

Sabine Gousetis  
Dr.med.dent

### **Therapeutisches Drug-Monitoring von Olanzapin Medikamentenspiegel in Serum und Liquor**

Geboren am 01.07.1984 in Ludwigshafen  
Staats-Examen am 5.11.2008 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Psychiatrie  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Dr. rer. pol. Niels Bergemann

Das therapeutische Drug-Monitoring, die Bestimmung der Medikamenten-konzentration im Plasma bzw. im Serum, ist Bestandteil einer rationalen Psycho-pharmakotherapie. Es konnten für zahlreiche Psychopharmaka therapeutische Medikamentenspiegelbereiche definiert werden, die eine gute Vorhersage der Wirksamkeit erlauben. Darüber hinaus sind relevante Einflussgrößen auf den Serumspiegel wie Geschlecht, Alter, Rauchgewohnheiten und insbesondere von Begleitmedikation für die meisten Psychopharmaka bekannt. Weitestgehend offen bleibt bislang für die meisten Psychopharmaka der Zusammenhang zwischen Serumspiegel und Medikamentenkonzentration im ZNS, dem für die therapeutische Wirksamkeit relevanten Kompartiment. In der hier vorgestellten Studie wurde der Zusammenhang zwischen dem Serumspiegel von Olanzapin, einem häufig eingesetzten atypischen Antipsychotikum, und der Olanzapinkonzentration im Liquor im Sinne einer explorativen Studie untersucht.

In die Studie wurden 25 Patienten aufgenommen (13 Männer, 12 Frauen, Alter: Mittelwert  $\pm$  SD = 35.8 Jahre  $\pm$  12.2, range: 19–66 Jahre). Es wurden die Olanzapinkonzentrationen im Serum und Liquor untersucht. Darüber hinaus wurde S100b im Serum als Maß für die Blut-Hirn-Schranken-Permeabilität bestimmt sowie das Liquor/Serum-Ratio von Olanzapin berechnet.

Die Patienten erhielten durchschnittlich 20 mg Olanzapin Tagesdosis (SD = 10 mg). Der durchschnittliche Olanzapin-Serumspiegel betrug 40.07 ng/ml (SD = 29.27 ng/ml), die durchschnittliche Olanzapin-Liquorkonzentration 4.76 ng/ml (SD = 3.17 ng/ml). Es zeigte sich ein deutlicher linearer Zusammenhang sowohl zwischen Olanzapintagesdosis und Olanzapin-Serumspiegel ( $r = 0.72$ ,  $p < 0.001$ ) als auch zwischen Olanzapin-Serumspiegel und Olanzapin-Liquorkonzentration ( $r = 0.94$ ,  $p < 0.001$ ). Des Weiteren zeigte sich eine hohe

Korrelation zwischen den Permeabilitätsmaßen Liquor/Serum-Ratio und Serum-S100b ( $r = 0.92$ ,  $p < 0.001$ ).

In einer Regressionsanalyse konnte gezeigt werden, dass die Olanzapindosis die bestimmende Größe zur Erklärung der Serumkonzentration ist. Alter, Geschlecht oder Gewicht zeigen keine Effekte und tragen somit nicht zur Erklärung des Serumspiegels bei. Der Zusammenhang zwischen den Permeabilitätsmaßen Liquor/Serum-Ratio und Serum-S100b wurde ebenfalls anhand einer Regressionsanalyse überprüft und es konnte gezeigt werden, dass die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke für Olanzapin am besten durch den S100b-Serumwert vorhergesagt werden kann. Alter, Geschlecht oder Gewicht sind auch hier nicht relevant.

Die Bestimmung des Olanzapin-Plasmaspiegels im Rahmen des TDM erlaubt eine sehr gute Vorhersage der Olanzapin-Liquorkonzentration. Es zeigt sich im Liquor eine etwa um den Faktor 10 geringere Olanzapinkonzentration als im Serum. Der S100b-Serumwert als Maß für die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke erklärt die Variabilität weitestgehend.

Eine weitere bisher noch nicht untersuchte Einflussgröße könnte die Aktivität des P-Glykoproteins sein. Pharmakogenetische Untersuchungen der P-gp-Polymorphismen könnten wertvolle Informationen liefern, welche eventuell Auswirkungen auf das Arzneimittel-Ansprechen haben.

Abschließend kann man sagen, dass Serumspiegelbestimmungen von Olanzapin zur Therapieoptimierung gerechtfertigt sind, da der Plasmaspiegel die Konzentrationen am Wirkort gut vorhersagen vermag.

Insgesamt ist es empfehlenswert, die Therapie von Patienten, die mit Olanzapin behandelt werden mit TDM zu unterstützen, um die Effizienz und die Sicherheit zu erhöhen.

Ferner bekräftigen die Untersuchungen den Stellenwert von S100b als zuverlässigen Marker für Blut-Hirn-Schranken-Durchlässigkeit.