung wird primär zwischen zwei Gruppen unterschieden, da sich die eine Gruppe auf Noradrenalin fokussiert, während der Fokus der anderen Gruppe auf Serotonin liegt.
- b) Sowohl zentral als auch peripher werden Rezeptoren für die Transmitter Noradrenalin, Acetylcholin und Serotonin blockiert.

Als pharmakodynamische Folge soll gemäß einer verbreiteten Hypothese der relative Mangel an zur Verfügung stehenden Botenstoffen ausgeglichen werden (25). Zusätzlich wird der 5-HT_{2A}-Rezeptor gehemmt, was eine anxiolytische Wirkung bedingt, und es kommt zu einer Hemmung des H1-Rezeptors, was wiederum zu einer schlafanstoßenden Wirkung führt (26).

Ein gewünschter stimmungsaufhellender und antriebssteigernder Effekt wird in der Regel erst nach etwa zwei bis vier Wochen Medikation erreicht (27).

Aufgrund der z.T. massiven akuten (ab Beginn der Medikation) und chronischen (bei Dauermediation) Nebenwirkungen und insbesondere aufgrund der Toxizität (bis hin zur Letalität) bei Überdosierung (28), sind trizyklische Antidepressiva heute nicht mehr Mittel der ersten Wahl (29).

Akute Nebenwirkungen sind dabei (30): Mundtrockenheit, Tachykardie, Miktionsstörungen und übermäßiges Schwitzen. An chronischen Nebenwirkungen sind zu nennen (30): Sehstörungen, Schlafstörungen, Verstopfung, sexuelle Störungen, Tremor und Sedierung.

2.1.3 Tetrazyklische Antidepressiva

Tetrazyklische Antidepressiva stellen eine Weiterentwicklung der oben genannten trizyklischen Antidepressiva dar, man spricht von der „zweiten Generation“. Sie ähneln diesen sowohl in Bezug auf ihre Struktur, als auch auf ihre Funktion (31). Als klassische Substanzen sind Mianserin, Maprotilin und Mirtazapin – auf welches in der weiteren Abhandlung im Besonderen eingegangen wird – zu nennen.

Strukturell bestehen die Substanzen aus vier Kohlenstoffringen, ihre Funktion beruht im Wesentlichen auf einer ausgeprägten präsynaptischen α_2 -Rezeptoren-Hemmung an noradrenergen und serotonergen Synapsen. Dadurch wird die verfügbare Menge der Transmitter Serotonin und Noradrenalin gesteigert (32). Der Schwerpunkt liegt hierbei aber verstärkt auf dem Noradrenalin-Stoffwechsel (33). Im Gegensatz zu den trizyklischen Präparaten wird der Serotonin- und Noradrenalin-Reuptake teilweise nicht beeinflusst und auch α_1 -Rezeptoren werden vermindert (oder gar nicht) gehemmt. Gemein ist beiden Substanzgruppen jedoch eine Blockade der H1-Rezeptoren, mit einer daraus resultierenden sedierenden Wirkung (26). Eine antidepressive Wirkung tritt schneller ein als bei trizyklischen Präparaten, in der Regel bereits nach etwa einer Woche (34).

Zudem ist mit deutlich abgeschwächten Nebenwirkungen zu rechnen, darunter fallen etwa: Verwirrtheit, Schlaflosigkeit, Antriebslosigkeit, Kopf-/Gelenk-/Muskelschmerzen und Übelkeit/Erbrechen (35).

2.2 Mirtazapin

2.2.1 Allgemeines

Mirtazapin ist eine Substanz aus der Gruppe der tetrazyklischen Antidepressiva, es handelt sich um ein tetrazyklisches Piperazinoazepin (34). Die Substanz wird vorwiegend zur Behandlung des Krankheitsbilds der Depression eingesetzt (36). Nebenwirkungen findet es auch bei Schlaflosigkeit, Angstzuständen, Panikstörungen und zur Appetitanregung (37).

Mirtazapin wurde 1976 patentiert und 1987 erstmals in den Niederlanden synthetisiert. Seit 1996 ist das Medikament in den USA zugelassen (38). In Deutschland wird es ebenfalls seit dem Jahr 1996 unter dem Produktnamen Remergil vertrieben.

Als Darreichungsform wird in der Regel eine Film- oder Schmelztablette gewählt, aber auch eine intravenöse Gabe ist möglich. Als Anfangsdosierung wird im Allgemeinen 15 – 30 mg pro Tag festgelegt, eine Regeldosis sollte zwischen 15 und 45 mg liegen. Bei schweren Episoden ist eine Maximaldosierung mit 90 mg pro Tag möglich (36). Die Halbwertszeit liegt zwischen 20 und 40 Stunden und ist damit überdurchschnittlich lange (39). Die Summenformel lautet $C_{17}H_{19}N_3$, die molare Masse lässt sich auf 265,35 g/mol beziffern (40).

2.2.2 Pharmakologie

Die pharmakologische Wirkung beruht im Wesentlichen auf einer Einflussnahme in den Noradrenalin- und Serotoninstoffwechsel an den Synapsen des ZNS, dadurch wird eine veränderte Signalübertragung im Gehirn bewirkt, welche sich in vermehrter Ausschüttung von Noradrenalin und Dopamin niederschlägt. Der Einfluss auf die Serotoninfreisetzung ist jedoch gering (41).

2.2.2.1 Pharmakodynamik

Der wichtigste Wirkungsmechanismus besteht aus einer Blockade des zentralnervösen präsynaptischen adrenergen $\alpha_{2A/C}$ -Autorezeptoren. Folglich kommt es zu einer Abschwächung der Freisetzungshemmung der Transmitter Noradrenalin und Dopamin, sodass die Konzentration der Botenstoffe im synaptischen Spalt ansteigt (42).

Zudem hemmt die Substanz die Serotoninrezeptoren vom Typ 5-HT_{2C} und 5-HT₃, allerdings bleibt der 5-HT₁ –Rezeptor unblockiert, was eine kompensatorischen Erhöhung der Serotoninwirkung an diesem Rezeptor bewirkt. Zudem besteht eine potente Hemmung des H1-Rezeptors, was die sedierende Wirkung von Mirtazapin bedingt (42).

Einen Einfluss auf die Wiederaufnahme der Botenstoffe (Noradrenalin/Serotonin/Dopamin) in den Synapsen ist nicht belegt, auch ist die Affinität zu cholinergen, muskarinergen und dopaminergen Rezeptoren gering (42).

2.2.2.2 Pharmakokinetik

Mirtazapin wird nach oraler Gabe schnell resorbiert, zum Teil jedoch bereits in der Darmwand und der Leber präsystemisch metabolisiert. Die maximale Plasmakonzentration ist nach spätestens zwei Stunden erreicht, die Bioverfügbarkeit liegt bei rund 50% (43).

Die Metabolisierung erfolgt hauptsächlich über die Cytochrom-P450-Isoenzyme CYP2D6 und CYP3A4 (in geringerem Ausmaß auch CYP1A2) in der Leber, dabei katalysieren diese die Vorgänge der N-Demethylierung, N-Oxidation und 8-Hydroxylierung (43).

Man geht bisher davon aus, dass der dabei entstehende Hauptmetabolit Demethyl-Mirtazapin nur eine geringe pharmakologische Aktivität aufweist. Weitere Nebenmetaboliten (beispielsweise 8-Hydroxy-Mirtazapin) entstehen in so geringen Mengen, dass sie als unbedeutend eingestuft werden (44).

Die Halbwertszeit von Mirtazapin liegt bei Erwachsenen zwischen 20 und 40 Stunden, wobei diese bei Frauen (etwa 37 Stunden) im Vergleich zu Männern (etwa 26 Stunden) im Durchschnitt deutlich verlängert ist (43). Bei einmal täglicher Verabreichung, ist nach vier bis sechs Tagen mit einem Fließgleichgewicht zu rechnen, die Clearance nimmt mit steigendem Alter des Probanden ab. Die körperliche Ausscheidung erfolgt hauptsächlich in Form der Metabolite über einen Zeitraum von vier Tagen, zu 85% über den Stuhl und zu 15% im Urin. Bei renaler oder hepatischer Insuffizienz, ist mit einer verzögerten Elimination zu rechnen (43).

2.2.2.3 Wechselwirkungen/Nebenwirkungen

Nachgewiesene Wechselwirkungen betreffen vor allem eine dämpfende Wirkung im ZNS in Kombination mit Alkohol, sedierenden Medikamenten und vielen Benzodiazepinen (45).

Bei einer gleichzeitigen Medikation mit Carbamazepin oder Oxcarbazepin ist mit einer massiv beschleunigten Verstoffwechslung des Wirkstoffes Mirtazapin zu rechnen, da die beiden Antikonvulsiva starke Induktoren des Zytochrom-P450-Isoenzym CYP3A4 darstellen (46) – Carbamazepin induziert zusätzlich noch das Isoenzym CYP1A2. Dementsprechend muss eine Dosisanpassung überdacht werden (47).

Vorsicht ist bei älteren Patienten geboten, da in Kombination mit Antihypertensiva eine ausgeprägte Hypotonie möglich ist (48). Als Ursache wird hierbei eine Inhibition der α 1-adrenergen-Rezeptoren durch den Wirkstoff Mirtazapin diskutiert, was zu einer Vasodilatation der peripheren Widerstandsgefäße führt und somit eine Hypotonie oder Synkope bedingen kann (49).

Zur Anwendung in der Schwangerschaft liegen keine verlässlichen Daten vor, jedoch wurden in Tierversuchen geringe Mengen von Mirtazapin in der Muttermilch nachgewiesen, weshalb von einer Gabe in der Stillzeit abgeraten wird (50).

Zu den allgemeinen Nebenwirkungen der Gruppe der tetrazyklischen Antidepressiva kommen noch folgende spezifische hinzu: Gewichtszunahme durch Appetitsteigerung, Ödembildung, Restless-Leg-Syndrom und Müdigkeit oder Trägheit (51). Zudem wird vereinzelt von der Ausbildung einer Agranulozytose unter Medikation mit Mirtazapin berichtet (52).

Mirtazapin macht generell nicht abhängig, sollte jedoch schleichend abgesetzt werden, da bei einem abrupten Medikationsende mit Absetzerscheinungen wie Unruhe, Schlafstörungen, Kopfschmerzen und Angstzuständen zu rechnen ist (51).

2.3 TDM

2.3.1 Grundlagen

Das Therapeutische Drug Monitoring (kurz: TDM) bezeichnet die individuelle Überprüfung einer dauerhaften Medikation bei Patienten, indem es durch die Quantifizierung von Medikamentenkonzentrationen, beziehungsweise deren Metabolite, im Blut – oder Blutkompartimenten wie Serum und Plasma, seltener auch im Liquor oder Sputum – eine objektive Kontrolle über deren Dosierung und Wirksamkeit ermöglicht (53).

Speziell in Bezug auf die psychiatrische Medizin stellt das TDM im deutschsprachigen Raum ein gut etabliertes Werkzeug zur Behandlungsoptimierung mit Neuropharmaka dar, da es individuelle Dosierungen mit Rücksicht auf den Metabolismus des Patienten ermöglicht (54).

Patientengruppen, welche aufgrund Ihrer körperlichen Anfälligkeit in besonderem Maße von einer TDM-Überwachung profitieren, sind (55):

- a) Neugeborene und Kinder, aufgrund nicht vollständig ausgebildeter Organ- und Enzymfunktion.
- b) Patienten mit kritischer Erkrankung der inneren Organe (beispielsweise mit reduzierter Nieren- und Leberfunktion) - pauschal alle Patienten über dem 65. Lebensjahr – aufgrund abnehmender Verstoffwechslung und Ausscheidung.
- c) Chronische (Multi-)Pharmakotherapierte wie z.B. Transplantatempfänger, Epileptiker, Mukoviszidosepatienten und antiviral behandelte Patienten (HIV u.a.); hauptsächlich vor dem Hintergrund der Medikamentenwechselwirkung.

Ziel des TDM ist, für jeden Patienten und jedes Medikament eine optimale individuelle Dosis innerhalb der therapeutischen Breite festzulegen, welche eine optimale Wirksamkeit im Organismus erreichen kann (56).

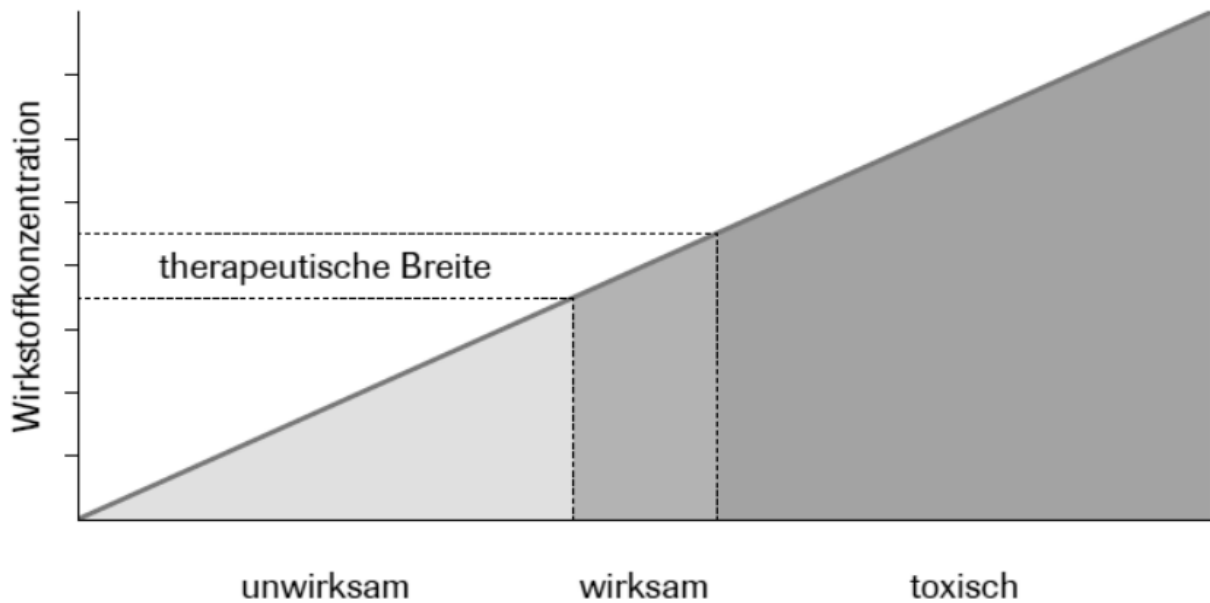


Abbildung 1. Die therapeutische Breite

Wird eine außerhalb der therapeutischen Breite liegende Wirkstoffkonzentration erzielt, führt dies zu unzureichenden oder ganz unwirksamen Substanzkonzentrationen im Blut oder gar zu einer toxischen/potenziell letalen Überdosierung (57).

In der Praxis stellt die verabreichte Medikamentendosis jedoch nicht den einzigen Faktor für eine erreichte Wirkstoffkonzentration dar. Vielmehr nehmen zahlreiche weitere Faktoren Einfluss darauf, beispielsweise eine mangelhafte Patientencompliance und zahlreiche Interferenzen im Bereich der Pharmakokinetik der Probanden (genauere Erläuterung im nachfolgenden Kapitel 2.3.2) (58).

Anhand der Quantifizierung der tatsächlichen Konzentration von Primärschubstanz und Metaboliten (in Relation zur festgelegten Medikamentendosis), bietet das TDM Möglichkeiten zu einer Überprüfung der Patientenmitarbeit (dabei auch Unterscheidung von völliger und partieller Incompliance durch Offenlegung des Verhältnisses von Medikamentensubstanz zu Metabolit). Zudem können mit nachfolgenden Therapieentscheidungen wie Dosisanpassung oder Medikamentenwechsel der Therapieerfolg und die Kosten optimiert werden. Ferner lassen sich unerwünschte Nebenwirkungen minimieren (53).

Speziell in Bezug auf eine Therapie mit Psychopharmaka kann eine Zuhilfenahme des TDM zu einer deutlichen Qualitätssicherung und -verbesserung führen, da die bereits erwähnte Problematik der signifikanten Raten an Non-Adhärenzen und Non-Respondern aufgeschlüsselt werden kann (59).

2.3.2 Einflüsse auf die Pharmakokinetik

Eine bestimmte verabreichte Medikamentendosis kann sehr unterschiedliche Wirkstoff- und Metabolitenkonzentrationen im Körper der Patienten hervorrufen. Abgesehen von Einflüssen der medikamentösen Compliance, können Interferenzen in allen Ablaufschritten der Pharmakokinetik zu erhöhten oder erniedrigten Konzentrationen führen (60). Die Pharmakokinetik wird dabei nach dem LADME-Schema (61) beschrieben und in „Invasion“ (Liberation, Absorption, Distribution) und „Elimination“ (Metabolisierung, Exkretion) unterteilt.

Beginnend mit der Medikamentenaufnahme können Resorptionsbarrieren zu einer verminderten Verfügbarkeit der Substanz führen, beispielsweise durch eine geminderte Schleimhautpermeabilität im Bereich des Magen-Darm-Trakts (62). Im Rahmen der Distribution der Substanz spielen in erster Linie das Geschlecht und das damit verbundene Körpervolumen, bzw. die Relation von Wasser-/Muskel-/Fettanteil und die Größe, eine Rolle. Männer haben im Durchschnitt ein größeres Verteilungsvolumen für hydrophile Substanzen und auch eine erhöhte Gesamtclearance. Frauen hingegen bieten mit einem durchschnittlich höheren Fettanteil ein größeres Volumen für lipophile Substanzen. Je größer das Verteilungsvolumen, desto geringer die zu erwartende Medikamentenkonzentration (63).

Im Bereich der Metabolisierung des Medikaments üben mehrere Faktoren einen Einfluss aus. Zuerst ist das Alter der Patienten zu berücksichtigen. So ist mit steigendem Alter eine abnehmende Enzymaktivität oder auch Enzymkonzentration und somit eine verlangsamte Verstoffwechslung wahrscheinlich. Es bleibt zu erwähnen, dass auch in Bezug auf Aufnahme (verringert), Verteilung (in der Regel liegt ein geringeres Volumen vor) und Elimination (vermindert) das Alter der Patienten einen Einfluss hat (64). Des Weiteren spielen die Konsumgewohnheiten der Probanden eine wichtige Rolle. Zigaretten- und Alkoholabusus kann durch eine Induktion der Cytochrom-P450-Isoenzyme CYP1A2 und CYP2B6 (Tabak) (65) oder eine Hemmung von CYP2E1 (Ethanol) (66) eine erhöhte, bzw. verringerte, Abbauraten von Psychopharmaka bedingen. Ähnlich verhält es sich bei Drogenkonsum oder einer Komedikation mit weiteren (Psycho-)Pharmaka. Viele Substanzen üben eine induzierende oder antagonistische Wirkung an den CYP-Isoenzymen aus und können so die Umwandlung eines Medikaments massiv verlangsamen oder beschleunigen (siehe Kapitel 2.3.4) (60). Schließlich ist noch die Genetik der Probanden von entscheidender Bedeutung für die Metabolisierung von Medikamenten, was im folgenden Unterkapitel (siehe Kapitel 2.3.3) vertiefend erläutert wird (67). Letztlich kann auch der abschließende Schritt der Exkretion beeinflusst sein. Bei einer Nieren- oder Leberinsuffizienz mit einer damit einhergehenden Verlangsamung der Ausscheidungsraten, ist mit erhöhten Muttersubstanz- bzw. Metabolitenkonzentrationen zu rechnen (68).

2.3.3 Rolle der Genetik

Einen großen Einfluss auf die Metabolisierung und damit die Pharmakokinetik von Medikamenten kann die individuelle genetische Komponente der Probanden haben. So können genetisch determinierte Polymorphismen an den CYP-Isoenzymen auftreten, die deren enzymatische Leistungsfähigkeit erheblich beeinflussen (67). Dies trifft insbesondere auf die Cytochrome 2D6 und 2C19 zu, wobei vor allem CYP2D6 beim Abbau von Psychopharmaka eine herausragende Rolle spielt (69). Infolgedessen gibt es in der Bevölkerung Gruppen mit sehr unterschiedlichen Enzymaktivitäten, welche sich wie folgt unterteilen lassen:

Personen mit zwei nicht funktionalen Allelen, welche für die entsprechenden Enzyme kodieren, werden als *poor metabolizer* bezeichnet. Ihre CYP-Isoenzyme können nicht ausgebildet werden, sind somit nicht vorhanden. Der Metabolismus muss daher über alternative Stoffwechselwege stattfinden und ist deshalb erheblich verlangsamt. Selbst scheinbar geringe Medikamentendosen führen zu einer Anhäufung von Substrat und somit zu hohen Wirkstoffkonzentrationen. Es ist mit schweren Nebenwirkungen bis hin zur Intoxikation zu rechnen. Bei *Prodrug*-Präparaten, welche mithilfe des entsprechenden Enzyms aktiviert werden, ist jedoch eine deutlich geringere Wirkstoffkonzentration zu erwarten. Ein *poor metabolizer*-Status kann aber auch durch eine Medikamentenwechselwirkung, beispielsweise bei einer Komedikation mit Melperon, herbeigeführt werden (69).

Die Gruppe der *intermediate metabolizer* besitzt hingegen entweder zwei Allele, die für ein Isoenzym mit reduzierter Enzymaktivität kodieren (homozygot) oder eine funktionale und eine dysfunktionale Genkopie (heterozygot), was eine verringerte Enzymanzahl bedeutet. Der pharmakologische Effekt gleicht dem der Gruppe der *poor metabolizer*, allerdings deutlich weniger ausgeprägt (69).

Patienten mit zwei homozygoten, normalen Genkopien werden als *extensive metabolizer* bezeichnet. Diese Gruppe verfügt über eine physiologische Konzentration an funktionstüchtigen Isoenzymen, was mit einer „normalen“ Metabolisierung einhergeht (69).

Die sogenannten *ultrarapid metabolizer* weisen mindestens drei funktionsfähige Allele für ein Enzym auf, was auf Genamplifikation zurückzuführen ist. Betroffene haben daher eine massiv erhöhte Metabolisierungsrate, sodass nur sehr geringe (und ggf. gar nicht wirksame) Wirkstoffkonzentrationen erreicht werden. Folglich sprechen diese Patienten auch auf hohe Dosen einer Medikation nicht an. Zudem ist in Bezug auf *Prodrugs* mit einer zu der *poor metabolizer*-Gruppe konträren Wirkung zu rechnen – die Aktivierung der Präparate erfolgt extrem schnell, sodass unerwünschte Arzneimittelwirkungen bis hin zur Toxizität erreicht werden können (69).

2.3.4 Pharmakokinetische Interaktion

Hinsichtlich einer Beeinflussung der Pharmakokinetik von Patienten ist die pharmakokinetische Interaktion ebenfalls von großer Relevanz. Diese basiert auf einer interferierenden Komedikation und stellt damit einen Mechanismus dar, welcher zu Arzneimittelwechselwirkung führt. Als weiterer Mechanismus gilt die pharmakodynamische Interaktion, welche eine Wirkung auf dasselbe Zielorgan durch mehrere Substanzen beschreibt (70). Die pharmakokinetische Interaktion ist hingegen darauf begründet, dass ein Medikament die Aufnahme, Verteilung oder Ausscheidung eines anderen manipuliert (siehe LADME-Schema in Kapitel 2.3.2) (71). Als Konsequenz kann die Wirkung einer Medikation schneller oder langsamer eintreten und verstärkt oder abgeschwächt ausgeprägt sein. Außerdem kann die Wirkungsdauer variieren.

Auch dem liegt die bereits erwähnte Induktion oder Hemmung von CYP-Isoenzymen zugrunde. Werden die abbauenden Enzyme induziert, so kann auch bei überdurchschnittlichen Medikationsdosen eine Wirkung ausbleiben, während bei hemmenden Einflüssen bereits geringe Dosen schwere Nebenwirkungen bedingen können. Es bedarf somit einer genauen Überwachung der Komedikation und im Zweifel einer Dosisanpassung (71).

Speziell für eine Medikation mit Mirtazapin sind Einflüsse auf die CYP-Isoenzyme 3A4, 2D6 und 1A2 zu beachten. Neben den bereits erwähnten Faktoren Tabakkonsum (induzierend) und Einnahme von Carbamazepin/Oxcarbazepin (beides induzierend), ist bei Mirtazapin im Speziellen auf Wechselwirkungen mit dem Antibiotikum Rifampicin zu achten, da dies den hepatischen Metabolismus induziert und so eine schnellere Verstoffwechslung von Mirtazapin bewirkt. Außerdem zu vermeiden sind potente CYP3A4-Hemmstoffe wie Azol-Antimykotika oder HIV-Proteasehemmer, da diese zu erheblich erhöhten Wirkstoffkonzentrationen führen können. Letztlich ist auch bei Cimetidin Vorsicht geboten, da das H₂-Antihistaminikum als schwacher Hemmstoff für alle drei oben genannten Isoenzyme fungiert und somit die Wirkstoffkonzentration ebenfalls deutlich erhöhen kann (72).

2.3.5 Praktische Durchführung

Da die obigen Interferenzen hinsichtlich der Pharmakokinetik sehr individuell sind, kann zur Überprüfung der Medikamentenkonzentration und zur Überwachung weiterer Parameter das TDM zu Rate gezogen werden. Dazu werden den Patienten Blutproben entnommen, welche anschließend im Labor ausgewertet werden. Für eine möglichst aussagekräftige Messung sollte dies erst nach etwa vier bis fünf Halbwertszeiten des Medikaments seit Einnahme (bzw. seit einer eventuellen Dosisänderung) stattfinden. Der Wirkstoff und seine Metabolite befinden sich dann in einem pharmakokinetischen Gleichgewicht, dem sogenannten *steady state*. In der Praxis hat es sich dafür bewährt, einen Abnahmezeitpunkt rund eine Woche nach Erreichen einer stabilen täglichen Dosierung zu wählen (55). Zudem sollten die Messungen zu einem Tageszeitpunkt stattfinden, an dem die Substanz sich in minimaler Blutkonzentration, also im „Talspiegel“, befindet. Um einen möglichst realistischen Talspiegelwert zu erhalten, gilt es als Konvention, dass für die Blutentnahme ein zeitlicher Abstand von ca. 12 Stunden zur letzten Medikamentengabe gewahrt wird. Es bietet sich hier eine morgendliche Abnahme auf nüchternen Magen und unmittelbar vor Aufnahme der Morgenmedikation an (55). Gelegentlich, beispielsweise bei Substanzen mit kurzer Halbwertszeit und/oder geringer therapeutischer Breite, kann es aber sinnvoll sein, stattdessen eine Messung des „Maximalspiegels“ durchzuführen, um Therapieentscheidungen zu verbessern (55).

Generell sollte bei einer Anforderung zur labormedizinischen Auswertung die komplette Komedikation aufgelistet sein, um Wechselwirkungen abschätzen zu können. Es ist zudem essenziell, dass neben der Konzentration der Primärschubstanz auch jene der pharmakologisch aktiven Metabolite ermittelt werden (beispielsweise im Falle von Fluoxetin Norfluoxetin). Auch die Bestimmung von nicht aktiven Metaboliten kann hilfreich sein, beispielsweise um auf Compliedefizite oder Stoffwechselanomalien hinzuweisen.

Anhand der sogenannten *metabolic ratio* – dabei handelt es sich um eine zu erwartende Relation aus Metabolit zu Muttersubstanz, die bei einem Großteil aller Patienten eintritt – lässt sich damit abschätzen, ob unerwartete Einflüsse vorliegen. Liegt das gemessene Verhältnis außerhalb des „normalen“ Bereichs, so ist von Faktoren wie einer Arzneimittelinteraktion, Noncompliance oder einer veränderten Stoffwechsellage auszugehen (55). Liegen gemessene Konzentrationen deutlich außerhalb der Referenzbereiche (siehe Kapitel 2.3.6), so liegt der Verdacht eines Genpolymorphismus (siehe 2.3.3) oder einer pharmakokinetischen Interaktion (siehe Kapitel 2.3.4) nahe. Gegebenenfalls sollte dies durch eine Genotypisierung überprüft werden, um Therapieentscheidungen zu ermöglichen. Weitere Indikationen für die Typisierung bestehen bei chronischem Krankheitsverlauf mit lebenslanger Medikation und bei Medikamenten mit enger therapeutischer Breite (55).

Die nachfolgende Abbildung skizziert schematisch den idealen Arbeitsablauf bei Einbeziehung des TDM (55). Ziel ist ein optimiertes Therapiemanagement.

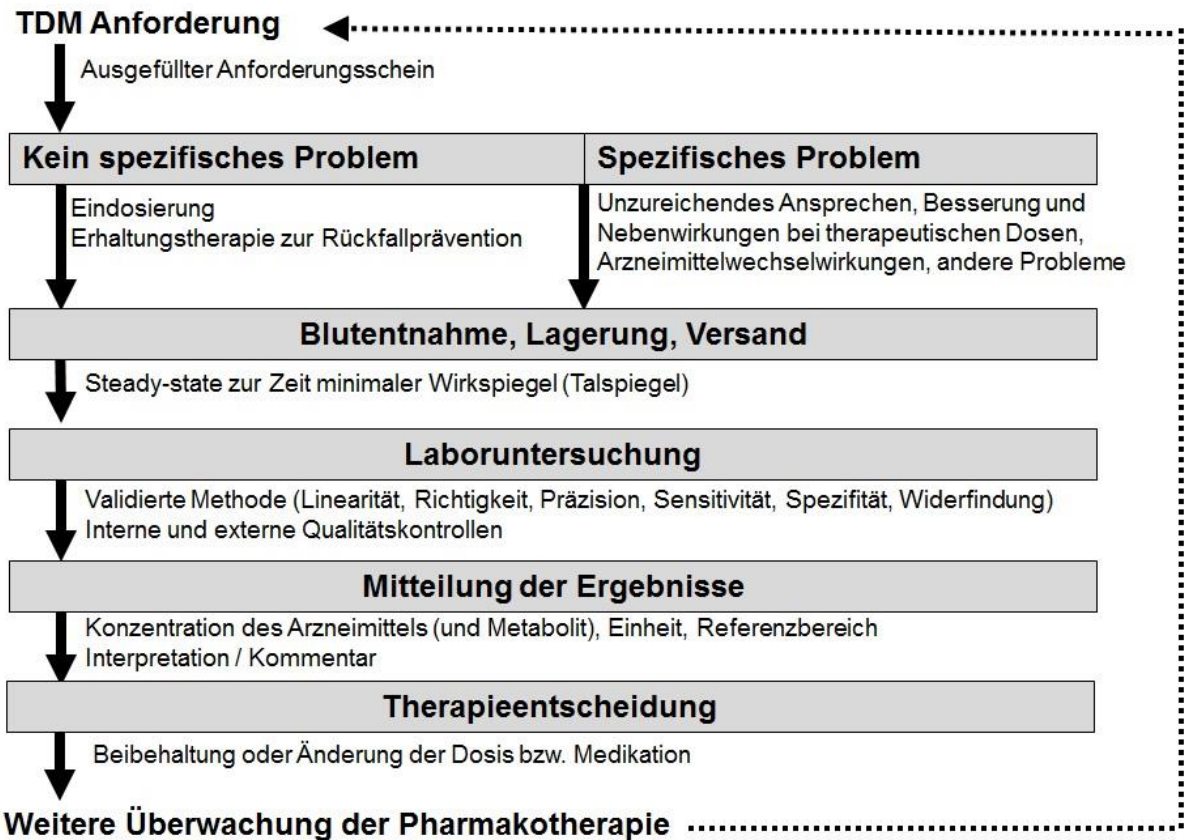


Abbildung 2. Der TDM-Arbeitsablauf (55)

2.3.6 Indikation

Generell gesprochen ist TDM für alle Medikationen mit geringer therapeutischer Breite absolut indiziert. Bereits kleine Schwankungen in der Wirkstoffkonzentration können Unwirksamkeit oder sogar Toxizität bedeuten und müssen daher zwingend überwacht werden (73). Zu dem Thema „Indikationen für das TDM“ hat die TDM-Gruppe der *Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie* (kurz: AGNP) ein Konsensuspapier veröffentlicht, welches klare Leitlinien im Umgang mit spezifischen Wirkstoffgruppen – verwendet im Bereich der psychiatrischen Therapie - festlegt.

Dabei gibt es vier Empfehlungskategorien für Medikamente (55):

- 1.) „TDM dringend empfohlen“
- 2.) „TDM empfohlen“
- 3.) „TDM nützlich“
- 4.) „TDM potentiell nützlich“

Es werden Abstufungen vorgenommen, inwiefern sich das TDM in Bezug auf Dosisfindung und spezielle Indikationen als hilfreich erweisen kann. Unter die erste Kategorie fallen 15 Arzneimittel, darunter trizyklische Antidepressiva, Antipsychotika, Stimmungsstabilisierer und Antikonvulsiva. Unter Kategorie zwei, drei und vier fallen weitere 51, bzw. 39 und 22, Wirkstoffe. Eine klare Kontraindikation für TDM gibt es nicht.

Über die Grenzen der Empfehlungskategorien hinweg ist es immer dann sinnvoll, TDM zu Rate zu ziehen, falls nach einer gewissen Behandlungsdauer in Kombination mit einer in der Regel zuverlässigen Dosierung keine substanzielle Verbesserung der Symptomatik eintritt. Umgekehrt ist das TDM aber auch zu empfehlen, falls bei verträglichen Dosen bereits nach kurzer Zeit übermäßig starke Fehl- oder Nebenwirkungen auftreten (74).

Die nachfolgende Tabelle listet detailliert die verschiedenen Indikationsfelder für das TDM auf (55).

<p>TDM ist obligatorisch bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosisoptimierung nach initialer Verschreibung oder nachdem eine Therapieänderung mit spezifischer Medikation stattgefunden hat (betroffen sind in der Regel Wirkstoffe mit geringer therapeutischer Breite) • Medikationen, bei denen TDM aus Sicherheitsgründen zwingend notwendig ist (z.B. Lithium oder Carbamazepin)
<p>Spezielle Indikationen für TDM:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unsichere Patientencompliance • Rückfallprävention bei unregelmäßiger Medikamenteneinnahme oder im Falle einer „Maintenance Therapy“ • Ausbleibende klinische Besserung bei ausreichender Dosis • Festlegung einer optimalen individuellen Wirkstoffkonzentration bei Erreichung eines erwünschten Therapieergebnisses • Wiederauftreten von Krankheitssymptomen bei eigentlich adäquater Medikamentendosis • Klinischer Besserung in Kombination mit unerwünschten Nebenwirkungen bei empfohlener Medikamentendosis • Kombinationstherapie mit einem weiteren Medikament, das für sein Interaktionspotential bekannt ist oder eine Wechselwirkung garantiert • Einnahme von gefälschten Präparaten durch den Patienten • Vorhandensein einer genetischen Besonderheit in Bezug auf den Metabolismus des Patienten (<i>poor metabolizer</i> oder <i>ultrarapid metabolizer</i>) • Patienten unterschiedlicher Ethnien • Patienten mit außergewöhnlich hohem oder niedrigem Körpergewicht • Schwangere oder stillende Mütter • (Klein-) Kinder oder ältere Menschen (älter als 65 Jahre) • Patienten mit geistiger Behinderung • Patienten der forensischen Psychiatrie • Gerichtsprozesse, bei denen Beteiligte unter Medikation mit Psychopharmaka stehen/standen • Patienten mit pharmakologisch relevanten Komorbiditäten (Leber-/Niereninsuffizienz, Herz-Kreislauf-Erkrankungen) • Patienten mit Infektionen oder solche, die von akuten oder chronischen Entzündungsvorgängen betroffen sind • Betroffene von gastrointestinalen operativen Eingriffen, vor allem Resektionen zur Adipositas therapie (Magenverkleinerungen etc.) • Fälle, bei denen Probleme im Zuge des Wechsels von Originalpräparaten zu Generika (und umgekehrt) auftreten • (Unkontrollierbare) Einnahme von freiverkäuflichen Medikamenten • Pharmakovigilanzprogramme

Tabelle 1. Die Indikationsfelder für das Therapeutische Drug Monitoring (55)

2.3.7 Referenzbereiche

Im Falle einer Zuhilfenahme des TDM zur Therapieoptimierung, erhält man nach sorgfältiger Durchführung aussagekräftige, replizierbare Informationen über Wirkstoff-/Metabolitenkonzentrationen im Blut des Patienten. Zur Einschätzung einer möglichen Verbesserung in Hinsicht auf Dosierung und Medikamentenwahl gibt es Referenzbereiche, an denen man sich im Allgemeinen orientieren kann (75).

Therapeutischer Referenzbereich

Therapeutische Referenzbereiche sind die Grundlage zur Beurteilung der Wirksamkeit eines Stoffes. Hierbei gibt es eine Untergrenze, unter welcher von der erreichten Wirkstoffkonzentration keine therapeutische Wirkung mehr zu erwarten ist und eine Obergrenze, welche vermuten lässt, dass bei Überschreitung keine weitere therapeutische Verbesserung mehr eintritt und/oder die Wirkstoffverträglichkeit deutlich abnimmt (76).

Allerdings gilt es zu beachten, dass es sich bei den therapeutischen Referenzbereichen um orientierende und bevölkerungsbezogene Werte handelt (also, dass diese auf die Mehrzahl der Patienten ausgelegt sind) und eine Gültigkeit für jeden Patienten im Speziellen nicht zu erwarten ist (74). Vielmehr sollte auf deren Grundlage eine „individuelle therapeutische Konzentration“ bestimmt werden, welche das optimale Ansprechen des Patienten auf die Pharmakotherapie wiedergibt.

Dosisbezogener Referenzbereich

Oftmals liegen bei Neueinstellung einer medikamentösen Therapie die ersten TDM-Messwerte nicht innerhalb des therapeutischen Referenzbereichs. Um mögliche individuelle Ursachen zu bestimmen, kann man den dosisbezogenen Referenzbereich zu Rate ziehen (77).

Sofern die Gesamtclearance und die Bioverfügbarkeit einer Substanz bekannt ist, kann man daraus eine mittlere Wirkstoffkonzentration im Blut bestimmen, welche bei einer gewissen Dosis im *steady state* zu erwarten ist. In diesem Referenzbereich sollte eine eindeutige Mehrzahl der Medikamentenkonzentrationen im Blut liegen, welche man unter Standardbedingungen misst (74).

Werden diese dosisbezogenen Referenzbereiche deutlich unter- bzw. überschritten, so müssen individuelle Störfaktoren vorliegen, welche die Therapie beeinflussen, beispielsweise (78):

- a) Mangelhafte oder übertriebene Compliance des Patienten
- b) Pharmakokinetische Interaktion mit der Komedikation und/oder Lebensmitteln
- c) Genetische Anomalien im Wirkstoffmetabolismus (z.B. *poor metabolizer* oder *ultrarapid metabolizer* bei Cytochrom-P450-Polymorphismen)
- d) Aufnahme- bzw. Eliminationsprobleme in Bezug auf die spezielle Substanz (z.B. altersbedingt oder aufgrund von Organschäden)

Die folgende Abbildung stellt die Referenzbereiche zum besseren Verständnis grafisch dar (79). Als Beispiel dient in diesem Fall das atypische Antipsychotikum Aripiprazol.

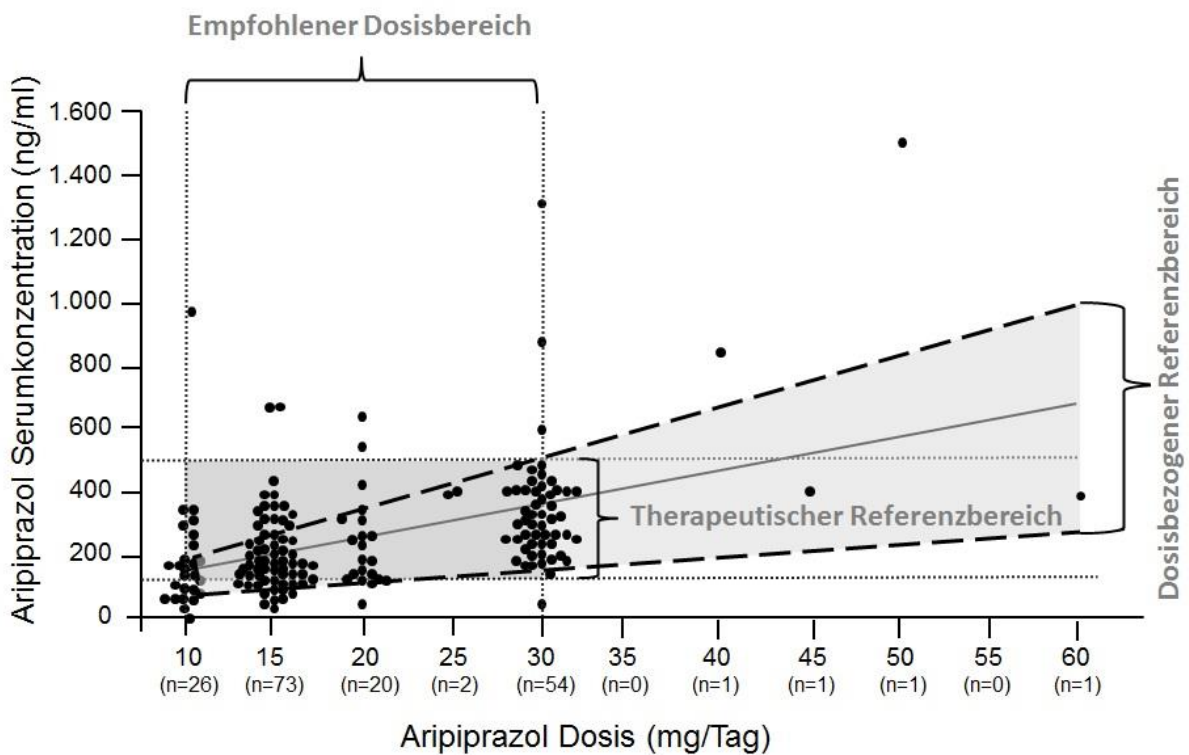


Abbildung 3. Grafische Darstellung der Referenzbereiche

2.3.8 Therapieentscheidung

Nach einer sorgfältigen Interpretation der TDM-Ergebnisse in interdisziplinärer Zusammenarbeit zwischen Klinik und Labor, sollte eine Therapieentscheidung getroffen werden.

Liegt die Plasmakonzentration des verabreichten Medikaments innerhalb des therapeutischen Referenzbereichs, so ist eine Dosisänderung nur bei klinischer Notwendigkeit (ausbleibende Besserung, unerwünschte Nebenwirkungen) indiziert. Liegt sie jedoch außerhalb, ist eine Dosisanpassung geboten (55). Eine empfohlene Medikamentendosis in Kombination mit unerwünschter Arzneimittelwirkung und Besserung der Symptomatik, kann zudem eine Dosisanpassung indizieren, falls das TDM eine erhöhte Wirkstoffkonzentration aufzeigt. Jedoch muss hierbei in der Regel kein Verlust der klinischen Wirksamkeit befürchtet werden (55).

Bei ausreichend hoher Substanzkonzentration über einen Zeitraum von mehr als zwei Wochen bei gleichzeitig ausbleibender Verbesserung der Symptomatik um mindestens 20%, ist zu einem Präparatewechsel zu raten (55).

Die folgende Abbildung fasst den Prozess der Therapieentscheidung zusammen (55).

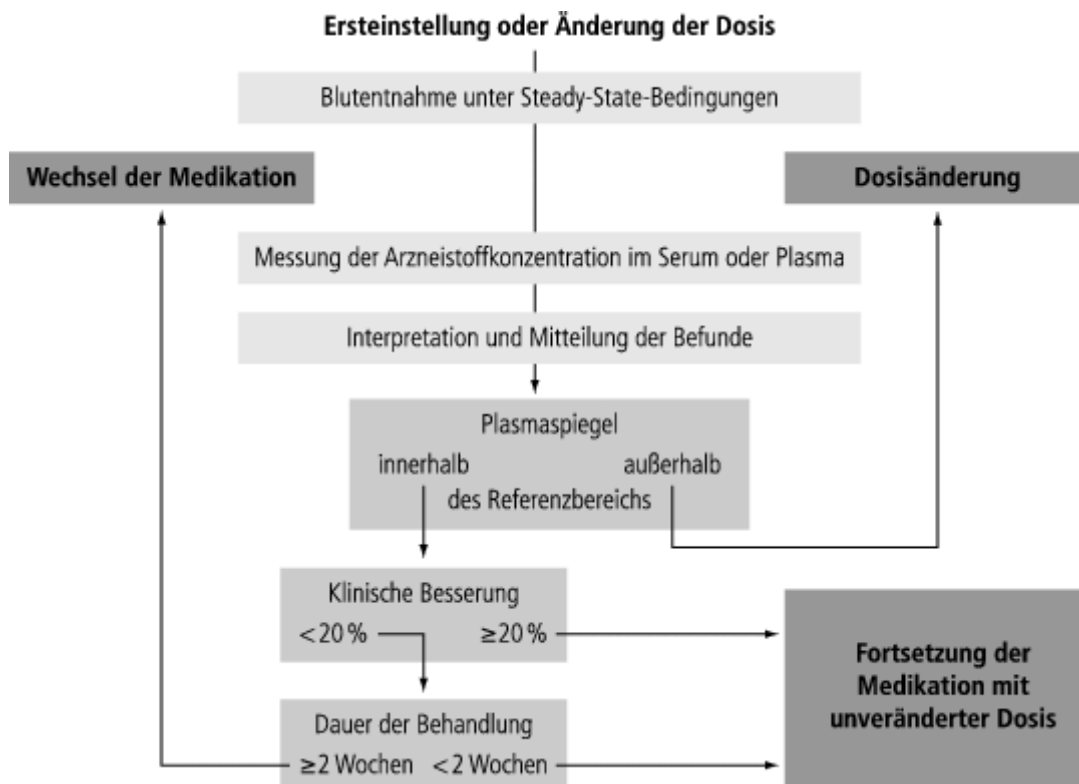


Abbildung 4. Die Therapieentscheidung (55)

2.3.9 Anwendungsmöglichkeiten

Neben den zuvor erwähnten Indikationen für das TDM (speziell in Bezug auf Psychopharmaka), gibt es ein weites Feld für Anwendungsmöglichkeiten in der Medizin und für andere Wirkstoffgruppen.

Ziel ist dabei immer, eine möglichst optimale Dosierung mit maximalem therapeutischen Effekt und minimalen Nebenwirkungen zu gewährleisten, auch unter Berücksichtigung der allgemeinen Situation des Patienten (80).

Prominente Beispiele hierfür sind:

- 1.) Antiarrhythmika - Hier ist eine Überwachung absolut notwendig, vor allem unter dem sehr häufig auftretenden Aspekt der Kombinationstherapie mit verschiedenen Präparaten. Diese können schwerwiegende Nebenwirkungen auslösen, beispielsweise: Hyperkalziämie, Hypokaliämie, Senkung der Herzfrequenz, Verlangsamung des kardialen Reizleitungssystems (81).
- 2.) Antiepileptika – Problematisch ist hierbei ebenfalls eine oft auftretende multimedikamentöse Therapie. Zudem ist klinisch kaum eine Aussage über einen Behandlungserfolg zu treffen, da epileptische Anfälle generell sehr unregelmäßig auftreten und etwaige Nebenwirkungen der Medikation oftmals mild ausfallen und unentdeckt bleiben. Um eine suffiziente Wirkstoffkonzentration im Körper zu gewährleisten, bietet sich eine Überwachung via TDM an (82).
- 3.) Antiasthmatika – Asthma ist mit weltweit etwa 235 Millionen Betroffenen eine der am meisten verbreiteten chronischen Erkrankungen, vor allem unter Heranwachsenden (83). Bei schweren Fällen ist eine Dauermedikation indiziert, welche jedoch oft eine geringe therapeutische Breite aufweist (84). Studien belegen, dass nur bei rund einem Drittel der Untersuchten (etwa 36%) eine therapeutisch sinnvolle Wirkstoffkonzentration im Blut nachzuweisen war (85). TDM bietet auch hier das Potential, um die Qualität der Therapie deutlich zu verbessern.
- 4.) Antibiotika – Die meisten geläufigen Antibiotika zeichnen sich durch eine große therapeutische Breite aus. Allerdings gibt es auch Vertreter dieser Wirkstoffgruppe (z.B. Vancomycin (86)), auf die das Gegenteil zutrifft und welche bei Fehldosierung bleibende Schäden – beispielsweise an Niere oder Innenohr – anrichten können (87). Zudem sind empfangende Patienten häufig schwergeschädigt (Verbrennungsoffer etc.) und damit besonders anfällig (88).

5.) Immunsuppressiva – Eine möglichst optimale medikamentöse Therapie ist nach Transplantationen obligat. Problematisch erweist sich hierbei, dass zu niedrige Dosierungen zu vermehrten Abstoßungsreaktionen führen können, erhöhte Dosierungen aber oft das Risiko einer Infektion begünstigen.

Zudem muss die Dosierung laufend angepasst werden, da mit der Zeit die Gefahr einer Abstoßung sinkt, das Risiko einer Intoxikation mit den immunsuppressiven Wirkstoffen allerdings zunimmt (89).

3 Probanden und Methoden

3.1 Studiendesign

3.1.1 Vorwort mit Fragestellungen

Das Antidepressivum Mirtazapin ist mittlerweile seit rund 20 Jahren ein ebenso etabliertes wie bewährtes Medikament, welches ein breites Spektrum der Einsetzbarkeit bietet. Durch den alltäglichen Klinikbetrieb in den Instituten der Ludwig-Maximilians-Universität München liegen viele Daten vor, die im Rahmen dieser wissenschaftlichen Erhebung ausgewertet werden sollen.

Das Ziel dieser Studie ist, Kenntnisse über die Relation von demographischen, klinischen und laborchemischen Faktoren von Patienten zu ihrer antidepressiven Medikation mit Mirtazapin zu gewinnen. Dabei werden diese Parameter nicht nur mit der verabreichten Dosis in Verbindung gesetzt, sondern es sollen vor allem auch die Beziehungen zu den Serumkonzentrationen von Mirtazapin und Demethyl-Mirtazapin, welche durch TDM ermittelt wurden, aufgedeckt werden.

Bei einer stabilen Dosierung mit Mirtazapin und einer klinischen Kontrolle und Dokumentation der Daten der Probanden, können zusammen mit TDM-Bestimmungen von Muttersubstanz und Hauptmetabolit Rückschlüsse auf die Veränderung einzelner Faktoren gezogen werden.

Als demographische Variablen wurden dabei Alter, Geschlecht, Raucherstatus, Familienanamnese und Anzahl der Aufenthalte gewählt. Zu den klinischen Vitalparametern zählen Gewicht, Puls und diastolischer/systolischer Blutdruck. Bei den laborchemischen Parametern stehen vor allem jene der Leber, Niere, Zellen des peripheren Blutes, Metabolismus, Gerinnung und Entzündungswerte im Fokus, da diese die Pharmakologie von Mirtazapin beeinflussen oder im Rahmen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen verändert sein können.

Abschließend wurden die vier auffälligsten Variablen (Gewicht, Leukozytenzahl, CRP-Wert und Hämatokrit-Wert) noch über einen Zeitraum von zehn Wochenintervallen dargestellt, um eine gegebenenfalls vorhandene Entwicklung dieser Parameter aufzudecken.

Die aktuelle Forschungslage kann bisher noch keine fundierten Aussagen über den Einfluss von Mirtazapin bzw. insbesondere Demethyl-Mirtazapin auf viele dieser Faktoren machen, so dass direkte Folgen einer Medikation schwierig abzuschätzen sind.

Forschungsfrage 1:

Explorative Untersuchung, ob Tabakkonsum einen signifikanten Einfluss auf die Mirtazapin- und Demethyl-Mirtazapinkonzentration hat und somit eine positive Raucheranamnese bei der Dosierung zu berücksichtigen ist.

Forschungsfrage 2:

Explorative Untersuchung, ob das Geschlecht einen signifikanten Einfluss auf die Mirtazapin- und Demethyl-Mirtazapinkonzentration hat und somit bei der Dosierung zu berücksichtigen ist.

Forschungsfrage 3:

Explorative Untersuchung, ob das Alter der Probanden (bei stationärer Aufnahme) einen signifikanten Einfluss auf die Mirtazapin- und Demethyl-Mirtazapinkonzentration hat und somit bei der Dosierung zu berücksichtigen ist.

Forschungsfrage 4:

Explorative Untersuchung, ob ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl der stationären Aufenthalte und der Medikamentendosis, der Mirtazapin- sowie der Demethyl-Mirtazapinkonzentration besteht.

Forschungsfrage 5:

Explorative Untersuchung, ob ein signifikanter Zusammenhang zwischen den gemessenen Vitalparametern (Gewicht, Puls, systolischer/diastolischer Blutdruck) und der Medikamentendosis, der Mirtazapin- sowie der Demethyl-Mirtazapinkonzentration besteht.

Forschungsfrage 6:

Explorative Untersuchung, ob ein signifikanter Zusammenhang zwischen den gemessenen Laborparametern (innerhalb ihrer Cluster) und der Medikamentendosis, der Mirtazapin- sowie der Demethyl-Mirtazapinkonzentration besteht.

Forschungsfrage 7:

Explorative Untersuchung, ob jene Variablen, bei denen sich ein hochgradig signifikanter Zusammenhang errechnen ließ, einer Veränderung über einen Zeitraum von zehn Wochen der Therapie unterlagen.

3.1.2 Standorte

Die Studie wurde interdisziplinär zwischen der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Klinikums der Universität München (LMU; Nussbaumstraße 7; 80336 München) und dem Institut für Laboratoriumsmedizin des Klinikums der Universität München (LMU – Standort Klinikum Großhadern; Marchioninstr. 15; 81377 München) durchgeführt.

Die psychiatrische Klinik Nussbaumstraße ist in der Innenstadt Münchens angesiedelt, wurde 1904 eröffnet und 1998 erstmals renoviert. Sie bietet ambulante, teilstationäre und vollstationäre Behandlungsmöglichkeiten und verfügt über rund 200 Betten.

Das Klinikum Großhadern ist im Süden Münchens zu finden und wurde im Jahr 1999 eröffnet. Es bietet mehr als 2000 Betten und beherbergt neben dem Institut für Laboratoriumsmedizin nahezu jede weitere Fachrichtung der Medizin. Neben der Versorgung der Patienten liegen die Schwerpunkte auf Forschung und Lehre. Das Klinikum zählt national und international zu den führenden Medizinstandorten.

3.1.3 Patientenkollektiv

Die Studie wurde komplett anonymisiert und randomisiert durchgeführt, zudem wurde das Studiendesign von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der LMU München geprüft und genehmigt. Da es sich um eine retrospektive Verarbeitung von Daten handelt und die Aufenthalte der Probanden bis zu fünf Jahre zurückliegen, war eine Kontaktaufnahme, bzw. eine Einverständniserklärung durch die Probanden, nicht mehr möglich.

Erfasst wurden Aufenthalte in der psychiatrischen Klinik über einen Zeitraum von Anfang 2013 bis Anfang 2016. Die Studie umfasst insgesamt 462 Fallnummern, also 462 stationäre Aufenthalte von Patienten.

Diese Aufenthalte entfallen auf 326 verschiedene Patienten, welche alle die Diagnose einer depressiven Störung nach ICD-10 der *Classification of Mental and Behavioral Disorders* (F31.3-5, F32, F33, F34, F38) aufwiesen (90).

Patienten, welche mehrmals in stationärer Behandlung waren, wurden als unterschiedliche Fälle betrachtet, sofern zwischen Entlassung und Neuaufnahme mindestens sechs Monate lagen. Weitere Informationen zu Alter, Geschlecht usw. sind dem demographischen Ergebnisteil zu entnehmen.

3.1.3.1 Einschlusskriterien

Als Einschlusskriterien wurden festgelegt:

- Stationärer Aufenthalt (Aufnahme erfolgte unabhängig von der Studie)
- Medikation mit Mirtazapin (zum Zeitpunkt der Aufnahme oder während des Aufenthalts)
- Eine Hauptdiagnose der depressiven Störung nach ICD-10
- Jegliche Art der zusätzlichen Haupt- und Nebendiagnosen
- Jegliche Art der Komedikation
- Vollendetes 18. Lebensjahr
- Normale Leber- und Nierenfunktion
- Mindestens eine Blutabnahme zum Zweck des TDM während des Aufenthalts, besser multiple Abnahmen
- Vorliegende obligatorische Daten (Kerndatenset):
 - Demographische Daten (Alter, Geschlecht etc.)
 - Psychiatrische Diagnosen nach ICD-10
 - Komorbiditäten
 - Stabile, replizierbare Medikationsdosis
 - Dauer des Aufenthalts
 - Laborparameter im Rahmen des TDM

Zusätzlich wurden weitere Daten definiert, die zur statistischen Verarbeitung benötigt wurden, im Falle eines vereinzelt Fehlers aber nicht zum Ausschluss führten, sondern als *missing data* behandelt wurden. Dazu zählen die Anzahl der Aufenthalte, Angaben über Alkohol-/Drogen-/Tabakkonsum, die Komedikation sowie die klinischen Daten (Puls, Gewicht, Blutdruck).

3.1.3.2 Ausschlusskriterien

Als Ausschlusskriterien wurden festgelegt:

- Ambulante Aufenthalte (aufgrund unzureichender Dokumentation und Überwachung)
- Minderjährige Patienten
- Patienten mit verminderter Compliance (z.B. Verweigerung der Medikation und/oder der Dokumentation klinischer Parameter)
- Patienten mit schweren Leber- oder Nierenerkrankungen
- Mangelhafte Datenlage in Bezug auf die Dokumentation von:
 - Demographische, klinische oder laborchemische Parameter
 - Aufnahme- und Entlassungsangaben

3.2 Datenerhebung

3.2.1 Zusammenstellung der Daten

Die Studie basiert auf einem Datenpool, welcher aus verschiedenen Quellen zusammengetragen wurde:

- 1.) Die elektronisch gespeicherten Blutbilder zu den jeweiligen Fallnummern (Klinikaufhalten) aus den Computern des Klinikums Großhadern.
- 2.) Ebenfalls elektronisch gespeicherte allgemeine Daten zu den Aufenthalten der Probanden aus dem Computer-Archiv der psychiatrischen Klinik.
- 3.) Der Großteil an Informationen wurde den analogen Papierakten entnommen, welche im Archiv der psychiatrischen Klinik gelagert und bei zukünftigen Aufenthalten der Probanden fortgeführt werden. Hierbei handelte es sich vor allem um die Aufnahme- und Entlassungsscheine, Arztbriefe sowie Kurvenblätter, welche eine tagesaktuelle Dokumentation über Medikation, Befinden und Vitalwerte der Patienten darstellen.

Ausgangspunkt für die Recherche stellte eine Liste mit Fallnummern dar, welche Aufenthalte von Probanden unter der Medikation mit Mirtazapin im Zeitraum von 2013 bis 2016 wiedergab. Diesen Fallnummern waren Messzeitpunkte zugeordnet, zu welchen den Probanden Blut für ein TDM-Screening abgenommen wurde. Die Messzeitpunkte waren vorgegeben und nicht von uns beeinflussbar, da bereits in der Vergangenheit erhoben.

Somit waren die Messzeitpunkte auch recht unregelmäßig verteilt: selten gab es nur einen Messpunkt pro Aufenthalt, oft gab es mindestens zwei (nach Aufnahme und vor der Entlassung), bei langen und/oder schwerwiegenden Therapien lagen auch Zwischenmesszeitpunkte über die Dauer des Aufenthalts vor. Als Maximum wurden zehn verwertete Messzeitpunkte pro Aufenthalt festgelegt.

Anhand der Information über Fallnummer, Datum der Aufnahme/Entlassung und der Messzeitpunkte, wurden zu diesen Daten korrespondierende Werte aus den Patientenakten recherchiert.

Als problematisch stellte sich das Datum der Erstmedikation mit Mirtazapin heraus. Viele Probanden waren bei Aufnahme bereits unter entsprechender Medikation, allerdings war in den seltensten Fällen ein ungefährender Beginn der Medikation notiert. Somit wurde bei allen vorbehandelten Patienten das Datum der Erstmedikation auf den Tag der Aufnahme festgelegt. Bei Probanden mit Eindosierung von Mirtazapin während des Aufenthalts, war ein genaues Datum aus den Kurvenblättern zu entnehmen.

3.2.2 Datenumfang

Im Anschluss werden die gesammelten Variablen aufgeschlüsselt und anhand von Einheit und Normwert in der Bevölkerung (91) genauer erläutert.

Die erhobenen Daten zum Zeitpunkt der Aufnahme umfassen die folgenden:

Information	Einheit
Hauptdiagnose des Krankheitsbilds	ICD-10 Klassifikation
Aufnahmedatum	Datum
Entlassungsdatum	Datum
Vorbehandlung mit Mirtazapin	Ja/nein
Datum der Erstmedikation	Datum
Anzahl der Aufenthalte (insgesamt in psychiatrischen Einrichtungen)	Zahlenwert
Anzahl der Medikamente bei Aufnahme	Zahlenwert
Alkoholabusus	Ja/nein
Drogenkonsum	Ja/nein
Art der Betäubungsmittel	Aufzählung der Substanzen
Tabakkonsum	Ja/nein
Rauchverhalten	Zahlenwert (der konsumierten Zigaretten pro Tag)
Familienanamnese (Häufung psychischer Erkrankungen in der Familie)	Ja/nein
Größe	cm
Gewicht	kg
Alter	Jahre
Geschlecht	w/m

Tabelle 2. Erhobene Daten zum Zeitpunkt der Aufnahme

Die erhobenen Daten zu jedem TDM-Messzeitpunkt im Laufe des Aufenthalts umfassen die folgenden:

Allgemeines

Information	Einheit
TDM-Messzeitpunkt	Datum
Tage seit Erstmedikation	Tage
Komplette Komedikation	(Dem Medikament entsprechend) mg

Tabelle 3. Erhobene allgemeine Daten pro TDM-Zeitpunkt

Vitalwerte

Information	Einheit	Normwert (weiblich)	Normwert (männlich)
Pulsfrequenz	Schläge/Minute	60 - 80	60 - 80
Systolischer Blutdruck	mmHg	120 - 130	120 - 130
Diastolischer Blutdruck	mmHg	85 - 90	85 - 90
Gewicht	kg	-	-

Tabelle 4. Erhobene Vitalwerte pro TDM-Zeitpunkt

Kleines Blutbild

Information	Einheit	Normwert (weiblich)	Normwert (männlich)
Leukozyten	Tausend/ μ l	4,4 - 11,3	4,4 - 11,3
Erythrozyten	Millionen/ μ l	4,1 - 5,4	4,5 - 6,0
Hämoglobin	g/dl	11,5 - 16,4	13,5 - 18,0
Hämatokrit	%	35 - 45	36 - 48
MCV	fl	76 - 88	76 - 88
MCH	pg	28 - 32	28 - 32
MCHC	g/dl	33 - 36	33 - 36
Thrombozyten	Tausend/ μ l	150 - 300	150 - 300
C-reaktives Protein	mg/dl	< 1,0	< 0,5

Tabelle 5. Erhobene Werte des kleinen Blutbilds pro TDM-Zeitpunkt

Differentialblutbild

Information	Einheit	Normwert (weiblich)	Normwert (männlich)
Lymphozyten	%	20 - 40	20 - 40
Monozyten	%	3 - 7	3 - 7
Eosinophile Granulozyten	%	1 - 3	1 - 3
Basophile Granulozyten	%	0 - 1	0 - 1
Neutrophile Granulozyten	%	54 - 62	54 - 62

Tabelle 6. Erhobene Werte des Differentialblutbilds pro TDM-Zeitpunkt

Klinische Chemie

Information	Einheit	Normwert (weiblich)	Normwert (männlich)
Mirtazapin- Tagesdosis	mg	15 - 45	15 - 45
Wirkstoffkonzentration im Blut	ng/ml	-	-
Metabolitenkonzentration im Blut	ng/ml	-	-
Quick	%	100	100
ALT_GPT	U/l	< 35	< 50
AST_GOT	U/l	< 35	< 50
Alkalische Phosphatase	U/l	60 - 170	70 - 175
Bilirubin direkt	mg/dl	< 0,3	< 0,3
Bilirubin gesamt	mg/dl	< 1,1	< 1,1
Glucose	mg/dl	70 - 100	70 - 100
Calcium	mmol/l	2,20 - 2,65	2,20 - 2,65
Chlorid	mmol/l	95 - 110	95 - 110
Cholesterin gesamt	mg/dl	140 - 200	140 - 200
Cholinesterase	U/l	3500 - 8500	3500 - 8500
Eisen	µg/dl	23 - 163	35 - 168
Eiweiß	g/dl	6,6 - 8,3	6,6 - 8,3
Ferritin	µg/l	23 - 110	35 - 217
GLDH	U/l	< 5	< 7
GGT	U/l	4 - 18	10 - 71
HDL-Cholesterin	mg/dl	> 42	> 35
Harnstoff	mg/dl	10 - 55	10 - 55
Harnsäure	mg/dl	2,5 - 5,7	3,5 - 7,0
Kalium	mmol/l	3,6 - 5,2	3,6 - 5,2
Kreatinin	mg/dl	0,8 - 1,2	0,9 - 1,4
LDH	U/l	266 - 500	266 - 500
LDL-Cholesterin	mg/dl	< 130	< 130
Lipase	U/l	< 60	< 60
Natrium	mmol/l	135 - 148	135 - 148
Freies Trijodthyronin (fT3)	pg/ml	1,64 - 3,45	1,64 - 3,45
Freies Thyroxin (fT4)	ng/dl	0,71 - 1,85	0,71 - 1,85
HbA1c	%	4,2 - 6,2	4,2 - 6,2
TSH	mU/l	0,3 - 4,0	0,3 - 4,0
Thyreoglobulin	µg/l	< 50	< 50

Tabelle 7. Erhobene Werte der klinischen Chemie pro TDM-Zeitpunkt

Ein spezieller Fall liegt bei der angegebenen Tagesdosis Mirtazapin vor. Da im Klinikalltag die Dosierungen durchaus wechselhaft sind (bis eine stabile, wirksame Medikation gefunden wird) und die Tagesdosis am Tag der Abnahme sich nicht in der Blutprobe widerspiegelt, wurde ein Kompromiss gewählt:

Es wurde die Tagesdosis fünf Tage vor dem Messzeitpunkt kontrolliert (*Dosis t-5*) und mit der Dosis des Messtages verglichen (*Dosis t*). Waren die Dosen identisch, wurde die *Dosis t* verwendet. Waren sie unterschiedlich, wurde ein Mittelwert daraus gebildet ($(Dosis t + Dosis t-5) / 2$) und dieser Mittelwert als Tagesdosis verwendet.

Es bleibt zu erwähnen, dass einige der erhobenen Werte in einer nicht aussagekräftigen Quantität oder Qualität vorhanden waren, sodass daraus keine statistische Verwertung erfolgen konnte.

3.2.2.1 Genauere Erläuterung wichtiger Daten

Im Folgenden soll im Detail auf die laborchemischen Variablen eingegangen werden, welche tatsächlich statistisch verarbeitet wurden. Dabei wird eine kurze Erläuterung gegeben und ein Ausblick auf den Fall einer Unter-/Überschreitung des Normwerts skizziert (92).

Analyt	Physiologische Bedeutung	Beispielhafte pathophysiologische Bedeutung
„Kleines Blutbild“ aus EDTA-Blut		
Hämatokrit (Hk)	Anteil der zellulären Bestandteile des Blutes; quantitativ überwiegen die Erythrozyten	- <i>Erhöhter Hk</i> : z. B. bei Dehydratation oder deutlicher Zellzahlerhöhung (z. B. Polycythaemia vera) - <i>verminderter Hk</i> : z. B. bei Anämie
Leukozyten	Gesamtheit der Immunzellen des peripheren Blutes: Granulozyten, Lymphozyten, Monozyten	- <i>Leukozytose</i> : z. B. bei Infektionen, chronischen Entzündungen, Stress, myeloproliferativen Erkrankungen, Leukämien, Lymphomen - <i>Leukopenie</i> : z. B. bei medikamentös induzierter Agranulozytose, Autoimmunerkrankungen, einigen viralen oder bakteriellen Infektionen
Thrombozyten	Die Zellen des Gerinnungssystems	- <i>Thrombozytose</i> : z. B. bei schweren Entzündungen, myeloproliferativen Erkrankungen - <i>Thrombozytopenie</i> : z. B. bei medikamentös oder anderweitig induzierter Knochenmarkschädigung, Knochenmarkinfiltrationen - Kombinierte Bildungs- und Abbaustörung bei chronischem Alkoholabusus
Erythrozyten	Die für den Sauerstofftransport zuständigen roten Blutzellen	Anämie kann unterschiedlichste Ursachen haben: akute Blutung, chron. Infektionen, Entzündungen, Tumoren, Knochenmarkstörungen, Niereninsuffizienz (Erythropoetinmangel), genetisch bedingt, Hämolyse, Vitamin-B ₁₂ -Mangel (perniziöse Anämie), Folsäuremangel (chronischer Alkoholabusus!), alkoholtoxischer Leberschaden, etc.
Hämoglobin	Das eisenhaltige Transportprotein für Sauerstoff	Siehe MCH
MCH (mittleres korpuskuläres Hämoglobin; HbE)	Mittlerer Hämoglobingehalt pro Erythrozyt	Von Bedeutung für die Einteilung der Anämien (gleich weitgehend der Einteilung nach MCV): - MCH hoch = hyperchrome Anämie (z. B. chron. Alkoholabusus) - MCH normal = normochrome Anämie (z. B. akute Blutung) - MCH niedrig = hypochrome Anämie (z. B. Eisenmangel)
MCHC (mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration)	Hämoglobinkonzentration [g/dl] bezogen auf den Hämatokrit [Vol %]	Sehr stabiler Marker; - <i>erhöht</i> : z. B. als Messartefakt bei hochtitrigen Kälteagglutininen - <i>vermindert</i> : z. B. bei schwerem Eisenmangel, schwerer Exsikkose
MCV (mittleres korpuskuläres Volumen)	Durchschnittliches Erythrozytenvolumen	Wichtig für die Differenzialdiagnose der Anämien: - MCV hoch = makrozytäre Anämie (z. B. Vitamin-B ₁₂ -Mangel, bei chron. Alkoholabusus) - MCV normal = normozytäre Anämie (z. B. akute Blutung, Hämolyse, UAW) - MCV niedrig = mikrozytäre Anämie (z. B. Eisenmangel)

Tabelle 8. Genauere Erläuterung der Daten des kleinen Blutbilds (92)

„Großes Blutbild“ aus EDTA-Blut; beinhaltet zusätzlich zum „kleinen Blutbild“ eine Differenzierung der Leukozyten in

Neutrophile Granulozyten	Quantitativ größte Population der Leukozyten; wichtiger Teil der angeborenen Immunität; können insbesondere Bakterien fangen, phagozytieren und lysieren (Inhalt der Granula)	- <i>Granulozytose</i> : z. B. bei bakterieller Infektion (meist mit verstärkter Granulation und Auftreten von Vorstufen, sog. „Linksverschiebung“), myeloproliferativer Erkrankung - <i>Granulozytopenie</i> : z. B. bei medikamenteninduzierter Knochenmarkschädigung (bis hin zur Agranulozytose)
Eosinophile Granulozyten	Intrazelluläre Granula enthalten spezielle Enzyme in ihren Vesikeln, deren Ausschüttung z. B. durch IgE stimuliert wird; wichtige Rolle bei Immunreaktion gegen Parasiten und bei Allergien	- <i>Eosinophilie</i> : z. B. bei Allergien, bei diversen immunologischen Abwehrreaktionen, Hypereosinophiliesyndrom - <i>Eosinopenie</i> : z. B. bei Glukokortikoidtherapie
Basophile Granulozyten	Intrazelluläre Granula enthalten u. a. Histamin, Serotonin, Heparin, deren Ausschüttung z. B. durch IgE stimuliert wird; stimulieren wiederum eosinophile Granulozyten, B-Lymphozyten u. a.	- <i>Basophilie</i> : z. B. bei allergischer Sofortreaktion (Heuschnupfen, bis hin zum anaphylaktischen Schock), bei myeloproliferativen Erkrankungen (z. B. CML) - eine „Basopenie“ ist nicht definiert, da physiologisch
Lymphozyten	Zellen der „erworbenen Immunität“: T-Lymphozyten, B-Lymphozyten und NK-Zellen; wichtig u. a. für die Immunreaktion gegen Bakterien und Viren	- <i>Lymphozytose</i> : z. B. bei Virusinfektion, chronischen Entzündungen, akuter oder chronischer lymphitischer Leukämie - <i>Lymphozytopenie</i> : z. B. bei angeborenen oder erworbenen Immundefekten, Kortikosteroidtherapie, Stress
Monozyten	Gruppe relativ großer Zellen des angeborenen Immunsystems, die teilweise nach Einwanderung ins Gewebe zu Makrophagen, Mikrogliazellen oder dendritischen Zellen reifen können; wichtig für die Phagozytose von körperfremden und körpereigenen Zellen/Molekülen (z. B. LDL-Cholesterin)	- <i>Monozytose</i> : z. B. bei Entzündungen, in der Abklingphase akuter Infektionen, Nekrosen, Neoplasien, myeloproliferativen Erkrankungen - <i>Monozytopenie</i> : z. B. bei Haarzelleukämie

Tabelle 9. Genauere Erläuterung der Daten des Differentialblutbilds (92)

Analyt	Physiologische Bedeutung	Beispielhafte pathophysiologische Bedeutung
Thromboplastinzeit nach Quick/Prothrombinzeit aus Citratblut	Erfasst den Teil der plasmatischen Gerinnung von Faktor-VII-Aktivierung über Faktor X und Prothrombin bis zur Fibrinbildung	Wichtig zur Beurteilung des „exogenen Systems“ (Faktor VII) und der gemeinsamen Endstrecke (I, II, V, X); z. B. zur Überwachung einer Vitamin-K-Antagonisten-Therapie, bei Verdacht auf Vitamin-K-Mangel, ergänzende Beurteilung einer Leberfunktionsstörung

Tabelle 10. Genauere Erläuterung der Daten der hämostaseologischen Analyse (92)

Analyt	Physiologische Bedeutung	Beispielhafte klinische Bedeutung
Alkalische Phosphatase im Serum	Gruppe von Phosphatgruppen abspaltenden Enzymen, die z. B. in Dünndarm, Leber, Gallengängen, Knochen, Nieren vorkommen	<i>Erhöht</i> : z. B. bei Cholestase, aber auch bei Niereninsuffizienz, endokrinen Erkrankungen
Bilirubin im Serum	Das Bilirubin wird zur Ausscheidung an Glukuronsäure konjugiert; das unkonjugierte Bilirubin wird als indirektes Bilirubin bezeichnet (weil es an Albumin gebunden vorliegt und nicht direkt bestimmt werden kann); demgegenüber wird das an Glukuronsäure gebundene als direktes Bilirubin bezeichnet	Zur Abklärung eines Ikterus: Der Anteil des direkten Bilirubins am Gesamtbilirubin liegt beim prähepatischen Ikterus bei <20 %, beim intra- und posthepatischen Ikterus bei >50 %
Blutzucker im Serum (nüchtern)		Bei wiederholt auffallend hohen Werten sollten zum Ausschluss eines Diabetes mellitus ein Glukosetoleranztest durchgeführt und das Glykohämoglobin HbA _{1c} bestimmt werden

Tabelle 11a. Genauere Erläuterung der Daten der klinischen Chemie (Teil 1) (92)

Probanden und Methoden

Analyt	Physiologische Bedeutung	Beispielhafte klinische Bedeutung
Kalzium im Serum	99 % des Kalziums sind im Skelett gebunden; im Serum liegt Kalzium zu 50 % ungebunden als freies Kalzium vor, der Rest ist protein- oder komplexgebunden	Hyper- und Hypokalzämien können unterschiedlichste pathophysiologische Zustände anzeigen, z. B. Fehlfunktion der Nebenschilddrüsen, mangelnde Vitamin-D-Bildung, Osteoporose, Knochenmetastasen diverser Karzinome
Cholesterin im Serum	Beinhaltet HDL-, LDL-, und VLDL-Cholesterin, von denen HDL und LDL die wichtigen Marker sind; damit in Zusammenhang steht Lipoprotein (a), ein cholesterinreiches Lipoprotein, das unabhängig von den Triglyzeriden in der Leber synthetisiert wird und von diätetischen Einflüssen und vom Alter unabhängig ist	Wichtiger Teil des Screenings auf ein atherogenes Risiko und bei Krankheiten mit erhöhtem Cholesterin bzw. mit Lipid- und Lipoproteinstoffwechselstörungen
CRP (C-reaktives Protein) im Serum	Gängigstes Akute-Phase-Protein, das allgemein eine Entzündung anzeigt	
GLDH (Glutamatdehydrogenase) im Serum	Ein weitgehend leberspezifisches Enzym; GLDH wird in den Hepatozyten ausschließlich mitochondrial exprimiert	- <i>Gering erhöht</i> : z. B. bei Leberzirrhose, akuter Hepatitis, Fettleber - <i>stark erhöht</i> (ca. 1000 U/l): z. B. bei schwerem Leberparenchymschaden zur Beurteilung des Schweregrades der Einzelzellschädigung bei nekrotisierenden Leberzellschädigungen (akute Leberdystrophie, nekrotisierende Hepatitis, multiple Lebermetastasen, Verschlussikterus)
GOT (AST, ASAT; Glutamat-Oxalacetat-Transaminase = Aspartatamino-transferase) im Serum	Eine der Transaminasen; GOT wird in den Hepatozyten zytoplasmatisch und mitochondrial exprimiert	- <i>Erhöht</i> : z. B. bei chronischem Alkoholabusus, medikamentöser Leberschädigung - <i>stark erhöht</i> : z. B. bei Leberzirrhose, chron. Hepatitis, Cholestase, Myokardinfarkt, infektiöser Mononukleose - <i>sehr stark erhöht</i> : z. B. bei akuter Virushepatitis, toxischer Leberschädigung zeigt allgemein Hepatopathien, Myokardinfarkt, Muskeldystrophie und andere Organschädigungen an
GPT (ALT, ALAT; Glutamat-Pyruvat-Transaminase = Alaninamino-transferase) im Serum	Eine weitere Transaminase, wobei die GPT im Gegensatz zur GOT weitgehend spezifisch für das Leberparenchym ist; GPT wird in den Hepatozyten vorwiegend mitochondrial, aber auch zytoplasmatisch exprimiert	- <i>Erhöht</i> : z. B. bei chronischem Alkoholabusus, medikamentöser Leberschädigung - <i>stark erhöht</i> : z. B. bei Leberzirrhose, chron. Hepatitis, Cholestase - <i>sehr stark erhöht</i> : z. B. bei akuter Virushepatitis, toxischer Leberschädigung
GGT (Gammaglutamyltransferase) im Serum	Einer der empfindlichsten und spezifischsten Indikatoren für eine Leber- oder Gallengangserkrankung	- <i>Erhöht</i> : z. B. bei chronischem Alkoholabusus, infektiöser Mononukleose - <i>stark erhöht</i> : z. B. bei Leberzirrhose, medikamentöser Leberschädigung, Lebertumoren/-metastasen - <i>sehr stark erhöht</i> : z. B. bei alkoholtoxischer Hepatitis, Cholezystitis, Cholangitis, Cholestase, toxischer Leberschädigung wichtig bei der Diagnostik des Alkoholabusus
Harnsäure im Serum	Endprodukt des Purinstoffwechsels	- <i>Erhöht</i> : z. B. bei Gicht (primäre oder sekundäre Hyperurikämien) - <i>vermindert</i> : z. B. bei schweren Hepatopathien, Tubulusdefekten
Kalium im Serum	Neben Natrium und Chlorid eines der wichtigsten Elektrolyte; <i>cave</i> : falsch hohe Werte bei zu langer Venenstauung oder zu langer Transportzeit ins Labor	- <i>Erhöht</i> : z. B. bei diabetischer Ketoazidose oder durch renal bedingte Kaliumretention - <i>vermindert</i> : z. B. bei gastrointestinalem Verlust (Erbrechen, Laxanzienabusus, Diarrhö), Hyperaldosteronismus wichtig bei Anorexia nervosa und Bulimia nervosa

Tabelle 11b. Genauere Erläuterung der Daten der klinischen Chemie (Teil 2) (92)

Probanden und Methoden

Analyt	Physiologische Bedeutung	Beispielhafte klinische Bedeutung
Hamstoff im Serum	Harnstoff ist das Hauptabbauprodukt des Proteinmetabolismus	- <i>Erhöht</i> : z. B. bei Dehydratation, kataboler Stoffwechselsituation (z. B. Hungerzustand), bei schwerer Niereninsuffizienz - <i>vermindert</i> : z. B. bei Malnutrition, Zöliakie
Kreatinin im Serum oder 24-Stunden-Sammelurin	Entsteht endogen im Muskelstoffwechsel aus Kreatin und Kreatinphosphat; Kreatinin wird durch glomeruläre Filtration renal ausgeschieden	- <i>Erhöht</i> : z. B. bei Exsikkose (wichtig bei älteren Patienten), akuten oder chronischen Nierenerkrankungen - <i>vermindert</i> : z. B. bei Anorexie, Muskelatrophieen
Natrium im Serum	Das wichtigste extrazelluläre Kation (98 % extrazellulär); wichtig für die Flüssigkeitsverteilung und den osmotischen Druck	- <i>Hypernatriämie</i> : z. B. bei Dehydratation/ Exsikkose, Hypoadosteronismus oder interstitieller Nephritis - <i>Hyponatriämie</i> : z. B. bei durch Amitriptylin induzierter erhöhter ADH-Freisetzung (Verdünnungshyponatriämie) oder bei Verlust durch Diarrhö oder Erbrechen (Verlusthyponatriämie)
TSH (Thyreotropin) im Serum	Wichtigster Marker zur Überprüfung der Schilddrüsenfunktion	- <i>Erhöht</i> : z. B. bei primärer Hypothyreose (fT ₄ und fT ₃ vermindert), bei sekundärer Hyperthyreose (fT ₄ ebenfalls erhöht) - <i>vermindert</i> : z. B. bei primärer Hyperthyreose (fT ₄ und fT ₃ grenzwertig hoch oder erhöht), bei sekundärer Hypothyreose (fT ₄ und fT ₃ ebenfalls vermindert) Dopaminantagonisten wie Haloperidol induzieren die TSH-Sekretion; Dopaminagonisten wie Morphin senken die TSH-Sekretion
Triglyzeride (TG) im Serum	Dreifache Ester von Glycerin mit Fettsäuren; bei Blutentnahme 16 h Nahrungs- und Alkoholkarenz beachten; Alkohol am Vorabend kann den TG-Wert verdoppeln!	Wichtiger Marker zur Bewertung einer Fettstoffwechselstörung, z. B. beim medikamenteninduzierten metabolischen Syndrom, aber auch bei Hypothyreose oder Nierenerkrankungen; Hypertriglyzeridämie ist ein wichtiger Risikofaktor für Atherosklerose und Thrombose

Tabelle 11c. Genauere Erläuterung der Daten der klinischen Chemie (Teil 3) (92)

3.3 Beschreibung der Messinstrumente

Die zusammengeführten Daten basieren auf drei Vorgehensweisen: der Selbstauskunft der Patienten bei Aufnahme und bei Therapiesitzungen/Gesprächen im Laufe des Aufenthalts, der TDM-Blutanalyse aus dem Institut für Laboratoriumsmedizin und der Dokumentation durch medizinisches Personal während der Therapie in der psychiatrischen Klinik.

a) Selbstauskunft der Patienten

Die Patienten werden anhand eines Aufnahmebogens zu Beginn der Therapie über Auskunft zu Ihrer Vergangenheit und speziell zu medizinisch relevanten Faktoren wie Sozial-/Familienanamnese und Medikamenteneinnahme gebeten. Selten liegt zusätzlich ein Entlassungs-/Arztbrief des Vorbehandlers vor.

b) Dokumentation durch das Personal

Die Dokumentation durch das medizinische Personal erfolgt auf den tagesaktuellen Kurvenblättern, worauf Allgemeininformationen, die verabreichte Medikation und gemessene Vitalparameter festgehalten werden.

Messinstrumente sind die gängig verwendeten im Klinikalltag: Waage, Druckmanschette/Stethoskop und Ähnliches.

c) Blutanalyse

Zu den bereits erwähnten TDM-Messzeitpunkten wird den Patienten auf der Station eine gewisse Menge Blut (2-5 ml) entnommen. Ideale Bedingungen herrschen hierbei im sogenannten „steady state“ und kurz vor der nächsten Medikamentengabe („Talspiegelbestimmung“). Daher finden die Abnahmen in der Regel morgens zwischen 7:00 und 8:00 statt. Dadurch ist auch die Gewinnung von Nüchternblut gewährleistet (genauere Informationen zu den Abläufen des TDM sind Kapitel 2.3 zu entnehmen).

Das abgenommene Vollblut wird anschließend von der psychiatrischen Klinik in das Klinikum Großhadern transportiert, wo die Blutanalyse stattfindet.

Analysiert wird hierbei jedoch nur Serum oder Plasma, Vollblut-Analysen sind mittlerweile obsolet.

Die Proben sind problemlos bis zu 24 Stunden im Dunkeln bei etwa 4 Grad Celsius ohne Substanzverlust lagerbar, bei längeren Aufbewahrungszeiten empfiehlt sich eine vorherige Zentrifugation/Aufteilung in Plasma und Serum und ein anschließendes Einfrieren der Proben.

Im Klinikalltag sollte dem behandelnden Arzt spätestens 48 Stunden nach Blutabnahme eine verlässliche Analyse vorliegen, um eventuelle Therapiemaßnahmen ergreifen zu können.

Die eigentliche Analyse besteht aus den folgenden drei Schritten:

Vorbereitung der Proben

Zuerst werden 50 µl des Patientenblutserums mit 25 µl einer *Internal Standard Mixture* in 1,5 ml Polypropylen-Behältern über einen Zeitraum von fünf Minuten bei Raumtemperatur vermischt. Hierzu wird ein Vortex-Mixer verwendet.

Anschließend wird eine Mischung aus 150 µl Methanol, 1%iger Ameisensäure und 50mM Zinksulfat hinzugefügt, gefolgt von weiteren fünf Minuten Rühren.

Es schließt sich die Zentrifugation bei 20.000 g und 4°C für eine Dauer von zehn Minuten an.

Zum Schluss werden 100 µl des Überstands mit einer Pipette entnommen, in Glasbehälter transferiert und in einen Autosampler überführt. Dort werden die Proben bei 10°C gelagert und können der Analyse zugeführt werden.

Die weiterführende Auswertung der Blutproben erfolgt durch eine Hochleistungsflüssigkeitschromatographie und der anschließenden Massenspektrometrie.

Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)

Hierzu findet ein Waters UPLC System Verwendung, welches an ein Waters TQD MS/MS System gekoppelt ist. Kontrolle und Aufzeichnung der Chromatographie werden mit der Software MassLynx V4.1 durchgeführt.

Die chromatographische Trennung wird mit einer Gesamtlaufzeit von sieben Minuten bewerkstelligt unter Benutzung einer PerfectSil Target ODS-3 HD Säule (100 mm x 2,1 mm) bei einer Partikelgröße von 5 µm. Die Säulenkammer wird dabei auf 50°C temperiert.

Anschließend werden die mobilen Phasen A (Wasser und Ameisensäure im Verhältnis 99,9 zu 0,1 (v/v) zuzüglich 10 mM Ammoniumformiat) und B (Acetonitril) bei einer Flussrate von 0,75 ml/min im Stufenverdünnungsmodus herbeigeführt.

Nachdem die mobile Phase B für eine Minute bei 10% besteht, wird diese schrittweise bis auf 45% erhöht. Das Volumen der Probeninjektion beträgt hierbei 7 µl in einer 10 µl Schleife.

Ziel ist dabei die Auftrennung der verschiedenen Blutbestandteile und eine Identifizierung anhand bekannter Standards, gefolgt von einer Quantifizierung der einzelnen Bestandteile.

Die Autosamplerreinigung wird nach der Analyse wie folgt durchgeführt: Die starke Reinigungslösung besteht aus Methanol/Acetonitril (20/50 (v/v)), die schwache Lösung aus einem Methanol-Wasser-Gemisch (10/90 (v/v)). Ein Reinigungsvorgang beinhaltet dabei 600 µl der schwachen und 200 µl der starken Lösung.

Massenspektrometrie

Die Elektrospray-Ionisation im positiven Modus (ESI+) wird für alle Analysen mit den folgenden Ionenquelle-Einstellungen herbeigeführt: Kapillarspannung 0,85 kV, Quelltemperatur 120 °C, Auflösungstemperatur 475 °C, Auflösungsgasflussrate 950 l/h, Hochfrequenzlinsenspannung 0,1 V.

Die optimalen massentransitionsspezifischen Parameter – unter anderem die Kollisionsenergie und die Kegelspannung – werden manuell für jeden Analyten und dessen korrespondierenden internen Standard eingestellt. Hierbei werden die reinen Substanzen mit einer Rate von 10 µl/min eingegeben.

Somit können die zuvor beim HPLC-Verfahren aufgetrennten Fraktionen desorbiert und ionisiert werden, um deren molekulare Massen zu erfahren.

3.4 Statistische Methoden

3.4.1 Verwendete Hilfsmittel

Die Zusammenführung und Formatierung der Daten wurde mit dem Programm *Microsoft Excel 2016* bewerkstelligt. Im Text verwendete tabellarische Grafiken wurden ebenfalls mit diesem Programm erstellt.

Die weitere statistische Bearbeitung und Verwertung erfolgte mithilfe des *Open Source*-Programms *RStudio*, mit welchem auch die Graphen errechnet wurden.

Die abschließende Niederschrift erfolgte mittels *Microsoft Word 2016*.

3.4.2 Arten der Auswertung

Es wurden drei hauptsächliche Auswertungen durchgeführt:

- 1.) Die statistische Erhebung zu demographischen Parametern der teilnehmenden Probanden.
- 2.) Die Berechnung der Relation zwischen Vital-/ Laborparametern und den korrespondierenden Mirtazapinwerten. Als Mirtazapinwerte wurde folgende Variablen definiert: die aktuelle Tagesdosierung Mirtazapin zum Zeitpunkt der TDM-Messung („*Dosis_Mirtazapin*“); die gemessene Wirkstoffkonzentration in der Blutprobe („*Blut_Mirtazapin*“) und die gemessene Konzentration des aktiven Metaboliten Demethyl-Mirtazapin („*DM_Mirtazapin*“).

Die Relationen wurden zu allen drei Mirtazapinwerten überprüft.

Aus Gründen der Praxisnähe wurden einzelne Variablen in übergeordneten Clustern zusammengefasst, um physiologische Wechselwirkungen im Körper abzubilden.

Zudem beinhaltet die Berechnung keine zeitliche Komponente, es wurden Informationspakete aus allen verfügbaren Messzeitpunkten zur sogenannten Clusteranalyse zusammengefasst.

Signifikante Zusammenhänge wurden anhand des Signifikanzfaktors p überprüft und in drei Gruppen abgestuft:

- a) *Signifikanzwert* $p \leq 0,05$ („★“) weist auf eine geringgradige Signifikanz hin, die Wahrscheinlichkeit, dass die errechneten Zusammenhänge nur auf Zufall basieren, beträgt $\leq 5\%$.
- b) *Signifikanzwert* $p \leq 0,01$ („★★“) weist auf eine mittelgradige Signifikanz hin, die Wahrscheinlichkeit, dass die errechneten Zusammenhänge nur auf Zufall basieren, beträgt $\leq 1\%$.
- c) *Signifikanzwert* $p \leq 0,001$ („★★★“) weist auf eine hochgradige Signifikanz hin, die Wahrscheinlichkeit, dass die errechneten Zusammenhänge nur auf Zufall basieren, beträgt $\leq 0,1\%$.

3.) Die Beobachtung der Entwicklung von einzelnen Variablen über Wochenintervalle hinweg, um eine zeitliche Komponente hinzuzufügen. Beobachtet wurden jene Variablen, welche in der vorigen Spiegelbestimmung eine eindeutige Signifikanz ($p \leq 0,001$) aufwiesen.

Dargestellt wurde der klinisch relevante Zeitraum von Woche eins bis Woche zehn.

Da die Statistik mit absoluten Werten aufgrund der unausgewogenen Datenlage nicht repräsentativ gewesen wäre, wurde zusätzlich mit Änderungsraten gerechnet, um die Entwicklungen zu dokumentieren.

Zudem musste der bereits im Kapitel 3.2.1 (Zusammenstellen der Daten) genannten Problematik der Festlegung des Zeitpunkts $t=0$ (Start der Medikation mit Mirtazapin) Rechnung getragen werden. Da bei diversen Patienten mit Vorbehandlung vor Aufnahme ein genaues Datum der Erstmedikation nicht nachvollziehbar war, liegen die Wochenentwicklungen immer in dreifacher Ausführung vor:

- 1.) Mit allen Probanden (Vorbehandlung ja/nein gemischt)
- 2.) Nur mit Probanden ohne Vorbehandlung (Vorbehandlung nein)
- 3.) Nur mit Probanden mit Vorbehandlung (Vorbehandlung ja)

3.4.3 Statistische Verfahren

Für die drei verschiedenen Auswertungen wurden folgende statistische Verfahren angewendet:

1.) Demographische Parameter

Hier wurden Hilfsmittel der deskriptiven Statistik gewählt. Ziel war dabei, die diversen Zahlen zu aufschlussreichen Statistiken zusammenzufassen. Mittel der Wahl war die empirische Häufigkeitsverteilung.

Neben der Ermittlung von Minimum-, Maximum- und Mittelwerten, wurde auch eine Einteilung in Quartile vorgenommen.

Die drei Quartile (1. Quartil, Median und 3. Quartil) unterteilen die Masse an Werten zwischen Minimum und Maximum in vier Untergruppen (< 1. Quartil; > 1. Quartil und < Median; > Median und < 3. Quartil; > 3. Quartil). Die Kombination aus Untergruppe zwei und drei – also die Werte zwischen 1. und 3. Quartil – geben somit 50 % der Werte an, repräsentieren allerdings eine deutlich geringere Breite als die Gesamtheit der Werte zwischen Minimum und Maximum. Dadurch lässt sich ein relativ kleiner Bereich angeben, in dem sich ein Großteil der Werte befindet.

Zusätzlich wurde bei einzelnen Parametern (Rauchen, Alter bei Aufnahme etc.) noch eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt.

2.) Spiegelbestimmungen

Die Graphen und Statistiken der Spiegelbestimmung fallen ebenfalls unter den Oberbegriff der deskriptiven Statistik.

Das angewendete statistische Verfahren ist allerdings in diesem Fall eine Regressionsanalyse.

Es wurden Zusammenhänge zwischen Mirtazapin und anderen Variablen hergestellt, sogenannte Wertepaare geschaffen. Dabei ist die auf der y-Achse der Graphen determinierte Variable (in der Regel der Mirtazapinwert) eine abhängige, die auf der x-Achse angegebene Variable ist eine unabhängige. Nun versucht der Computer, die abhängigen durch die unabhängigen Variablen zu erklären und damit eine Vorhersage für zufällige Werte der unabhängigen Variablen zu machen.

Diese Vorhersage manifestiert sich in der roten Regressionslinie (oder Beta-Linie), deren Steigung die Zusammenhänge der Variablen quantifiziert. Abschließend errechnet der Computer die Volatilität der Wertepaare, sucht also nach dem Fehlerterm für solche Paare, welche sich nicht durch die Regression erklären lassen.

Anhand dieses Fehlerterms beurteilt der Computer nun, ob die Regression (bzw. die Beta-Linie) signifikant – vereinfacht gesagt: zuverlässig – ist und gibt das anhand des zuvor erläuterten Signifikanzwertes an.

Da es sich bei den Spiegelbestimmungen um Clusteranalysen mit mehreren unabhängigen Variablen handelt, die sich gegenseitig beeinflussen, handelt es sich in diesem Fall um eine Semipartialkorrelation. Daher können die statistischen Werte und Signifikanzen auch schwanken, abhängig davon, innerhalb welchen Clusters die Variable zur Berechnung einbezogen wird.

3.) Wochenverläufe

In der Analyse der Wochenverläufe wurden die Zahlenwerte zur besseren Visualisierung in Graphen übertragen. Ziel ist dabei die Darstellung einer Entwicklung in Abhängigkeit zur Komponente Zeit, beobachtet wurde über den Zeitraum von Woche eins bis Woche zehn der Medikation.

Man muss dabei zwischen zwei Darstellungen unterscheiden:

a) Absolute Werte

Hier wurden alle vorhandenen absoluten Werte der Probanden für die verschiedenen Variablen in einem Schaubild dargestellt. Anschließend wurden wöchentliche Mittelwerte gebildet, deren Entwicklung es zu beobachten gilt.

b) Änderungsraten

Hier wurden die Änderungsraten für die Variablen ermittelt und anschließend grafisch dargestellt.

Abschließend wurden auch hier wöchentliche Mittelwerte gebildet und hervorgehoben, sodass eine Entwicklung ersichtlich ist.

4 Ergebnisse

Im folgenden Kapitel sollen die statistischen Ergebnisse dargestellt werden. Wie bereits in Kapitel 3.4.2 ausgeführt, werden dabei die Regressionsanalysen in drei Signifikanzkategorien eingeteilt, um deren Wahrscheinlichkeit wiederzugeben. Die Kategorien werden anhand des Signifikanzfaktors p befüllt, welcher zurate gezogen wird, um die sogenannte Nullhypothese zu überprüfen. Die Nullhypothese besagt, dass zwischen zwei geprüften Daten (also einem Wertepaar) kein Zusammenhang besteht. Diese Nullhypothese gilt es abzulehnen, um den Daten einen statistischen Zusammenhang zu bescheinigen. Die Nullhypothese kann dann abgelehnt werden, wenn der p -Wert der Regressionsanalyse das zuvor festgelegte Signifikanzniveau unterschreitet. Vereinfacht gesprochen vergleicht man den p -Wert der Analyse mit dem Signifikanzniveau:

a) Je geringer der p -Wert (was auf eine geringere Wahrscheinlichkeit hindeutet, die Nullhypothese fälschlicherweise zu verwerfen), desto eher sollte man die Nullhypothese verwerfen – also desto wahrscheinlicher ist ein tatsächlicher Zusammenhang der Daten gegeben.

b) Je größer der p -Wert (was auf eine größere Wahrscheinlichkeit hindeutet, die Nullhypothese zu verwerfen, obwohl sie richtig ist), desto eher sollte man die Nullhypothese annehmen – also desto wahrscheinlicher ist, dass kein Zusammenhang zwischen den Daten vorliegt.

Für die nachfolgende Statistik wurden die Signifikanzniveaus wie folgt festgelegt:

- $p \leq 0,05$ („★“) weist auf eine geringgradige Signifikanz hin. Die Wahrscheinlichkeit, dass errechnete Zusammenhänge nur auf Zufall basieren, beträgt $\leq 5\%$.
- $p \leq 0,01$ („★★“) weist auf eine mittelgradige Signifikanz hin. Die Wahrscheinlichkeit, dass errechnete Zusammenhänge nur auf Zufall basieren, beträgt $\leq 1\%$.
- $p \leq 0,001$ („★★★“) weist auf eine hochgradige Signifikanz hin. Die Wahrscheinlichkeit, dass errechnete Zusammenhänge nur auf Zufall basieren, beträgt $\leq 0,1\%$.

4.1 Demographische Parameter

4.1.1 Patientenbeschreibung

Die Gesamtpopulation der Probanden bestand - wie bereits erwähnt - aus 326 Personen, welche sich in 186 Männer (entspricht 57% der Patienten) und 140 Frauen (entspricht 43% der Patienten) aufteilen lassen. Diese Gruppe wurde in 462 Aufenthalten dokumentiert – dabei 290 Aufenthalte von Männern und 172 Aufenthalte von Frauen. Insgesamt ergaben sich daraus 1122 TDM-Messzeitpunkte. Daraus resultieren rund 1,4 ($\pm 0,7$) Aufenthalte und etwa 3,4 ($\pm 1,7$) Messzeitpunkte pro Patient. Im Durchschnitt handelte es sich dabei um den dritten stationären Aufenthalt in einer psychiatrischen Einrichtung pro Patient ($\pm 2,3$), das durchschnittliche Alter bei Aufnahme lag bei 53 (± 17) Jahren. Von den erfassten Probanden gaben 108 (entspricht 33% der Patienten) an, Raucher zu sein. 218 waren als Nichtraucher registriert (entspricht 67% der Patienten). Der durchschnittliche Konsum lag dabei bei 16 (± 8) Zigaretten pro Tag.

Die durchschnittlich angewendete Medikation mit Mirtazapin lässt sich auf rund 34 mg pro Tag beziffern, wobei es Unterschiede in Hinblick auf das Geschlecht gab – der Durchschnitt bei Frauen lag mit 33mg/Tag etwas unter dem der Männer (36 mg/Tag).

Im Allgemeinen lassen sich die Mirtazapindosen (in mg/Tag) wie folgt genauer abbilden:

Geschlecht	1. Quartil	Median	3. Quartil	Minimum	Mittelwert	Maximum
männlich	30	30	45	3,75	35,78 ($\pm 12,65$)	95
weiblich	22,5	30	45	3	32,57 ($\pm 13,22$)	60
gesamt	30	30	45	3	34,40 ($\pm 12,99$)	95

Tabelle 12. Quantifizierung der Mirtazapindosen

Die ermittelten Wirkstoffkonzentrationen (in ng/ml) lassen sich wie folgt quantifizieren:

Geschlecht	1. Quartil	Median	3. Quartil	Minimum	Mittelwert	Maximum
männlich	26,15	38,8	54,18	0	42,38 ($\pm 25,96$)	271
weiblich	25,67	41,2	58,08	0	44,05 ($\pm 25,10$)	153
gesamt	25,78	39,5	55,5	0	43,07 ($\pm 25,61$)	271

Tabelle 13. Quantifizierung der Wirkstoffkonzentrationen

Die dazugehörigen Metabolitenkonzentrationen (in ng/ml) stellten sich folgendermaßen dar:

Geschlecht	1. Quartil	Median	3. Quartil	Minimum	Mittelwert	Maximum
männlich	11,58	18	25,9	0	19,76 (±11,04)	67,1
weiblich	15,28	23,8	33,62	0	25,52 (±14,10)	84,9
gesamt	12,88	20,3	29,1	0	22,15 (±12,71)	84,9

Tabelle 14. Quantifizierung der Metabolitenkonzentrationen

Die folgende Tabelle fasst alle genannten Durchschnittswerte noch einmal zusammen:

Charakteristikum	Gesamtanzahl	Prozentualer Anteil	Minimum	Maximum	Durchschnitt
Fallnummern	462	100%	-	-	1,42 (±0,7) pro Patient
TDM-Messzeitpunkte	1122	100%	-	-	3,44 (±1,7) pro Patient
Patienten gesamt	326	100%	-	-	-
Patienten männlich	186	57%	-	-	-
Patienten weiblich	140	43%	-	-	-
Anzahl Aufenthalte	-	-	1	20	2,57 (±2,3)
Alter bei Aufnahme	-	-	18	95	53 (±17)
Raucher	108	33%	-	-	-
Zigarettenkonsum pro Tag	-	-	3	40	15,82 (±8,3)

Tabelle 15. Demographische Durchschnittswerte der Probanden

4.1.2 Korrelationen zu Dosis, Wirkstoff- und Metabolitenkonzentration

4.1.2.1 Rauchverhalten der Patienten

a) Wirkstoffkonzentration:

Die Wirkstoffkonzentration korreliert mittelgradig signifikant mit dem Status „Raucher“ (Rauchverhalten nein/ja – 0/1)

Fixed effects:			
	Freiheitsgrade	t-Wert	p-Wert (Pr(> t))
(Intercept)	492.0000	32746	< 2e-16 ***
Rauchen	445.2000	-2.649	0.00836 **

Tabelle 16. Relation Rauchen und Wirkstoffkonzentration

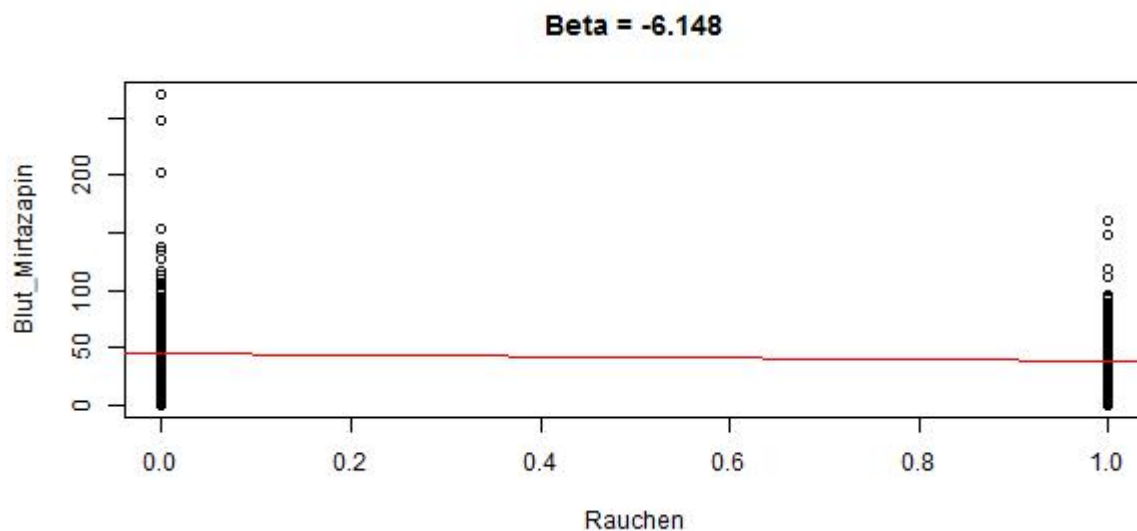


Abbildung 5. Relation Rauchen und Wirkstoffkonzentration

b) Metabolitenkonzentration:

Es besteht keine Signifikanz bezüglich der Korrelation zwischen Metabolitenkonzentration und Rauchverhalten (nein/ja – 0/1)

Fixed effects:			
	Freiheitsgrade	t-Wert	p-Wert (Pr(> t))
(Intercept)	509.4000	32.824	< 2e-16 ***
Rauchen	459.1000	-1.777	0.0762

Tabelle 17. Relation Rauchen und Metabolitenkonzentration

c) Medikamentendosis:

Es besteht keine Signifikanz bezüglich der Korrelation zwischen Mirtazapindosis und Rauchverhalten (nein/ja – 0/1).

Fixed effects:			
	Freiheitsgrade	t-Wert	p-Wert (Pr(> t))
(Intercept)	500.4000	48.556	< 2e-16 ***
Rauchen	465.7000	0.740	0.45957

Tabelle 18. Relation Rauchen und Medikamentendosis

d) Beantwortung der Forschungsfrage

Forschungsfrage 1:

Explorative Untersuchung, ob Tabakkonsum einen signifikanten Einfluss auf die Mirtazapin- und Demethyl-Mirtazapinkonzentration hat und somit eine positive Rauchanamnese bei der Dosierung zu berücksichtigen ist.

Zur Beantwortung der Forschungsfrage wurde ein lineares Regressionsmodell errechnet, das „Rauchen“ als unabhängige Variable (ja/nein – 1/0) auf der x-Achse und die Mirtazapinwerte als abhängige Variable auf der y-Achse repräsentiert.

Der Metabolit- ($p=0,0762$) und der Dosiswert ($p=0,4596$) zeigen keine signifikanten Relationen, allerdings besteht eine mittelgradige Signifikanz in Bezug auf die Korrelation von Wirkstoffkonzentration und einer positiven Raucheranamnese ($p=0,0083$). Demnach haben Raucher eine um durchschnittlich 6,15 ng/ml verringerte Wirkstoffkonzentration im Blut als Nichtraucher. Bei einem durchschnittlichen Spiegel von 43,07 ng/ml entspricht diese Abweichung einer Verminderung um rund 14%. Die deskriptive Statistik zeigt, dass das Rauchverhalten der Patienten einen signifikanten Einfluss auf die erzielte Wirkstoffkonzentration hat und somit die Dosierung bei Rauchern dementsprechend anzupassen ist.

4.1.2.2 Geschlecht der Patienten

a) Wirkstoffkonzentration:

Es besteht keine Signifikanz bezüglich der Korrelation zwischen Wirkstoffkonzentration und Geschlecht (w/m - 1/2).

Fixed effects:			
	Freiheitsgrade	t-Wert	p-Wert (Pr(> t))
(Intercept)	455.6000	11.903	< 2e-16 ***
Geschlecht	441.8000	0.909	0.364

Tabelle 19. Relation Geschlecht und Wirkstoffkonzentration

b) Metabolitenkonzentration:

Die Metabolitenkonzentration korreliert hochgradig signifikant mit dem Geschlecht der Patienten (w/m – 1/2).

Fixed effects:			
	Freiheitsgrade	t-Wert	p-Wert (Pr(> t))
(Intercept)	466.2000	8.380	6.66e-16 ***
Geschlecht	450.2000	5.436	8.97e-08 ***

Tabelle 20. Relation Geschlecht und Metabolitenkonzentration

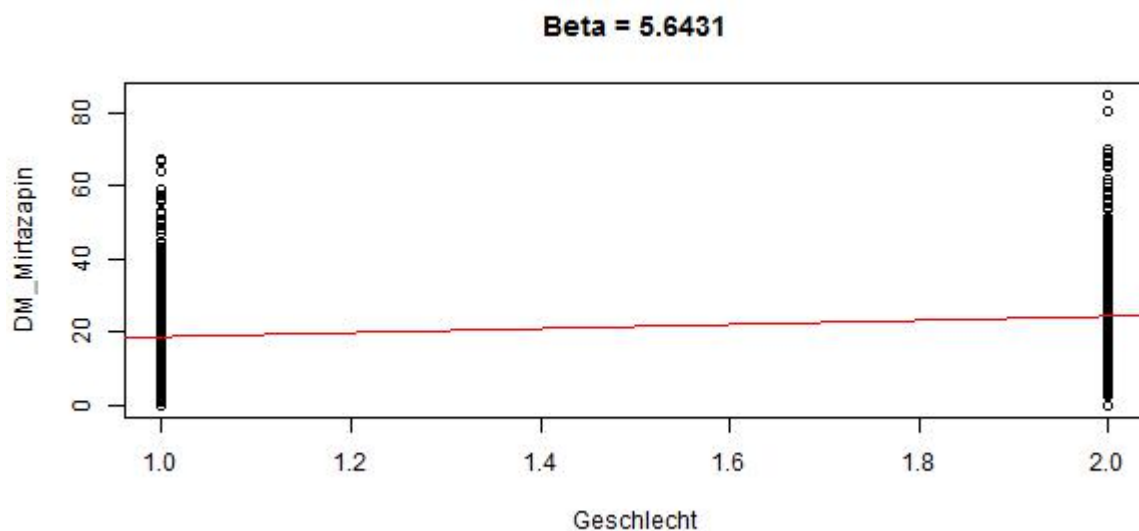


Abbildung 6. Relation Geschlecht und Metabolitenkonzentration

c) Medikamentendosis:

Die verabreichte Medikamentendosis korreliert mittelgradig signifikant mit dem Geschlecht der Patienten (w/m – 1/2).

Fixed effects:			
	Freiheitsgrade	t-Wert	p-Wert (Pr(> t))
(Intercept)	473.0000	22.791	< 2e-16 ***
Geschlecht	462.5000	-2.723	0.006707 **

Tabelle 21. Relation Geschlecht und Medikamentendosis

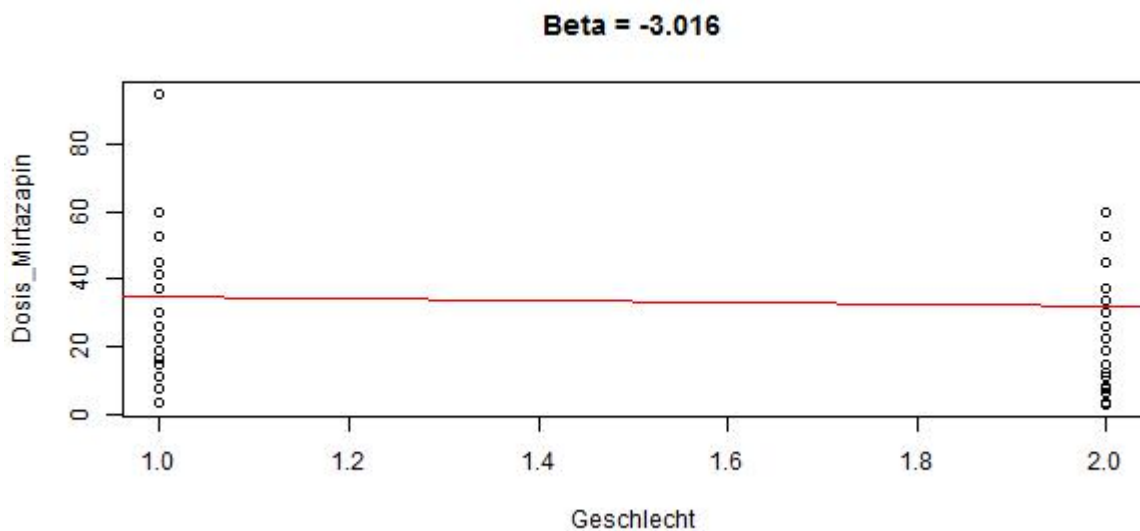


Abbildung 7. Relation Geschlecht und Mirtazapindosis

d) Beantwortung der Forschungsfrage

Forschungsfrage 2:

Explorative Untersuchung, ob das Geschlecht einen signifikanten Einfluss auf die Mirtazapin- und Demethyl-Mirtazapinkonzentration hat und somit bei der Dosierung zu berücksichtigen ist.

Zur Beantwortung der Forschungsfrage wurde ein lineares Regressionsmodell errechnet, das „Geschlecht“ als unabhängige Variable (männlich/weiblich – 1/2) auf der x-Achse und die Mirtazapinwerte als abhängige Variable auf der y-Achse repräsentiert.

Die Wirkstoffkonzentration ($p=0,3640$) zeigt keine signifikante Relation, allerdings besteht eine hochgradige Signifikanz in Bezug auf die Korrelation von Metabolitenkonzentration und dem Geschlecht ($p=8.97e-08$) und es besteht eine mittelgradige Signifikanz in Bezug auf die Korrelation von Mirtazapindosis und dem Geschlecht ($p=0,0067$).

Demnach haben Frauen eine um durchschnittlich 5,64 ng/ml erhöhte Metabolitenkonzentration im Blut als Männer. Bei einem durchschnittlichen Spiegel von 25,52 ng/ml bei Frauen entspricht diese Abweichung einer Erhöhung um rund 22%. Gleichzeitig ist die durchschnittliche Mirtazapindosis bei Frauen um etw 3 mg/Tag geringer als bei Männern.

Die deskriptive Statistik zeigt, dass das Geschlecht des Patienten keinen signifikanten Einfluss auf die erzielte Wirkstoffkonzentration hat, allerdings besteht ein hochgradig signifikanter Zusammenhang zwischen einer erhöhten Metabolitenkonzentration und dem weiblichen Geschlecht. Eine Dosisanpassung bei Frauen ist demnach zu überdenken. Die durchschnittlich verringerten Medikamentendosen bei weiblichen Patienten lassen vermuten, dass dies bereits in der Praxis durchgeführt wird.

4.1.2.3 Alter der Patienten bei Aufnahme

a) Wirkstoffkonzentration:

Die Wirkstoffkonzentration korreliert hochgradig signifikant mit dem Alter der Patienten bei Aufnahme.

Fixed effects:			
	Freiheitsgrade	t-Wert	p-Wert (Pr(> t))
(Intercept)	455.0000	7.501	3.36e-13 ***
Alter	446.6000	4.572	6.26e-06 ***

Tabelle 22. Relation Alter und Wirkstoffkonzentration

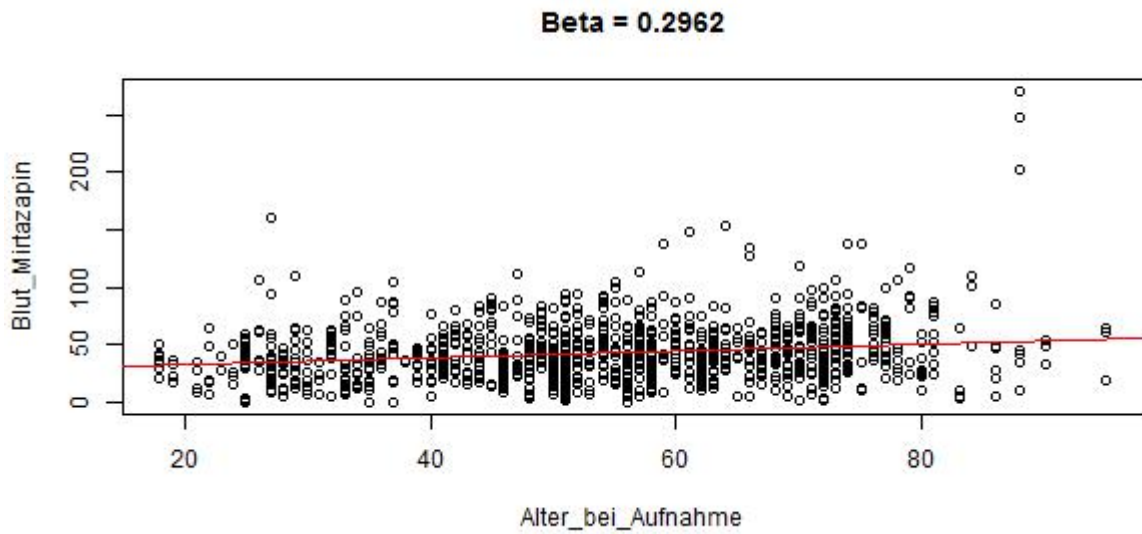


Abbildung 8. Relation Alter bei Aufnahme und Wirkstoffkonzentration

b) Metabolitenkonzentration:

Die Metabolitenkonzentration korreliert hochgradig signifikant mit dem Alter der Patienten bei Aufnahme.

Fixed effects:			
	Freiheitsgrade	t-Wert	p-Wert (Pr(> t))
(Intercept)	455.0000	7.501	3.36e-13 ***
Alter	446.6000	4.572	6.26e-06 ***

Tabelle 23. Relation Alter und Metabolitenkonzentration

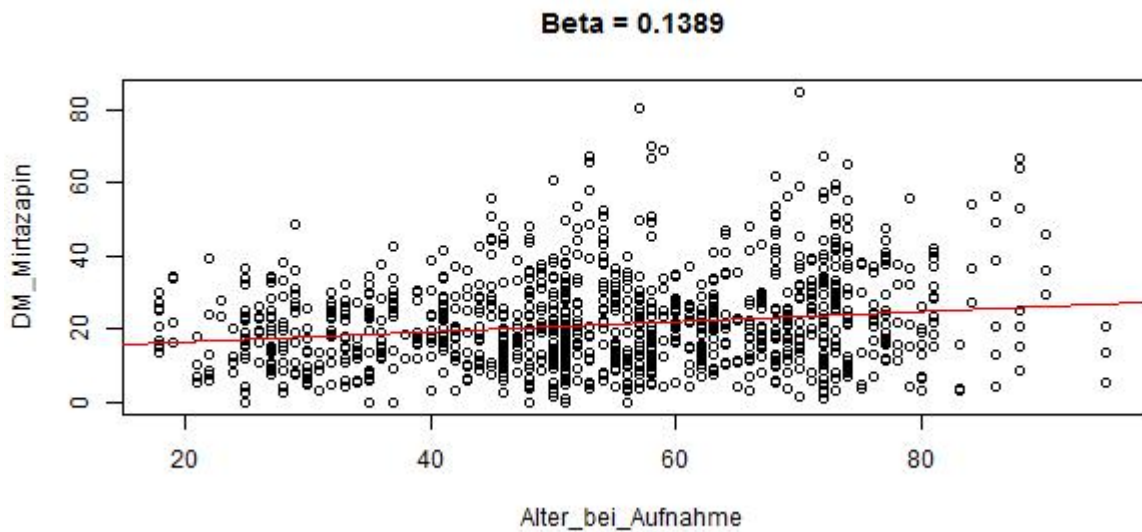


Abbildung 9. Relation Alter bei Aufnahme und Metabolitenkonzentration

c) Medikamentendosis:

Es besteht keine Signifikanz bezüglich der Korrelation zwischen Mirtazapindosis und dem Alter bei Aufnahme.

Fixed effects:			
	Freiheitsgrade	t-Wert	p-Wert (Pr(> t))
(Intercept)	478.50000	17.774	< 2e-16 ***
Alter	470.80000	0.538	0.59102

Tabelle 24. Relation Alter und Medikamentendosis

d) Beantwortung der Forschungsfrage:

Forschungsfrage 3:

Explorative Untersuchung, ob das Alter der Probanden (bei stationärer Aufnahme) einen signifikanten Einfluss auf die Mirtazapin- und Demethyl-Mirtazapinkonzentration hat und somit bei der Dosierung zu berücksichtigen ist.

Zur Beantwortung der Forschungsfrage wurde ein lineares Regressionsmodell errechnet, das „Alter“ als unabhängige Variable (in Jahren) auf der x-Achse und die Mirtazapinwerte als abhängige Variable auf der y-Achse repräsentiert.

Die Medikamentendosis ($p=0,5910$) zeigt keine signifikante Relation, allerdings besteht eine hochgradige Signifikanz in Bezug auf die Korrelation von der Wirkstoffkonzentration und dem Alter ($p=6.26e-06$) und es besteht eine hochgradige Signifikanz in Bezug auf die Korrelation von Metabolitenkonzentration und dem Alter ($p=1.04e-05$). Demnach haben Patienten eine um durchschnittlich 0,30 ng/ml (pro Lebensjahr) erhöhte Wirkstoffkonzentration und eine um durchschnittlich 0,14 ng/ml (pro Lebensjahr) erhöhte Metabolitenkonzentration im Blut.

Die deskriptive Statistik zeigt, dass das Alter der Patienten einen hochgradig signifikanten Einfluss auf die erzielte Wirkstoff- und Metabolitenkonzentration hat und somit bei der Dosierung zu berücksichtigen ist. Dies scheint bei den Probanden der Studie bisher nicht der Fall gewesen zu sein, da es keine Signifikanz in Bezug auf die Korrelationen der Medikamentendosis gibt.

4.1.2.4 Anzahl der Aufenthalte

a) Wirkstoffkonzentration:

Es besteht keine Signifikanz bezüglich der Korrelation zwischen Wirkstoffkonzentration und der Anzahl der Aufenthalte.

Fixed effects:			
	Freiheitsgrade	t-Wert	p-Wert (Pr(> t))
(Intercept)	463.7000	26.837	<2e-16 ***
Aufenthalte	421.0000	-1.803	0.0721 .

Tabelle 25. Relation Anzahl der Aufenthalte und Wirkstoffkonzentration

b) Metabolitenkonzentration:

Es besteht keine Signifikanz bezüglich der Korrelation zwischen Metabolitenkonzentration und der Anzahl der Aufenthalte.

Fixed effects:			
	Freiheitsgrade	t-Wert	p-Wert (Pr(> t))
(Intercept)	479.9000	24.931	<2e-16 ***
Aufenthalte	433.2000	1.696	0.0906

Tabelle 26. Relation Anzahl der Aufenthalte und Metabolitenkonzentration

c) Medikamentendosis:

Es besteht keine Signifikanz bezüglich der Korrelation zwischen Mirtazapindosis und der Anzahl der Aufenthalte.

Fixed effects:			
	Freiheitsgrade	t-Wert	p-Wert (Pr(> t))
(Intercept)	488.50000	39.838	<2e-16 ***
Aufenthalte	470.70000	-0.099	0.921

Tabelle 27. Relation Anzahl der Aufenthalte und Medikamentendosis

d) Beantwortung der Forschungsfrage:

Forschungsfrage 4:

Explorative Untersuchung, ob ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl der stationären Aufenthalte und der Medikamentendosis, der Mirtazapin- sowie der Demethyl-Mirtazapinkonzentration besteht.

Zur Beantwortung der Forschungsfrage wurde ein lineares Regressionsmodell errechnet, das „Anzahl der Aufenthalte“ als unabhängige Variable auf der x-Achse und die Mirtazapinwerte als abhängige Variable auf der y-Achse repräsentiert.

Weder die Wirkstoffkonzentration ($p=0,0721$), noch die Metabolitenkonzentration ($p=0,0906$) oder die Medikamentendosis ($p=0,9210$) zeigen einen signifikanten Zusammenhang.

Demnach haben die vorherigen Aufenthalte keinerlei Einfluss und müssen nicht bei einer Dosisfindung beachtet werden.

4.2 Clusteranalysen

4.2.1 Vitalparameter

Der Cluster "Vitalparameter" enthält die Variablen *Puls*, *Systolischer Blutdruck*, *Diastolischer Blutdruck* und *Gewicht*.

a) Wirkstoffkonzentration:

Innerhalb des Clusters besteht kein signifikanter Zusammenhang.

Fixed effects:			
	Freiheitsgrade	t-Wert	p-Wert (Pr(> t))
(Intercept)	872.20000	4.175	3.28e-05***
Puls	889.00000	1.415	0.157
Systol. BD	874.90000	-0.473	0.636
Diastol. BD	861.60000	0.450	0.653
Gewicht	567.90000	-0.737	0.462

Tabelle 28. Relation Cluster „Vitalparameter“ und Wirkstoffkonzentration

b) Metabolitenkonzentration:

Innerhalb des Clusters bestehen zwei signifikante Zusammenhänge.

Die Metabolitenkonzentration korreliert mittelgradig signifikant mit dem Puls der Patienten und hochgradig signifikant mit dem Gewicht der Patienten.

Fixed effects:			
	Freiheitsgrade	t-Wert	p-Wert (Pr(> t))
(Intercept)	866.20000	5.694	1.70e-08***
Puls	897.40000	2.984	0.00292**
Systol. BD	888.90000	-0.895	0.37118
Diastol. BD	880.00000	0.935	0.35002
Gewicht	581.10000	-4.965	9.04e-07***

Tabelle 29. Relation Cluster „Vitalparameter“ und Metabolitenkonzentration

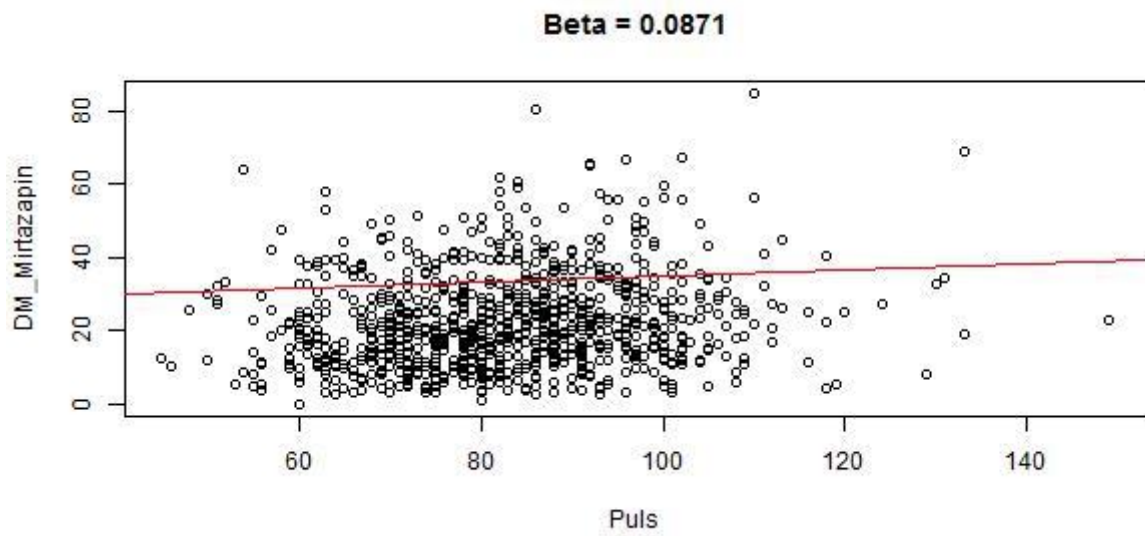


Abbildung 10. Relation Puls und Metabolitenkonzentration

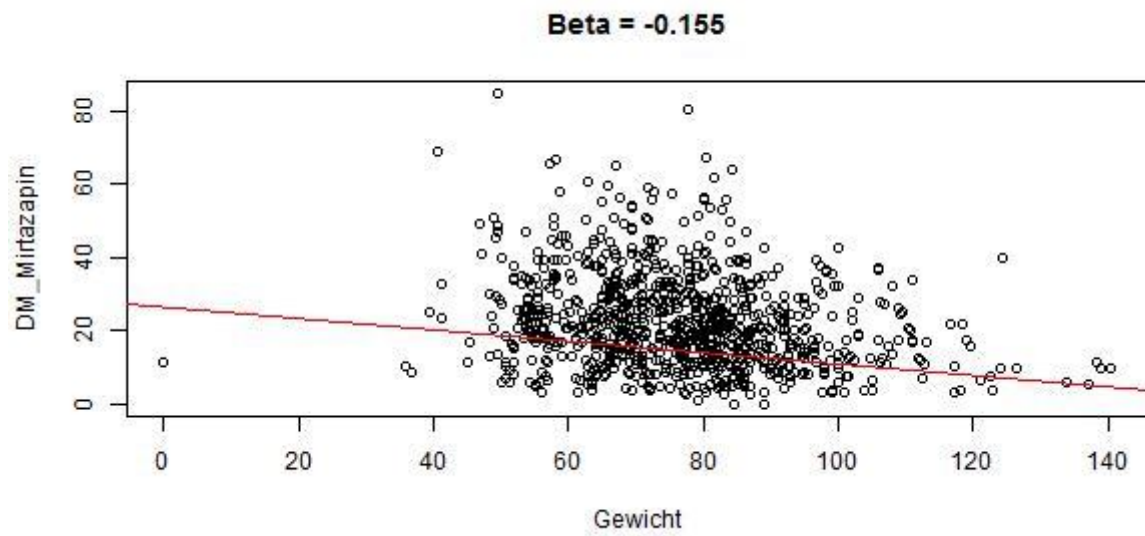


Abbildung 11. Relation Gewicht und Metabolitenkonzentration

c) Medikamentendosis:

Innerhalb des Clusters besteht ein signifikanter Zusammenhang.

Die Mirtazapindosis korreliert geringgradig signifikant mit dem Puls der Patienten.

Fixed effects:			
	Freiheitsgrade	t-Wert	p-Wert (Pr(> t))
(Intercept)	888.50000	6.952	6.97e-12***
Puls	884.40000	1.978	0.0482*
Systol. BD	866.00000	-0.845	0.3986
Diastol. BD	851.50000	1.407	0.1599
Gewicht	606.50000	-1.752	0.0804

Tabelle 30. Relation Cluster „Vitalparameter“ und Medikamentendosis

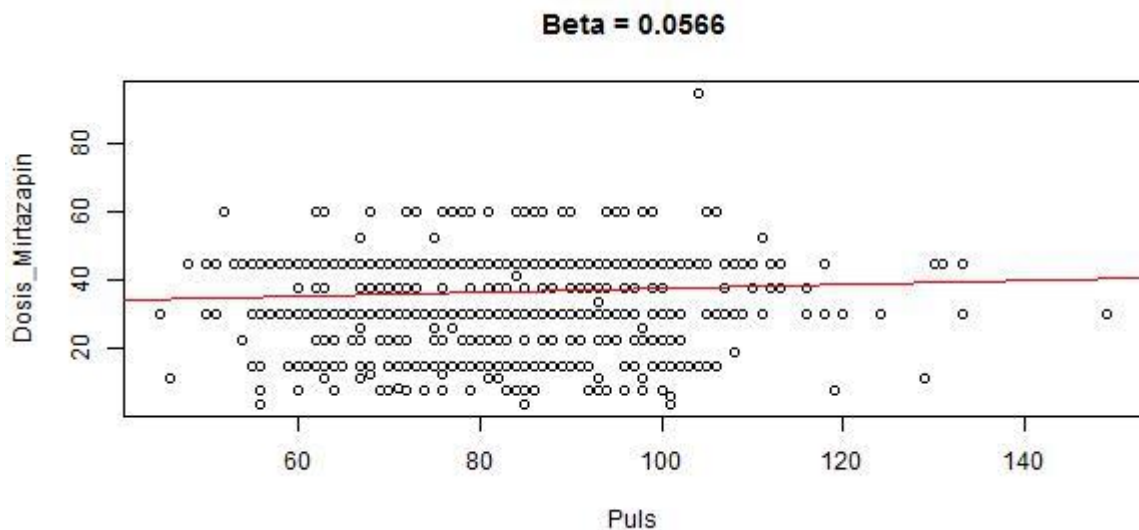


Abbildung 12. Relation Puls und Mirtazapindosis

d) Beantwortung der Forschungsfrage

Forschungsfrage 5:

Explorative Untersuchung, ob ein signifikanter Zusammenhang zwischen den gemessenen Vitalparametern (Gewicht, Puls, systolischer/diastolischer Blutdruck) und der Medikamentendosis, der Mirtazapin- sowie der Demethyl-Mirtazapinkonzentration besteht.

Zur Beantwortung der Forschungsfrage wurde ein lineares, gemischtes Regressionsmodell errechnet, das die Vitalparameter als unabhängige Variablen auf der x-Achse und die Mirtazapinwerte als abhängige Variable auf der y-Achse repräsentiert.

Das Modell zeigt eine mittlgradige Signifikanz in Bezug auf die Korrelation von Puls und Metabolitenkonzentration ($p=0,0029$) und eine geringgradige Signifikanz in Bezug auf die Korrelation zwischen Puls und Medikamentendosis ($p=0,0482$). Demnach war die gemessene Pulsfrequenz bei Patienten mit höherer Metabolitenkonzentration erhöht (+0,09 ng/ml pro BpM) und bei Patienten mit höherer Medikamentendosis ebenfalls erhöht (+0,06 mg/Tag pro BpM).

In Bezug auf systolischen und diastolischen Blutdruck wurden keine signifikanten Relationen innerhalb der Cluster offenbart.

Jedoch wurde eine hochgradige Signifikanz aufgezeigt ($p=9.04e-07$) in Bezug auf die Relation von Metabolitenkonzentration und Gewicht. Demnach haben Patienten mit höherem Körpergewicht eine deutlich verringerte Metabolitenkonzentration im Blut (-0,16 ng/ml pro kg Körpergewicht)

4.2.2 Laborparameter

Unter "Laborparameter" wurden die folgenden Cluster gebildet: "Zellen des peripheren Blutes", "Gerinnung", "Entzündungsmarker", "Leber", "Stoffwechsel", "Unerwünschte Arzneimittelwirkung" (kurz: UAW), "Erythrozyten" und "Ausgewählte Blutzellen".

4.2.2.1 Cluster "Zellen des peripheren Blutes"

Der Cluster "Zellen des peripheren Blutes" enthält die Variablen *Leukozyten*, *Erythrozyten*, *Thrombozyten* und *Hämatokrit*.

a) Wirkstoffkonzentration:

Innerhalb des Clusters besteht ein signifikanter Zusammenhang.

Die Wirkstoffkonzentration korreliert hochgradig signifikant mit der Leukozytenzahl der Patienten.

Fixed effects:			
	Freiheitsgrade	t-Wert	p-Wert (Pr(> t))
(Intercept)	306.4000	34.909	<2e-16***
Leukozyten	1059.8000	4.313	1.76e-05***
Erythrozyten	789.4000	-0.088	0.9296
Thrombozyten	1002.1000	-0.662	0.5081
Hämatokrit	850.7000	-1.888	0.0594

Tabelle 31. Relation Cluster „Zellen des peripheren Blutes“ und Wirkstoffkonzentration

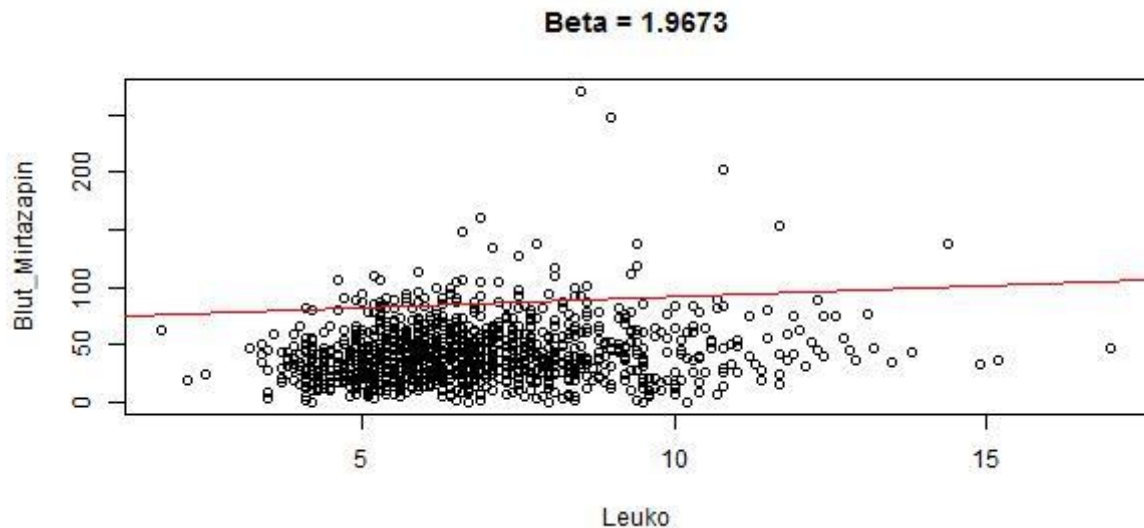


Abbildung 13. Relation Leukozytenzahl und Wirkstoffkonzentration (Zellen)

b) Metabolitenkonzentration:

Innerhalb des Clusters besteht ein signifikanter Zusammenhang.

Die Metabolitenkonzentration korreliert geringgradig signifikant mit der Thrombozytenzahl der Patienten.

Fixed effects:			
	Freiheitsgrade	t-Wert	p-Wert (Pr(> t))
(Intercept)	311.0000	36.650	<2e-16***
Leukozyten	1051.3000	0.687	0.4924
Erythrozyten	989.3000	2.041	0.0415*
Thrombozyten	832.5000	-1.000	0.3177
Hämatokrit	772.2000	-1.177	0.2394

Tabelle 32. Relation Cluster „Zellen des peripheren Blutes“ und Metabolitenkonzentration

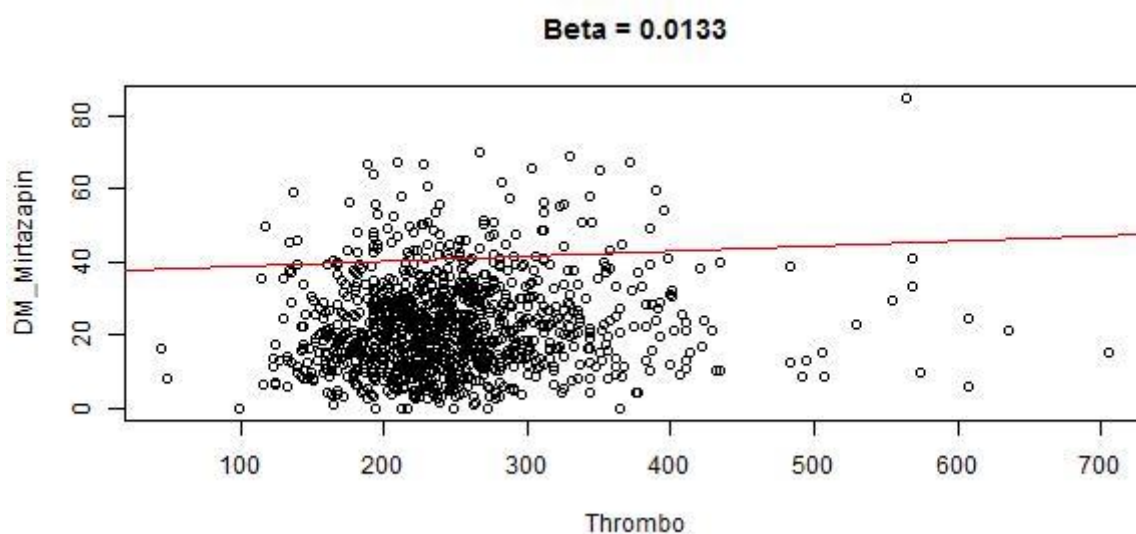


Abbildung 14. Relation Thrombozytenzahl und Metabolitenkonzentration

c) Medikamentendosis:

Innerhalb des Clusters besteht kein signifikanter Zusammenhang.

Fixed effects:			
	Freiheitsgrade	t-Wert	p-Wert (Pr(> t))
(Intercept)	315.8000	54.277	<2e-16***
Leukozyten	981.8000	1.544	0.123
Erythrozyten	938.9000	-0.292	0.770
Thrombozyten	796.9000	-0.620	0.535
Hämatokrit	743.6000	0.584	0.559

Tabelle 33. Relation Cluster „Zellen des peripheren Blutes“ und Medikamentendosis

4.2.2.2 Cluster "Gerinnung"

Der Cluster "Gerinnung" enthält die Variablen *Thrombozyten* und *Quick*.

a) Wirkstoffkonzentration:

Innerhalb des Clusters besteht ein signifikanter Zusammenhang.

Die Wirkstoffkonzentration korreliert mittelgradig signifikant mit dem Quick-Wert der Patienten.

Fixed effects:			
	Freiheitsgrade	t-Wert	p-Wert (Pr(> t))
(Intercept)	152.410	18.725	<2e-16***
Thrombozyten	237.980	-0.562	0.57463
Quick	205.800	-3.064	0.00247**

Tabelle 34. Relation Cluster „Gerinnung“ und Wirkstoffkonzentration

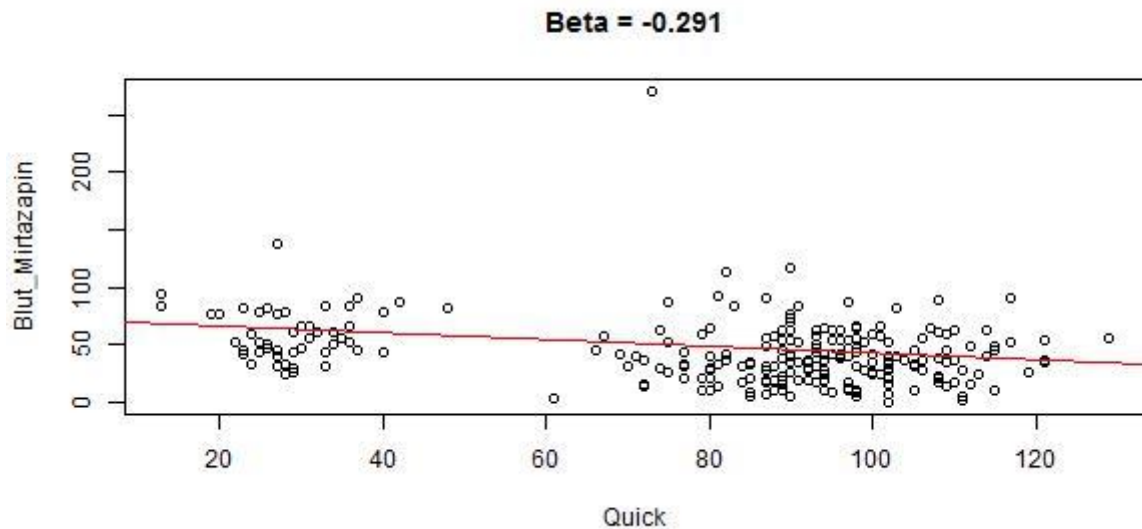


Abbildung 15. Relation Quickwert und Wirkstoffkonzentration

b) Metabolitenkonzentration:

Innerhalb des Clusters besteht kein signifikanter Zusammenhang.

Fixed effects:			
	Freiheitsgrade	t-Wert	p-Wert (Pr(> t))
(Intercept)	157.4800	21.257	<2e-16***
Thrombozyten	237.7500	0.632	0.5283
Quick	214.5700	-1.665	0.0973

Tabelle 35. Relation Cluster „Gerinnung“ und Metabolitenkonzentration

c) Medikamentendosis:

Innerhalb des Clusters besteht kein signifikanter Zusammenhang.

Fixed effects:			
	Freiheitsgrade	t-Wert	p-Wert (Pr(> t))
(Intercept)	129.9400	32.821	<2e-16***
Thrombozyten	198.4600	-1.194	0.234
Quick	126.6900	0.172	0.864

Tabelle 36. Relation Cluster „Gerinnung“ und Medikamentendosis

4.2.2.3 Cluster “Entzündungsmarker”

Der Cluster “Entzündungsmarker” enthält die Variablen *Leukozyten*, *Hämatokrit* und *C-reaktives Protein*

a) Wirkstoffkonzentration:

Innerhalb des Clusters bestehen drei signifikante Zusammenhänge.

Die Wirkstoffkonzentration korreliert hochgradig signifikant mit der Leukozytenzahl der Patienten, mittelgradig signifikant mit dem Hämatokrit der Patienten und hochgradig signifikant mit dem CRP-Wert der Patienten.

Fixed effects:			
	Freiheitsgrade	t-Wert	p-Wert (Pr(> t))
(Intercept)	308.8000	34.686	<2e-16***
Leukozyten	940.1000	3.337	0.000879***
Hämatokrit	800.8000	-3.168	0.001594**
CRP	950.7000	5.700	1.59e-08***

Tabelle 37. Relation Cluster „Entzündung“ und Wirkstoffkonzentration

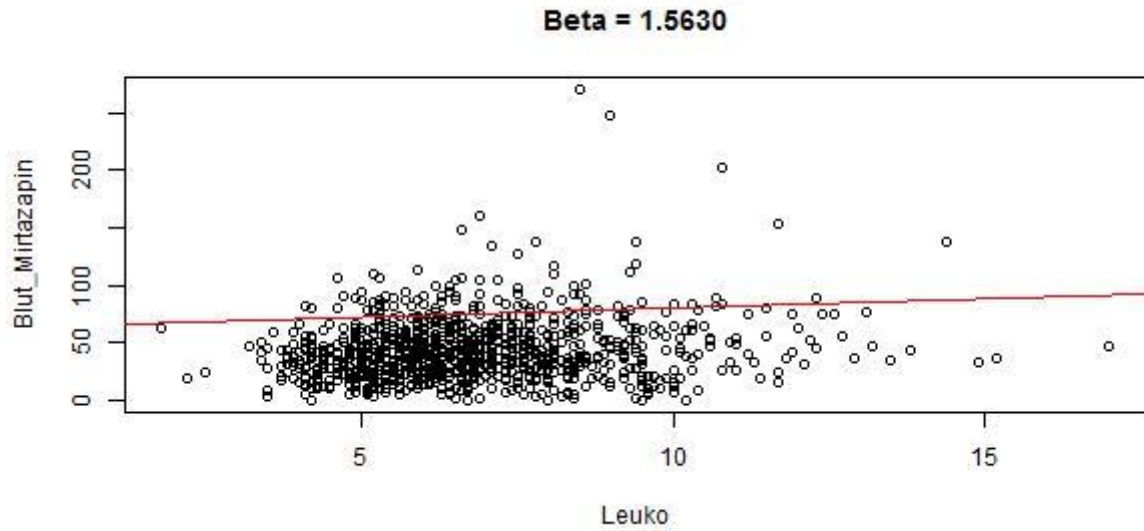


Abbildung 16. Relation Leukozytenzahl und Wirkstoffkonzentration (Entzündung)

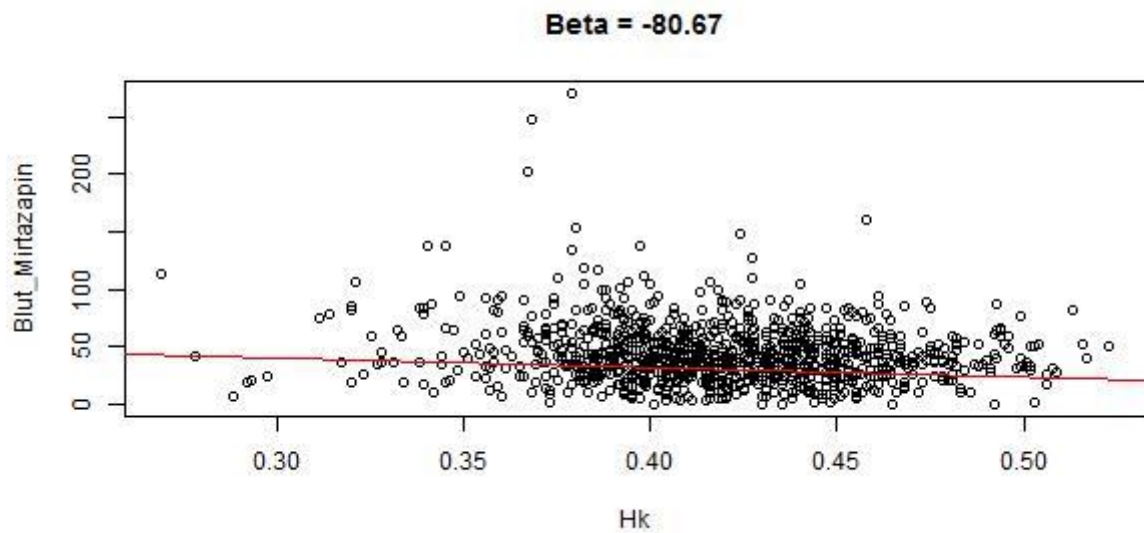


Abbildung 17. Relation Hämatokrit und Wirkstoffkonzentration

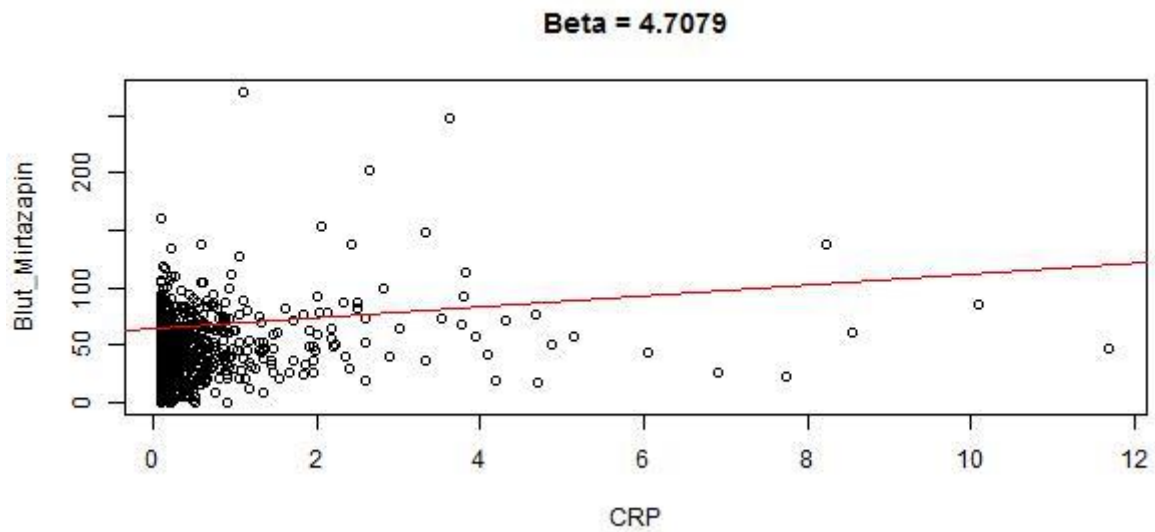


Abbildung 18. Relation C-reaktives Protein und Wirkstoffkonzentration

b) Metabolitenkonzentration:

Innerhalb des Clusters bestehen zwei signifikante Zusammenhänge.

Die Metabolitenkonzentration korreliert hochgradig signifikant mit dem Hämatokrit der Patienten und geringgradig signifikant mit dem CRP-Wert der Patienten.

Fixed effects:			
	Freiheitsgrade	t-Wert	p-Wert (Pr(> t))
(Intercept)	313.3000	35.080	<2e-16***
Leukozyten	948.4000	1.118	0.264
Hämatokrit	816.6000	-4.385	1.31e-05***
CRP	945.8000	2.294	0.022*

Tabelle 38. Relation Cluster „Entzündung“ und Metabolitenkonzentration

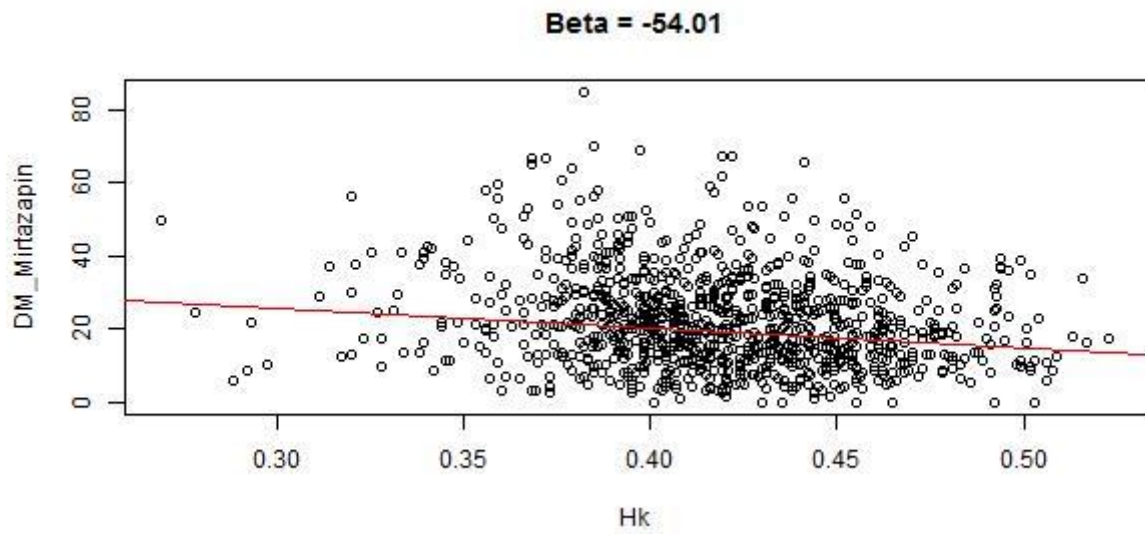


Abbildung 19. Relation Hämatokrit und Metabolitenkonzentration

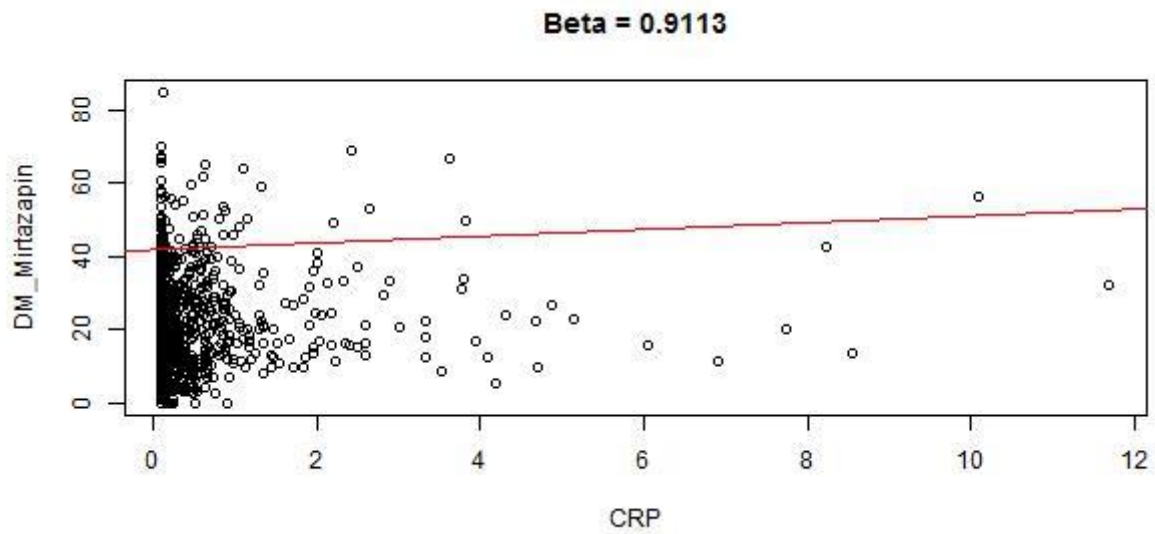


Abbildung 20. C-reaktives Protein und Metabolitenkonzentration

c) Medikamentendosis:

Innerhalb des Clusters besteht kein signifikanter Zusammenhang.

Fixed effects:			
	Freiheitsgrade	t-Wert	p-Wert (Pr(> t))
(Intercept)	305.2000	53.495	<2e-16***
Leukozyten	896.6000	1.281	0.201
Hämatokrit	767.3000	-0.202	0.840
CRP	855.8000	0.276	0.783

Tabelle 39. Relation Cluster „Entzündung“ und Medikamentendosis

4.2.2.4 Cluster „Leber“

Der Cluster „Leber“ enthält die Variablen *ALT_GPT*, *AST_GOT*, *GLDH*, *GGT*, *alkalische Phosphatase* und *Bilirubin (gesamt)*.

a) Wirkstoffkonzentration:

Innerhalb des Clusters besteht ein signifikanter Zusammenhang.

Die Wirkstoffkonzentration korreliert geringgradig signifikant mit dem GGT-Wert der Patienten.

Fixed effects:			
	Freiheitsgrade	t-Wert	p-Wert (Pr(> t))
(Intercept)	52.8200	16.661	<2e-16***
ALT_GPT	69.3100	-0.887	0.3780
AST_GOT	72.1400	-0.815	0.4176
GLDH	59.5400	0.455	0.6510
GGT	47.7400	2.355	0.0227*
aP	57.6300	-0.071	0.9440
Bilirubin	74.0000	0.582	0.5626

Tabelle 40. Relation Cluster „Leber“ und Wirkstoffkonzentration

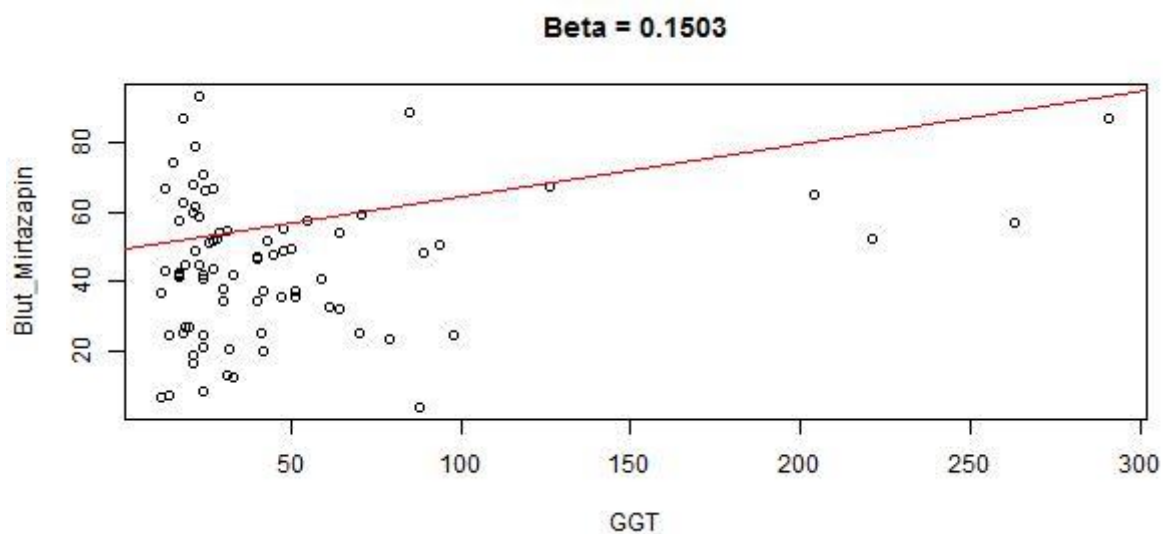


Abbildung 21. Relation GGT und Wirkstoffkonzentration

b) Metabolitenkonzentration:

Innerhalb des Clusters besteht kein signifikanter Zusammenhang.

Fixed effects:			
	Freiheitsgrade	t-Wert	p-Wert (Pr(> t))
(Intercept)	55.05000	14.447	<2e-16***
ALT_GPT	69.28000	-0.876	0.3838
AST_GOT	71.30000	-0.527	0.5996
GLDH	61.30000	-0.020	0.9841
GGT	48.70000	1.885	0.0654
aP	56.60000	0.734	0.4659
Bilirubin	73.75000	0.442	0.6598

Tabelle 41. Relation Cluster „Leber“ und Metabolitenkonzentration

c) Medikamentendosis:

Innerhalb des Clusters besteht ein signifikanter Zusammenhang.

Die Mirtazapindosis korreliert geringgradig signifikant mit dem GGT-Wert der Patienten.

Fixed effects:			
	Freiheitsgrade	t-Wert	p-Wert (Pr(> t))
(Intercept)	58.4500	22.613	<2e-16***
ALT_GPT	66.6000	1.082	0.2833
AST_GOT	68.9500	-0.616	0.5397
GLDH	61.5400	-0.846	0.4011
GGT	57.6200	2.216	0.0306*
aP	60.8000	-0.159	0.8741
Bilirubin	67.9600	0.206	0.8372

Tabelle 42. Relation Cluster „Leber“ und Medikamentendosis

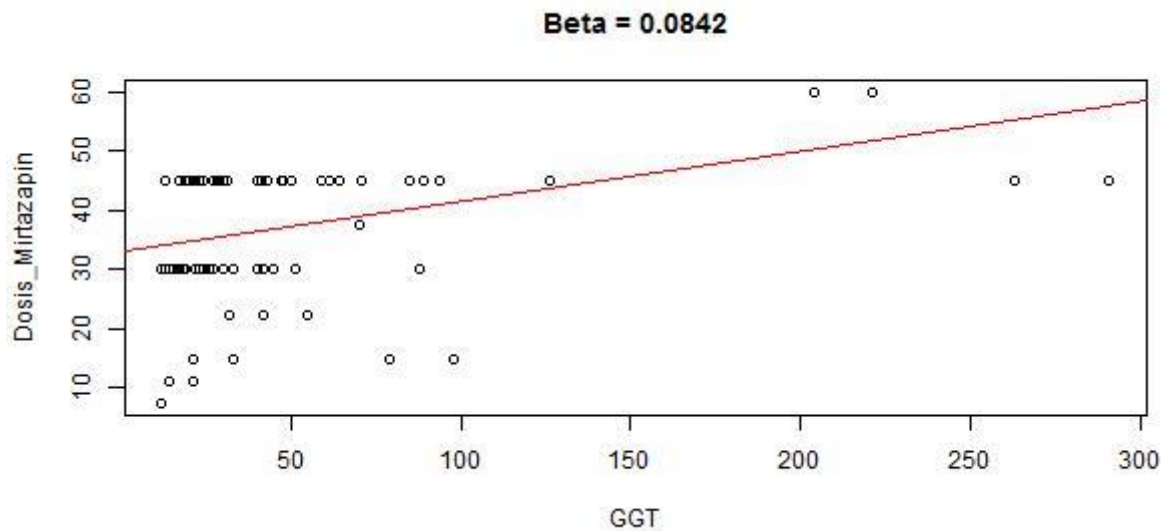


Abbildung 22. Relation GGT und Mirtazapindosis

4.2.2.5 Cluster "Stoffwechsel"

Der Cluster "Stoffwechsel" enthält die Variablen *Cholesterin*, *Thyreoglobulin*, *HDL-Cholesterin*, *LDL-Cholesterin*, *Glucose*, *Harnsäure* und *Kreatinin*.

a) Wirkstoffkonzentration:

Innerhalb des Clusters besteht ein signifikanter Zusammenhang.

Die Wirkstoffkonzentration korreliert geringgradig signifikant mit dem Kreatinin-Wert der Patienten.

Fixed effects:			
	Freiheitsgrade	t-Wert	p-Wert (Pr(> t))
(Intercept)	152.4400	13.320	<2e-16***
Cholesterin	91.1600	0.310	0.7576
Thyreoglobulin	93.5600	-0.215	0.8306
HDLC	91.3600	-0.223	0.8244
LDLC	91.0400	-0.315	0.7534
Glucose	158.5500	0.869	0.3863
Harnsäure	165.4000	-1.065	0.2884
Kreatinin	162.3500	2.336	0.0207*

Tabelle 43. Relation Cluster „Stoffwechsel“ und Wirkstoffkonzentration

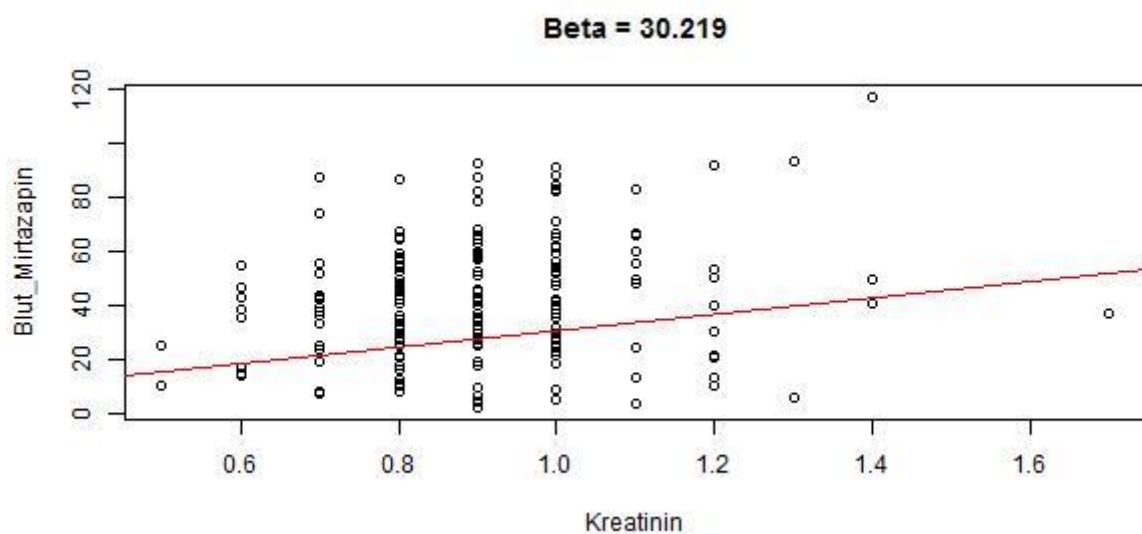


Abbildung 23. Relation Kreatinin und Wirkstoffkonzentration

b) Metabolitenkonzentration:

Innerhalb des Clusters besteht ein signifikanter Zusammenhang.

Die Metabolitenkonzentration korreliert geringgradig signifikant mit dem Kreatinin-Wert der Patienten.

Fixed effects:			
	Freiheitsgrade	t-Wert	p-Wert (Pr(> t))
(Intercept)	152.4400	13.320	<2e-16***
Cholesterin	91.1600	0.310	0.7576
Thyreoglobulin	93.5600	-0.215	0.8306
HDLC	91.3600	-0.223	0.8244
LDLC	91.0400	-0.315	0.7534
Glucose	158.5500	0.869	0.3863
Harnsäure	165.4000	-1.065	0.2884
Kreatinin	162.3500	2.336	0.0207*

Tabelle 44. Relation Cluster „Stoffwechsel“ und Metabolitenkonzentration

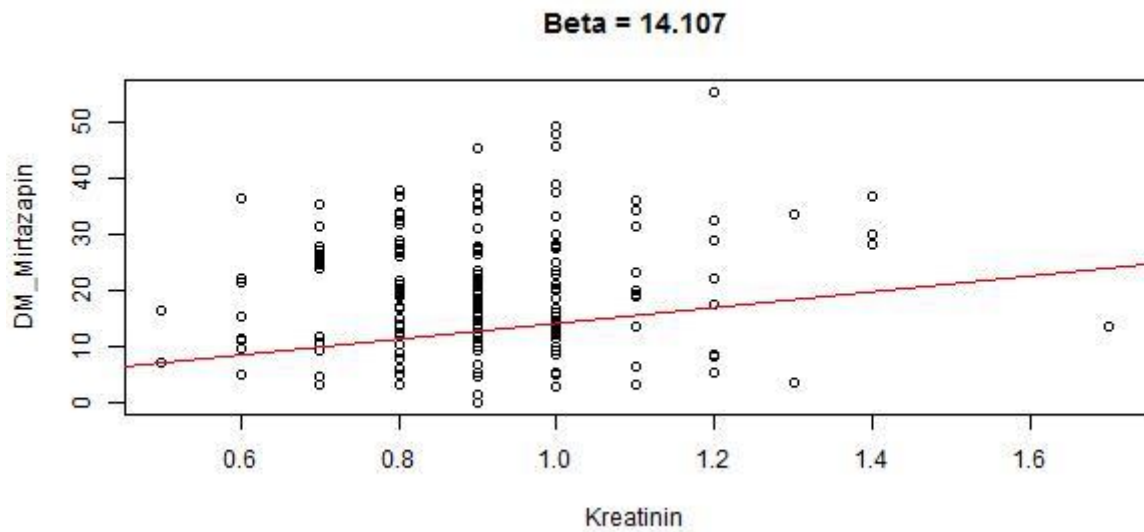


Abbildung 24. Relation Kreatinin und Metabolitenkonzentration

c) Medikamentendosis:

Innerhalb des Clusters besteht ein signifikanter Zusammenhang.

Die Mirtazapindosis korreliert mittelgradig signifikant mit dem Kreatinin-Wert der Patienten.

Fixed effects:			
	Freiheitsgrade	t-Wert	p-Wert (Pr(> t))
(Intercept)	126.7000	18.115	<2e-16***
Cholesterin	102.0000	0.741	0.46051
Thyreoglobulin	103.2800	-0.765	0.44631
HDLC	101.8600	-0.730	0.46681
LDLC	101.8000	-0.727	0.46872
Glucose	116.5300	0.316	0.75265
Harnsäure	133.1100	-0.754	0.45208
Kreatinin	126.0400	2.798	0.00595**

Tabelle 45. Relation Cluster „Stoffwechsel“ und Medikamentendosis

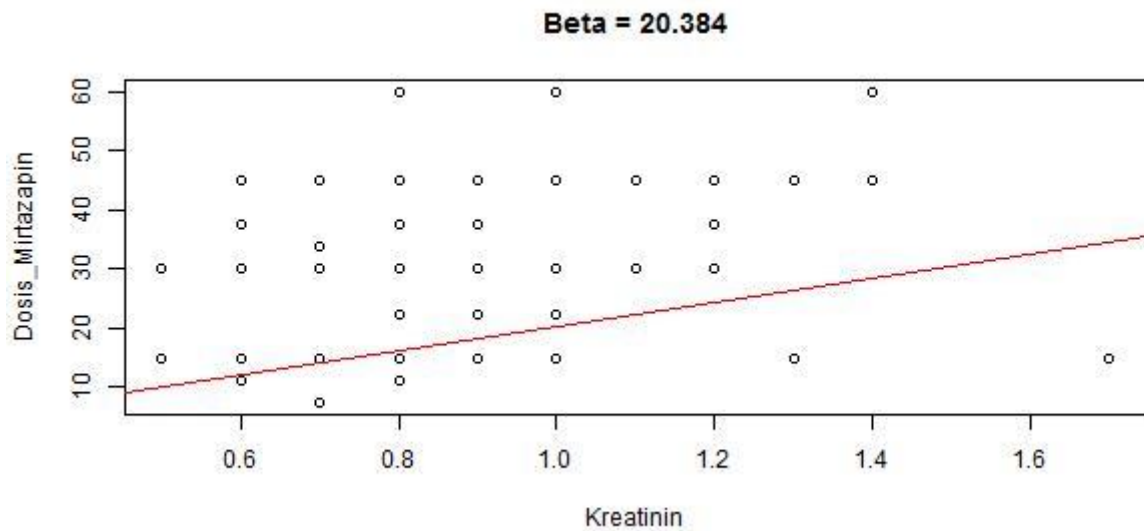


Abbildung 25. Relation Kreatinin und Mirtazapindosis

4.2.2.6 Cluster "Unerwünschte Arzneimittelwirkung/UAW"

Der Cluster "UAW" enthält die Variablen *Natrium*, *TSH*, *Kalium* und *Calcium*.

a) Wirkstoffkonzentration:

Innerhalb des Clusters besteht kein signifikanter Zusammenhang.

Fixed effects:			
	Freiheitsgrade	t-Wert	p-Wert (Pr(> t))
(Intercept)	115.2600	15.555	<2e-16***
Natrium	139.9400	0.056	0.9554
TSH	131.8000	-0.706	0.4814
Kalium	102.2300	-1.975	0.0510
Calcium	125.5600	1.856	0.0658

Tabelle 46. Relation Cluster „UAW“ und Wirkstoffkonzentration

b) Metabolitenkonzentration:

Innerhalb des Clusters besteht ein signifikanter Zusammenhang.

Die Metabolitenkonzentration korreliert geringgradig signifikant mit dem Kalium-Wert der Patienten.

Fixed effects:			
	Freiheitsgrade	t-Wert	p-Wert (Pr(> t))
(Intercept)	117.71000	18.441	<2e-16***
Natrium	154.59000	0.116	0.9074
TSH	136.14000	0.638	0.5245
Kalium	130.81000	-2.296	0.0233*
Calcium	148.05000	1.926	0.0560

Tabelle 47. Relation Cluster „UAW“ und Metabolitenkonzentration

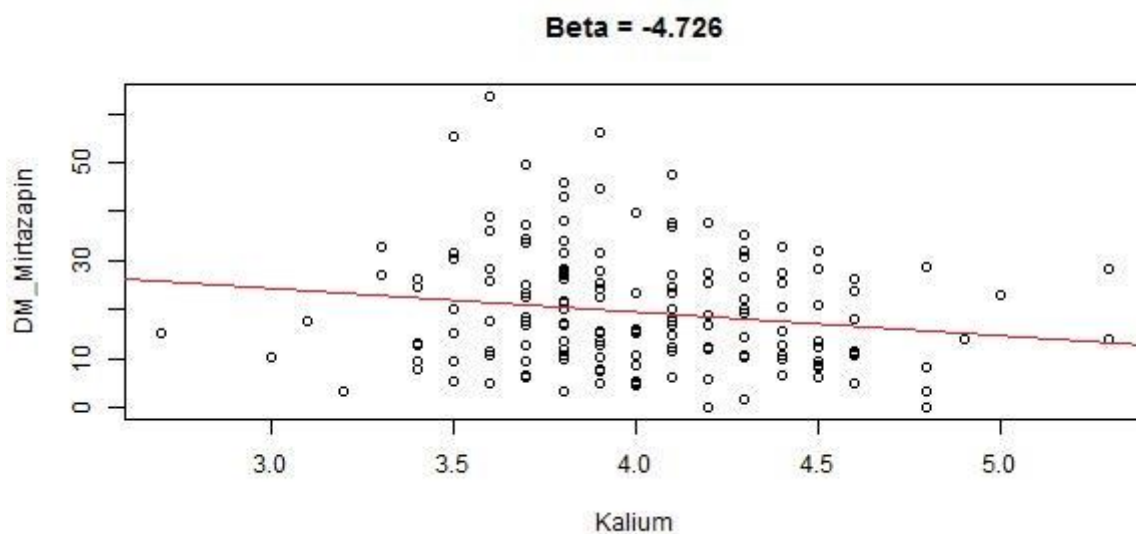


Abbildung 26. Relation Kalium und Metabolitenkonzentration

c) Medikamentendosis:

Innerhalb des Clusters besteht kein signifikanter Zusammenhang.

Fixed effects:			
	Freiheitsgrade	t-Wert	p-Wert (Pr(> t))
(Intercept)	105.41000	28.348	<2e-16***
Natrium	120.78000	0.026	0.979
TSH	110.88000	-0.439	0.662
Kalium	103.51000	-0.628	0.532
Calcium	108.75000	1.068	0.288

Tabelle 48. Relation Cluster „UAW“ und Medikamentendosis

4.2.2.7 Cluster "Erythrozyten"

Der Cluster "Erythrozyten" enthält die Variablen *MCV*, *MCH*, *MCHC*, *HbA1c* und *Hämoglobin*.

a) Wirkstoffkonzentration:

Innerhalb des Clusters besteht ein signifikanter Zusammenhang.

Die Wirkstoffkonzentration korreliert geringgradig signifikant mit dem Hämoglobin-Wert der Patienten.

Fixed effects:			
	Freiheitsgrade	t-Wert	p-Wert (Pr(> t))
(Intercept)	91.650	12.528	<2e-16***
MCV	57.340	0.154	0.8780
MCH	63.100	-0.086	0.9316
MCHC	61.050	0.084	0.9330
HbA1c	94.180	0.908	0.3663
Hämoglobin	102.380	-2.074	0.0406*

Tabelle 49. Relation Cluster „Erythrozyten“ und Wirkstoffkonzentration

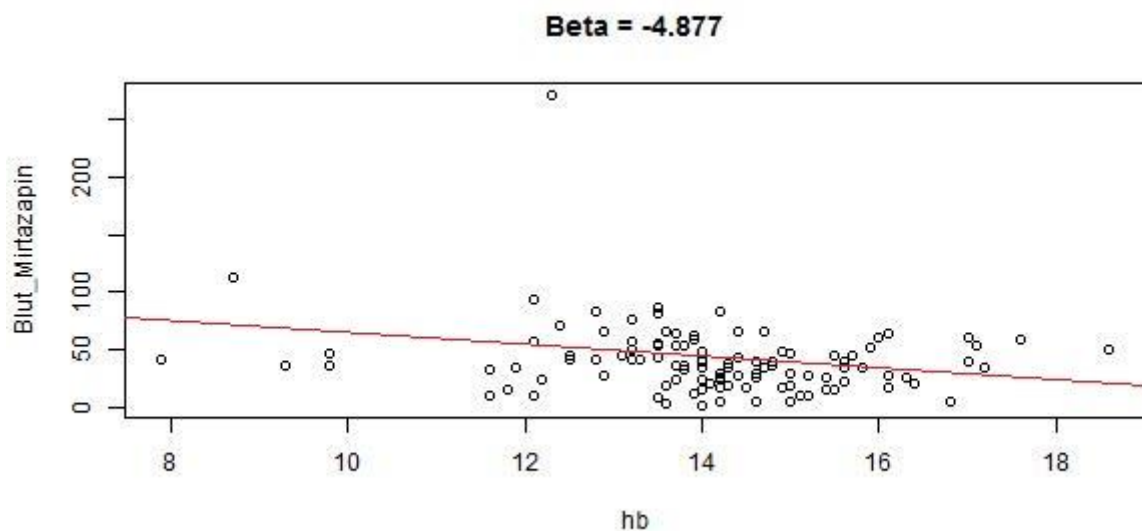


Abbildung 27. Relation Hämoglobin und Wirkstoffkonzentration

b) Metabolitenkonzentration:

Innerhalb des Clusters besteht ein signifikanter Zusammenhang.

Die Metabolitenkonzentration korreliert mittelgradig signifikant mit dem Hämoglobin-Wert der Patienten.

Fixed effects:			
	Freiheitsgrade	t-Wert	p-Wert (Pr(> t))
(Intercept)	88.5600	16.807	<2e-16***
MCV	93.5400	-0.219	0.82678
MCH	97.1500	0.319	0.75012
MCHC	98.2100	-0.243	0.80843
HbA1c	79.6300	0.693	0.49018
Hämoglobin	102.1100	-2.637	0.00967**

Tabelle 50. Relation Cluster „Erythrozyten“ und Metabolitenkonzentration

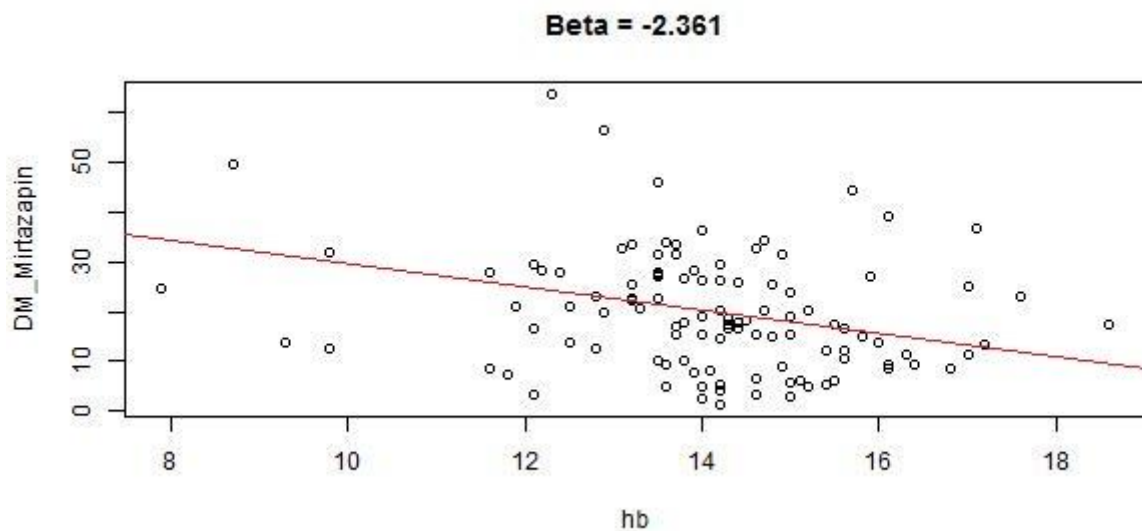


Abbildung 28. Relation Hämoglobin und Metabolitenkonzentration

c) Medikamentendosis:

Innerhalb des Clusters besteht kein signifikanter Zusammenhang.

Fixed effects:			
	Freiheitsgrade	t-Wert	p-Wert (Pr(> t))
(Intercept)	74.880000	22.141	<2e-16***
MCV	45.390000	0.045	0.964
MCH	52.190000	-0.100	0.921
MCHC	48.230000	0.148	0.883
HbA1c	76.890000	0.934	0.353
Hämoglobin	85.990000	-0.003	0.998

Tabelle 51. Relation Cluster „Erythrozyten“ und Medikamentendosis

4.2.2.8 Cluster „Ausgewählte Blutzellen“

Der Cluster „Ausgewählte Blutzellen“ enthält die Variablen *Lymphozyten*, *Monozyten*, *Eosinophile* und *Basophile*.

a) Wirkstoffkonzentration:

Innerhalb des Clusters bestehen zwei signifikante Zusammenhänge.

Die Wirkstoffkonzentration korreliert mittelgradig signifikant mit der Lymphozytenzahl der Patienten und mittelgradig signifikant mit der Monozytenzahl der Patienten.

Fixed effects:			
	Freiheitsgrade	t-Wert	p-Wert (Pr(> t))
(Intercept)	279.9000	30.947	<2e-16***
Lymphozyten	789.1000	-2.773	0.00569**
Monozyten	816.0000	2.861	0.00433**
Eosinophile	752.4000	-0.575	0.56577
Basophilie	732.9000	-1.552	0.12116

Tabelle 52. Relation Cluster „Ausgewählte Blutzellen“ und Wirkstoffkonzentration

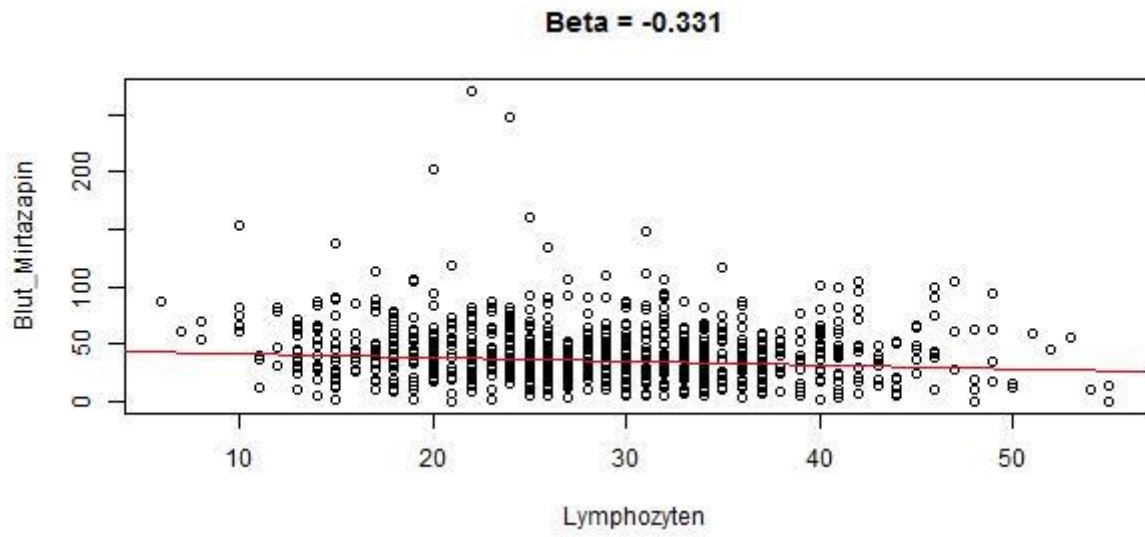


Abbildung 29. Relation Lymphozytenzahl und Wirkstoffkonzentration

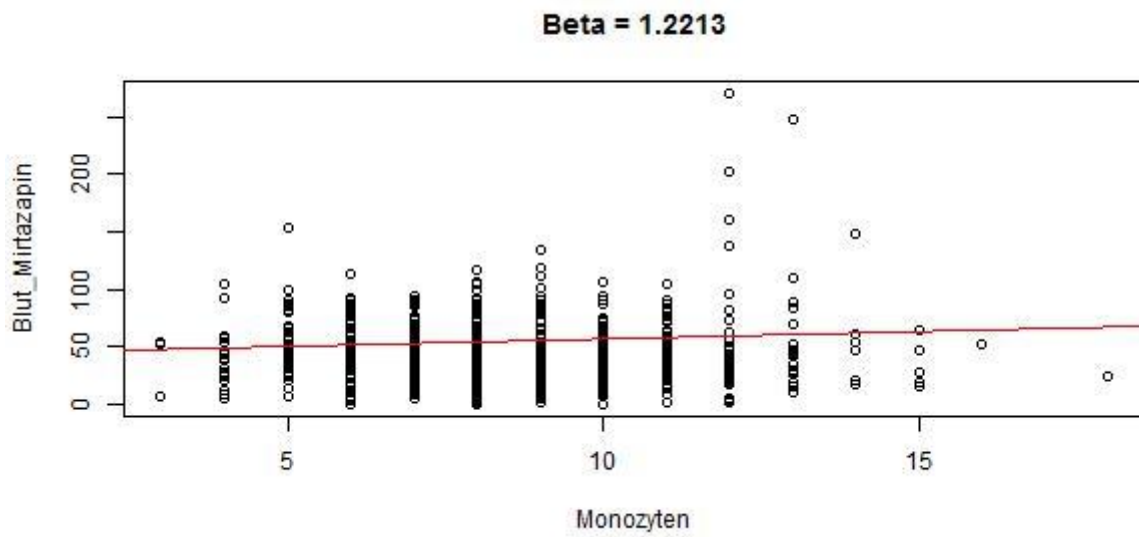


Abbildung 30. Relation Monozytenzahl und Wirkstoffkonzentration

b) Metabolitenkonzentration:

Innerhalb des Clusters besteht eine Signifikanz.

Die Metabolitenkonzentration korreliert mittelgradig signifikant mit der Lymphozytenzahl der Patienten.

Fixed effects:			
	Freiheitsgrade	t-Wert	p-Wert (Pr(> t))
(Intercept)	285.0000	33.467	<2e-16***
Lymphozyten	766.7000	-2.589	0.0098**
Monozyten	813.0000	0.409	0.6826
Eosinophile	725.9000	-0.964	0.3353
Basophilie	756.3000	-1.192	0.2336

Tabelle 53. Relation Cluster „Ausgewählte Blutzellen“ und Metabolitenkonzentration

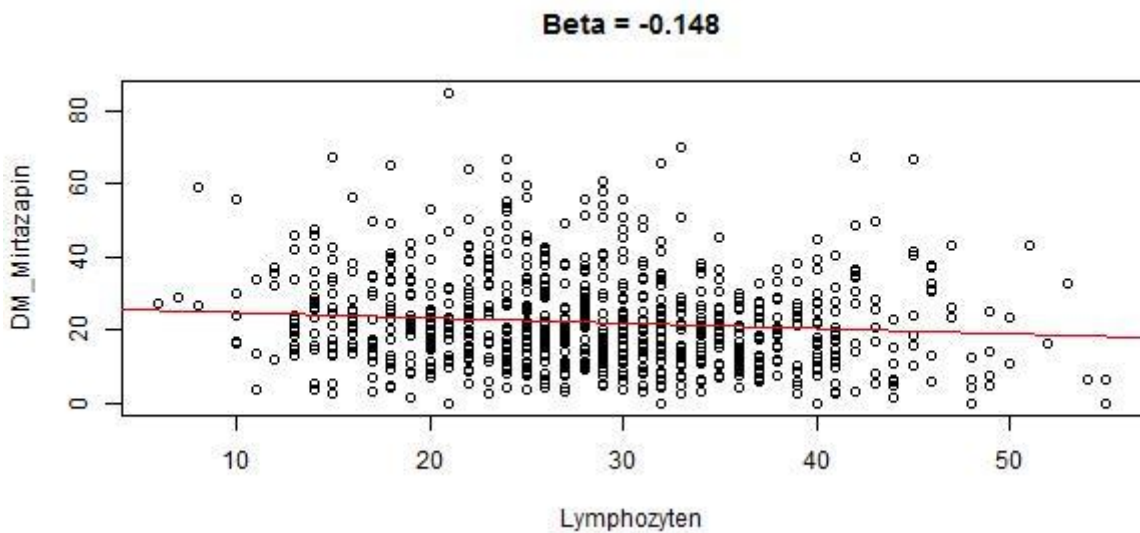


Abbildung 31. Relation Lymphozytenzahl und Metabolitenkonzentration

c) Medikamentendosis:

Innerhalb des Clusters besteht kein signifikanter Zusammenhang.

Fixed effects:			
	Freiheitsgrade	t-Wert	p-Wert (Pr(> t))
(Intercept)	275.600000	51.249	<2e-16***
Lymphozyten	711.900000	-1.445	0.149
Monozyten	752.900000	0.236	0.813
Eosinophile	682.900000	0.002	0.998
Basophilie	696.700000	-1.344	0.179

Tabelle 54. Relation Cluster „Ausgewählte Blutzellen“ und Medikamentendosis

4.2.2.9 Beantwortung der Forschungsfrage

Forschungsfrage 6:

Explorative Untersuchung, ob ein signifikanter Zusammenhang zwischen den gemessenen Laborparametern (innerhalb ihrer Cluster) und der Medikamentendosis, der Mirtazapin- sowie der Demethyl-Mirtazapinkonzentration besteht.

Zur Beantwortung der Forschungsfrage wurden mehrere lineare, gemischte Regressionsmodelle errechnet, welche die einzelnen Laborparameter (innerhalb der jeweiligen Cluster) als unabhängige Variablen auf der x-Achse und die Mirtazapinwerte als abhängige Variable auf der y-Achse repräsentiert.

Die Modelle zeigten diverse Korrelationen aller Signifikanzstufen auf. Genauer ist der Zusammenfassung der Ergebnisse (siehe Kapitel 4.4) zu entnehmen.

4.3 Wochenverläufe

Im Folgenden sollen die Variablen mit hochgradig signifikanten Korrelationen genauer betrachtet werden.

Dazu werden die absoluten Werte und dazugehörigen Änderungsraten der Variablen über zehn Wochenintervalle aufgezeichnet.

Die Aufzeichnungen liegen pro Variable immer in dreifacher Ausführung vor, wobei sich die Gruppe der beobachteten Patienten unterscheidet (wie bereits zuvor erläutert):

- 1.) Gesamtpool der Probanden
- 2.) Probanden mit Mirtazapin-Vorbehandlung
- 3.) Probanden ohne Mirtazapin-Vorbehandlung

4.3.1 Gewicht

In der (Cluster-) Regressionsanalyse der Vitalparameter ergab sich eine hochgradig signifikante Relation zwischen Metabolitenkonzentration und Gewicht der Probanden.

4.3.1.1 Gesamtheit der Patienten

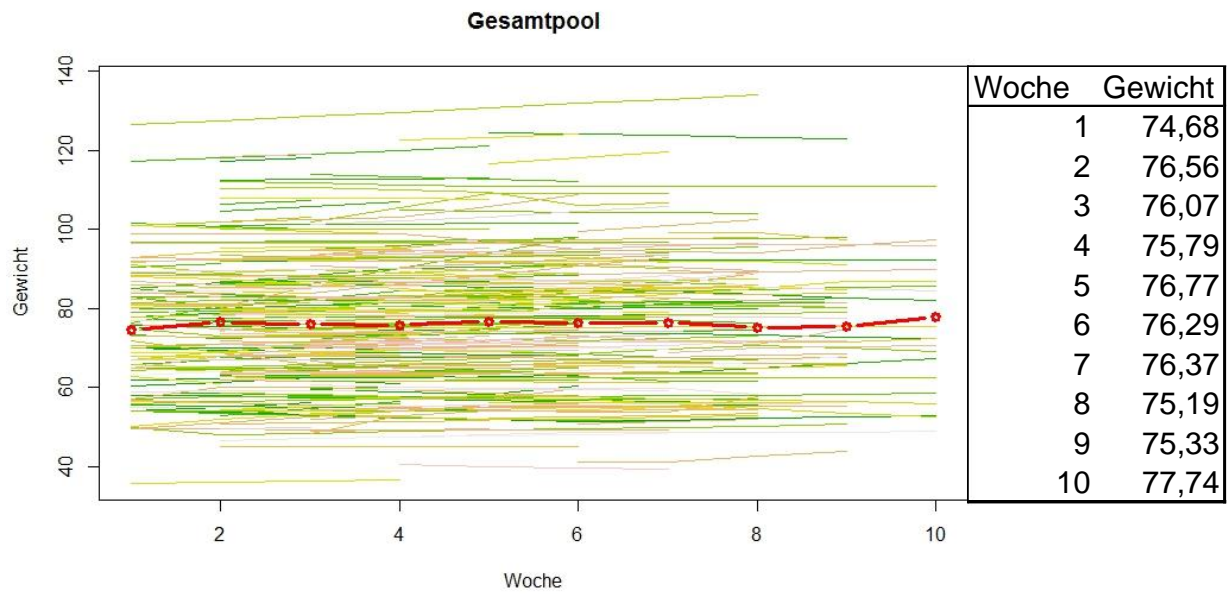


Abbildung 32. Wochenentwicklung des Gewichts aller Patienten in absoluten Werten

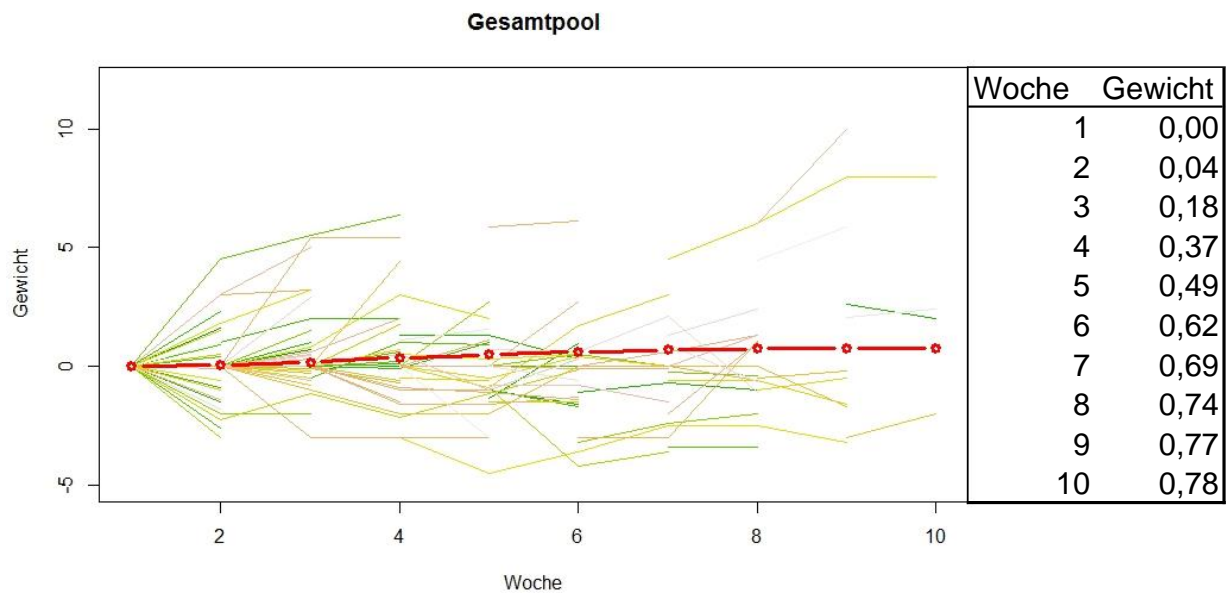


Abbildung 33. Wochenentwicklung des Gewichts aller Patienten in Änderungsraten

4.3.1.2 Vorbehandelte Patienten

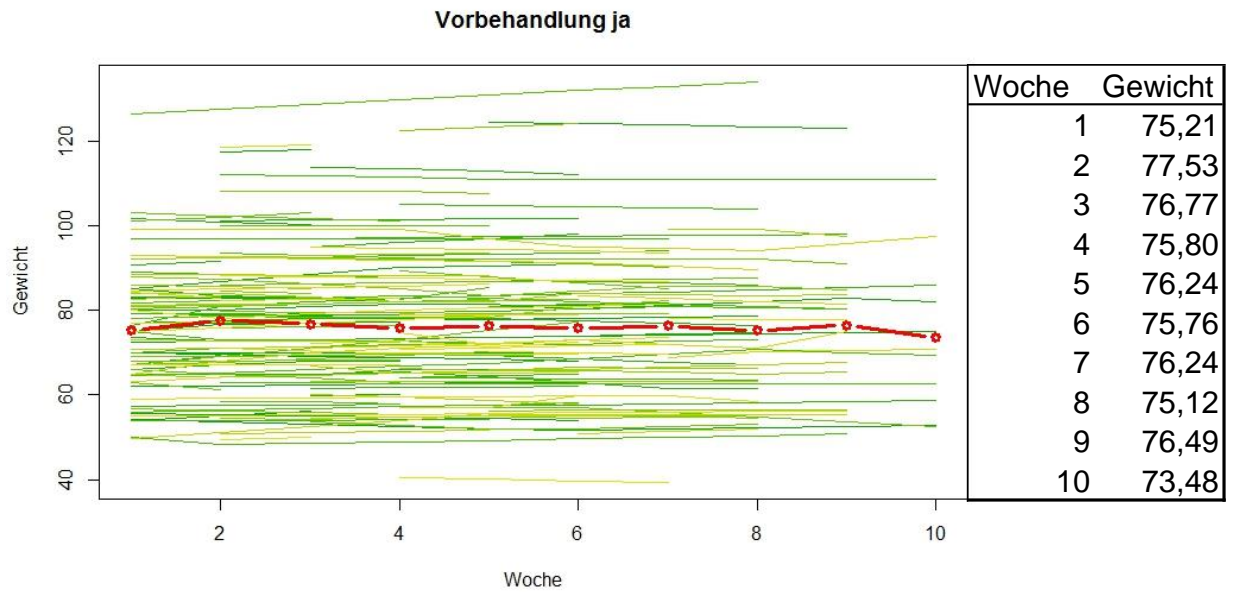


Abbildung 34. Wochenentwicklung des Gewichts vorbehandelter Patienten in absoluten Werten

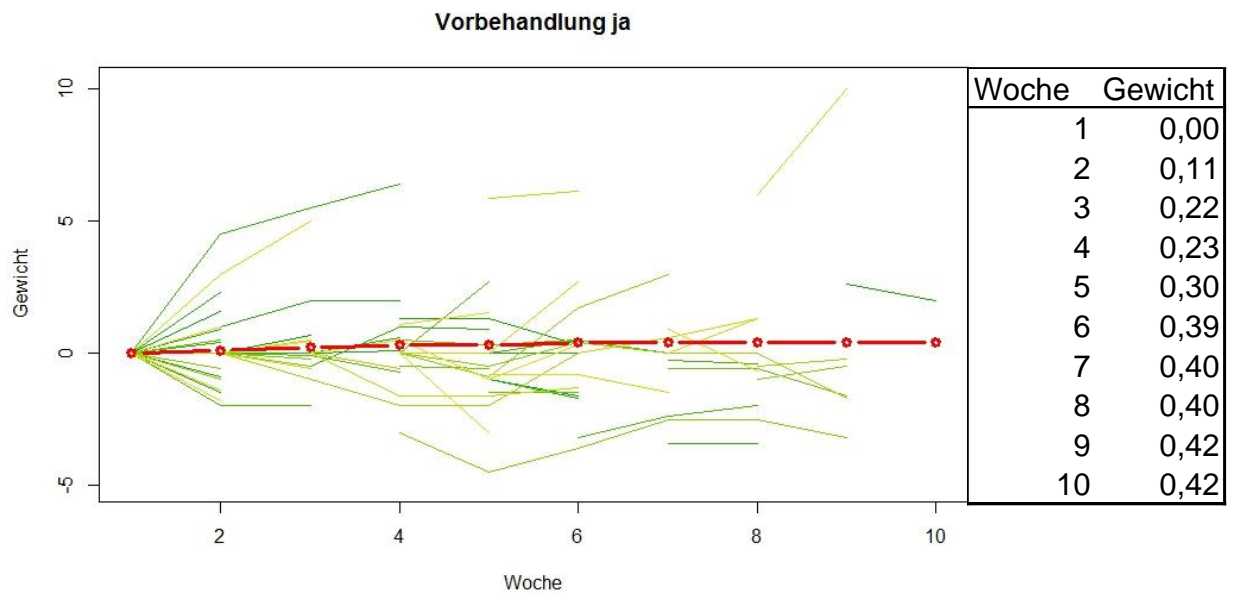


Abbildung 35. Wochenentwicklung des Gewichts vorbehandelter Patienten in Änderungsraten

4.3.1.3 Nicht vorbehandelte Patienten

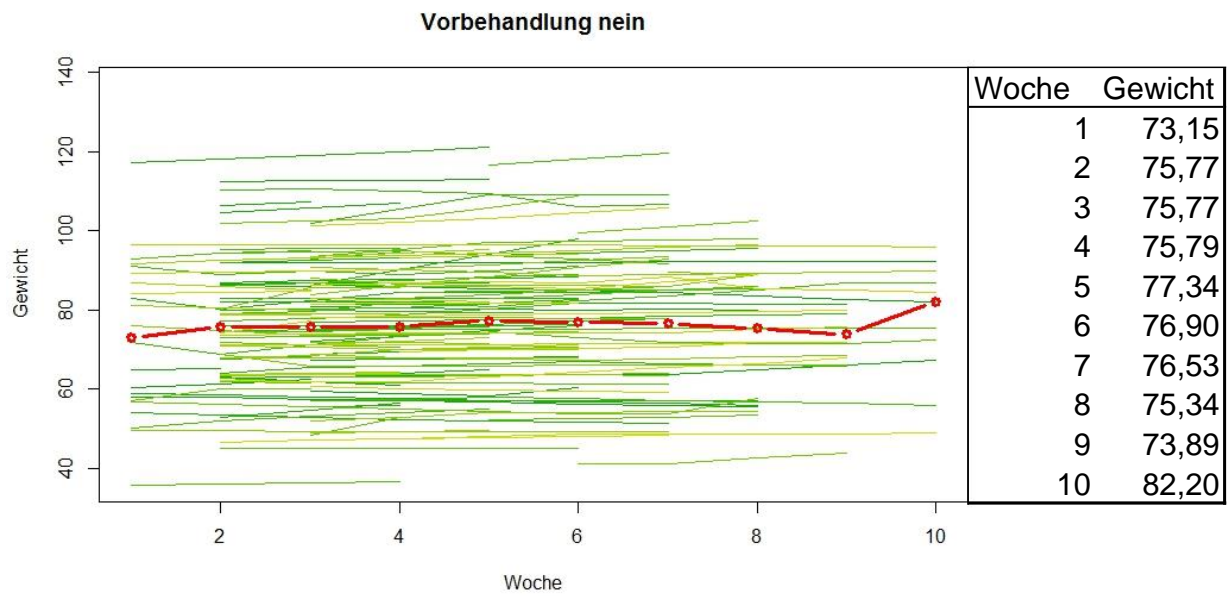


Abbildung 36. Wochenentwicklung des Gewichts nicht vorbehandelter Patienten in absoluten Werten

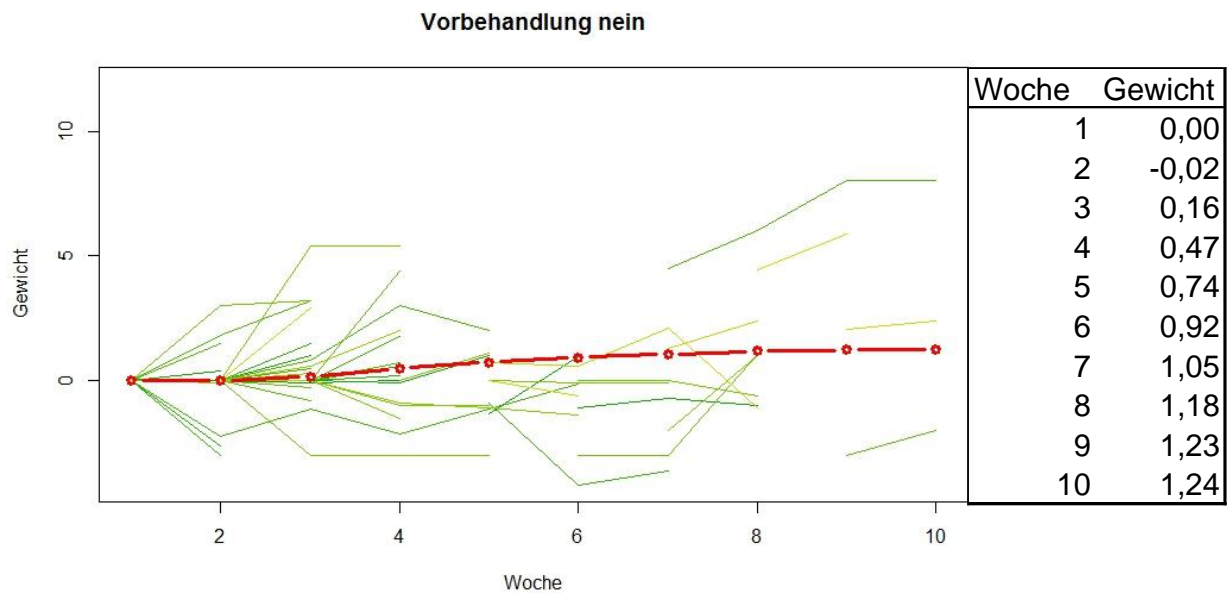


Abbildung 37. Wochenentwicklung des Gewichts nicht vorbehandelter Patienten in Änderungsraten

4.3.2 Gewicht in Untergruppen

Um die eindeutig nachweisbare Gewichtszunahme der Probanden noch genauer aufschlüsseln zu können und dabei in eine Relation zur Medikation mit Mirtazapin zu setzen, wird die Gewichtsentwicklung im folgenden Unterkapitel für verschiedene Patientengruppen dargestellt. Es handelt sich erneut um die Änderungsraten in den zehn Wochenintervallen und um die Gesamtheit der Patienten, allerdings wurden diese anhand der

1. Mirtazapindosis (gering, mittel, hoch)
2. Wirkstoffkonzentration (gering, mittel, hoch)
3. Metabolitenkonzentration (gering, mittel, hoch)

in Untergruppen eingeteilt. Die Abstufung in „gering/mittel/hoch“ erfolgte mittels der in Kapitel 4.1 errechneten Werte der deskriptiven Statistik, welche die verabreichten Dosen und gemessenen Wirkstoff-/Metabolitenkonzentrationen in Quartile abstuft. Werte aus dem unteren Quartil wurden mit „gering“ klassifiziert, solche aus dem mittleren Quartil (welches auch den Medianwert enthält) wurden mit „mittel“ klassifiziert und jene aus dem oberen Quartil wurden mit „hoch“ klassifiziert.

4.3.2.1a Gewichtsentwicklung bei Patienten mit geringer Mirtazapindosis

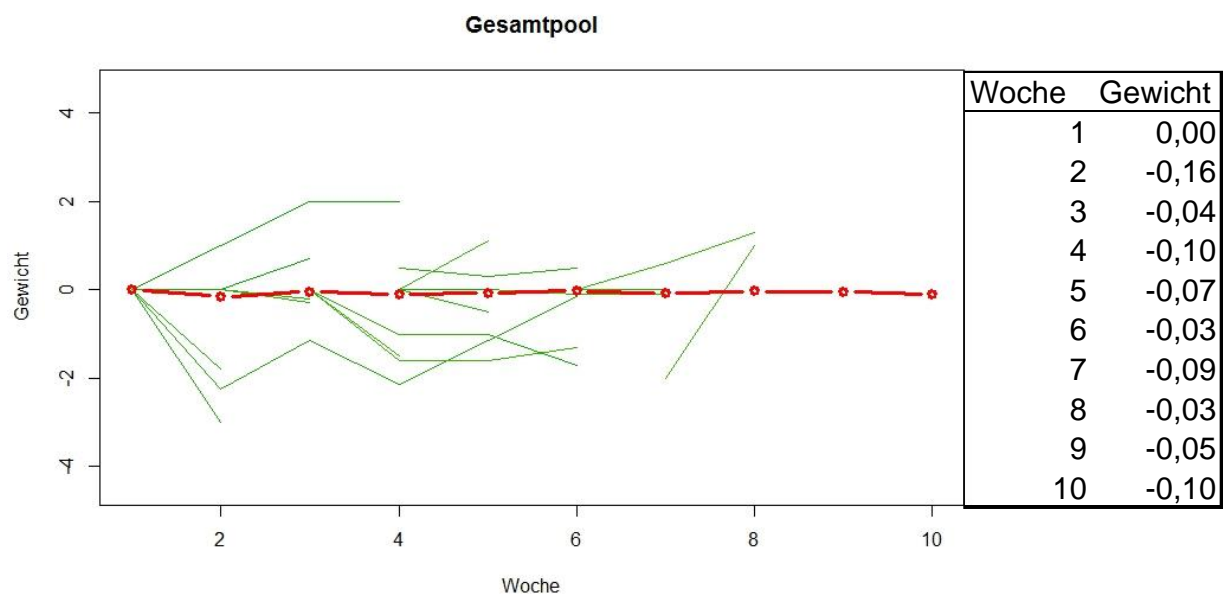


Abbildung 38. Wochenentwicklung des Gewichts bei Patienten mit geringer Mirtazapindosis

4.3.2.1b Gewichtsentwicklung bei Patienten mit mittlerer Mirtazapindosis

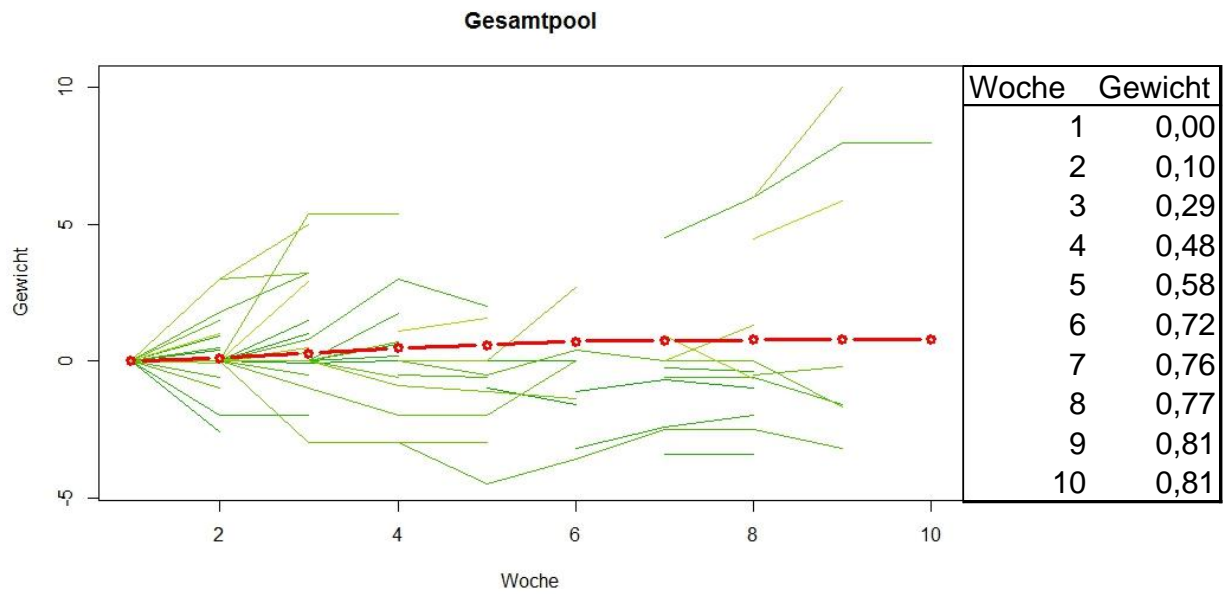


Abbildung 39. Wochenentwicklung des Gewichts bei Patienten mit mittlerer Mirtazapindosis

4.3.2.1c Gewichtsentwicklung bei Patienten mit hoher Mirtazapindosis

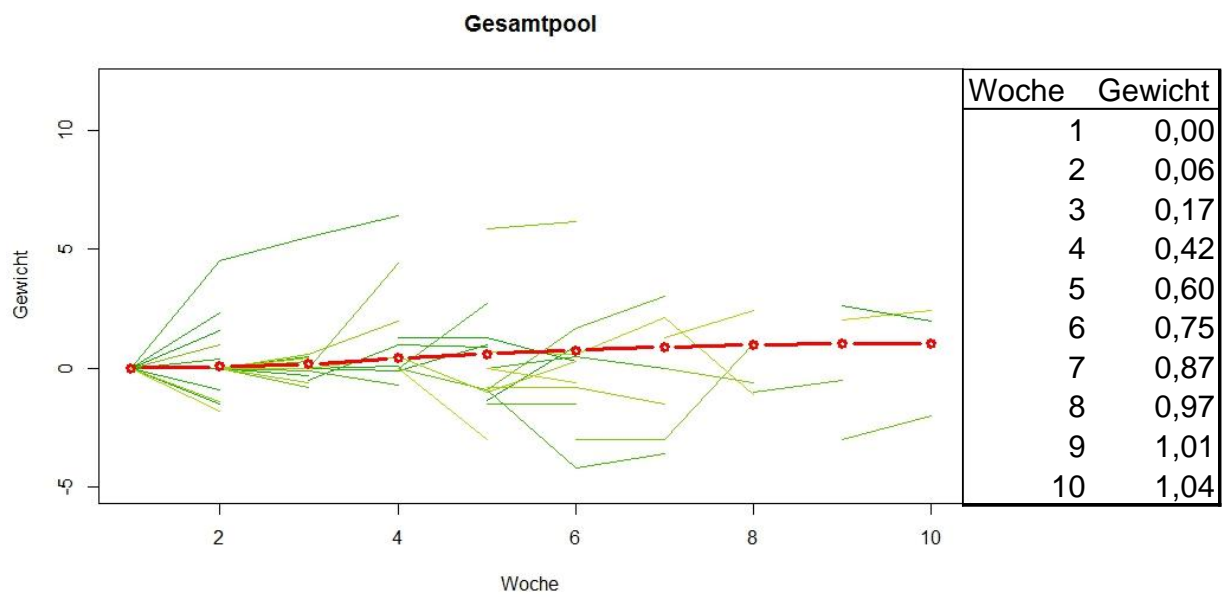


Abbildung 40. Wochenentwicklung des Gewichts bei Patienten mit hoher Mirtazapindosis

4.3.2.2a Gewichtsentwicklung bei Patienten mit geringer Wirkstoffkonzentration

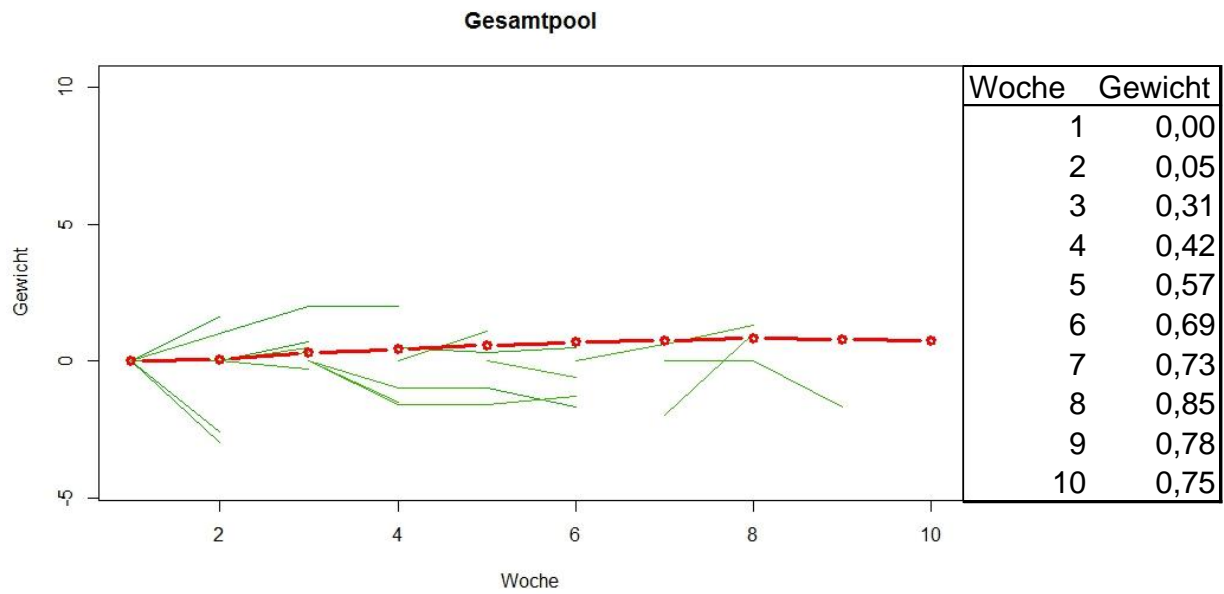


Abbildung 41. Wochenentwicklung des Gewichts bei Patienten mit geringer Wirkstoffkonzentration

4.3.2.2b Gewichtsentwicklung bei Patienten mit mittlerer Wirkstoffkonzentration

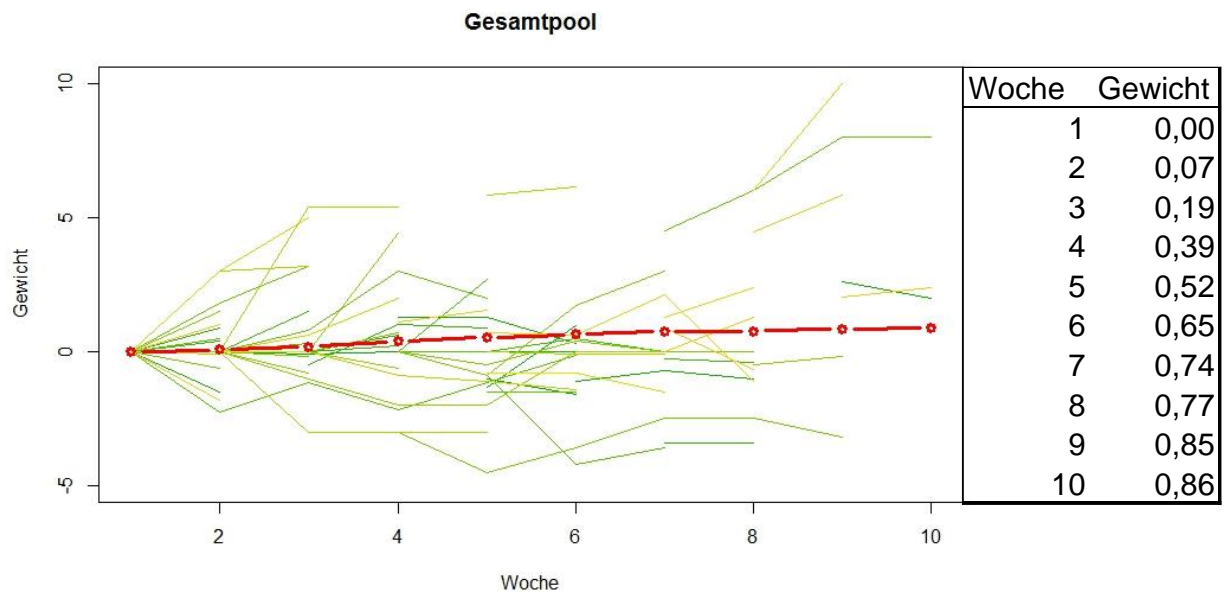


Abbildung 42. Wochenentwicklung des Gewichts bei Patienten mit mittlerer Wirkstoffkonzentration

4.3.2.2c Gewichtsentwicklung bei Patienten mit hoher Wirkstoffkonzentration

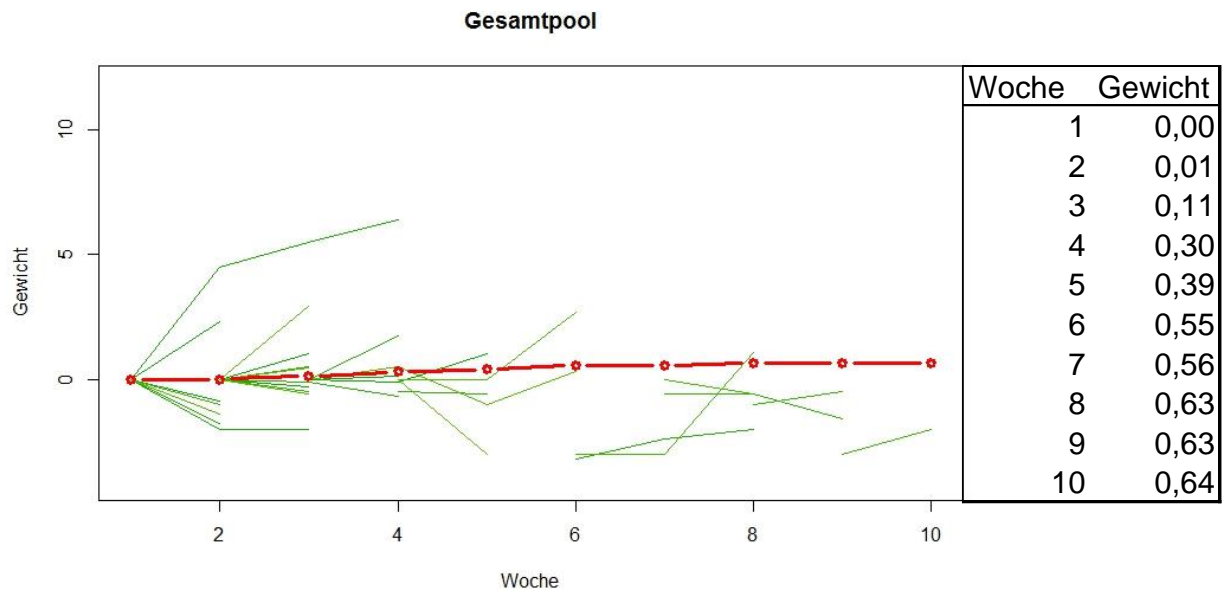


Abbildung 43. Wochenentwicklung des Gewichts bei Patienten mit hoher Wirkstoffkonzentration

4.3.2.3a Gewichtsentwicklung bei Patienten mit geringer Metabolitenkonzentration

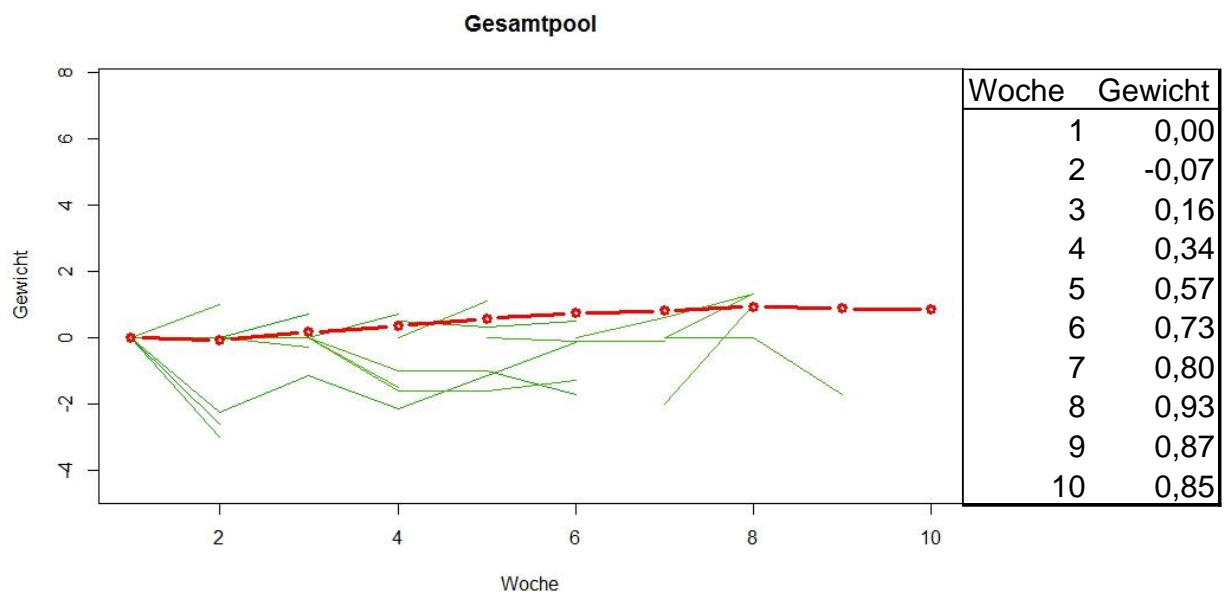


Abbildung 44. Wochenentwicklung des Gewichts bei Patienten mit geringer Metabolitenkonzentration

4.3.2.3b Gewichtsentwicklung bei Patienten mit mittlerer Metabolitenkonzentration

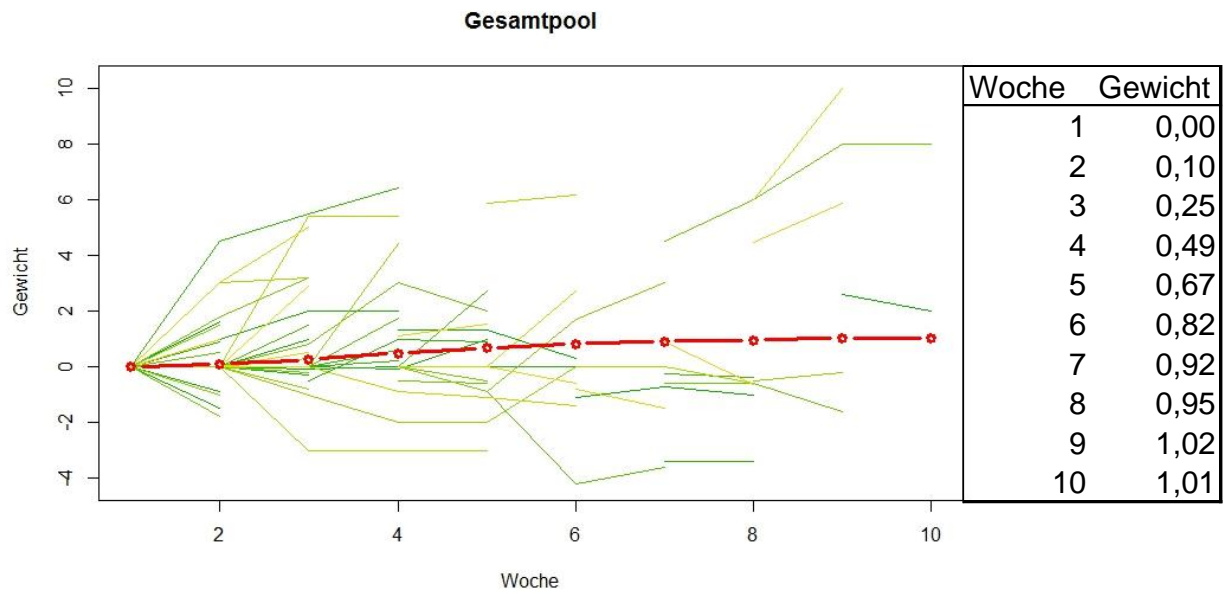


Abbildung 45. Wochenentwicklung des Gewichts bei Patienten mit mittlerer Metabolitenkonzentration

4.3.2.3c Gewichtsentwicklung bei Patienten mit hoher Metabolitenkonzentration

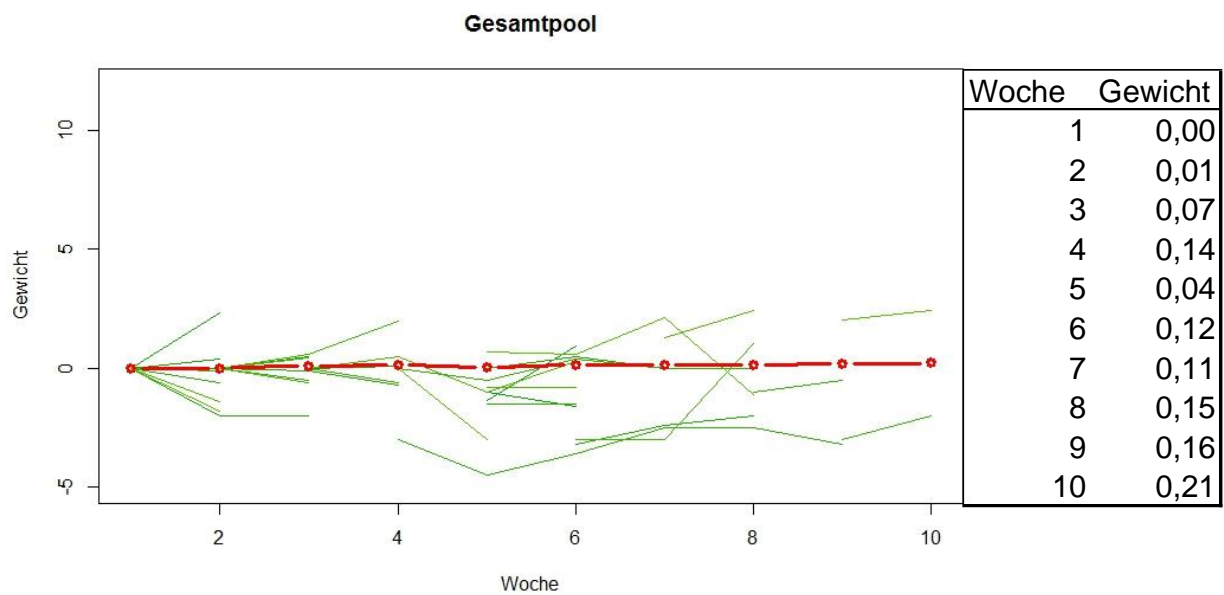


Abbildung 46. Wochenentwicklung des Gewichts bei Patienten mit hoher Metabolitenkonzentration

4.3.3 Leukozytenanzahl

In der (Cluster-) Regressionsanalyse der Laborparameter ergab sich eine hochgradig signifikante Relation zwischen Wirkstoffkonzentration und Leukozytenzahl der Probanden, sowohl innerhalb des Clusters "Zellen des peripheren Blutes" als auch im Cluster "Entzündungsmarker".

4.3.3.1 Gesamtheit der Patienten

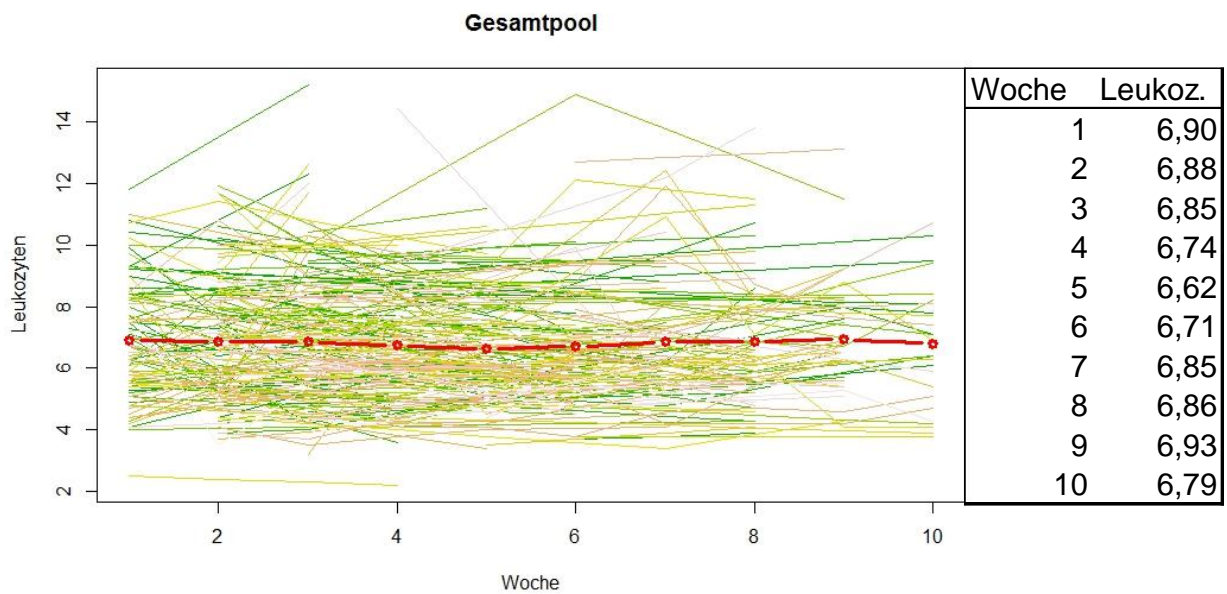


Abbildung 47. Wochenentwicklung der Leukozytenzahl aller Patienten in absoluten Werten

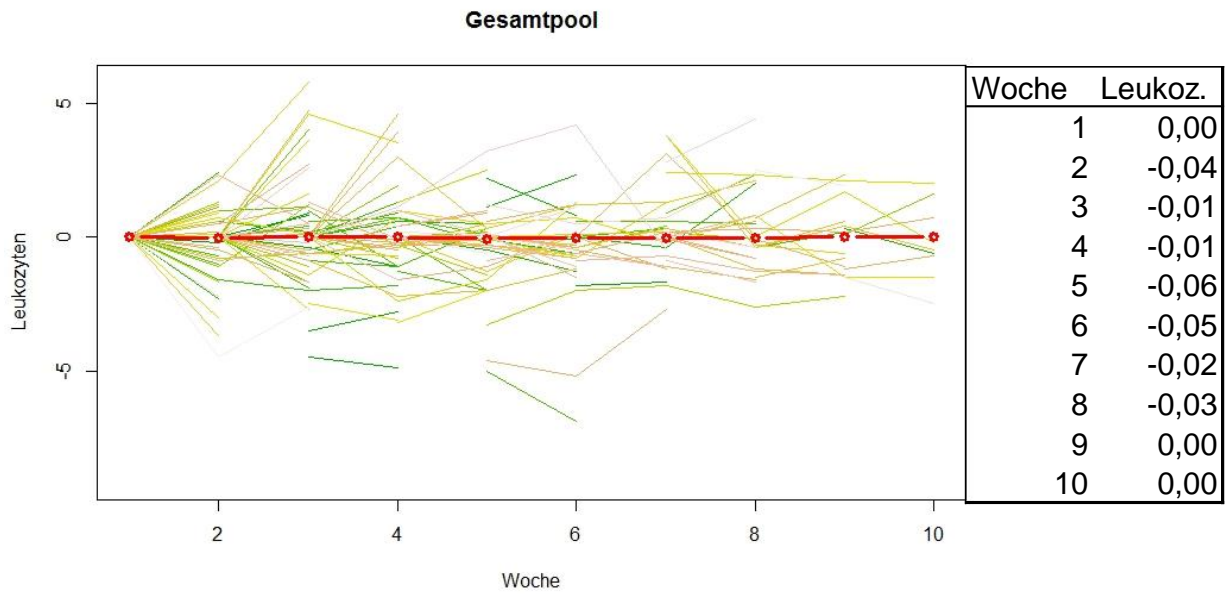


Abbildung 48. Wochenentwicklung der Leukozytenzahl aller Patienten in Änderungsraten

4.3.3.2 Vorbehandelte Patienten

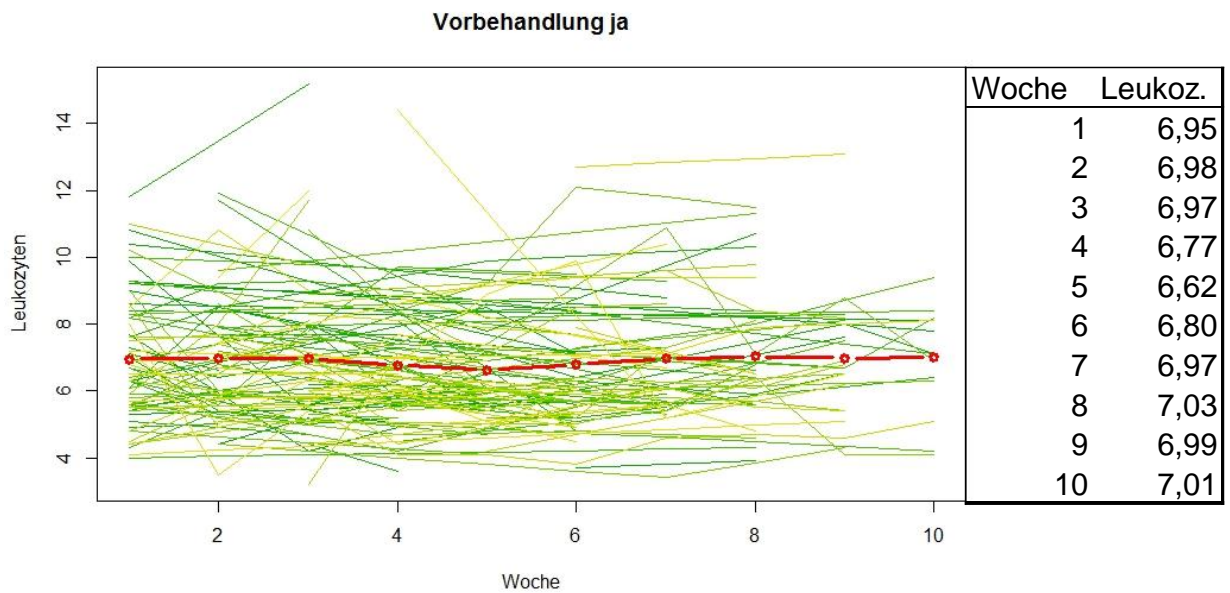


Abbildung 49. Wochenentwicklung der Leukozytenzahl vorbehandelter Patienten in absoluten Werten

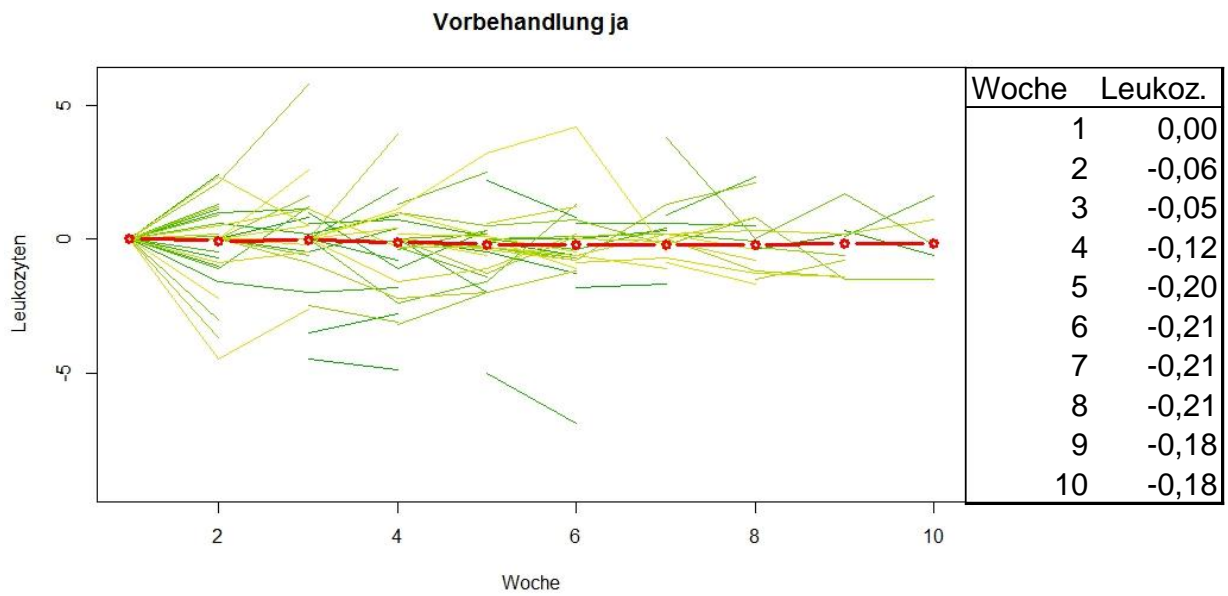


Abbildung 50. Wochenentwicklung der Leukozytenzahl vorbehandelter Patienten in Änderungsraten

4.3.3.3 Nicht vorbehandelte Patienten

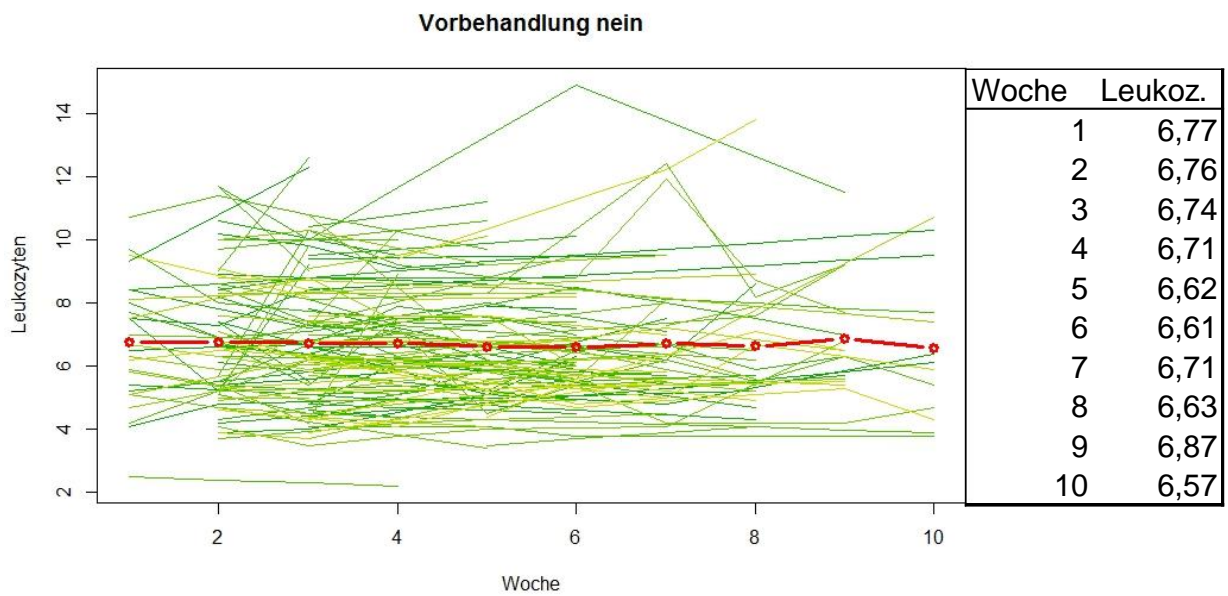


Abbildung 51. Wochenentwicklung der Leukozytenzahl nicht vorbehandelter Patienten in absoluten Werten

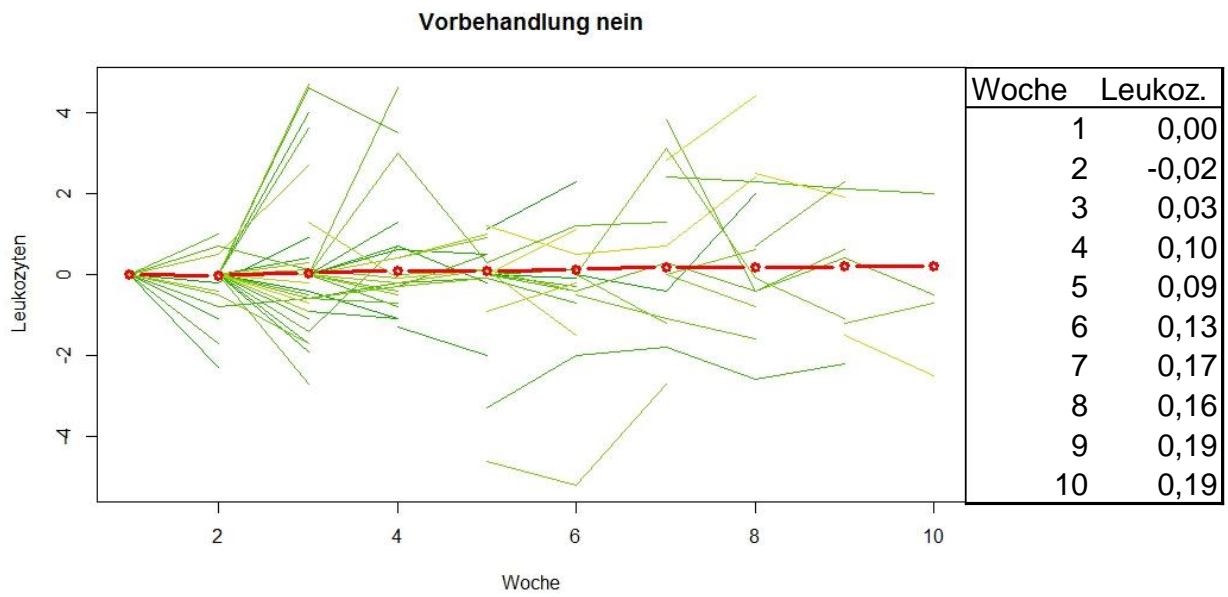


Abbildung 52. Wochenentwicklung der Leukozytenzahl nicht vorbehandelter Patienten in Änderungsraten

4.3.4 C-reaktives Protein

In der (Cluster-) Regressionsanalyse der Laborparameter ergab sich eine hochgradig signifikante Relation zwischen Wirkstoffkonzentration und CRP-Wert der Probanden innerhalb des Clusters "Entzündungsmarker".

4.3.4.1 Gesamtheit der Patienten

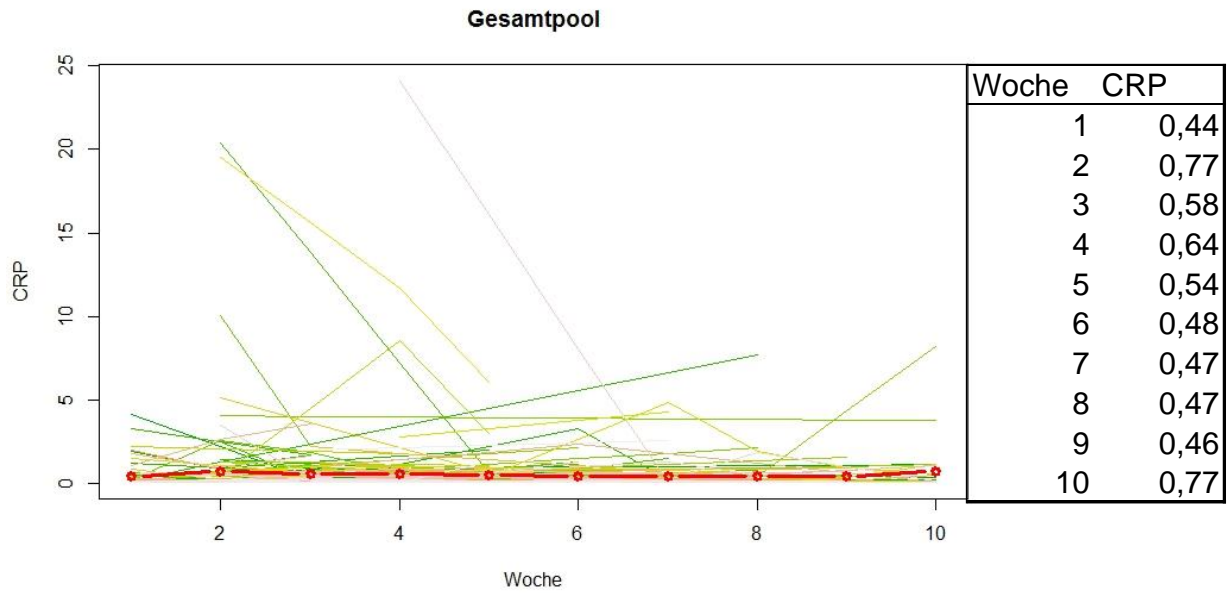


Abbildung 53. Wochenentwicklung des CRP-Werts aller Patienten in absoluten Werten

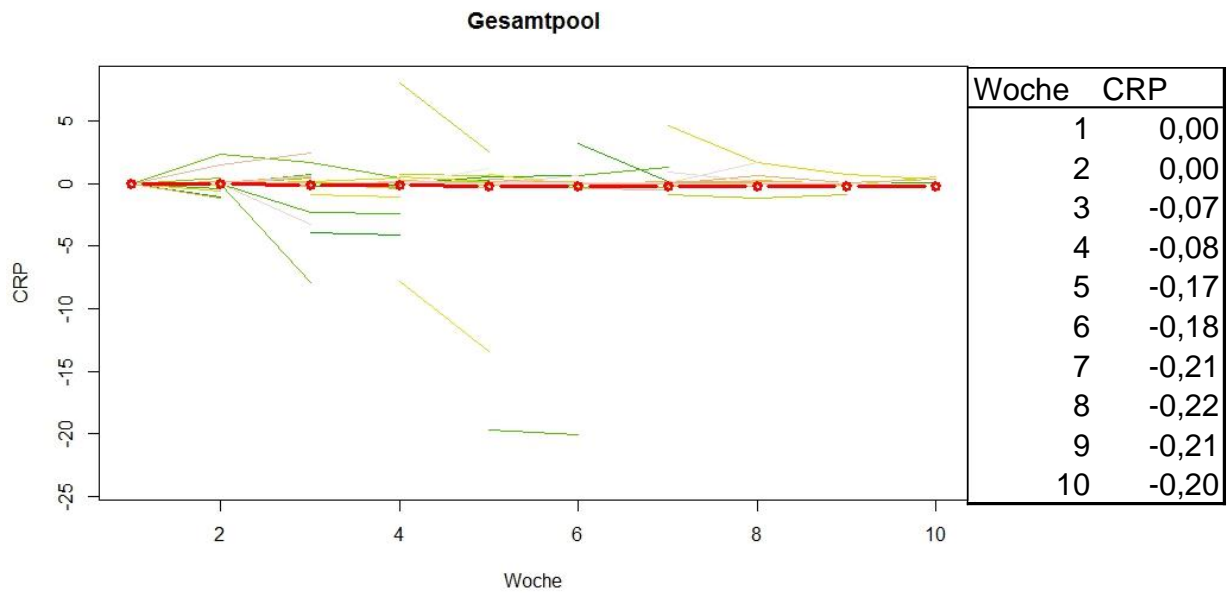


Abbildung 54. Wochenentwicklung des CRP-Werts aller Patienten in Änderungsraten

4.3.4.2 Vorbehandelte Patienten

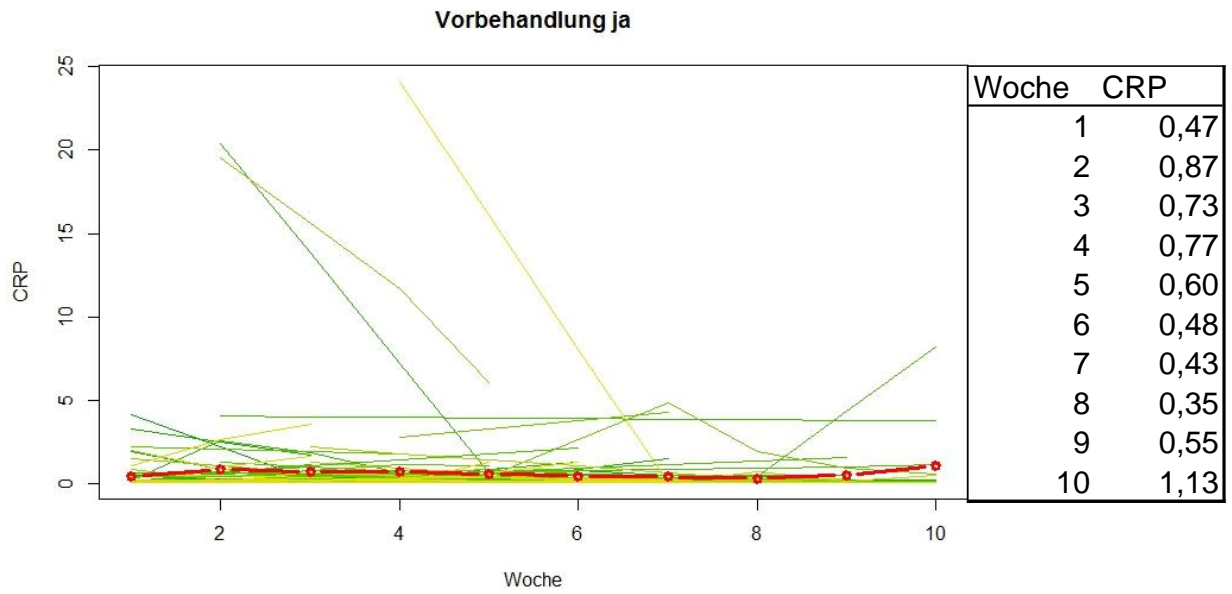


Abbildung 55. Wochenentwicklung des CRP-Werts vorbehandelter Patienten in absoluten Werten

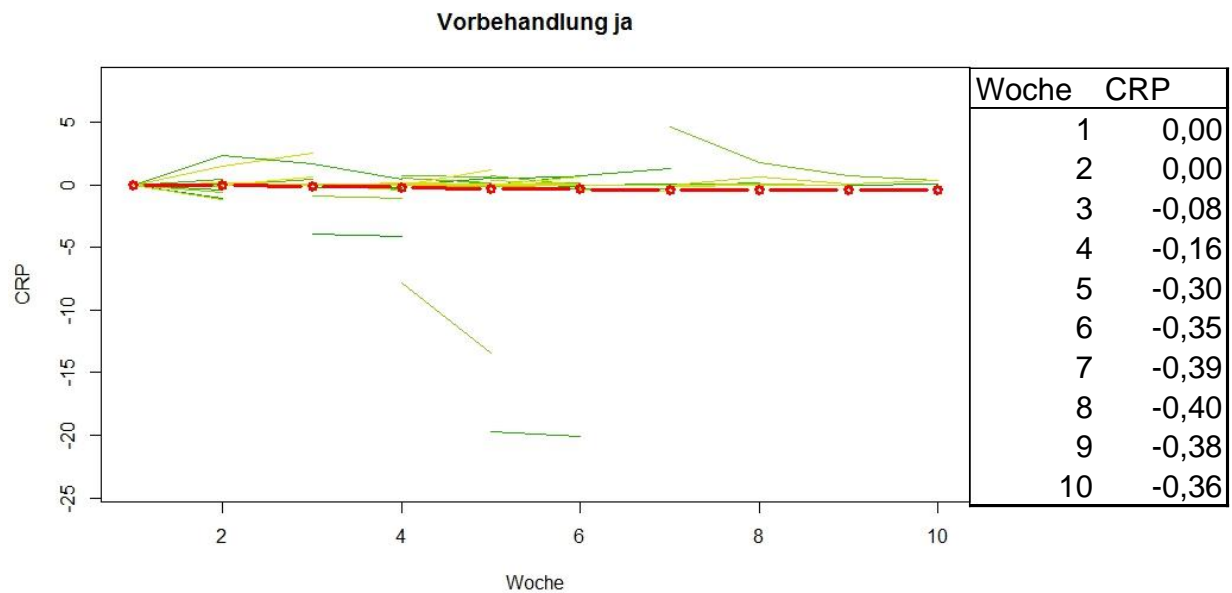


Abbildung 56. Wochenentwicklung des CRP-Werts vorbehandelter Patienten in Änderungsraten

4.3.4.3 Nicht vorbehandelte Patienten

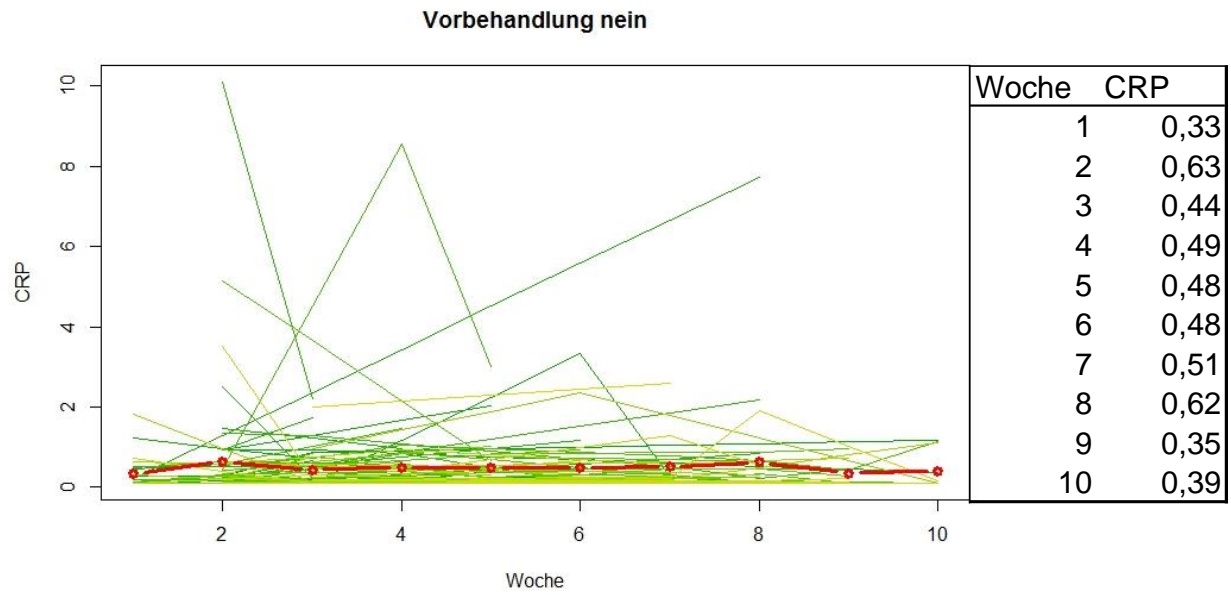


Abbildung 57. Wochenentwicklung des CRP-Werts nicht vorbehandelter Patienten in absoluten Werten

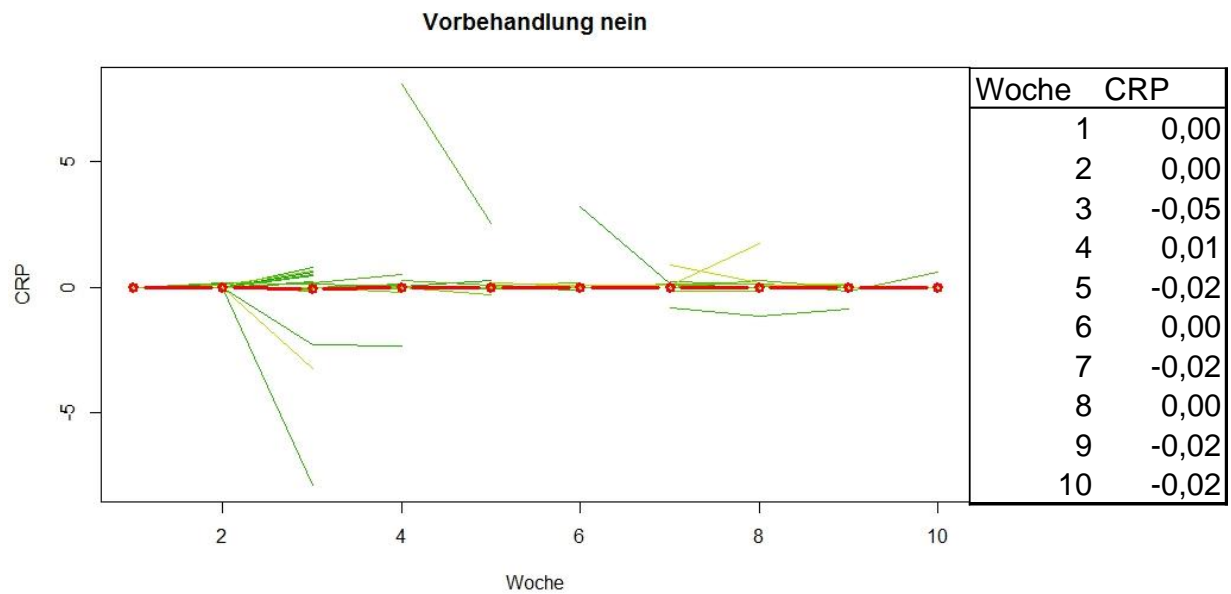


Abbildung 58. Wochenentwicklung des CRP-Werts nicht vorbehandelter Patienten in Änderungsraten

4.3.5 Hämatokrit

In der (Cluster-) Regressionsanalyse der Laborparameter ergab sich eine hochgradig signifikante Relation zwischen Metabolitenkonzentration und Hämatokrit-Wert der Probanden innerhalb des Clusters "Entzündungsmarker".

4.3.5.1 Gesamtheit der Patienten

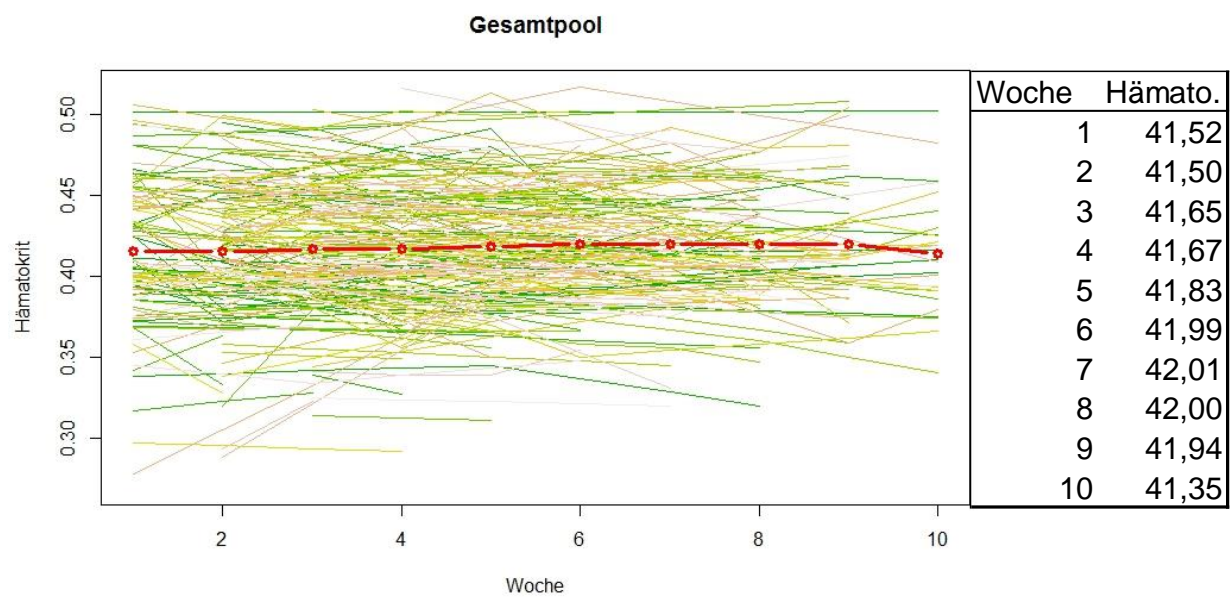


Abbildung 59. Wochenentwicklung des Hämatokrit-Werts aller Patienten in absoluten Werten

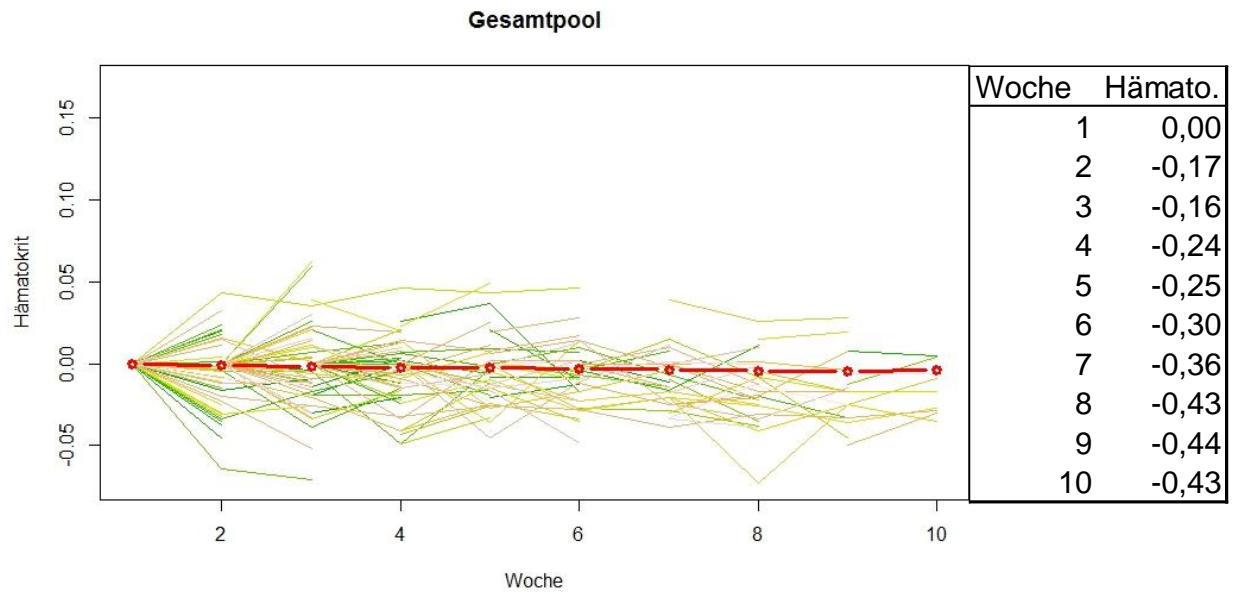


Abbildung 60. Wochenentwicklung des Hämatokrit-Werts aller Patienten in Änderungsraten

4.3.5.2 Vorbehandelte Patienten

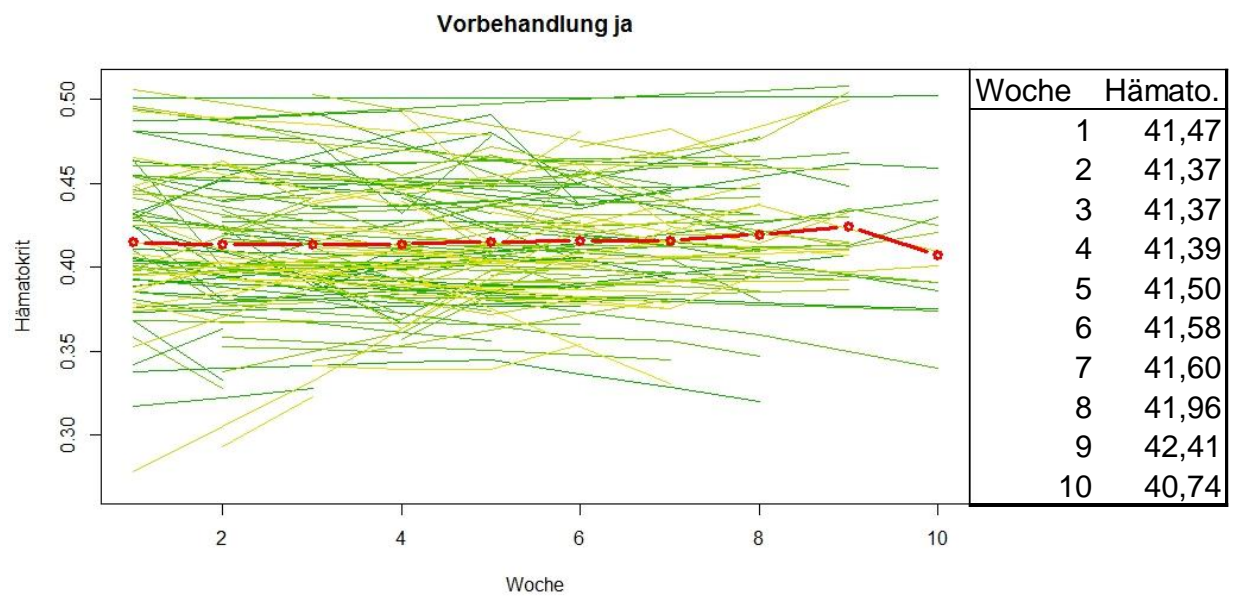


Abbildung 61. Wochenentwicklung des Hämatokrit-Werts vorbehandelter Patienten in absoluten Werten

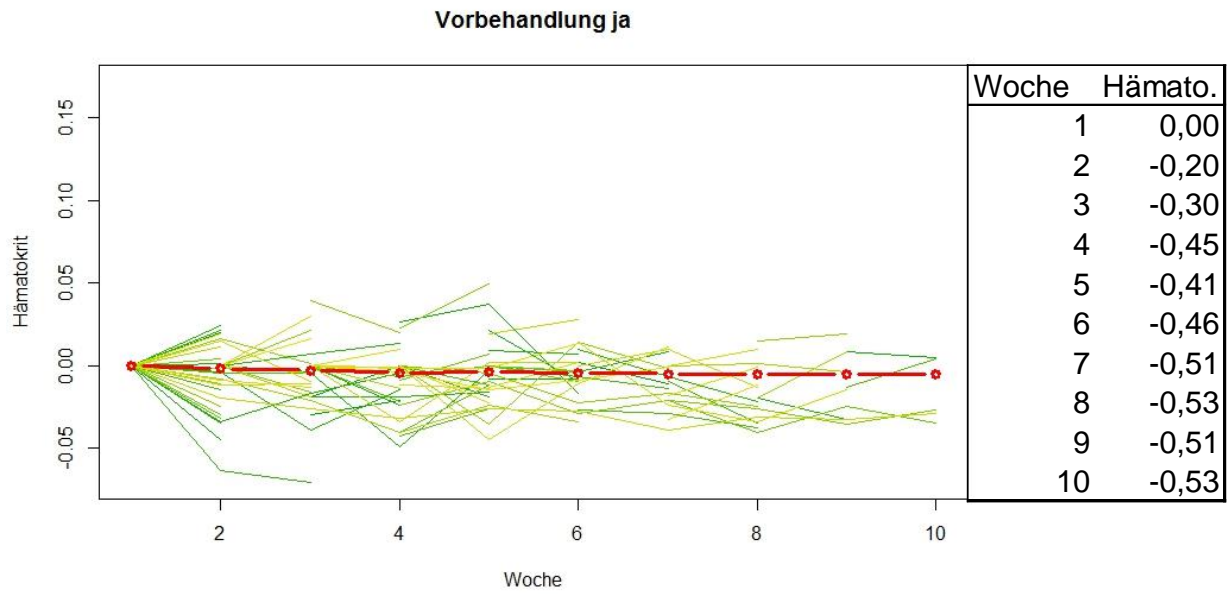


Abbildung 62. Wochenentwicklung des Hämatokrit-Werts vorbehandelter Patienten in Änderungsraten

4.3.5.3 Nicht vorbehandelte Patienten

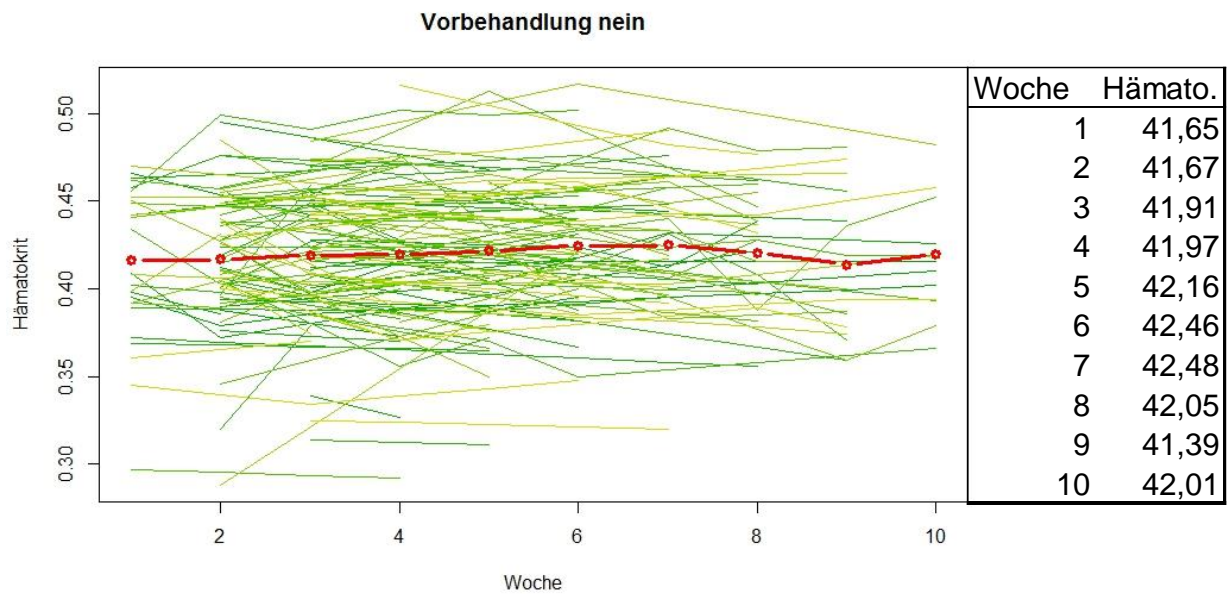


Abbildung 63. Wochenentwicklung des Hämatokrit-Werts nicht vorbehandelter Patienten in absoluten Werten

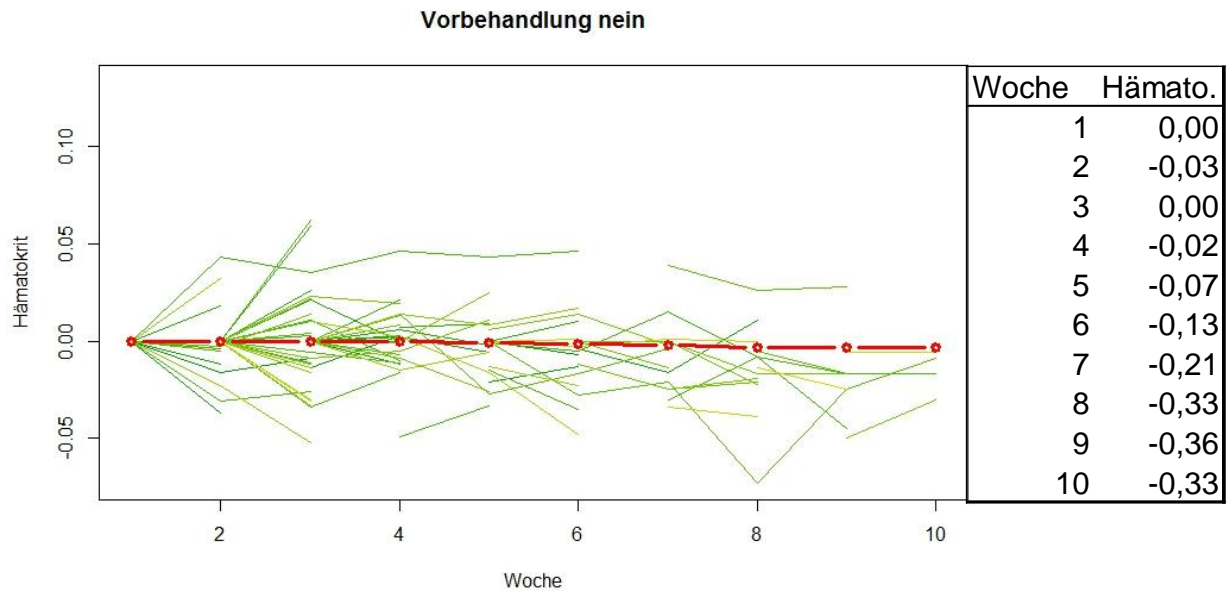


Abbildung 64. Wochenentwicklung des Hämatokrit-Werts nicht vorbehandelter Patienten in Änderungsraten

4.3.6 Beantwortung der Forschungsfrage

Forschungsfrage 7:

Explorative Untersuchung, ob jene Variablen, bei denen sich ein hochgradig signifikanter Zusammenhang errechnen ließ, einer Veränderung über einen Zeitraum von zehn Wochen der Therapie unterlagen.

Zur Beantwortung der Forschungsfrage wurden diverse Intervallmodelle errechnet, welche die zu beobachtende Variable auf der y-Achse und die zeitliche Komponente (Woche eins bis zehn) auf der x-Achse repräsentieren. Hierbei wurde zum Einen mit absoluten Werten und zum Anderen mit Änderungsraten gerechnet. Zudem erfolgte eine Aufteilung in „Gesamtpool“, „Patienten ohne Vorbehandlung“ und „Patienten mit Vorbehandlung“. In allen Fällen wurden für die jeweiligen Wochenabstände alle vorliegenden Ergebnisse zu Mittelwerten gebündelt, um eine Entwicklung dazustellen.

Daraus ergaben sich diverse Entwicklungen, die der Zusammenfassung der Ergebnisse (siehe Kapitel 4.4) zu entnehmen sind.

4.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

4.4.1 Demographische Ergebnisse

Die folgende Aufstellung zeigt, welche demographischen Variablen eine signifikante Relation zu den Mirtazapinwerten aufwiesen und mit welchen Auswirkungen zu rechnen ist.

Parameter	Wirkstoff- konzentration	Auswirkung	Metaboliten- konzentration	Auswirkung	Mirtazapin- dosis	Auswirkung
Rauchen	★★	Wirkstoff- konzentration -6,148 ng/ml	-	-	-	-
Geschlecht	-	-	★★★★	Metaboliten- konzentration +5,64 ng/ml (Frauen)	★★	Mirtazapin- dosis -3mg (Frauen)
Alter bei Aufnahme	★★★★	Wirkstoff- konzentration +0,30 ng/ml pro Lebensjahr	★★★★	Metaboliten- konzentration +0,14 ng/ml pro Lebensjahr	-	-
Anzahl Aufenthalte	-	-	-	-	-	-

Tabelle 55. Zusammenfassung der demographischen Ergebnisse

4.4.2 Ergebnisse der Clusteranalysen

Die untenstehende Tabelle fasst die Ergebnisse der Clusteranalysen zusammen.

Cluster	Variablen	Einheit der Variable	Normwert in der Bevölkerung	Durchschnittswert der Probanden	Relation zur Wirkstoffkonzentration?	Auswirkung auf Wirkstoffkonzentration (in ng/ml)	Relation zur Metabolitenkonzentration?	Auswirkung auf Metabolitenkonzentration (in ng/ml)	Relation zur Mirtazapindosis?	Auswirkung auf Mirtazapindosis (in mg)
Vitalparameter	Puls	Beats per Minute	60-80	82,31 (±14,39)	-	-	★★	+0,09 pro BpM	★	+0,06 pro BpM
	Systolischer BD	mmHg	120-130	132,50 (±17,90)	-	-	-	-	-	-
	Diastolischer BD	mmHg	85-90	81,22 (±10,38)	-	-	-	-	-	-
	Gewicht	kg	-	76,55 (±16,11)	-	-	★★★	-0,16 pro kg	-	-
Zellen	Leukozyten	Tausend/µl	4,4-11,3	6,77 (±1,97)	★★★	+1,99 pro Tausend/µl	-	-	-	-
	Erythrozyten	Millionen/µl	4,1-5,4	4,67 (±0,45)	-	-	-	-	-	-
	Thrombozyten	Tausend/µl	150-300	246,41 (±71,16)	-	-	★	+0,01 pro Tausend/µl	-	-
	Hämatokrit	%	35-47	42 (±0,04)	-	-	-	-	-	-
Gerinnung	Thrombozyten	Tausend/µl	150-300	246,41 (±71,16)	-	-	-	-	-	-
	Quick	%	100	81,2 (±28,85)	★★	-0,29 pro %	-	-	-	-
Entzündung	Leukozyten	Tausend/µl	4,4-11,3	6,77 (±1,97)	★★★	+1,56 pro Tausend/µl	-	-	-	-
	Hämatokrit	%	35-47	42 (±0,04)	★★	-0,81 pro %	★★★	-0,54 pro %	-	-
	CRP	mg/dl	<1	0,47 (±0,95)	★★★	+4,71 pro mg/dl	★	+0,91 pro mg/dl	-	-
Leber	ALT_GPT	U/l	<50	30,7 (±24,93)	-	-	-	-	-	-
	AST_GOT	U/l	<50	25,34 (±16,23)	-	-	-	-	-	-
	GLDH	U/l	<7	4,08 (±4,89)	-	-	-	-	-	-
	GGT	U/l	5,0-70,0	44,49 (±42,77)	★	+0,15 pro U/l	-	-	★	+0,08 pro U/l
	Alkalische Phosphatase	U/l	60-175	76,81 (±26,94)	-	-	-	-	-	-
	Bilirubin	mg/dl	<1,1	0,47 (±0,26)	-	-	-	-	-	-
Stoffwechsel	Cholesterin	mg/dl	140-200	206,9 (±50,28)	-	-	-	-	-	-
	Thyreoglobulin	µg/l	<50	14,24 (±98,57)	-	-	-	-	-	-
	HDLC	mg/dl	>42	57,37 (±19,52)	-	-	-	-	-	-
	LDLC	md/dl	<130	127,58 (±43,66)	-	-	-	-	-	-
	Glucose	mg/dl	70-100	103 (±27,07)	-	-	-	-	-	-
	Hamsäure	mg/dl	2,5-7,0	5,44 (±1,51)	-	-	-	-	-	-
	Kreatinin	mg/dl	0,8-1,4	0,9 (±0,18)	★	+30,22 pro mg/dl	★	+14,11 pro mg/dl	★★	+20,38 pro mg/dl
UAW	Natrium	mmol/l	135-148	139,89 (±2,88)	-	-	-	-	-	-
	TSH	ml.E./l	0,3-4,0	2,09 (±5,98)	-	-	-	-	-	-
	Kalium	mmol/l	3,6-5,2	4,03 (±0,38)	-	-	★	-4,73 pro mmol/l	-	-
	Calcium	mmol/l	2,20-2,65	2,36 (±0,09)	-	-	-	-	-	-
Erythrozyten	MCV	fl	76-88	89,82 (±4,60)	-	-	-	-	-	-
	MCH	pg	28-32	30,5 (±1,76)	-	-	-	-	-	-
	MCHC	g/dl	33-36	33,95 (±1,07)	-	-	-	-	-	-
	HbA1c	%	4,2-6,2	5,68 (±0,95)	-	-	-	-	-	-
	Hämoglobin	g/dl	12,0-18,0	14,24 (±1,41)	★	-4,88 pro g/dl	★★	-2,36 pro g/dl	-	-
Ausgewählte Blutzellen	Lymphozyten	%	20-40	28,44 (±8,85)	★★	-0,33 pro %	★★	-0,15 pro %	-	-
	Monozyten	%	3,0-7,0	8,25 (±2,22)	★★	+1,22 pro %	-	-	-	-
	Eosinophile	%	1,0-3,0	3,08 (±1,98)	-	-	-	-	-	-
	Basophile	%	0,0-1,0	0,54 (±0,53)	-	-	-	-	-	-

Tabelle 56. Zusammenfassung der Ergebnisse der Clusteranalysen

4.4.3 Ergebnisse der Wochenverläufe

Die folgende tabellarische Aufstellung fasst die Ergebnisse der Wochenverläufe zusammen:

Variable	Gruppe	Betrachtete Werte	Woche 1	Woche 5	Woche 10
Gewicht (kg)	Gesamtpool	Absolute Werte	74,68	76,77	77,74
		Änderungsraten	0	0,49	0,78
	Vorbehandlung ja	Absolute Werte	75,21	76,24	73,48
		Änderungsraten	0	0,3	0,42
	Vorbehandlung nein	Absolute Werte	73,15	77,34	82,20
		Änderungsraten	0	0,74	1,24
Leukozytenzahl (Tsd/ μ l)	Gesamtpool	Absolute Werte	6,9	6,62	6,79
		Änderungsraten	0	-0,06	0,01
	Vorbehandlung ja	Absolute Werte	6,95	6,62	7,01
		Änderungsraten	0	-0,2	-0,18
	Vorbehandlung nein	Absolute Werte	6,77	6,62	6,57
		Änderungsraten	0	0,09	0,19
CRP (mg/dl)	Gesamtpool	Absolute Werte	0,44	0,54	0,77
		Änderungsraten	0	-0,17	-0,2
	Vorbehandlung ja	Absolute Werte	0,47	0,6	1,13
		Änderungsraten	0	-0,3	-0,36
	Vorbehandlung nein	Absolute Werte	0,33	0,48	0,39
		Änderungsraten	0	-0,02	-0,02
Hämatokrit (%)	Gesamtpool	Absolute Werte	41,52	41,83	41,35
		Änderungsraten	0	-0,25	-0,43
	Vorbehandlung ja	Absolute Werte	41,47	41,5	40,74
		Änderungsraten	0	-0,41	-0,53
	Vorbehandlung nein	Absolute Werte	41,65	42,16	42,01
		Änderungsraten	0,00	-0,07	-0,33

Tabelle 57. Zusammenfassung der Ergebnisse der Wochenverläufe

Daraus ergeben sich folgende durchschnittliche Änderungen:

Variable	Gruppe	Betrachtete Werte	Woche 10	durchschnittliche wöchentliche Änderung
Gewicht (kg)	Gesamtpool	Änderungsraten	0,78	+0,09
	Vorbehandlung ja	Änderungsraten	0,42	+0,05
	Vorbehandlung nein	Änderungsraten	1,24	+0,14
Leukozytenzahl (Tsd/ μ l)	Gesamtpool	Änderungsraten	0,00	0
	Vorbehandlung ja	Änderungsraten	-0,18	-0,02
	Vorbehandlung nein	Änderungsraten	0,19	+0,02
CRP (mg/dl)	Gesamtpool	Änderungsraten	-0,20	-0,02
	Vorbehandlung ja	Änderungsraten	-0,36	-0,04
	Vorbehandlung nein	Änderungsraten	-0,02	0
Hämatokrit (%)	Gesamtpool	Änderungsraten	-0,43	-0,05
	Vorbehandlung ja	Änderungsraten	-0,53	-0,06
	Vorbehandlung nein	Änderungsraten	-0,33	-0,04

Tabelle 58. Zusammenfassung der durchschnittlichen Änderungsraten

Allgemein muss beachtet werden, dass die ermittelten absoluten Werte nicht voll aussagekräftig sind. So greift hier das zuvor beschriebene Problem der sehr unregelmäßig verteilten Messzeitpunkte der Probanden. Daher können einzelne Probanden mit besonders hohen absoluten Werten die Durchschnittswerte stark beeinflussen, weil zu den jeweiligen Messzeitpunkten möglicherweise nur wenige Daten von anderen Probanden vorliegen. So kann es auch passieren, dass die absolute Werte steigen, obwohl die korrespondierenden Änderungsraten negativ sind (und umgekehrt). Insgesamt sind die Änderungsraten damit die deutlich zuverlässigere Variante der Überwachung einer Wochenentwicklung, die absoluten Werte dienen eher der zusätzlichen Information.

Zudem muss erwähnt werden, dass die absoluten Werte in Woche eins bis zehn vorliegen, während die Änderungsraten in Woche eins immer bei 0,00 liegt. Das ist dem Umstand geschuldet, dass es keine Woche "Null" als Referenzpunkt gibt, die eigentliche Änderung lässt sich erstmals von Woche eins auf zwei feststellen.

Letzlich ist es auch so, dass die Zahl der aufgezeichneten Aufenthalte etwas geringer ist, als bei der vorherigen Spiegelbestimmung (317 im Vergleich zu 462). Das ist damit zu begründen, dass solche Fallnummern/Aufenthalte herausfallen, welche nur einen Messzeitpunkt haben oder deren Messzeitpunkte nicht in Woche eins bis zehn lagen.

4.4.3.1 Ergebnisse der Wochenverläufe für die Gewichtsuntergruppen

Die Gewichtsentwicklung der Patienten – unterteilt in die einzelnen Untergruppen – lässt sich wie folgt zusammenfassen:

Gruppe	Unterteilung	Betrachtete Werte	Woche 1	Woche 2	Woche 3	Woche 4	Woche 5	Woche 6	Woche 7	Woche 8	Woche 9	Woche 10	durchschnittliche wöchentliche Änderung
Gesamtpool (Gewicht in kg)	niedrige Mirtazapindosis < 30 mg/Tag	Änderungs-raten	0,00	-0,16	-0,04	-0,10	-0,07	-0,03	-0,09	-0,03	-0,05	-0,10	-0,01
	mittlere Mirtazapindosis 30-45 mg/Tag	Änderungs-raten	0,00	0,10	0,29	0,48	0,58	0,72	0,76	0,77	0,81	0,81	+0,09
	hohe Mirtazapindosis > 45 mg/Tag	Änderungs-raten	0,00	0,06	0,17	0,42	0,60	0,75	0,87	0,97	1,01	1,04	+0,12
	niedrige Wirkstoffkonzentration < 25,78 ng/ml	Änderungs-raten	0,00	0,05	0,31	0,42	0,57	0,69	0,73	0,85	0,78	0,75	+0,08
	mittlere Wirkstoffkonzentration 25,78 - 55,5 ng/ml	Änderungs-raten	0,00	0,07	0,19	0,39	0,52	0,65	0,74	0,77	0,85	0,86	+0,10
	hohe Wirkstoffkonzentration > 55,5 ng/ml	Änderungs-raten	0,00	0,01	0,11	0,30	0,39	0,55	0,56	0,63	0,63	0,64	+0,07
	niedrige Metabolitenkonzentration < 12,88 ng/ml	Änderungs-raten	0,00	-0,07	0,16	0,34	0,57	0,73	0,80	0,93	0,87	0,85	+0,09
	mittlere Metabolitenkonzentration 12,88 - 29,1 ng/ml	Änderungs-raten	0,00	0,10	0,25	0,49	0,67	0,82	0,92	0,95	1,02	1,01	+0,11
	hohe Metabolitenkonzentration > 29,1 ng/ml	Änderungs-raten	0,00	0,01	0,07	0,14	0,04	0,12	0,11	0,15	0,16	0,21	+0,02

Tabelle 59. Zusammenfassung der Gewichtsuntergruppen

4.4.4 Beantwortung aller Forschungsfragen

In der vorliegenden naturalistischen, retrospektiven Studie wurden 326 Probanden mit 462 Aufenthalten und insgesamt 1122 Blutproben auf ihre Mirtazapin- und Demethyl-Mirtazapinkonzentrationen untersucht. Diese wurden in Relation zu demographischen, klinischen und laborchemischen Parametern gesetzt, um Zusammenhänge aufzudecken. Im Folgenden werden die signifikanten Ergebnisse noch einmal kurz zusammengefasst.

Die **Forschungsfrage 1**, ob eine positive Rauchanamnese Auswirkungen auf die Blutkonzentrationen hat, kann bestätigt werden, da bei Rauchern die durchschnittliche Wirkstoffkonzentration verringert ist. Daher muss eine Dosisanpassung erfolgen.

Die **Forschungsfrage 2**, ob das Geschlecht eine Auswirkung auf die Blutkonzentrationen hat, kann bestätigt werden, da Frauen eine durchschnittlich erhöhte Metabolitenkonzentration bei einer geringeren Medikamentendosis vorweisen. Eine Dosisanpassung sollte diskutiert werden.

Die **Forschungsfrage 3**, ob das Alter der Probanden eine Auswirkung auf die Blutkonzentrationen hat, kann bestätigt werden, da ältere Patienten sowohl eine höhere Wirkstoffkonzentration, als auch Metabolitenkonzentration vorweisen, obwohl die verabreichte Medikamentendosis keiner signifikanten Änderung unterliegt.

Die **Forschungsfrage 4**, ob die Anzahl der Aufenthalte in psychiatrischen Einrichtungen eine Auswirkung auf Medikamentendosis, Wirkstoff- oder Metabolitenkonzentration hat, kann verneint werden.

Die **Forschungsfrage 5**, ob signifikante Zusammenhänge zwischen den Vitalparametern (Gewicht, Puls, systolischer/diastolischer Blutdruck) der Probanden und der Medikamentendosis, der Wirkstoff- oder Metabolitenkonzentration bestehen, eröffnet einige Korrelationen. So korreliert der Puls mittelgradig signifikant mit der Wirkstoffkonzentration (+0,09 ng/ml pro BpM) und geringgradig signifikant mit der Mirtazapindosis (+0,06 mg pro BpM). Das Gewicht der Patienten stand zudem in einem hochgradig signifikanten Zusammenhang zur Metabolitenkonzentration (-0,16 ng/ml pro kg Körpergewicht).

Die **Forschungsfrage 6**, ob signifikante Zusammenhänge zwischen den gemessenen Laborparametern (innerhalb ihrer Cluster) der Probanden und der Medikamentendosis, der Wirkstoff- oder Metabolitenkonzentration bestehen, eröffnet ebenfalls diverse Korrelationen.

Die Wirkstoffkonzentration stand in einer geringgradig signifikanten Relation zur GGT (+0,15 ng/ml pro U/l GGT), Kreatinin (+30,22 ng/ml pro mg/dl Kreatinin) und Hämoglobin (-4,88 ng/ml pro g/dl Hämoglobin). Mittelgradig signifikante Relationen bestanden zur Lymphozytenzahl (-0,33 ng/ml pro % Lymphozyten), Monozytenzahl (+1,22 ng/ml pro % Monozyten) und dem Hämatokrit (-0,81 ng/ml pro % Hämatokrit). Hochgradig signifikante Zusammenhänge ergaben sich zur Leukozytenzahl (sowohl innerhalb des Clusters „Zellen des peripheren Blutes“ (+1,99 ng/ml pro Tausend/ μ l Leukozyten) als auch im Cluster „Entzündungsmarker“ (+1,56 ng/ml pro Tausend/ μ l Leukozyten)) und dem CRP (+4,71 ng/ml pro mg/dl CRP).

Die Metabolitenkonzentration stand in einer geringgradig signifikanten Relation zur Thrombozytenzahl (+0,01 ng/ml pro Tausend/ μ l Thrombozyten), dem CRP (+0,91 ng/ml pro mg/dl CRP), dem Kreatinin (+14,11 pro mg/dl Kreatinin) und dem Kalium-Wert der Patienten (-24,73 ng/ml pro mmol/l Kalium). Mittelgradig signifikante Relationen bestanden zum Hämoglobin (-2,36 ng/ml pro g/dl Hämoglobin) und der Lymphozytenzahl (-0,15 ng/ml pro % Lymphozyten). Ein hochgradig signifikanter Zusammenhang ergab sich zum Hämatokrit (-0,54 ng/ml pro % Hämatokrit).

Die Medikamentendosis stand in einer geringgradig signifikanten Relation zur GGT (+ 0,08 mg pro U/l GGT) und einer mittelgradig signifikanten Relation zum Kreatinin-Wert der Patienten (+20,38 ng/ml pro mg/dl Kreatinin).

Die **Forschungsfrage 7**, ob jene Variablen, bei denen sich ein hochgradig signifikanter Zusammenhang errechnen ließ (★★★; $p \leq 0,001$), einer Veränderung über einen Zeitraum von zehn Wochen der Therapie unterlagen, muss differenzierter beantwortet werden. So zeigte von den vier ausgewerteten Variablen (Gewicht, Leukozyten, CRP, Hämatokrit) lediglich das Gewicht eine eindeutige Veränderung (durchschnittliche Zunahme nach Woche 10 betrug 0,78 kg). Die anderen Variablen zeigten entweder keine messbaren Veränderungen über die Zeit (Leukozytenzahl +0,01 Tausend/ μ l durchschnittlich nach Woche 10 - da sich die Änderungsraten der vorbehandelten (-0,18 Tausend/ μ l) und nicht vorbehandelten (+0,19 Tausend/ μ l) Patienten quasi egalisierten) oder nur marginale Veränderungen (CRP -0,20 mg/dl nach Woche 10, Hämatokrit -0,43 % nach Woche 10). Auffällig war allerdings, dass sich die gewählten Probanden-Untergruppen (Patienten mit Vormedikation Mirtazapin und Patienten mit Erstmedikation im Rahmen des stationären Aufenthalts) sich in ihrer Entwicklung recht stark unterschieden. Die Gruppe der nicht vorbehandelten Patienten zeigte sowohl deutlich verstärkte Änderungsraten (Gewicht), abgeschwächte Änderungsraten (CRP, Hämatokrit) als auch gegenteilige Änderungsraten (Leukozyten).

5 Diskussion

5.1 Tabakkonsum und Mirtazapin

Die aktuelle Forschungslage belegt, dass Rauchen - genauer genommen die im Zigarettenrauch vorkommenden polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe - die CYP1A2-Aktivität induziert (93). Das Isoenzym 1A2 spielt bei der Verstoffwechslung von Mirtazapin eine tragende Rolle (94, 95). Die weiteren Hauptabbauwege durch die Cytochrome 2D6 und 3A4 werden durch das Rauchen allerdings nicht beeinflusst (96). Man geht davon aus, dass die Hauptmetabolite (darunter auch Demethyl-Mirtazapin) einer sekundären Metabolisierung durch die gleichen Isoenzyme unterliegen, bevor sie durch Glucuronidierung inaktiviert und für die Elimination vorbereitet werden (38, 97). Daher ist in der Literatur bereits ein Einfluss auf die Wirkstoff- und Metabolitenkonzentrationen für Tabakkonsumenten dokumentiert (98). So ist bei Rauchern generell von geringeren Mirtazapin- und Demethyl-Mirtazapinkonzentrationen auszugehen (99), da die Metabolisation der Substanzen mit erhöhten Raten stattfindet, was das Erreichen einer therapeutischen Konzentration im Patientenorganismus verhindern kann.

Eine Verringerung der Serumkonzentration von Mirtazapin konnte in der vorliegenden Studie nicht repliziert werden, allerdings gelang der Nachweis einer Verminderung der Metabolitenkonzentration unter naturalistischen Bedingungen und damit ein weiterer Beleg der Einflussnahme von Tabakkonsum auf die Wirksamkeit einer Mirtazapintherapie. Medikationsdosen sollten dementsprechend bei Rauchern erhöht werden. Um eine solche Anpassung quantifizieren zu können, müssen die Zusammenhänge in weiteren Studien und bei angepassten Studiendesigns kausal erforscht werden.

5.2 Geschlechtsunterschiede

Die vorliegende Studie zeigt auf, dass es bei der Verstoffwechslung von Mirtazapin geschlechtsspezifische Unterschiede gibt, welche sich zwar nicht in einer signifikanten Änderung der Wirkstoffkonzentration, allerdings in einer erhöhten Metabolitenkonzentration mit hochgradiger Signifikanz bei Frauen zeigen.

Dass es geschlechtsspezifische Unterschiede in Bezug auf die Pharmakologie gibt (speziell auf die Pharmakokinetik bei Medikamenteneinnahme), ist bereits in mehreren Studien belegt worden (100, 101). Die Hintergründe sind dabei vielfältig. So ist aufgrund einer längeren Aufnahmezeit von Medikamenten durch den Magen-Darm-Trakt die Resorption bei Frauen in der Regel verlangsamt. Zudem haben Frauen durchschnittlich eine geringere Körpergröße, ein geringeres Gewicht und damit verbunden eine geringere Muskelmasse, allerdings häufig einen deutlich höheren Körperfettanteil. Dies resultiert in unterschiedlich großen Verteilungsvolumina, was eine verringerte Plasmakonzentration von wasserlöslichen Substanzen bei Männern und eine längere Speicherung von lipophilen Wirkstoffen (worunter auch Mirtazapin fällt) im Fettgewebe bei Frauen bedeutet. Daraus ergeben sich geringere Wirkstoffkonzentrationen durch ein vergrößertes Verteilungsvolumen. Zudem gibt es Unterschiede, was die Funktion der CYP-Isoenzyme betrifft. Sowohl CYP3A4, als auch CYP2D6 ist bei Frauen aktiver ausgeprägt (102), allerdings scheint sich dies erst bei Studien mit mehr als 1000 Teilnehmern bemerkbar zu machen (103). Hinzu kommt eine verstärkte Elimination durch erhöhte glomeräre Filtrationsraten der Niere beim männlichen Geschlecht.

In der Summe liegt für Frauen eine teilweise antagonisierende Kombination aus verzögerter Aufnahme, größerem Verteilungsvolumen für das Medikament bei geringerer Masse, erhöhter Enzymaktivität und verminderter Ausscheidung vor. Dies könnte erklären, warum eine eindeutig signifikant erhöhte Metabolitenkonzentration, aber keine Signifikanz in Bezug auf die Wirkstoffkonzentration ermittelt werden konnte.

Eine Dosisanpassung oder zumindest eine Einbeziehung des Geschlechts in den Prozess einer Dosisfindung ist nach dieser Untersuchung und anderen wissenschaftlichen Erhebungen (104) absolut indiziert, um die Therapien für Frauen zu optimieren und unerwünschte Nebenwirkungen – welche belegtermaßen bei Frauen häufiger auftreten (105) – zu minimieren. Dem wird in der Praxis scheinbar auch bereits Rechnung getragen, da die weiblichen Probanden im Schnitt eine verringerte Mirtazapindosis verabreicht bekamen.

5.3 Alterskorrelationen

Ein weiterer Faktor, der sich stark auf die pharmakologischen Prozesse im Körper und daher auch auf eine medikamentöse Therapie auswirkt, ist das Alter des Patienten.

Bei älteren Patienten ist in der Regel von einer verzögerten Resorption auszugehen, was sich auf eine verzögerte Magenentleerung, erhöhte Transitzeiten im Dünndarm und eine verminderte aktive Resorption zurückführen lässt (106). Zusätzlich ist in Bezug auf die Distribution von Wirkstoffen auf einen erhöhten Körperfettanteil und eine verminderte Albuminbereitstellung zu achten, was zu einem zunehmenden Verteilungsvolumen für lipophile Substanzen führt und damit eine längere Wirkung dieser bedingt (107). Außerdem ist die Metabolisation von Medikamenten aufgrund der eingeschränkten Enzymaktivität verlangsamt – in Bezug auf Mirtazapin ist dabei vor allem eine geringere Aktivität von CYP1A2 und 3A4 relevant (108). Auch ist in der Regel die generelle Durchblutung und das Lebert Volumen an sich verringert (109), was ebenfalls die Metabolisationsraten negativ beeinflussen kann. An dieser Stelle muss noch angeführt werden, dass mit fortschreitendem Alter auch das Risiko für Komorbiditäten steigt, welche in der Regel einer zusätzlichen Medikation bedürfen. Wie bereits in Kapitel 2.3.2 erläutert, kann eine solche Komedikation durch Induktion oder Hemmung der Cytochrom-Isoenzyme den Metabolismus der Patienten entscheidend beeinflussen. Abschließend ist auch im Bereich der renalen Elimination von einer Verlangsamung auszugehen, da eine Abnahme der funktionellen Glomeruli und ein geringerer renaler Blutfluss eine verminderte Filtrationsrate bedeuten (110).

Zusammenfassend kann man bei älteren Patienten von einer beeinträchtigten Pharmakokinetik ausgehen, was sich in dieser Studie durch hochgradig signifikant erhöhte Wirkstoff- und Metabolitenkonzentrationen belegen lässt. Dieses Ergebnis steht dabei im Einklang mit anderen wissenschaftlichen Erhebungen (98), welche ebenfalls erhöhte Werte in Verbindung mit steigendem Alter feststellen konnten.

Somit ist das Alter als wesentliches Kriterium bei der Dosisfindung einer antidepressiven Therapie mit Mirtazapin zu sehen, da alternde Menschen im Allgemeinen auch als Risikogruppe für vermehrte UAW bis hin zur Toxizität/Letalität zu verstehen sind (111). Aufgrund der hohen Wirkstoff- und Metabolitenkonzentrationen bei Patienten in fortgeschrittenem Alter, empfiehlt sich hierbei eine Dosisreduktion. Dies wird in der Praxis vermutlich noch nicht berücksichtigt, da keinerlei signifikanter Zusammenhang zwischen Patientenalter und verringerten Mirtazapindosen feststellbar war.

5.4 Zusammenhänge mit den Vitalparametern

Die statistische Auswertung der Patientendaten ergab einen hochgradig signifikanten Zusammenhang zwischen dem Gewicht der Probanden und einer verminderten Metabolitenkonzentration. So war bei steigendem Gewicht die Demethyl-Mirtazapinkonzentration deutlich reduziert. Dies lässt sich theoretisch anhand der größeren Verteilungsvolumina gewichtigerer Patienten erklären, was demnach zu einer niedrigeren Wirkstoff- und folglich auch Metabolitenkonzentration führen muss (112, 113). Einen Hinweis auf eine veränderte Elimination bei Übergewichtigen gibt es derzeit allerdings nicht. Daher ist für viele Medikamente eine höhere Dosierung bei Übergewicht zu empfehlen (114).

Dem widerspricht allerdings die Tatsache, dass sich zwischen Wirkstoffkonzentration und Gewicht kein signifikanter Zusammenhang herstellen ließ. Zudem gibt es Studien, welche einen angenommenen Einfluss des Körpergewichts auf die zu erwarteten Serumwirkstoffkonzentrationen von Antidepressiva (Amitriptylin, Clomipramin, Doxepin, Escitalopram und Venlafaxin) widerlegen und somit von keinem Zusammenhang ausgehen (115).

Der hochgradig signifikante Zusammenhang zwischen höherem Körpergewicht und niedrigerer Metabolitenkonzentration lässt sich somit anhand des derzeitigen Stands der Wissenschaft nicht vollends erklären und bedarf weiterer Untersuchungen.

Des Weiteren ließ sich in der vorliegenden Studie ein geringgradig signifikanter Zusammenhang zwischen Mirtazapindosis und Puls und eine mittelgradige Signifikanz in Bezug auf die Relation von Metabolitenkonzentration und Puls feststellen. Demnach hatten Patienten mit einer erhöhten Herzschlagfrequenz sowohl eine höhere Metabolitenkonzentration, als auch eine höhere eingenommene Dosis vorzuweisen. Ein daraus ableitbarer tachykarder Einfluss der Medikation auf das kardiale System ist für andere Antidepressiva bereits belegt (116). Lange galten diese kardiovaskulären Nebenwirkungen, welche auf der Beeinträchtigung von kardialen Na^+ , Ca^{2+} und K^+ -Kanälen beruhen, nur für die alte Generation der trizyklischen Antidepressiva als bedenklich. Allerdings zeigen Studien, dass auch bei neueren SSRI-Antidepressiva und Neuroleptika wie Haloperidol solche Nebenwirkungen zu beobachten sind, wenn auch in deutlich geringerem Ausmaße. Mirtazapin fällt aufgrund des unterschiedlichen Wirkprinzips (α_2 -Rezeptor-Hemmung) nicht unter diese Kategorie, zudem gilt Mirtazapin in Bezug auf kardiale Nebenwirkungen als unbedenklich (117, 118).

Somit lässt sich der ermittelte Zusammenhang zwischen Puls und Mirtazapindosis/Metabolitenkonzentration nach der aktuellen Forschungslage nicht eindeutig erläutern und bedarf ebenfalls weiterer Untersuchungen.

5.5 Der Zusammenhang zwischen Mirtazapinkonzentration und den labormedizinischen Parametern

Im Rahmen der Studie wurden diverse Zusammenhänge unterschiedlicher Signifikanzstufen zwischen den labormedizinischen Parametern und der Dosis sowie den Wirkstoff- und Metabolitenkonzentrationen ermittelt. In diesem Abschnitt sollen diese Zusammenhänge diskutiert und erläutert werden, allerdings wird dabei aus Gründen der Übersicht nur auf die mittel- und hochgradig signifikanten Relationen eingegangen. Da ein geringgradig signifikanter Zusammenhang auch auf Zufall oder einer zu geringen Anzahl an aussagekräftigen Daten beruhen kann, werden die ermittelten Relationen von Thrombozytenanzahl, GGT und Kalium an dieser Stelle nicht weiter verfolgt.

5.5.1 Cluster „Entzündungsmarker“ und „Zellen des peripheren Blutes“

Die Leukozytenanzahl zeigte einen hochgradig signifikanten Zusammenhang, sowohl innerhalb des Cluster „Zellen des peripheren Blutes“ als auch in „Entzündungsmarker“. In beiden Fällen ging mit einer erhöhten Leukozytenzahl auch eine gesteigerte Wirkstoffkonzentration einher. Innerhalb des Cluster „Entzündungsmarker“ standen zudem auch der Hämatokrit- und der CRP-Wert in signifikanten Zusammenhängen zu Wirkstoff- und Metabolitenkonzentrationen. So ergaben sich bei steigenden CRP-Werten sowohl höhere Wirkstoffkonzentrationen (hochgradig signifikant) als auch erhöhte Metabolitenkonzentrationen (geringgradig signifikant). Konträr dazu waren bei höheren Hämatokrit-Werten niedrigere Wirkstoffkonzentrationen (mittelgradig signifikant) und niedrigere Metabolitenkonzentrationen (hochgrad signifikant) zu beobachten. Also ließ sich - vereinfacht gesagt - die Kombination aus erhöhter Leukozytenzahl, erhöhtem CRP-Wert und vermindertem Hämatokrit-Wert (woraus sich theoretisch aufgrund der niedrigeren Blutviskosität eine erhöhte Erythrozytensedimentationsrate ableiten lässt) – also laborchemische Anzeichen für einen Entzündungsvorgang (119) - bei Patienten mit höheren Wirkstoff- und Metabolitenkonzentrationen feststellen.

Dies steht im Widerspruch zu anderen Studien, welche bei einer antidepressiven Medikation eine Verringerung der Entzündungsmarker und Zytokine im Blutbild ermitteln konnten (120, 121) und auf diese antiinflammatorische Eigenschaft auch einen gewissen Teil der antidepressiven Wirkung zurückführen (122). Dies konnte auch für das Tetrazyklikum Mianserin nachgewiesen werden (123). Außerdem gilt der umgekehrte Effekt, also eine starke Reduktion der Leukozytenzahl in Form einer Agranulozytose, zu den seltenen Nebenwirkungen einer Mirtazapin-Medikation (52). Allerdings muss dies insofern relativiert werden, da beides auf unterschiedlichen Mechanismen beruht. Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen („UAW“) werden in zwei Kategorien eingeteilt. Bei Nebenwirkungen des Typs A (oder „augmented“) liegen eine übersteigerte Dosis oder erhöhte Wirkstoffkonzentrationen vor, was die Arzneimittelunverträglichkeit und deren Symptome verursacht (124). Davon ist auch in Bezug auf die labormedizinischen Veränderungen im Rahmen dieser Studie auszugehen. Unverträglichkeiten des Typs B (oder „bizarre“) sind dosis- und wirkstoffkonzentrationsunabhängig. Ursächlich ist vielmehr das verabreichte Präparat an sich (124). Die Symptome sind in der Regel seltener, nicht reproduzierbar und treten unerwartet sowie schwerwiegend auf. Unter diese Kategorie fällt auch die zuvor angesprochene Agranulozytose bei Medikation mit Mirtazapin (125). Es gilt also, die vermeidbaren UAW des Typs A durch eine optimale Dosisfindung unter Zuhilfenahme des TDMs zu minimieren, um die Therapie für den Patienten leichter zu gestalten und so dessen Compliance zu erhöhen.

In dieser Studie ließen sich somit höhere Entzündungsmarker mit höheren Wirkstoff- und Metabolitenkonzentrationen in Verbindung bringen. Tatsächlich blieben die Durchschnittswerte der Leukozytenzahl, des Hämatokrits und des CRPs aber innerhalb des physiologischen Rahmens, sodass von keiner Pathologie im Sinne einer pro-inflammatorischen Eigenschaft des Mirtazapins die Rede sein kann. Jedoch sind in der Literatur derzeit vor allem gegenteilige Beobachtungen – also verminderte Entzündungsmarker – dokumentiert. Damit lassen sich die Ergebnisse nach der aktuellen Forschungslage nicht erklären.

5.5.2 Cluster „Ausgewählte Blutzellen“

Der Cluster „Ausgewählte Blutzellen“ kann dabei helfen, die Relationen zwischen hohen Wirkstoffkonzentrationen und gesteigerten Leukozytenzahlen zu quantifizieren. So zeigte sich eine mittelgradig signifikante Relation zwischen Wirkstoff-/Metabolitenkonzentration und der Lymphozytenzahl. Zudem korrelierte die Monozytenzahl mittelgradig signifikant mit der Wirkstoffkonzentration.

Demnach zeigte sich bei steigender Lymphozytenzahl eine moderat verringerte Wirkstoffkonzentration, wohingegen bei steigender Monozytenzahl die Wirkstoffkonzentration erheblich höher ausfiel. Außerdem war die durchschnittliche Monozytenzahl bei den Patienten erhöht (8,25% anteilig an der Leukozytenzahl, wobei ein Normalwert mit 3-7% angegeben wird). Letzlich war bei höheren Lymphozytenwerten auch die Metabolitenkonzentration moderat reduziert. Somit entfällt die zuvor ermittelte Veränderung bezüglich der Leukozytenzahl hauptsächlich auf die Monozyten.

Die gegenläufige Entwicklung einer moderat abnehmenden Lymphozytenzahl bei höheren Mirtazapin- und Demethyl-Mirtazapinkonzentrationen lässt sich durch eine in-vitro-Studie aus dem Jahr 2015 belegen, welche einen zytotoxischen und genotoxischen Effekt von Mirtazapin auf Lymphozytenzellen beschreibt (126). Zu den erhöhten Monozytenzahlen liegen aktuell noch keine wissenschaftlichen Belege oder Erklärungen vor.

5.5.3 Cluster „Gerinnung“

Ebenfalls eine mittelgradig signifikante Relation zeigte sich innerhalb des Clusters „Gerinnung“ zwischen Wirkstoffkonzentration und Quick-Wert der Patienten. Dem dabei errechneten Graphen ist zu entnehmen, dass sich ein Großteil der Patientenwerte innerhalb des physiologischen Fensters von etwa 80% bis 120% (Quick) bewegen. Allerdings ließ sich auch eine weitere Häufung von Patientendaten außerhalb der Hauptgruppe feststellen, welche im pathologischen Bereich zwischen 20% und 40% (Quick) lag und in Verbindung zu überdurchschnittlichen Wirkstoffkonzentrationen von etwa 55 ng/ml stand. Es ist davon auszugehen, dass viele dieser Patienten einer blutgerinnungshemmenden Therapie mit Antikoagulantien unterliegen, da bei 4% der Probanden eine Komedikation mit Markumar und bei 13% der Patienten eine Komedikation mit Aspirin bestand. Trotzdem lässt sich schlussfolgern, dass eine Therapie mit Mirtazapin (besonders bei hohen erzielten Wirkstoffkonzentrationen) einen gewissen verzögernden Einfluss auf die Blutgerinnung hat – entweder als einzelner Faktor oder zumindest als Verstärker in Kombination mit einer blutgerinnungshemmenden Medikation. Der aktuelle Stand der Literatur kann dabei konkret eine mögliche Interaktion mit dem Präparat Warfarin (Markumar) dokumentieren (127), wobei die Ursache hierbei in den ähnlichen Abbauwegen über die gleichen CYP-Isoenzyme (hauptsächlich 2C9 und 1A2, allerdings auch 2C19 und 3A4) vermutet wird. Während eine starke Interaktion vor allem für die trizyklischen und SSRI-Antidepressiva belegt ist (128), gilt für Mirtazapin zumindest der Verdacht auf einen additiven blutgerinnungshemmenden Effekt, weshalb dies auch unter den Neben- und Wechselwirkungen des Präparats geführt wird.

Zudem haben weitere Studien Antidepressiva (darunter auch Mirtazapin) sowohl eine verstärkende Blutgerinnungshemmung in Kombination mit Antikoagulantien als auch einen alleinigen verzögernden Einfluss auf die Bluthämostase bescheinigt (129). Das deckt sich mit den Beobachtungen dieser Erhebung und gibt Anlass, die Medikation von Risikopatienten mit gesteigerter Blutungsneigung zu überdenken. Limitierend muss erwähnt werden, dass in einem Großteil der hier ausgewerteten Fälle ausschließlich der Quick-Wert (also die Thromboplastinzeit – als Parameter für die extrinsische Gerinnung) und nicht die *aPTT* (also die aktivierte partielle Thromboplastinzeit – als Parameter für die intrinsische Gerinnung) vorlagen, sodass keine umfassende Aussage über die plasmatische Gerinnung getroffen werden kann. Zudem erlauben die erhobenen globalen Laborparameter zur plasmatischen Gerinnung keine profunde Aussage über die Hämostase in vivo (130).

5.5.4 Cluster „Stoffwechsel“

Des Weiteren zeigte sich die Variable Kreatinin im Cluster „Stoffwechsel“ auffällig. Zwar handelte es sich jeweils nur um geringgradige Signifikanzen in Bezug auf die Relation zwischen Wirkstoff-/Metabolitenkonzentration und dem Kreatinin-Wert (was eigentlich nicht weiter verfolgt werden sollte, siehe Einleitung dieses Unterkapitels), allerdings war das Kreatinin der einzige labormedizinische Parameter, der in signifikanter Relation zu allen drei Mirtazapinwerten stand, da es auch zur Mirtazapindosis mittelgradig signifikant korrelierte. Es bleibt festzuhalten, dass der Kreatinindurchschnittswert aller Probanden mit 0,9 mg/dl (Normbevölkerung 0,8-1,4 mg/dl) absolut physiologisch erschien, jedoch korrelierte ein hoher Kreatininwert durchschnittlich mit höheren Wirkstoffkonzentrations-/Metabolitenkonzentrations- und Dosiswerten. Ein Anstieg der Kreatinin-Werte innerhalb des physiologischen Bereichs lässt sich durch die renale Elimination von Mirtazapin und weiterer Medikamente, welche die Probanden als Multimedikamentötherapierte einnahmen, erläutern (131). Eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion bis hin zu nephrotoxischen Nebenwirkungen ist für Mirtazapin nicht bekannt und kann aus den erhobenen Ergebnissen auch nicht vermutet werden.

5.5.5 Cluster „Erythrozyten“

Letztlich ergaben sich noch Auffälligkeiten innerhalb des Clusters „Erythrozyten“. Es handelte sich um eine geringgradig signifikante Relation zwischen Hämoglin-Wert und Wirkstoffkonzentration und einer mittelgradig signifikanten Relation zwischen Hämoglobin-Wert und Metabolitenkonzentration. Auch in diesem Fall lag der durchschnittliche Hämoglobin-Wert aller Probanden mit 14,24 g/dl absolut im Physiologischen (Normwert: 12,0-18,0 g/dl). Allerdings ließen sich niedrigere Hämoglobin-Werte auch mit durchschnittlich höheren Mirtazapinkonzentrationen in Verbindung setzen. In Bezug auf einen möglichen Einfluss durch Mirtazapin auf den Hämoglobinhaushalt des Körpers gibt es aktuell noch keine wissenschaftlichen Belege oder Theorien. Demnach muss ein eventuell zu vermutender Zusammenhang in weiteren klinischen Studien überprüft und quantifiziert werden.

5.6 Die Wochenverläufe der signifikanten Variablen

Nun gilt es noch, die Entwicklung der vier Variablen mit hochgradig signifikanten Relationen (Leukozytenzahl, CRP, Hämatokrit und Gewicht) über einen Zeitraum von zehn Wochenintervallen zu diskutieren.

Während sich bei der Leukozytenzahl nach Woche 10 durchschnittlich keine Entwicklung aufzeichnen ließ, zeigten sowohl das CRP (-0,20 mg/dl) als auch der Hämatokrit-Wert (-0,43%) eine abnehmende Tendenz. Das CRP verhält sich dabei wie in der Literatur beschrieben (siehe Kapitel 5.6) und sinkt aufgrund der antiinflammatorischen Eigenschaften der antidepressiven Medikation ab (132, 133). Der Hämatokrit wiederum verhält sich konträr dazu und deutet durch das Absinken seinerseits eher auf eine chronische Entzündungsreaktion im Körper der Probanden hin, wie ebenfalls in Kapitel 5.6 erläutert.

Ein eindeutiges Ergebnis ließ sich in Bezug auf das Gewicht der Probanden reproduzieren. Hier war eine Gewichtszunahme von durchschnittlich rund 0,8 kg nach Woche 10 zu dokumentieren. Dies ist eine der häufigsten Nebenwirkungen einer Therapie mit Mirtazapin und wissenschaftlich gut belegt (36). Man nutzt die auftretende Gewichtszunahme, welche auf einer Appetitsteigerung basiert, bereits, um untergewichtige Patienten zu therapieren (134).

Relativierend muss gesagt werden, dass diese Gewichtszunahme auch zu erheblichen Problemen führen kann, sodass Patienten innerhalb weniger Wochen und Monate ein metabolisches Syndrom oder gar eine diabetische Stoffwechsellage entwickeln (135). Das metabolische Syndrom ist dabei ein generelles Problem im Bereich der psychiatrischen Medizin, da es durch viele Psychopharmaka induziert wird und als entscheidender Risikofaktor für koronare Herzkrankheiten gilt. Leitsymptome lassen sich unter dem „tödlichen Quartett“ von veränderten Blutfettwerten, Insulinresistenz, Bluthochdruck und abdomineller Fettleibigkeit zusammenfassen (136).

Es ist zu bemerken, dass es bei allen vier verfolgten Variablen erhebliche Unterschiede in Bezug auf eine bereits erfolgte Vorbehandlung mit Mirtazapin vor stationärer Aufnahme gab. Am deutlichsten wird dies erneut bei der Variable Gewicht: Patienten ohne Vorbehandlung zeigten hier mit einer Zunahme von 1,24 kg nach Woche 10 eine nahezu verdreifachte Änderungsrate als Vorbehandelte (+0,42 kg nach Woche 10). Dies lässt auf eine gesteigerte körperliche Toleranz im Sinne einer Gewöhnung bei Langzeittherapierten schließen (137), was nicht nur eine Anpassung des Metabolismus bedeutet, sondern auch ein Ausbleiben von klinischer Besserung - und damit immer höhere Dosen wahrscheinlich macht. Zudem deckt sich diese Beobachtung mit der vorherrschenden wissenschaftlichen Meinung, dass eine Therapie mit Risikomedikamenten zu Beginn eine steile Gewichtszunahme bedingt, welche nach einiger Zeit in eine „Plateauphase“ abflacht. Dies lässt sich in der vorliegenden Studie reproduzieren, da nichtvorbehandelte Patienten eine im Durchschnitt deutlich gesteigerte Gewichtszunahme zeigten als bereits Vortherapierte, welche sich vermutlich schon nahe an oder mitten in der „Plateauphase“ befanden (138). Die Literatur kann aktuell noch keine eindeutige Aussage darüber machen, ob es sich tatsächlich um ein echtes „Plateau“ handelt oder lediglich die Dynamik der Entwicklung so entschleunigt wird, dass ein „Plateau“ simuliert wird.

Abschließend bleibt festzuhalten, dass Mirtazapin eine Gewichtszunahme induziert, welche sich je nach Zeitpunkt – Beginn der Therapie oder bereits fortgeschrittene Dauermedikation – unterschiedlich stark ausgeprägt zeigt. Auch wenn es dabei positive Aspekte gibt, muss man die negativen Aspekte kritisch beleuchten, da mit dem metabolischen Syndrom ein ganz erhebliches Gesundheitsrisiko möglich ist und eine massive Gewichtszunahme häufig auch große Einbußen an Lebensqualität und damit Patientencompliance bedeutet (139).

5.6.1 Die Wochenverläufe der Gewichtsuntergruppen

Zum Schluss folgt noch die Einordnung der Ergebnisse für die Gewichtsentwicklung der Patienten, welche in einzelne Untergruppen unterteilt wurden, um einen Bezug zur Medikation mit Mirtazapin zu schaffen.

Hinsichtlich der Dosis lässt sich bemerken, dass geringe Dosen zu einer durchschnittlich kaum erhebaren Gewichtsveränderung führt (-0,10 kg nach Woche 10), allerdings führen mittlere (+0,81 kg nach Woche 10) und vor allem hohe Mirtazapindosen (+1,04 kg nach Woche 10) zu einer deutlich gesteigerten Gewichtszunahme. Die Gewichtsveränderung bei Patienten mit geringen (+0,75 kg nach Woche 10), mittleren (+0,86 kg nach Woche 10) und hohen (+0,64 kg nach Woche 10) Wirkstoffkonzentrationen im Blut zeigte sich recht einheitlich.

Bezüglich der gemessenen Metabolitenkonzentrationen ergab sich jedoch ein konträres Bild, sodass geringe Konzentrationen (+0,85 kg nach Woche 10) und mittlere Konzentrationen (+1,01 kg nach Woche 10) mit starken Gewichtszunahmen vergesellschaftet waren, während hohe Metabolitenkonzentrationen nur mit leichten Gewichtsveränderungen (+0,21 kg nach Woche 10) in Verbindung standen.

Somit scheinen steigende Mirtazapindosen auch eine vermehrte Gewichtszunahme zu induzieren und geringe Dosen dementsprechend recht unbedenklich zu sein, während steigende Wirkstoffkonzentrationen und Metabolitenkonzentrationen nicht mit einer gesteigerten Zunahme in kausalem Zusammenhang stehen. Über diese durchaus unerwarteten Verhältnisse kann die aktuelle Forschungslage noch keine fundierten Aussagen machen. Demnach bedarf es weiterer Grundlagenforschung und experimenteller Studien, um Zusammenhänge genauer quantifizieren zu können.

5.7 Besonderheiten der Studie

Es bleibt hervorzuheben, dass diese retrospektive Studie an einer gut geeigneten Gruppe stattgefunden hat. Bei den 326 beobachteten Probanden lag ein recht ausgeglichenes Maß in der Geschlechterverteilung vor (57% Männer zu 43% Frauen). Zudem wurden alle Altersgruppen über 18 Jahren abgedeckt, sodass eine Abbildung der Bevölkerung gewährleistet ist. Auch ist der Umfang an Daten mit 462 dokumentierten Aufenthalten durchaus umfassend.

Der Erfassungszeitraum zwischen den Jahren 2013 und 2016 ist eng gewählt und somit scheint eine gewisse Vergleichbarkeit sichergestellt. Durch den Aufenthalt in einer stationären Einrichtung ist bei den Patienten eine geregelte Medikamenteneinnahme unter gleichmäßiger Dosierung gewährleistet. Zudem erhielten alle Probanden im Zeitraum der Dokumentation die gleiche ausgewogene Kost, zusätzliche Faktoren wie falsche Ernährung und Alkohol-/Drogenkonsum können also eher ausgeschlossen werden. Letzlich waren auch bei allen Patienten durch den Klinikalltag die Tagesabläufe weitgehend gleich.

5.8 Limitationen

Zu den wichtigsten Limitationen zählt die Tatsache, dass es sich um eine naturalistische, retrospektive Studie handelt und damit die Studienpopulation eine hohe Heterogenität aufweist. Die daraus errechneten statistischen Daten ermöglichen lediglich korrelative Aussagen, kausale Zusammenhänge können anhand dieser Studie nicht belegt werden. Daher sind generalisierbare Aussagen nur eingeschränkt möglich.

Es gab keine Möglichkeit der Kontrolle auf Störvariablen, da es sich aufgrund des naturalistischen Studiendesigns um von Dritten erhobene Daten handelt, welche weder überprüft noch ergänzt werden konnten – ganz im Gegenteil zu Studien der Grundlagenforschung. Daraus resultiert eine erhöhte extrinsische Validität bei gleichzeitig reduzierter intrinsischer Validität.

Es bleibt kritisch anzumerken, dass es bedingt durch das Studiendesign nicht möglich war, eine lückenlose Dokumentation der Probanden zu gewährleisten. So sind viele TDM-Messzeitpunkte unregelmäßig gesetzt worden und auch der Umfang an erhobenen Daten pro Messzeitpunkt schwankt stark.

Letztlich kann anhand des Studiendesigns nicht mit Sicherheit beurteilt werden, welche Parameter für eine Spiegeländerung ausschlaggebend sind, beziehungsweise in welcher Ausprägung diese eine Veränderung der Mirtazapin- und Demethyl-Mirtazapinkonzentration gesichert beeinflussen können. Da die Patienten in der Regel eine umfassende Komedikation einnahmen, kann die Wirkung und Interaktion dieser Medikamente nicht abschließend bewertet werden.

Es könnten viele der genannten Limitationen eliminiert werden, indem man eine kontrollierte Langzeitstudie unter naturalistischen Bedingungen anlegt, in deren Rahmen sämtliche Parameter über einen längeren Zeitraum und mit genormten Intervallen erhoben werden. Dazu würde sich eine Monotherapiestudie – um störende Einflüsse von Komedikationen auszuschalten – mit wenigen Dosisstufen und enger gesetzten TDM-Messzeitpunkten anbieten. Auch wenn die Evidenz der vorliegenden Studie begrenzt und eine Verallgemeinerung der Ergebnisse nur eingeschränkt möglich ist, zeichnen das Design und die Ergebnisse doch ein realistisches Bild der klinischen Realität ab.

5.9 Ausblick

Eine optimale medikamentöse Therapie von depressiven Patienten ist obligat, um deren Leiden zu lindern und eine Wiedereingliederung in das alltägliche Leben zu ermöglichen. Da das Krankheitsbild komplex ist und viele Einflüsse einen möglichen Therapieerfolg beeinträchtigen können, müssen dazu vielfältige Faktoren berücksichtigt werden. Von zentraler Bedeutung ist dabei die Compliance des Patienten, Komorbiditäten mit eventueller Komedikation, Alter, Geschlecht, familiäre Vorbelastung und nicht zuletzt Konsumgewohnheiten wie Rauchen oder Alkoholeinnahme. Zudem spielen genetisch bedingte Ausprägungen sowie durch pharmakokinetische Interaktionen bedingte Änderungen der Pharmakokinetik des Patienten eine maßgebliche Rolle, da diese durch unterschiedliche Aktivitäten der CYP-Isoenzyme einen großen Einfluss auf die Metabolisierung der eingenommenen Medikation nehmen. In der vorliegenden Studie wird anhand des Therapeutischen Drug Monitorings versucht, Einflüsse dieser Faktoren (sowie vieler weiterer klinischer und laborchemischer Parameter) auf erzielte Wirkstoff- und Metabolitenkonzentrationen im Rahmen einer Dauermedikation mit Mirtazapin aufzuzeigen. Vor allem die Zusammenhänge zu den Metabolitenkonzentrationen werden bisher in der aktuellen Forschung oftmals vernachlässigt behandelt.

Ziel sollte es sein, dass zukünftig – vor allem bei Risikogruppen – eine therapeutische Überwachung der Medikation durch das TDM zum Standard gehört. Medikamentöse Behandlungen können dadurch kostengünstiger und kürzer gestaltet werden, zudem wird durch eine optimale Dosisfindung das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen minimiert oder gänzlich eliminiert.

6 Literaturverzeichnis

1. WHO. World Health Organization - Mental disorders. <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/depression>. 2018.
2. Bundesgesundheitsministerium. Gesundheitsgefahren - Depression. <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/gesundheitsgefahren/depression.html>. 2018.
3. Coryell W, Scheftner W, Keller M, Endicott J, Maser J, & Klerman GL. The enduring psychosocial consequences of mania and depression. *American Journal of Psychiatry*. 1993;150(5):720-7.
4. Hollon SD, Thase ME, and Markowitz JC. Treatment and Prevention of Depression. *Psychological Science in the Public Interest*. 2002;3(2):39-77.
5. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jönsson B, Olesen J, Allgulander C, Alonso J, Faravelli C, et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology*. 21(9):655-79.
6. Kessler RC, and Bromet EJ. The epidemiology of depression across cultures. *Annual review of public health*. 2013;34(119-38).
7. WHO. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme - Version 2016. *Website des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information - https://www.dimdide/static/de/klassi/icd-10-who/kodesuche/onlinefassungen/htmlamtl2016/indexhtm*. 2016.
8. Rohde P, Lewinsohn PM, Klein DN, Seeley JR, and Gau JM. Key Characteristics of Major Depressive Disorder Occurring in Childhood, Adolescence, Emerging Adulthood, and Adulthood. *Clinical Psychological Science*. 2013;1(1):41-53.
9. Slavich GM, and Irwin MR. From Stress to Inflammation and Major Depressive Disorder: A Social Signal Transduction Theory of Depression. *Psychological bulletin*. 2014;140(3):774-815.
10. Martin G. Cole, and Nandini Dendukuri. Risk Factors for Depression Among Elderly Community Subjects: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Psychiatry*. 2003;160(6):1147-56.
11. Orzechowska A, Zajączkowska M, Talarowska M, and Gałecki P. Depression and ways of coping with stress: A preliminary study. *Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2013;19(1050-6).

12. Berger M. Psychische Erkrankungen – Klinik und Therapie; 4. Auflage. 2009.
13. Ladwig KH, Emeny RT, Häfner S, and Lacruz ME. Depression. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2011;54(1):59-65.
14. Moritz S, Schröder J, Meyer B, and Hauschildt M. The more it is needed, the less it is wanted: Attitudes toward face-to-face intervention among depressed patients undergoing online treatment. *Depression and Anxiety*. 2013;30(2):157-67.
15. DeRubeis RJ, Siegle GJ, and Hollon SD. Cognitive therapy vs. medications for depression: Treatment outcomes and neural mechanisms. *Nature reviews Neuroscience*. 2008;9(10):788-96.
16. Elnaz Ostad H, Christoph H, and Bruno P. Therapeutic Drug Monitoring for Antidepressant Drug Treatment. *Current Pharmaceutical Design*. 2012;18(36):5818-27.
17. Bailer U, and Kasper S. Therapieresistente Depressionen — ein therapeutisches Dilemma? 2000:219-29.
18. Hollister LE. Current Antidepressant Drugs: Their Clinical Use. *Drugs*. 1981;22(2):129-52.
19. Fiedorowicz JG, and Swartz KL. The role of monoamine oxidase inhibitors in current psychiatric practice. *Journal of psychiatric practice*. 2004;10(4):239-48.
20. Lambert O, and Bourin M. SNRIs: mechanism of action and clinical features. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2002;2(6):849-58.
21. Stahl SM. Mechanism of action of serotonin selective reuptake inhibitors: Serotonin receptors and pathways mediate therapeutic effects and side effects. *Journal of Affective Disorders*. 1998;51(3):215-35.
22. Boyce P, and Judd F. The Place for the Tricyclic Antidepressants in the Treatment of Depression. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. 1999;33(3):323-7.
23. Heimstad E, Edvardsen Ø, Ferrin TE, and Dahl SG. *Molecular structure and dynamics of tricyclic antidepressant drugs*. 1991.
24. Gillman PK. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *British Journal of Pharmacology*. 2007;151(6):737-48.
25. Qin B, Zhang Y, Zhou X, Cheng P, Liu Y, Chen J, Fu Y, Luo Q, and Xie P. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors Versus Tricyclic Antidepressants in Young Patients: A Meta-analysis of Efficacy and Acceptability*. 2014.
26. Charney DS, Menkes DB, and Heninger GR. Receptor sensitivity and the mechanism of action of antidepressant treatment: Implications for the etiology and therapy of depression. *Archives of General Psychiatry*. 1981;38(10):1160-80.

27. Furukawa TA, McGuire H, and Barbui C. Meta-analysis of effects and side effects of low dosage tricyclic antidepressants in depression: systematic review. *BMJ*. 2002;325(7371):991.
28. Glauser J. Tricyclic antidepressant poisoning. *Cleve Clin J Med*. 2000;67(10):704-6, 9-13, 17-9.
29. Trindade E, Menon D, Topfer LA, and Coloma C. Adverse effects associated with selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants: a meta-analysis. *CMAJ*. 1998;159(10):1245-52.
30. Remick R. *Anticholinergic side effects of tricyclic antidepressants and their management*. 1988.
31. Nelson JC. Chapter 9 - Tricyclic and Tetracyclic Drugs. *The American Psychiatric Association Publishing Textbook of Psychopharmacology, Fifth Edition*. 2017.
32. Müller WE. Wirkungsmechanismen der tri- und tetrazyklischen Antidepressiva. Adaptive Veränderung und Neuordnung von Transmittersystemen. *Pharmazie in unserer Zeit*. 2008;37(3):198-204.
33. Ciraulo DA, Shader RI, and Greenblatt DJ. Clinical Pharmacology and Therapeutics of Antidepressants. *Pharmacotherapy of Depression*. 2011:33-124.
34. Devane C. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antidepressant medications*. 2000.
35. Wakeling A. Efficacy and side effects of mianserin, a tetracyclic antidepressant. *Postgraduate Medical Journal*. 1983;59(690):229-31.
36. Alam A, Voronovich Z, and Carley JA. A Review of Therapeutic Uses of Mirtazapine in Psychiatric and Medical Conditions. *The Primary Care Companion for CNS Disorders*. 2013;15(5):PCC.13r01525.
37. H Howland R. *Understanding the Clinical Profile of a Drug on the Basis of Its Pharmacology Mirtazapine as an Example*. 2009.
38. Delbressine LPC, Moonen MEG, Kaspersen FM, Wagenaars GN, Jacobs PL, Timmer CJ, Paanakker JE, van Hal HJM, and Voortman G. Pharmacokinetics and Biotransformation of Mirtazapine in Human Volunteers. *Clinical Drug Investigation*. 1998;15(1):45-55.
39. Information. National Center for Biotechnology Information. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4205> 2018.
40. Herstellerangaben. *Beipackzettel*. 2017.
41. Benjamin S, and Doraiswamy PM. Review of the use of mirtazapine in the treatment of depression. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2011;12(10):1623-32.
42. Millan MJ, Gobert A, Rivet JM, Adhumeau-Auclair A, Cussac D, Newman-Tancredi A, Dekeyne A, Nicolas JP, and Lejeune F. Mirtazapine enhances frontocortical

- dopaminergic and corticolimbic adrenergic, but not serotonergic, transmission by blockade of α_2 -adrenergic and serotonin_{2C} receptors: a comparison with citalopram. *European Journal of Neuroscience*. 2000;12(3):1079-95.
43. Timmer CJ, Sitsen JMA, and Delbressine LP. Clinical Pharmacokinetics of Mirtazapine. *Clinical Pharmacokinetics*. 2000;38(6):461-74.
44. Rouini M-R, Lavasani H, Sheikholeslami B, Owen H, and Giorgi M. Pharmacokinetics of mirtazapine and its main metabolites after single intravenous and oral administrations in rats at two dose rates. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2014;22(1):13-.
45. Randall Owen J, and Nemeroff C. *New antidepressants and the cytochrome P450 system: Focus on venlafaxine, nefazodone, and mirtazapine*. 1998.
46. Tolou-Ghamari Z, Zare M, Habibabadi JM, and Najafi MR. A quick review of carbamazepine pharmacokinetics in epilepsy from 1953 to 2012. *Journal of Research in Medical Sciences : The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences*. 2013;18(Suppl 1):S81-S5.
47. Sitsen JMA, Maris FA, and Timmer CJ. Drug-drug interaction studies with mirtazapine and carbamazepine in healthy male subjects. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 2001;26(1):109-21.
48. Yekehtaz H, Farokhnia M, and Akhondzadeh S. Cardiovascular Considerations in Antidepressant Therapy: An Evidence-Based Review. *The Journal of Tehran University Heart Center*. 2013;8(4):169-76.
49. Wenzel-Seifert K. Unerwünschte kardiovaskuläre Wirkungen von Psychopharmaka Pathophysiologie und Risikominimierung. *Arbeitsgemeinschaft Arzneimitteltherapie bei psychiatrischen Erkrankungen (AGATE eV)*. 2013;20(4):148.
50. Smit M, Dolman KM, and Honig A. Mirtazapine in pregnancy and lactation ; A systematic review. *European Neuropsychopharmacology*. 2016;26(1):126-35.
51. Fawcett J, and Barkin RL. Review of the results from clinical studies on the efficacy, safety and tolerability of mirtazapine for the treatment of patients with major depression. *Journal of Affective Disorders*. 51(3):267-85.
52. Hartmann PM. Mirtazapine: a newer antidepressant. *Am Fam Physician*. 1991.
53. Hiemke C, Dragicevic A, Kuss HJ, Rao ML, Shams M, and Müller MJ. TDM zur Optimierung der antidepressiven Pharmakotherapie. *Die Medizinische Welt – aus der Wissenschaft in die Praxis*. 2005;56(7):338.
54. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, Domschke K, Eckermann G, Egberts K, Gerlach M, Greiner C, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry*. 2018;51(01/02):9-62.

55. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, Domschke K, Eckermann G, Egberts K, Gerlach M, Greiner C, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry*. 2018;51(01/02):e1-e.
56. Gross AS. Best practice in therapeutic drug monitoring. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2001;52(Suppl 1):5S-10S.
57. Muller PY, and Milton MN. The determination and interpretation of the therapeutic index in drug development. 2012;11(751).
58. S.H. Curry RW. *Drug Disposition and Pharmacokinetics*. 2010.
59. Bengtsson F. Therapeutic Drug Monitoring of Psychotropic Drugs: TDM "Nouveau". *Therapeutic Drug Monitoring*. 2004;26(2):145-51.
60. H Preskorn S. *Pharmacokinetics of antidepressants: Why and how they are relevant to treatment*. 1993.
61. Ruiz-Garcia A, Bermejo M, Moss A, and Casabo VG. Pharmacokinetics in Drug Discovery. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2008;97(2):654-90.
62. Joseph C. Physiological Pharmaceutics. Biological Barriers to Drug Absorption; Clive G. Wilson and Neena. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 1991;43(4):296-.
63. Schwartz JB. The Influence of Sex on Pharmacokinetics. *Clinical Pharmacokinetics*. 2003;42(2):107-21.
64. Shaojun S, and Ulrich K. Age-Related Changes in Pharmacokinetics. *Current Drug Metabolism*. 2011;12(7):601-10.
65. Miller LG. Cigarettes and drug therapy: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Clin Pharm*. 1990;9(2):125-35.
66. Pohorecky LA, and Brick J. Pharmacology of ethanol. *Pharmacology & Therapeutics*. 1988;36(2):335-427.
67. J Belle D, and Singh H. *Genetic factors in drug metabolism*. 2008.
68. Fernandez E, Perez R, Hernandez A, Tejada P, Arteta M, and Ramos JT. Factors and Mechanisms for Pharmacokinetic Differences between Pediatric Population and Adults. *Pharmaceutics*. 2011;3(1):53-72.
69. Cascorbi I. Pharmacogenetics of cytochrome P4502D6: genetic background and clinical implication. *European Journal of Clinical Investigation*. 2003;33(s2):17-22.
70. Cascorbi I. Drug interactions--principles, examples and clinical consequences. *Deutsches Arzteblatt international*. 2012;109(33-34):546-56.
71. Palleria C, Di Paolo A, Giofrè C, Caglioti C, Leuzzi G, Siniscalchi A, De Sarro G, and Gallelli L. Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management. *Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*. 2013;18(7):601-10.

72. Hoffelt C, and Gross T. A review of significant pharmacokinetic drug interactions with antidepressants and their management. *Mental Health Clinician*. 2016;6(1):35-41.
73. Arzneimittelkommission-der-deutschen-Ärzeschaft. Empfehlungen zur Therapie der Depression, 2. Auflage. Juli 2006.
74. Gründer G, Baumann P, Conca A, Zernig G, and Hiemke C. Therapeutisches Drug-Monitoring in der Psychiatrie. *Der Nervenarzt*. 2014;85(7):847-55.
75. Gründer G, Hiemke C, Paulzen M, Veselinovic T, and Vernaleken I. Therapeutic Plasma Concentrations of Antidepressants and Antipsychotics: Lessons from PET Imaging. *Pharmacopsychiatry*. 2011;21(06):236-48.
76. Hiemke C. Therapeutisches Drug Monitoring. *Therapie der Depression: Praxisbuch der Behandlungsmethoden*. 2017:187-201.
77. Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, Eckermann G, Gaertner I, Gerlach M, Kuss HJ, Laux G, Müller-Oerlinghausen B, Rao ML, et al. The AGNP-TDM Expert Group Consensus Guidelines: Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry. *Pharmacopsychiatry*. 2004;37(06):243-65.
78. Haen E, Greiner C, Bader W, and Wittmann M. Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen zur Therapieleitung. *Der Nervenarzt*. 2008;79(5):558.
79. Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, Conca A, Dietmaier O, Egberts K, Fric M, Gerlach M, Greiner C, Gründer G, et al. AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2011. *Pharmacopsychiatry*. 2011;21(06):195-235.
80. Kang J-S, and Lee M-H. Overview of Therapeutic Drug Monitoring. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2009;24(1):1-10.
81. Campbell TJ, and Williams KM. Therapeutic drug monitoring: antiarrhythmic drugs. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1998;46(4):307-19.
82. Tomson T, Dahl M-L, and Kimland E. Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs for epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007(2).
83. WHO. Asthma Facts. <http://www.who.int/respiratory/asthma/en/>. 2017.
84. Raebel M, Carroll N, Andrade S, A Chester E, Lafata J, C. Feldstein A, Gunter M, Nelson W, R Simon S, Chan K, et al. *Monitoring of drugs with a narrow therapeutic range in ambulatory care*. 2006.
85. Langen U, Knopf H, and Melchert H-U. Arzneimitteltherapie des Asthma bronchiale. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2006;49(9):903-10.
86. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschahfer JC, Moellering JRC, Craig WA, Billeter M, Dalovisio JR, and Levine DP. Vancomycin Therapeutic Guidelines: A Summary of Consensus Recommendations from the Infectious Diseases Society of America, the

- American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;49(3):325-7.
87. Jelassi ML, Benlmouden A, Lefeuvre S, Mainardi J-L, and Billaud EM. Level of evidence for therapeutic drug monitoring of vancomycin. *Thérapie*. 2011;66(1):29-37.
88. Dolton M, Xu H, Cheong E, Maitz P, Kennedy P, Gottlieb T, Buono E, and McLachlan AJ. Vancomycin pharmacokinetics in patients with severe burn injuries. *Burns*.36(4):469-76.
89. Johnston A, and Holt DW. Therapeutic drug monitoring of immunosuppressant drugs. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1999;47(4):339-50.
90. Stengel E. Classification of mental disorders. *Bulletin of the World Health Organization*. 1959;21(4-5):601-63.
91. Hahn JM. Checkliste Innere Medizin. *Thieme Verlag*. 2006.
92. Schwarz MJ. *Labormedizinische Diagnostik in der Psychiatrie; in: Möller, Laux, Kapfhammer: Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie; Band 1: Allgemein Psychiatrie*. Springer-Verlag Berlin; 2017.
93. Hukkanen J, Jacob P, Peng M, Dempsey D, and Benowitz NL. Effect of nicotine on cytochrome P450 1A2 activity. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2011;72(5):836-8.
94. Seetal D, W. BD, D. BG, Lindsay DVC, and R. NT. In vitro metabolism of mirtazapine enantiomers by human cytochrome P450 enzymes. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2001;16(7):541-4.
95. Störmer E, von Moltke LL, Shader RI, and Greenblatt DJ. Metabolism of the Antidepressant Mirtazapine In Vitro: Contribution of Cytochromes P-450 1A2, 2D6, and 3A4. *Drug Metabolism and Disposition*. 2000;28(10):1168-75.
96. Aichhorn W, Weiss U, Marksteiner J, Kemmler G, Walch T, Zernig G, Stelzig-Schoeler R, Stuppaeck C, and Geretsegger C. Influence of age and gender on risperidone plasma concentrations. *Journal of Psychopharmacology*. 2005;19(4):395-401.
97. Dahl M-L, Voortman G, Alm C, Elwin C-E, Delbressine L, Vos R, Bogaards JJP, and Bertilsson L. In Vitro and In Vivo Studies on the Disposition of Mirtazapine in Humans. *Clinical Drug Investigation*. 1997;13(1):37-46.
98. Lind A-B, Reis M, Bengtsson F, Jonzier-Perey M, Golay KP, Ahlner J, Baumann P, and Dahl M-L. Steady-State Concentrations of Mirtazapine, N-Desmethylmirtazapine, 8-Hydroxymirtazapine and their Enantiomers in Relation to Cytochrome P450 2D6 Genotype, Age and Smoking Behaviour. *Clinical Pharmacokinetics*. 2009;48(1):63-70.
99. Oliveira P, Ribeiro J, Donato H, and Madeira N. Smoking and antidepressants pharmacokinetics: a systematic review. *Annals of General Psychiatry*. 2017;16(17).

100. Wiener H. Pharmakokinetische und pharmakodynamische Unterschiede zwischen den Geschlechtern. *Austrian Journal of Hypertension*. 2008.
101. Anderson GD. Sex and Racial Differences in Pharmacological Response: Where Is the Evidence? Pharmacogenetics, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics. *Journal of Women's Health*. 2005;14(1):19-29.
102. Soldin OP, and Mattison DR. Sex Differences in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Clinical pharmacokinetics*. 2009;48(3):143-57.
103. Tamminga WJ, Wemer J, Oosterhuis B, Wieling J, Wilffert B, de Leij LFMH, de Zeeuw RA, and Jonkman JHG. CYP2D6 and CYP2C19 activity in a large population of Dutch healthy volunteers: indications for oral contraceptive-related gender differences. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 1999;55(3):177-84.
104. Anderson GD. *International Review of Neurobiology*. Academic Press; 2008:1-10.
105. Rademaker M. Do Women Have More Adverse Drug Reactions? *American Journal of Clinical Dermatology*. 2001;2(6):349-51.
106. Mangoni AA, and Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2004;57(1):6-14.
107. Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metabolism Reviews*. 2009;41(2):67-76.
108. Wauthier V, Verbeeck RK, and Calderon PB. The Effect of Ageing on Cytochrome P450 Enzymes: Consequences for Drug Biotransformation in the Elderly. *Current Medicinal Chemistry*. 2007;14(7):745-57.
109. Giulio M, Vincenzo B, Alessandra B, Giampaolo B, Paolo P, Andrea F, Marco Z, and Emilio P. Galactose elimination capacity and liver volume in aging man. *Hepatology*. 1988;8(5):1079-83.
110. Dutra MC, Uliano EJM, Machado DFGdP, Martins T, Schuelter-Trevisol F, and Trevisol DJ. Assessment of kidney function in the elderly: a population-based study. *Brazilian Journal of Nephrology*. 2014;36(297-303).
111. Brahma DK, Wahlang JB, Marak MD, and Ch. Sangma M. Adverse drug reactions in the elderly. *Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics*. 2013;4(2):91-4.
112. Hanley MJ, Abernethy DR, and Greenblatt DJ. Effect of Obesity on the Pharmacokinetics of Drugs in Humans. *Clinical Pharmacokinetics*. 2010;49(2):71-87.
113. Rughoo L, Bourguignon L, Maire P, and Ducher M. Study of relationship between volume of distribution and body weight application to amikacin. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 2014;39(2):87-91.
114. Pan S-d, Zhu L-l, Chen M, Xia P, and Zhou Q. Weight-based dosing in medication use: what should we know? *Patient preference and adherence*. 2016;10(549-60).

115. Unterecker S, Deckert J, and Pfuhlmann B. No Influence of Body Weight on Serum Levels of Antidepressants. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2011;33(6):730-4.
116. van Zyl LT, Hasegawa T, and Nagata K. Effects of antidepressant treatment on heart rate variability in major depression: A quantitative review. *Biopsychosocial Medicine*. 2008;2(12-).
117. Mago R, Tripathi N, and Andrade C. Cardiovascular adverse effects of newer antidepressants. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2014;14(5):539-51.
118. Montgomery SA. *Safety of mirtazapine: A review*. 1996.
119. Nordback I, and Harju E. Inflammation parameters in the diagnosis of acute appendicitis. *Acta Chir Scand*. 1988;154(1):43-8.
120. Canan F, and Ataoglu A. Effect of Escitalopram on White Blood Cells in Patients With Major Depression. *Journal of Clinical Medicine Research*. 2009;1(5):290-1.
121. O'Brien S, V Scott L, and G Dinan T. *Antidepressant therapy and C-reactive protein levels*. 2006.
122. Alikhan SM, Lee JA, and Dratcu L. Mirtazapine Treatment of a Severe Depressive Episode and Resolution of Elevated Inflammatory Markers. *Case Reports in Psychiatry*. 2013;2013(3).
123. Szuster-Ciesielska A, Tustanowska-Stachura A, Slotwinska M, Marmurowska-Michalowska H, and Kandefer-Szerszeń M. In vitro immunoregulatory effects of antidepressants in healthy volunteers. *Polish journal of pharmacology*. 2003;55(3):353-62.
124. Kaufman G. *Adverse drug reactions: classification, susceptibility and reporting*. 2016.
125. Toprak S, Erdoğan E, and Kurt Azap O. *Mirtazapine-Induced Thrombocytopenia and Neutropenia*. 2012.
126. Norizadeh Tazehkand M, and Topaktas M. The in vitro genotoxic and cytotoxic effects of remeron on human peripheral blood lymphocytes. *Drug and Chemical Toxicology*. 2015;38(3):266-71.
127. Sansone RA, and Sansone LA. Warfarin and Antidepressants: Happiness without Hemorrhaging. *Psychiatry (Edgmont)*. 2009;6(7):24-9.
128. Siddiqui R, Gawande S, Shende T, Tadke R, Bhawe S, and Kirpekar V. SSRI-induced coagulopathy: is it reality? *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. 2011;1(6):169-74.
129. Halperin D, and Reber G. Influence of antidepressants on hemostasis. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2007;9(1):47-59.
130. Lorian V. Differences between in vitro and in vivo studies. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1988;32(10):1600-1.

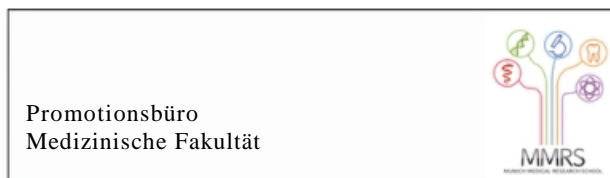
131. Andreev E, Koopman M, and Arisz L. A rise in plasma creatinine that is not a sign of renal failure: which drugs can be responsible? *Journal of Internal Medicine*. 1999;246(3):247-52.
132. Baune BT, and Eyre H. Anti-inflammatory effects of antidepressant and atypical antipsychotic medication for the treatment of major depression and comorbid arthritis: a case report. *Journal of Medical Case Reports*. 2010;4(6).
133. Shirin E, Jon Anders H, and Lars T. Antidepressants have Anti-inflammatory Effects that may be Relevant to Dermatology: A Systematic Review. *Acta Dermato-Venereologica*. 2017;97(8):897-905.
134. Hilas O, and Avena-Woods C. *Potential Role of Mirtazapine in Underweight Older Adults*. 2014.
135. Laimer M, Kramer-Reinstadler K, Rauchenzauner M, Lechner-Schoner T, Strauss R, Engl J, A Deisenhammer E, Hinterhuber H, R Patsch J, and F Ebenbichler C. *Effect of Mirtazapine Treatment on Body Composition and Metabolism*. 2006.
136. Montazerifar F, Bolouri A, Mahmoudi Mozaffar M, and Karajibani M. The Prevalence of Metabolic Syndrome in Coronary Artery Disease Patients. *Cardiology research*. 2016;7(6):202-8.
137. Fava GA, and Offidani E. The mechanisms of tolerance in antidepressant action. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2011;35(7):1593-602.
138. Gracious BL, and Meyer AE. Psychotropic-induced weight gain and potential pharmacologic treatment strategies. *Psychiatry (Edgmont (Pa : Township))*. 2005;2(1):36-42.
139. Dayabandara M, Hanwella R, Ratnatunga S, Seneviratne S, Suraweera C, and de Silva VA. Antipsychotic-associated weight gain: management strategies and impact on treatment adherence. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2017;13(2231-41).

7 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich die Gelegenheit ergreifen, um mich bei einigen Personen zu bedanken, ohne deren Zutun es diese Dissertation wohl nie gegeben hätte.

Zuerst danke ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Markus Schwarz und meinem Mitbetreuer Herrn Dr. Richard Musil, welche mir meine Doktorandentätigkeit ermöglicht haben und mir kritisch zeigten, was wissenschaftliches Arbeiten bedeutet. Zudem gilt mein Dank mehreren Mitarbeitern des Instituts für Laboratoriumsmedizin und der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU, die die grundlegende Archivrecherche und das Katalogisieren der Datenbestände realisierbar gemacht haben. Zu nennen sind Frau Dr. Dorothea Nagel und Herr Dr. Gregor Schütze (Laboratoriumsmedizin) sowie Herr Christian König (Klinik für Psychiatrie). Des Weiteren möchte ich mich bei meinen Mitdoktorandinnen Frau Katharina Konopka und Frau Mareike Konrad bedanken, die mich in das bestehende Doktorandenteam integrierten und mir bei Fragen stets helfend zur Seite standen. Auch zu erwähnen sind die beiden ehemaligen Werkstudentinnen Frau Nicole Adler und Frau Laura Hager, da sie unser Team in organisatorischen Angelegenheiten unterstützten. Außerdem danke ich meinem zweiten Mitbetreuer Herr Prof. Dr. Sven Hilbert (Fakultät für Psychologie der LMU), der uns im Umgang mit der Software *RStudio* schulte und bei der statistischen Auswertung tatkräftige Unterstützung und Beratung leistete.

Schließlich möchte ich auch Menschen aus meinem privaten Umfeld nennen. Mein besonderer Dank gilt dabei meinen Eltern Alexandra Meinzer und Dr. Armin Meinzer, welche mir Strebbarkeit und Leistungsbereitschaft vorlebten und nie müde wurden, mich an meine Pflichten hinsichtlich einer beruflichen und charakterlichen Weiterentwicklung zu erinnern. Des Weiteren danke ich meiner Schwester und meinem Schwager – dem Ehepaar Julia und Jeffrey Dissmann, die mir ebenfalls immer als Vorbild dienten und mich durch ihre mathematischen Fähigkeiten und ihre Kompetenzen im Umgang mit *RStudio* konkret bei der statistischen Auswertung unterstützten. Ich bedanke mich ebenfalls bei meinem Bruder Jonas Meinzer, welcher mich in meinem Leben begleitet – mal aus der Ferne, mal aus der Nähe – und trotz seines verhältnismäßig jungen Alters eine absolute Inspiration in Bezug auf Zielstrebigkeit und Einsatzbereitschaft ist. Schließen möchte ich mit einem Dank an Julia Quittek, welche mir nicht nur eine moralische Stütze war, sondern mir auch vorlebte, dass man stets bereit und bemüht sein muss, an sich selbst zu arbeiten.



Eidesstattliche Versicherung

Meinzer, Sebastian Hans Gotthard

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

**Therapeutisches Drug Monitoring von Mirtazapin -
Pharmakokinetische und klinische Aspekte bei naturalistischer Anwendung**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 29.07.2019

Ort, Datum

Sebastian Meinzer

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand