

**Aus der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
Tübingen  
Abteilung Allgemeine Psychiatrie und Psychotherapie mit Poliklinik  
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. G. Buchkremer**

**Untersuchungen zur Inzidenz von Leberenzym erhöhungen  
unter Neuroleptikatherapie**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der  
Medizinischen Fakultät  
der Eberhard-Karls-Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von  
Andrea Gutekunst  
aus  
Heilbronn**

**2004**

Dekan: Professor Dr. C. Claussen

1. Berichterstatter: Professor Dr. H.J. Gaertner

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. K. Mörike

---

<b>1</b>	<b>INHALTSVERZEICHNIS</b>	
<b>1</b>	<b>INHALTSVERZEICHNIS</b>	<b>I</b>
	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>IV</b>
	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>V</b>
	<b>TABELLENVERZEICHNIS</b>	<b>VI</b>
<b>2</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>8</b>
2.1	KLINISCHE FRAGESTELLUNG	8
<b>3</b>	<b>ALLGEMEINER TEIL</b>	<b>9</b>
3.1	KURZE CHARAKTERISIERUNG DER NEUROLEPTIKA	9
3.2	NEBENWIRKUNGSSPEKTRUM DER NEUROLEPTIKA	10
3.3	LEBERSCHÄDIGUNG DURCH ARZNEIMITTEL	10
3.3.1	Klassifizierung der Medikamente	10
3.3.2	Einteilung nach klinischen Gesichtspunkten	11
3.3.3	Neuroleptikainduzierte Leberschädigungen	14
<b>4</b>	<b>METHODEN</b>	<b>15</b>
4.1	TÜBINGER MEDIKAMENTEN- UND NEBENWIRKUNGS- DOKUMENTATION- DATENGEWINNUNG	15
4.2	BESCHREIBUNG DER STICHPROBE	18
4.2.1	Geschlechtsverteilung der Stichprobe	18
4.2.2	Altersverteilung der Stichprobe	19
4.2.3	Diagnosenverteilung der Stichprobe	20
4.2.4	Endgültige Stichprobe	22
4.3	STATISTISCHE AUSWERTUNG	23
<b>5</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>24</b>
5.1	GESCHLECHTSVERTEILUNG IN DEN MEDIKAMENTENGRUPPEN	24
5.2	ALTERSVERTEILUNG	25
5.3	LEBERENZYMERHÖHUNGEN	28
5.3.1	Absolute und relative Häufigkeiten der Leberenzym-erhöhungen	28
5.3.2	Häufigkeiten der Klassen der maximal erhöhten GPT-Werte	29

5.3.3	Häufigkeitsverteilung der GPTmax-Klassen in Abhängigkeit vom Geschlecht	30
5.3.4	Altersverteilung der GPTmax-Klassen	31
5.4	ERSTE LEBERWERTERHÖHUNG UNTER THERAPIE	32
5.4.1	Verteilung der Latenzzeit bis zur ersten GPT-Erhöhung	32
5.4.2	Leberwerte bei der ersten GPT-Erhöhung unter Therapie	36
5.4.3	Alter der Patienten bei der ersten GPT-Erhöhung unter Therapie	37
5.4.4	Latenzzeiten der Geschlechter bei der ersten GPT-Erhöhung	38
5.4.5	Weiterer GPT-Verlauf nach der ersten GPT-Erhöhung	38
5.5	MAXIMALE LEBERWERTERHÖHUNG UNTER THERAPIE	42
5.5.1	Verteilung der Latenzzeiten bis zum maximalen GPT-Erhöhung	42
5.5.2	Maximale Leberwerte unter Therapie	43
5.5.3	Neuroleptikadosierung bis zur maximalen Leberenzymerrhöhung	44
5.5.4	Korrelation der Neuroleptikadosis mit der maximalen GPT-Erhöhung	47
5.5.5	Medikationsverlauf nach maximaler GPT-Erhöhung	47
5.6	ENZYMVERLAUF NACH DER MAXIMALEN GPT-ERHÖHUNG	48
5.6.1	Verteilung der niedrigsten GPT-Werte nach maximaler GPT-Erhöhung unter Therapie	48
5.6.2	Durchschnittliche GPT-Senkung nach der maximalen GPT-Erhöhung	49
5.6.3	Dosierungen vor und nach maximaler GPT-Erhöhung	50
5.6.4	Maximale GPT-Erhöhung und Remissionsklassen	50
5.7	EXEMPLARISCHE EINZELFÄLLE	52
5.7.1	Einzelfallbeschreibung Haloperidol-Monotherapie	53
5.7.2	Einzelfallbeschreibung Haloperidol-Kombinationstherapie	55
5.7.3	Einzelfallbeschreibung Clozapin-Monotherapie	57
5.7.4	Einzelfallbeschreibung Clozapin-Kombinationstherapie	59
5.8	THERAPIEMONITORING	61
5.8.1	Aufenthaltsdauer	61
5.8.2	Medikationsdauer	62
5.8.3	Medikation, Dosis und Komedikation bei Entlassung	63
5.9	SOZIODEMOGRAPHISCHE CHARAKTERISTIK DER MEDIKAMENTENKOLLEKTIVE	64
<b>6</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>67</b>
6.1	GESCHLECHTSVERTEILUNG UND ALTERSVERTEILUNG	67
6.2	LEBERENZYMERHÖHUNGEN	67
6.3	ERSTE LEBERENZYMERHÖHUNG UNTER THERAPIE	69
6.4	LEBERENZYM- UND THERAPIEVERLAUF NACH BEGINN DER GPT- ERHÖHUNG	71

---

6.5	LEBERENZYM- UND THERAPIEVERLAUF BIS ZUR MAXIMALEN GPT- ERHÖHUNG	72
6.6	LEBERENZYM- UND THERAPIEVERLAUF NACH MAXIMALER GPT- ERHÖHUNG	73
6.7	MONO- UND KOMBINATIONSTHERAPIE	75
6.8	SOZIODEMOGRAPHISCHE DATEN	77
<b>7</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>79</b>
<b>8</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>82</b>

**ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**

SGPT/GPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase/Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GPT-max	maximale GPT-Erhöhung
GLDH	Glutamat-Dehydrogenase
$\gamma$ -GT	Gamma-Glutamyltransferase
ICD	International Classification of Disease (WHO)
n.s.	nicht signifikant
m	männlich
w	weiblich
MT	Monotherapie
KT	Kombinationstherapie
LE	Leberwerterhöhung
LE-max	maximale Leberwerterhöhung
Tab.	Tabelle
Abb.	Abbildung
MW	Mittelwert
path.	pathologisch
max.	maximal
ges.	gesamt
Pat.	Patient
Stand.abw.	Standardabweichung
Erh.	Erhöhung
Halop.	Haloperidol
Folge-GPT	niedrigster GPT-Wert nach max. GPT-Erhöhung unter Therapie

**ABBILDUNGSVERZEICHNIS**

ABBILDUNG 1: ALTERSVERTEILUNG DER GESAMTSTICHPROBE	19
ABBILDUNG 2: ALTERSVERTEILUNG DER HALOPERIDOL-GESAMT-GRUPPE IN JAHREN	25
ABBILDUNG 3: ALTERSVERTEILUNG DER CLOZAPIN-GESAMT-GRUPPE IN JAHREN	25
ABBILDUNG 4: LATENZZEITEN BIS ZUR ERSTEN LEBERWERTERHÖHUNG BEI HALOPERIDOL	32
ABBILDUNG 5: LATENZZEITEN BIS ZUR ERSTEN LEBERWERTERHÖHUNG BEI CLOZAPIN	33
ABBILDUNG 6: LATENZZEITEN HALOPERIDOL	35
ABBILDUNG 7: LATENZZEITEN CLOZAPIN	35
ABBILDUNG 8: DOSISVERLAUF HALOPERIDOL-MONOTHERAPIE	53
ABBILDUNG 9: GPT-VERLAUF HALOPERIDOL-MONOTHERAPIE	53
ABBILDUNG 10: DOSISVERLAUF HALOPERIDOL-KOMBINATIONSTHERAPIE	55
ABBILDUNG 11: GPT-VERLAUF HALOPERIDOL-KOMBINATIONSTHERAPIE	55
ABBILDUNG 12: DOSISVERLAUF CLOZAPIN-MONOTHERAPIE	57
ABBILDUNG 13: GPT-VERLAUF CLOZAPIN-MONOTHERAPIE	57
ABBILDUNG 14: DOSISVERLAUF CLOZAPIN- KOMBINATIONSTHERAPIE	59
ABBILDUNG 15: GPT-VERLAUF CLOZAPIN- KOMBINATIONSTHERAPIE	59

**TABELLENVERZEICHNIS**

TABELLE 1: URSPRUNGSTICHPROBE	16
TABELLE 2: GPT-GRENZWERTE	16
TABELLE 3: GESCHLECHTSVERTEILUNG DER GESAMSTICHPROBE	18
TABELLE 4: DIAGNOSENVERTEILUNG DER GESAMSTICHPROBE NACH 9. REVISION DER ICD	21
TABELLE 5: ENDGÜLTIGE STICHPROBE	22
TABELLE 6: GESCHLECHTSVERTEILUNG	24
TABELLE 7: ALTERSVERTEILUNG IN JAHREN	26
TABELLE 8: HÄUFIGKEITEN DER GPT-ERHÖHUNGEN	28
TABELLE 9: HÄUFIGKEIT DER GPTMAX-KLASSEN	29
TABELLE 10: HÄUFIGKEIT DER GPTMAX-KLASSEN IN DEN UNTERGRUPPEN	30
TABELLE 11: HÄUFIGKEITEN DER GPTMAX-KLASSEN VON FRAUEN UND MÄNNERN	30
TABELLE 12: ALTERSVERTEILUNG IN DEN GPTMAX-KLASSEN (IN JAHREN)	31
TABELLE 13: VERTEILUNG DER LATENZZEITEN BIS ZUR ERSTEN GPT-ERHÖHUNG UNTER THERAPIE (IN TAGEN)	34
TABELLE 14: DURCHSCHNITTLICHE GPT-WERTE BEI DER ERSTEN ERHÖHUNG UNTER THERAPIE (U/L)	36
TABELLE 15: DURCHSCHNITTLICHES ALTER BEI DER ERSTEN GPT-ERHÖHUNG UNTER THERAPIE (IN JAHREN)	37
TABELLE 16: GESCHLECHTSVERTEILUNG IN BEZUG AUF DIE LATENZZEITEN	38
TABELLE 17: PATIENTEN MIT KEINEM WEITEREN GPT-ANSTIEG NACH DER ERSTEN GPT-ERHÖHUNG	39
TABELLE 18: PATIENTEN MIT WEITEREM GPT-ANSTIEG NACH DER ERSTEN GPT-ERHÖHUNG	41
TABELLE 19: LATENZZEITVERTEILUNG BIS ZUR MAXIMALEN GPT-ERHÖHUNG (IN TAGEN)	42
TABELLE 20: VERTEILUNG DER MAXIMALEN GPT-WERTE (U/L)	43
TABELLE 21: VERTEILUNG DER KUMULATIVEN DOSIS BIS ZUM GPTMAX-WERT (IN G)	44
TABELLE 22: VERTEILUNG DER MITTLEREN DOSIS PRO TAG (IN MG)	46
TABELLE 23: SPEARMAN RHO-WERTE FÜR KORRELATION VON MITTL. DOSIS PRO TAG UND MAXIMALER GPT-ERHÖHUNG	47
TABELLE 24: VERTEILUNG DER NIEDRIGSTEN WERTE DER GPT NACH MAXIMALER GPT-ERHÖHUNG (IN U/L)	48
TABELLE 25: DURCHSCHNITTLICHE GPT-SENKUNG	49
TABELLE 26: MITTLERE DOSIS PRO TAG VOR UND NACH GPT-MAX (IN MG)	50
TABELLE 27: GPT-MAX- UND REMISSIONSKLASSEN (ANZAHL DER PATIENTEN)	51
TABELLE 28: VERTEILUNG DER AUFENTHALTSDAUER IN DER KLINIK IN TAGEN	61
TABELLE 29: VERTEILUNG DER MEDIKATIONSDAUER IN TAGEN	62
TABELLE 30: MEDIKATION, DOSIS UND KOMEDIKATION BEI ENTLASSUNG	63
TABELLE 31: ALTER UND GESCHLECHT DER MIT HALOPERIDOL BEHANDELTEN PATIENTEN, PATHOLOGISCHE GPT-WERTE UNTER MT UND KT	64

---

TABELLE 32: ALTER UND GESCHLECHT DER MIT CLOZAPIN BEHANDELTEN PATIENTEN,  
PATHOLOGISCHE GPT-WERTE UNTER MT UND KT

65

## 2 Einleitung

Bei der Behandlung mit Neuroleptika ist ein breites Spektrum an Nebenwirkungen bekannt. Dabei werden auch Auswirkungen auf den Leberstoffwechsel beschrieben, die sich sowohl in einer Leberschädigung vom Hepatitistyp als auch Cholestasetyt äußern können, am häufigsten jedoch in Form von subklinisch verlaufenden Leberfunktionsstörungen gefunden werden. Ursächlich hierfür wird eine toxische, idiosynkratische oder ein Mischtyp aus toxischer und idiosynkratischer Schädigung als Pathomechanismus angenommen. Laborchemisch zeigt sich ein Anstieg der Leberenzyme ohne klinische Symptomatik.

### 2.1 Klinische Fragestellung

Basierend auf der Tübinger Medikamenten- und Nebenwirkungsdokumentation 1980 bis 1992 sollen Untersuchungen zur Inzidenz von Leberenzym erhöhungen unter Neuroleptikatherapie dargestellt werden. Dabei wird insbesondere der Einfluss der beiden Neuroleptika Haloperidol und Clozapin auf die Leberfunktion beleuchtet. Als Leberfunktionsparameter wurde beispielhaft die GPT verwendet. Aus dem Patientengut von 12 Jahren wurden Daten von 717 Patienten mit pathologischer GPT ( $GPT > 22 \text{ U/l}$ ) unter Haloperidol- oder Clozapintherapie retrospektiv erfasst und ausgewertet. Dem Einfluss von Alter, Geschlecht, Dosierung auf die hervorgerufenen Leberfunktionsstörungen und dem Verlauf der Leberwertveränderungen unter Neuroleptikatherapie ist ein besonderes Augenmerk gewidmet. Beim Vergleich der Neuroleptikatherapie als Mono- oder Kombinationstherapie wird der Einfluss zusätzlicher potentiell leberschädigender Faktoren auf die Leberenzymhöhung dargestellt. Der zeitliche und absolute Verlauf der GPT-Werte und deren Remission lassen Rückschlüsse auf die Art der medikamentösen Leberschädigung zu. Weiterhin wird der klinische Umgang mit Leberwert erhöhungen unter Neuroleptikatherapie und die resultierenden therapeutischen Konsequenzen daraus aufgezeigt.

## 3 Allgemeiner Teil

### 3.1 Kurze Charakterisierung der Neuroleptika

Seit den 60er Jahren werden Neuroleptika aufgrund ihrer antipsychotischen und z.T. psychomotorisch dämpfenden Wirkung insbesondere zur Behandlung von schizophrenen Psychosen und deren Rezidivprophylaxe, von manischen Psychosen und psychomotorischen Erregungszuständen eingesetzt.

Die Einteilung der Neuroleptika kann man einerseits nach der klinischen Wirksamkeit, andererseits nach der chemischen Struktur vornehmen.

Einteilung nach der chemischen Struktur:

- Zu den trizyklischen Neuroleptika gehören die Phenothiazinderivate (z.B. Perphenazin) und Thioxanthenderivate (z.B. Chlorprotixen).
- Hauptvertreter der Butyrophenone ist Haloperidol.
- Clozapin als atypisches Neuroleptikum ist ein Phenothiazinabkömmling im weiteren Sinne, ein Dibenzodiazepinderivat.

Einteilung nach der klinischen Wirkstärke:

- Einteilung der Neuroleptika nach ihrer neuroleptischen Potenz in schwach wirksame (z.B. Promazin), mittelstark wirksame (z.B. Perazin und Clozapin) und stark wirksame Neuroleptika (z.B. Haloperidol).
- Mit steigender neuroleptischer Potenz nehmen auch die extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen zu, die sedierende Wirkung nimmt dagegen ab.

### 3.2 Nebenwirkungsspektrum der Neuroleptika

Die Therapie mit Neuroleptika kann zu einer Reihe von unerwünschten Nebenwirkungen führen. An erster Stelle sind hier die extrapyramidal-motorischen Störungen mit Früh- und Spätdyskinesien, Parkinsonoid und Akathisie zu nennen (nicht bei Clozapin). Weiterhin können vegetative Nebenwirkungen wie hypotone Dysregulationsstörungen mit kompensatorischer Tachykardie, anticholinerge Wirkungen mit Mundtrockenheit, Akkommodationsstörungen, Obstipation (v.a. bei trizyklischen Neuroleptika), hormonelle Störungen (nicht bei Clozapin), Blutbildveränderungen, Leberwertanstiege bis zum Ikterus, Arzneimittellexantheme und schließlich delirante Syndrome auftreten.

### 3.3 Leberschädigung durch Arzneimittel

#### 3.3.1 Klassifizierung der Medikamente

Leberschädigende Medikamente lassen sich nach der Art ihrer Leberschädigung in zwei Gruppen einteilen:

**a) Medikamente mit vorhersehbarer Hepatotoxizität (20):**

- Die Leberschädigung tritt bei allen entsprechend exponierten Personen auf.
- Die Leberschädigung ist dosisabhängig.
- Die Leberschädigung ist tierexperimentell reproduzierbar.
- Die Latenzzeit ist meist relativ kurz und konstant.
- Die Leberschädigung führt im Allgemeinen zu charakteristischen morphologischen Veränderungen.

Eine Schädigung erfolgt über zwei wesentliche pathophysiologische Mechanismen (17):

- direkt zerstörende Wirkung auf die Hepatozytenmembran (Peroxidation der Membranlipide durch freie Radikale und aktivierten Sauerstoff)
- indirekt durch Bindung toxischer Substanzen an Makromoleküle und Zellmembranen, die zur Blockade wesentlicher zellulärer Stoffwechselwege führt.

Die Hepatotoxizität kann einerseits durch eine unzureichende oder fehlende Entgiftung eines hepatotoxischen Fremdstoffes bedingt sein. Andererseits kann durch Biotransformation aus einem primär nicht leberschädigenden Fremdstoff ein hepatotoxisches Stoffwechselprodukt entstehen.

Die Anzahl der dieser Gruppe zugeordneten Medikamente ist relativ klein und führt in der Mehrzahl in der therapeutisch genutzten Dosis zu keiner Leberschädigung.

**b) Medikamente mit nicht vorhersehbarer Hepatotoxizität (sog. idiosynkratische Hepatotoxine) (31):**

- Die Leberschädigung tritt nur bei einer geringen Zahl der exponierten Personen auf.
- Die Leberschädigung ist dosisunabhängig.
- Die Leberschädigung ist tierexperimentell in der Regel nicht reproduzierbar.
- Die Leberschädigung tritt nach variabler Latenzzeit auf (Tage bis Wochen).
- Die morphologischen Veränderungen an der Leber sind nicht für ein bestimmtes Arzneimittel charakteristisch.

Die nicht vorhersehbaren Schädigungen werden häufig von Fieber, Exanthem, Arthralgien oder Eosinophilie begleitet. Eine Reexposition führt meist erneut zu einer Reaktion der Leber.

Als Pathomechanismen der Leberschädigung werden folgende Reaktionen angenommen (17):

- Hypersensibilitätsreaktion: einfache niedermolekulare chemische Verbindungen (Arzneimittel bzw. Metaboliten) werden durch kovalente Bindungen an einem Protein zu einem Antigen und induzieren eine humorale oder zellvermittelte Immunantwort. Urtikaria, Exantheme, Arthralgien oder Eosinophilie weisen auf einen allergisch-immunologischen Mechanismus hin. Die Cholestase oder die Arzneimittelhepatitis werden als Manifestation einer zellulären Immunantwort vom verzögerten Typ angesehen (17).
- Metabolische Idiosynkrasie: hierbei scheinen Besonderheiten bzw. Polymorphismen im Arzneimittelstoffwechsel eine Rolle zu spielen, wobei meist keine Zeichen einer Hypersensitivität auftreten. Der genaue Schädigungsmechanismus lässt sich im Einzelfall meist nicht aufklären (10). Genetische Faktoren wie z.B. der Acetyliererstatus scheinen die Toxizität der Medikamente zu beeinflussen (31).

### 3.3.2 Einteilung nach klinischen Gesichtspunkten

Eine arzneimittelbedingte Leberschädigung kann sich durch verschiedene klinische Manifestationen äußern. Nach Bode (10) kann unter Berücksichtigung klinischer Befunde folgende Einteilung getroffen werden:

**a) Arzneimittelikterus mit Vorherrschen einer intrahepatischen Cholestase**

Sie ist die am häufigsten vorkommende Form der Arzneimittelschädigung der Leber (17), sollte differentialdiagnostisch jedoch von nicht medikamentös bedingten intrahepatischen Cholestasen und einem extrahepatisch bedingtem mechanischen Ikterus abgegrenzt werden.

Diese Form der Leberschädigung tritt meist in der 2.-3. Behandlungswoche auf, kann aber auch mit kürzerer Latenz oder sogar erst nach Absetzen des Medikamentes auftreten (17).

Das morphologische Bild der cholestatischen Schädigung kann einerseits das Bild eines Steroidikterus mit einfacher oder kanalikulärer Cholestase, andererseits das Bild einer hepatokanalikulären Cholestase mit portaler Entzündung und meist nur geringem Parenchymschaden aufzeigen. Bei ausgeprägter Schädigung können sich bevorzugt in der Läppchenperipherie lokalisierte Leberzellnekrosen bilden.

Laborchemisch imponieren:

- Erhöhung des konjugierten/direkten Bilirubins im Serum.
- Erhöhung der cholestaseanzeigenden Enzyme (alkalische Serumphosphatase und  $\gamma$ -GT).
- Bei der reinen Cholestase finden sich normale Serumtransaminasen, bei der häufigeren Mischform mit begleitender Leberzellschädigung sind diese meistens mit Werten zwischen 200- 300 U/l erhöht.
- Cholesterin- und Lipiderhöhung im Serum.
- In 50% besteht eine Bluteosinophilie.

**b) Arzneimittelikterus mit Vorherrschen von Zeichen einer Leberzellschädigung**

Klinisch ähnelt diese Form der Arzneimittelschädigung dem Bild einer akuten Virushepatitis und kann u.U. nicht von dieser unterschieden werden (10). Je nach Ausmaß der Leberschädigung können anikterische Verläufe bis hin zum Bild der Leberdystrophie mit Koma und Tod vorkommen. Sie wird aufgrund des Vorherrschens der Leberzellschädigung auch als hepatozelluläre Form der Leberschädigung bezeichnet.

Das Zeitintervall zwischen Therapiebeginn und Auftreten klinischer Symptome kann zwischen Tagen und Wochen stark variieren, wobei bei der rein toxischen Form die Latenzzeit meist sehr kurz ist (31).

Morphologisch reicht das Spektrum von Einzelzellnekrosen und geringen mononukleären Zellinfiltraten bis hin zu massiven Nekrosen, z.T. als Mischbild mit Cholestase und Verfettung.

Häufiger als bei einer Virushepatitis finden sich eosinophile Granulozyten und degenerative Veränderungen der kleinen Gallengänge. Als Abgrenzungskriterium sprechen für einen Arzneimittelikterus vorwiegende zentrolobuläre Cholestase, portale Entzündung und Eosinophilie (17).

Laborchemisch finden sich:

- Erhöhung der Serumtransaminasen und der GLDH.
- Keine oder nur geringe Erhöhung der alkalischen Serumphosphatase.
- Albumin und gerinnungsaktive Proteine sind vermindert.

#### **c) Funktionsstörungen ohne Ikterus**

Funktionsstörungen der Leber durch Neuroleptikatherapie führen selten zu einem Ikterus (23) und bleiben aufgrund des subklinischen Verlaufes häufig unbemerkt. Bei einer reinen Funktionsstörung findet sich kein morphologisches Korrelat.

Laborchemisch imponieren:

- Erhöhung der Serumtransaminasen, der  $\gamma$ -GT und der alkalischen Phosphatase.
- Selten Erhöhung des direkten Bilirubins.

#### **d) Morphologische und funktionelle Veränderungen ohne Ikterus**

Hierbei sind morphologische Veränderungen begleitet von Enzymerhöhungen im Serum fassbar, führen jedoch nicht zu einem Ikterus.

Häufig treten Mischformen einer intrahepatischen Cholestase und hepatotoxischen Reaktionen auf, wobei beide nebeneinander im wechselnden Ausmaß vorherrschen können. Weiterhin kann man Reaktionen mit klinischer Manifestation und Ikterus von subklinischen Verlaufsformen abgrenzen, diese können nur durch klinisch-chemische Befunde erfasst werden. Die Grenze zwischen adaptativen Veränderungen infolge einer längerandauernden Einnahme eines Medikaments und einer schädigenden Wirkung lässt sich vielfach nicht sicher ziehen.

### 3.3.3 Neuroleptikainduzierte Leberschädigungen

Neuroleptikainduzierte Leberfunktionsstörungen sind für alle chemischen Klassen der Neuroleptika beschrieben (13). Hierbei finden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben zu der Art der Leberfunktionsstörung bei den verschiedenen Neuroleptika (2).

Bei Haloperidol tritt sowohl eine cholestatische (17, 16) als auch eine hepatische Form (17, 31) der Leberschädigung auf. Clozapin scheint jedoch häufiger zur hepatischen Leberschädigung zu führen (17). Hierbei werden Ikterusfälle nur sehr selten beobachtet (Ikterus bei Clozapin 18, 57; bei Haloperidol 17). Überwiegend kommt es als Ausdruck der Leberfunktionsstörung zu einer meist nur passageren Erhöhung der Transaminasen und  $\gamma$ -GT, zeitweise begleitet durch Erhöhung der Alkalischen Phosphatase im Sinne einer Stauungssymptomatik. Häufig kommt es trotz Weiterführung der Therapie zu einer Normalisierung der Leberwerte (2). Aufgrund des häufig subklinischen Verlaufes ist die Inzidenz der neuroleptikainduzierten Leberfunktionsstörungen mit funktionellen und morphologischen Veränderungen ohne Auftreten eines Ikterus schwer einzuschätzen.

Die Grenze zwischen einer funktionellen Störung der Leber auf das Neuroleptikum im Sinne eines physiologischen Adaptationsvorgangs und einer echten Leberschädigung mit morphologischen Veränderungen aber nur passageren Leberwerterhöhungen ist in vielen Fällen nicht eindeutig (2, 56). Ein Versagen der Adaptation des Leberstoffwechsels auf die Neuroleptikaeinnahme könnte letztendlich in einem fließenden Übergang zu einer Hepatotoxizität mit Schädigung von Zellorganellen führen (17).

## 4 Methoden

### 4.1 Tübinger Medikamenten- und Nebenwirkungsdokumentation-Datengewinnung

Die Tübinger Studie umfasst eine ausführliche Dokumentation über die Therapie mit Neuroleptika, deren tägliche Dosierung, aufgetretene Laborveränderungen und Begleitmedikation bei 14586 Patienten der Psychiatrischen Universitätsklinik Tübingen, die in den Jahren 1980 bis 1992 behandelt wurden.

Im untersuchten Zeitraum von 12 Jahren wurden von den insgesamt 14586 Patienten

- 2667 Patienten mit Haloperidol behandelt (18,3%), darunter 1057 als Monotherapie,
- 1280 Patienten mit Clozapin behandelt (8,8%), darunter 608 als Monotherapie.

Aus dieser Datenbank konnten schließlich alle Patienten ausgewählt werden, die in diesem Zeitraum mit Haloperidol oder Clozapin behandelt wurden und während der Medikationsdauer auffällige Leberenzymwerte für die GPT zeigten. Dies war mithilfe einer Datenbankbearbeitung in einem in Turbo Pascal 6.0 geschriebenen Programm (Batra 1997) möglich. Als Auswahlkriterium wurde eine GPT-Erhöhung von 22 U/l als grenzwertig festgelegt. Damit wurden alle mit Haloperidol oder Clozapin behandelten Patienten, die unter Therapie eine GPT-Erhöhung über 22 U/l aufwiesen, in die Gesamtstichprobe aufgenommen.

Die Gesamtstichprobe umfasst somit eine Patientenzahl von 838, davon 420 Patienten, die mit Haloperidol behandelt wurden, und 418 Patienten, die mit Clozapin behandelt wurden. Weiterhin konnten die beiden Patientengruppen in Gruppen, die mit Neuroleptika als Monotherapie oder als Kombinationstherapie behandelt wurden, unterteilt werden. Monotherapie bedeutet hier, dass kein anderes Medikament mit Nebenwirkungsspektrum auf die Leber gleichzeitig eingenommen wurde. Dies ermöglicht mit hoher Wahrscheinlichkeit bei Patienten unter Monotherapie die Leberenzymveränderungen allein auf die Nebenwirkung des Neuroleptikums zurückzuführen. Bei Kombinationstherapie wurden zeitgleich andere Medikamente eingenommen, die ebenfalls Einfluss auf den Leberenzymstoffwechsel nehmen können. Alle Medikamente ohne bekannte Veränderungen auf die Leberenzyme wurden als Zusatzmedikation zugelassen (Rote Liste 1997).

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Ursprungsstichprobe und ihre Medikation.

**Tabelle 1:** Ursprungsstichprobe

Medikation	Patientenanzahl
Haloperidol-Monotherapie	73 (17%)
Haloperidol-Kombinationstherapie	347 (83%)
Haloperidol gesamt	420 (100%)
Clozapin-Monotherapie	254 (61%)
Clozapin-Kombinationstherapie	164 (39%)
Clozapin gesamt	418 (100%)
Patientenanzahl gesamt	838

Eine GPT bis 22 U/l wurde als Normalwert festgelegt. GPT-Werte von größer 22 bis 34 U/l gelten als einfache Erhöhung, Werte größer 34 bis 51 U/l als zweifache Erhöhung und Werte größer 51 U/l als dreifache Erhöhung in bezug auf den Normalwert. In die Gesamtstichprobe wurden nur Patienten mit einer GPT-Erhöhung über 22 U/l aufgenommen, da erst eine Erhöhung über diesen Wert hinaus eine klinische Relevanz zur Folge hat.

**Tabelle 2:** GPT-Grenzwerte

GPT (U/l)	
bis 22	Normalwert
>22 bis 34	1-fache Erhöhung
>34 bis 51	2-fache Erhöhung
>51	3-fache Erhöhung

Von den 838 ausgewählten Patienten wurden sogenannte Kalender erstellt, anhand denen die tägliche Dosierung von Haloperidol oder Clozapin, die während des Klinikaufenthalts gemessenen GPT-Werte, Diagnosenverschlüsselung nach ICD 9.0 sowie eine etwaige Begleitmedikation ablesbar war.

---

Es wurde ein Erhebungsbogen erstellt, mithilfe dessen mögliche Einflussfaktoren auf die Leberenzymhöhung miterfasst wurden. Dieser beinhaltet folgende Parameter zu den einzelnen Patienten, die in einer Datenbank zusammengetragen wurden:

- Alter des Patienten
- Geschlecht des Patienten
- Diagnose
- Dauer des Klinikaufenthaltes
- Medikationsdauer
- Monotherapie / Kombinationstherapie
- Letzter gemessener Leberwert vor Therapiebeginn + Datum
- Erster gemessener Leberwert unter Therapie + Datum
- Letzter gemessener Leberwert vor LE-max + Datum
- LE-max + Datum
- Anzahl der Leberwertbestimmungen seit Therapiebeginn bis LE-max
- Kumulative Dosis bis LE-max
- Mittlere Dosis pro Tag bis LE-max
- Dosis ein Tag vor LE-max
- Dosis ein Tag nach LE-max
- Medikation abgesetzt nach LE-max
- Komedikation abgesetzt nach LE-max
- Erster gemessener Leberwert unter Therapie nach LE-max + Datum
- Niedrigster Leberwert unter Therapie nach LE-max + Datum
- Mittlere Dosis pro Tag nach LE-max bis niedrigster Folgewert oder Therapieende
- Medikation bei Entlassung
- Komedikation bei Entlassung
- Dosis bei Entlassung
- Erster gemessener Leberwert nach Therapieende + Datum

## 4.2 Beschreibung der Stichprobe

Tabelle 1 im Abschnitt 3.1 zeigt die Verteilung der ursprünglichen Stichprobe in bezug auf die Medikamentengruppen und Medikationsweise, d.h. Mono- oder Kombinationstherapie. In der Haloperidolgruppe erhielten 17% der Patienten eine Monotherapie, 83% eine Kombinationstherapie. In der Clozapingruppe war der Anteil der Monotherapien mit 61% größer als der der Kombinationstherapien (39%).

### 4.2.1 Geschlechtsverteilung der Stichprobe

Einen Überblick über die Geschlechtsverteilung der Gesamtstichprobe gibt Tabelle 3.

**Tabelle 3:** Geschlechtsverteilung der Gesamtstichprobe

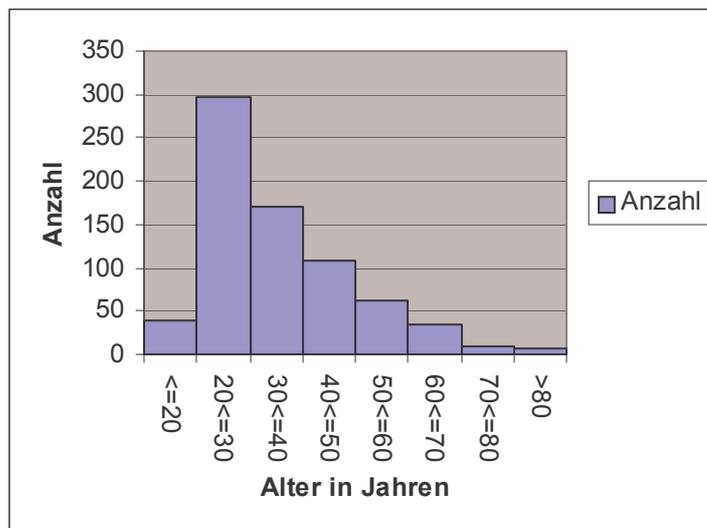
Medikation	Männer	Frauen	Gesamt
Haloperidol-Monotherapie	45 (62%)	28 (38%)	73
Haloperidol-Kombinationstherapie	227 (65%)	120 (35%)	347
Haloperidol gesamt	272 (65%)	148 (35%)	420
Clozapin-Monotherapie	180 (71%)	74 (29%)	254
Clozapin-Kombinationstherapie	119 (73%)	45 (27%)	164
Clozapin gesamt	229 (72%)	119 (28%)	418
Gesamtstichprobe	571 (68%)	267 (32%)	838

Der Anteil der Männer in der Gesamtstichprobe beträgt 68%. Im Vergleich zum Anteil der Frauen mit 32% an der Gesamtstichprobe zeigt sich ein deutliches Überwiegen der männlichen Patienten. Dieses Ungleichgewicht bleibt auch in den einzelnen Medikamentengruppen bestehen, in denen die Männer mit einem Anteil von ca. 60-70% vertreten sind.

#### 4.2.2 Altersverteilung der Stichprobe

Die Altersverteilung der Stichprobe ist aus Abb. 1 ersichtlich. Hierbei zeigt sich, dass der Anteil der Patienten unter 50 Jahre in der Gesamtstichprobe mit 84% repräsentiert ist. Annähernd ist dies auch bei Haloperidol-Monotherapie mit 82% der Fall. Am schwächsten sind Patienten bis 50 Jahre in der Haloperidol-Kombinationstherapiegruppe mit 76%, am stärksten in der Clozapin-Monotherapiegruppe (93%) und Clozapin-Kombinationstherapiegruppe (90%) vertreten.

**Abbildung 1:** Altersverteilung der Gesamtstichprobe



Das durchschnittliche Alter in der Gesamtstichprobe beträgt 36 Jahre. Die Altersspanne der Patienten reicht vom jüngsten Patienten mit 16 Jahren bis zum ältesten mit 85 Jahren. In den einzelnen Untergruppen ist in der Clozapin-Monotherapiegruppe das durchschnittliche Alter mit 31 Jahren am niedrigsten, gefolgt von der Clozapin-Kombinationstherapiegruppe mit 34 Jahren. Der Altersdurchschnitt der Haloperidol-Monotherapiegruppe liegt mit 37 Jahren unter dem der Haloperidol-Kombinationstherapiegruppe (39 Jahre). Die Altersspanne zeigt in den einzelnen Untergruppen keine wesentlichen Unterschiede, lediglich in der Clozapin-Monotherapiegruppe ist der älteste Patient 65 Jahre alt und liegt damit deutlich unter dem maximalen Alter der restlichen Gruppen.

### 4.2.3 Diagnosenverteilung der Stichprobe

Folgende Krankheiten wurden bei den Patienten der Gesamtstichprobe diagnostiziert (nach der 9.

Revision der ICD):

- 290 Senile und präsenile organische Psychose
- 291 Alkoholpsychosen
- 292 Drogenpsychosen
- 293 Vorübergehende organische Psychosen
- 294 Andere chronisch organische Psychosen
- 295 Schizophrene Psychosen
- 296 Affektive Psychosen
- 297 Paranoide Syndrome
- 298 Andere nichtorganische Psychosen
- 300 Neurosen
- 301 Persönlichkeitsstörungen
- 303 Alkoholabhängigkeit
- 304 Medikamenten-/ Drogenabhängigkeit
- 305 Drogen- und Medikamentenmissbrauch ohne Abhängigkeit
- 306 Funktionelle Störungen psychischen Ursprungs
- 307 Spezielle nicht anderweitig klassifizierbare Symptome oder Syndrome
- 308 Psychogene Reaktion (akute Belastungssituation)
- 309 Psychogene Reaktion (Anpassungsstörung)
- 313 Spezifische emotionale Störungen des Kindes- und Jugendalters

**Tabelle 4:** Diagnosenverteilung der Gesamtstichprobe nach 9. Revision der ICD

Diagnosen (ICD)	Gesamt-Stichprobe	Halo-peridol gesamt	Halo-peridol-MT	Halo-peridol-KT	Clozapin gesamt	Clozapin-MT	Clozapin-KT
205-206	0,6 %	0,5 %		0,6 %	0,7 %	1,2 %	
290-294	5,1 %	9,0 %	20,5 %	6,6 %	1,2 %	1,2 %	1,2 %
295	78,6 %	71,9 %	74,0 %	71,5 %	85,4 %	87,8 %	81,7 %
296	8,1 %	10,0 %	4,1 %	11,2 %	6,2 %	3,9 %	9,8 %
297	1,9 %	1,9 %		2,3 %	1,9 %	1,6 %	2,4 %
298	1,3 %	2,6 %	1,4 %	2,9 %			
300-313	4,9 %	4,5 %		5,5 %	5,2 %	5,5 %	4,9 %

- 290 – 294 Organische Psychosen
- 295 – 299 Andere Psychosen
- 300 – 313 Neurosen, Persönlichkeitsstörungen, andere nichtpsychotische Störungen

Die am häufigsten diagnostizierte Erkrankung in der Gesamtstichprobe ist wie in Tabelle 4 ersichtlich mit 78,6% die im ICD mit 295 verschlüsselte Schizophrene Psychose, im weiten Abstand folgen Affektive Psychosen mit 8,1%, Organische Psychosen mit 5,1% und die Nummern 300-313 mit 4,3%. Paranoide Syndrome (1,9%) und andere nichtorganische Psychosen (1,3%) sind in der Gesamtstichprobe selten vertreten.

Vergleicht man die beiden Medikamentengruppen, ist der Anteil der einer Schizophrenen Psychose Erkrankten in der Clozapingruppe (85,4%) deutlich höher als in der Haloperidolgruppe (71,9%). Bei den mit Haloperidol behandelten Patienten sind Affektive Psychosen (10,0%) und Organische Psychosen (9,0%) häufiger vertreten als in der Clozapingruppe (6,2% und 1,2%).

#### 4.2.4 Endgültige Stichprobe

Um unerwünschte Störfaktoren auf den Leberstoffwechsel möglichst gering zu halten, wurden Patienten, bei denen sich eine Einnahme von auf den Leberstoffwechsel wirkenden Stoffen (Alkohol, Drogen) nicht ausschließen ließ, von der Stichprobe ausgenommen. Dies betraf insgesamt 25 Patienten, davon 12 Patienten mit Alkoholpsychosen, 2 Patienten mit Drogenpsychosen, 5 Patienten mit Alkoholabhängigkeit, ein Patient mit Medikamenten-/Drogenabhängigkeit und 5 Patienten mit Drogen-/ Medikamentenmissbrauch.

Weiterhin wurden 96 Patienten, bei denen eine Leberwerterhöhung über 22 U/l bis zum ersten Tag nach Medikationsbeginn auftrat, von der Stichprobe ausgeschlossen. Dies geschah unter der Vorstellung, dass sich eine Leberwerterhöhung, die am Tag des Medikationsbeginns oder ein Tag nach Medikationsbeginn auftritt, wahrscheinlich nicht auf die Wirkung des Medikamentes zurückführen lässt.

Der Umfang der endgültigen Stichprobe ist in Tabelle 5 aufgeführt. Sie bildet die Grundlage für alle weiteren Betrachtungen.

**Tabelle 5:** Endgültige Stichprobe

Medikation	Patientenanzahl
Haloperidol-Monotherapie	55 (16 %)
Haloperidol-Kombinationstherapie	282 (84 %)
Haloperidol gesamt	337 (100 %)
Clozapin-Monotherapie	230 (61 %)
Clozapin-Kombinationstherapie	150 (39 %)
Clozapin gesamt	380 (100 %)
Patientenanzahl gesamt	717

Die endgültige Stichprobe umfasst 717 Patienten. Davon erhielten 337 Patienten Haloperidol und 380 Patienten Clozapin. Somit ist die Clozapingruppe etwas größer als die Haloperidolgruppe. In der Haloperidolgruppe steht die Verteilung von Mono- und Kombinationstherapie im Verhältnis 16% zu 84%, in der Clozapingruppe 61% zu 39%. Der Anteil der Kombinationstherapien ist in der Haloperidolgruppe größer als in der Clozapingruppe. Umgekehrt ist der Anteil der Monotherapien in der Clozapingruppe mit 61% größer als in der Haloperidolgruppe (16%).

### 4.3 Statistische Auswertung

Mit Hilfe des Programms JMP des SAS-Institutes wurden die Daten ausgewertet. Folgende Testverfahren zur statistischen Auswertung der Daten wurden angewendet:

- nonparametrischer Zwei-Stichproben-Test bzw. Mehrstichproben-Test für unverbundene Stichproben: Wilcoxon-Test
- parametrischer Zwei-Stichproben-Test für unverbundene Stichproben: t-Test
- Test für unverbundene Stichproben mit dichotomer Zielgröße:  $\chi^2$ -Test
- Korrelationsanalyse: nonparametrischer Korrelationskoeffizient  $\rho$  nach Spearman
- Vergleich von Mittelwerten: F-Test
- Test auf Unterschiede zwischen verbundenen Stichproben: Vorzeichenrangtest nach Wilcoxon

Dabei wurde das Signifikanzniveau mit  $p = 0.05$  festgesetzt.

Auf eine Korrektur sich durch multiples Testen zufällig ergebender Signifikanzen mittels  $\alpha$ -Adjustierung nach Bonferroni wurde in dieser retrospektiven Studie verzichtet.

Eine retrospektive Studie wie diese kann in ihrer Aussagekraft aufgrund möglicher Ungenauigkeiten eingeschränkt sein. So besteht beispielsweise keine Strukturgleichheit der Medikamentengruppen bezüglich Anzahl der Patienten, deren Alters- und Geschlechtsverteilung. Eine Beeinflussung der Enzymveränderungen der Leber durch nicht kontrollierte Medikamenteneinnahme oder heimlichen Alkoholkonsum ist nicht sicher auszuschließen. Um diese Einflussfaktoren möglichst gering zu halten, wurden Patienten mit Abhängigkeitsdiagnosen in diese Studie nicht miteinbezogen.

Da in der erstellten Datenbank Leberwerte bis 22 U/l nicht dargestellt wurden, gingen zwangsläufig in der Auswertung der Daten wichtige Informationen verloren. So kann zum Beispiel der Verlauf der Leberwerte nach maximaler Erhöhung bis zu ihrer vollständigen Normalisierung nicht lückenlos nachvollzogen und beurteilt werden.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Geschlechtsverteilung in den Medikamentengruppen

**Tabelle 6:** Geschlechtsverteilung

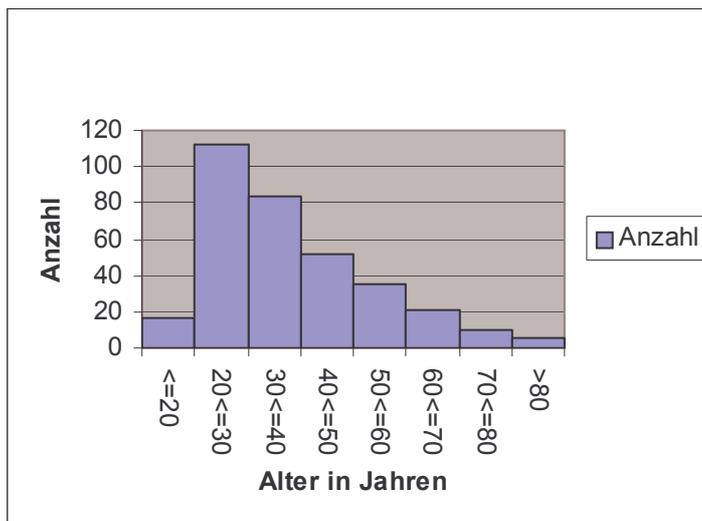
	Haloperidol gesamt	Haloperidol- MT	Haloperidol- KT	Clozapin gesamt	Clozapin- MT	Clozapin- KT
<b>Männer</b>	219 (65,0%)	32 (58,2%)	187 (66,3%)	269 (70,8%)	160 (69,6%)	109 (72,7%)
<b>Frauen</b>	118 (35,0%)	23 (41,8%)	95 (33,7%)	111 (29,2%)	70 (30,4%)	41 (27,3%)
	337	55	282	380	230	150

Tabelle 6 gibt einen Überblick über die Geschlechtsverteilung in den einzelnen Therapiegruppen. Es zeigt sich, dass der prozentuale Anteil der Männer (ca. 60 –70%) in allen Medikamentengruppen höher ist als der der Frauen (ca. 30 – 40%). Mit dem  $X^2$ -Test ergibt sich kein signifikanter Unterschied in der Geschlechtsverteilung der vier Therapiegruppen ( $p=0,2062$ ).

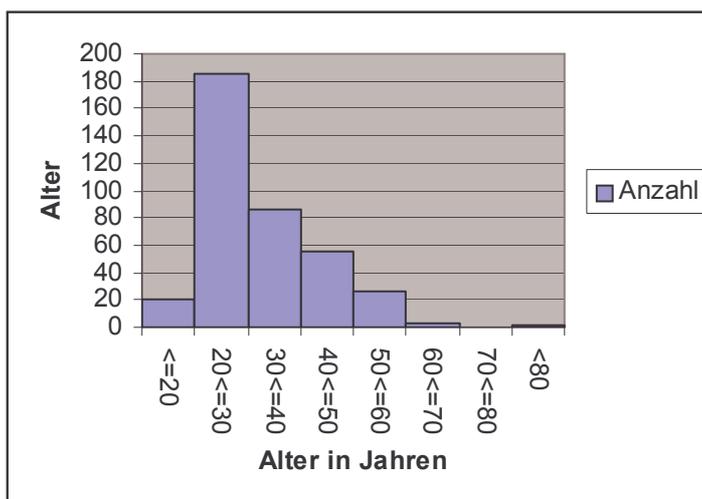
## 5.2 Altersverteilung

Abbildungen 2 und 3 und Tabelle 7 geben einen Überblick über die Altersverteilung der einzelnen Medikamentengruppen.

**Abbildung 2:** Altersverteilung der Haloperidol-gesamt-Gruppe in Jahren



**Abbildung 3:** Altersverteilung der Clozapin-gesamt-Gruppe in Jahren



**Tabelle 7:** Altersverteilung in Jahren

	Mittelwert	Bereich	Standardabweichung	Median
<b>Haloperidol ges.</b>	38,4	16-84	15,4	33,4
<b>m</b>	34,9	16-81	12,6	31,1
<b>w</b>	44,9	17-84	18,0	43,3
<b>Clozapin ges.</b>	32,2	17-85	10,7	28,9
<b>m</b>	30,6	17-65	9,5	28,1
<b>w</b>	35,9	18-85	12,5	34,2
<b>Haloperidol-MT</b>	36,6	19-81	14,7	32,4
<b>m</b>	32,6	19-59	10,1	30,2
<b>w</b>	42,1	19-81	18,3	37,2
<b>Haloperidol-KT</b>	38,7	16-84	15,6	33,6
<b>m</b>	35,3	16-81	13,0	31,2
<b>w</b>	45,5	17-84	17,9	43,8
<b>Clozapin-MT</b>	31,3	18-65	10,0	28,2
<b>m</b>	30,3	19-65	9,3	27,4
<b>w</b>	33,7	18-64	11,0	30,7
<b>Clozapin-KT</b>	33,4	17-85	11,7	29,9
<b>m</b>	31,1	17-58	9,8	28,5
<b>w</b>	39,6	19-85	14,2	37,8

Aus Tabelle 7 wird ersichtlich, dass die Patienten der Clozapin-Gruppe verglichen mit denen der Haloperidol-Gruppe im Mittel um ca. sechs Jahre jünger sind. Mit dem Nonpar-Wilcoxon-Test ergibt sich ein signifikanter Unterschied in der Altersverteilung der beiden Gruppen ( $p < 0,0001$ ).

Vergleicht man die Altersverteilung von Männern und Frauen innerhalb der Haloperidol-Gruppe erhält man mit dem Nonpar-Wilcoxon-Test einen signifikanten Unterschied ( $p < 0,0001$ ) zwischen den Geschlechtern. Dies bedeutet, dass bei den Frauen ein größerer Anteil älter ist als bei den Männern.

---

Führt man den gleichen Test innerhalb der Clozapin-Gruppe durch, zeigt sich ebenfalls ein größerer Anteil älterer Patienten bei den Frauen als bei den Männern ( $p < 0,0001$ ).

Ein Vergleich der Altersverteilung der Haloperidol-Monotherapie-Gruppe mit derjenigen der Haloperidol-Kombinationstherapie-Gruppe ergibt keinen signifikanten Unterschied (Nonparametrischer Wilcoxon-Test:  $p = 0,3757$ ). Dasselbe gilt im Vergleich von Clozapin-Monotherapie und Clozapin-Kombinationstherapie ( $p = 0,1333$ ).

### 5.3 Leberenzym erhöhungen

#### 5.3.1 Absolute und relative Häufigkeiten der Leberenzym-erhöhungen

In der Tübinger Studie sind 2667 Patienten registriert, die mit Haloperidol behandelt wurden, davon bekamen 1057 Patienten Haloperidol als Monotherapie, 1610 Patienten Haloperidol in Kombination mit einem den Leberstoffwechsel potentiell beeinflussenden Medikament. Mit Clozapin wurden 1280 Patienten therapiert, davon erhielten 608 Patienten Clozapin als Monotherapie, 672 als Kombinationstherapie. Tabelle 8 gibt einen Überblick über die absoluten und relativen Häufigkeiten der Leberenzym erhöhungen in der Stichprobe, wobei die relativen Häufigkeiten sich auf alle Patienten, die das Medikament erhielten, beziehen.

**Tabelle 8:** Häufigkeiten der GPT-Erhöhungen

	Patienten- anzahl	GPT- Erhöhung (>22U/l)	22<GPT<=34	34<GPT<=51	GPT>51
<b>Haloperidol gesamt</b>	2667	337(12,6%)	170(6,4%)	87(3,3%)	80(3,0%)
<b>Haloperidol- MT</b>	1057	55(5,2%)	26(2,5%)	15(1,4%)	14(1,3%)
<b>Haloperidol- KT</b>	1610	282(17,5%)	144(8,9%)	72(4,5%)	66(4,1%)
<b>Clozapin gesamt</b>	1280	380(29,7%)	157(12,3%)	88(6,9%)	135(10,5%)
<b>Clozapin- MT</b>	608	230(37,8%)	97(16,0%)	50(8,2%)	83(13,4%)
<b>Clozapin- KT</b>	672	150(22,3%)	60(8,9%)	38(5,7%)	52(7,7%)

Vergleicht man die Häufigkeiten der GPT-Erhöhungen in der Haloperidol- und der Clozapin-Gruppe zeigt sich zwischen den beiden Medikamentengruppen sowohl bei einer GPT-Erhöhung über 22 U/l als auch bei ein-, zwei- und dreifacher Enzymerhöhung mit dem  $\chi^2$ -Test ein signifikanter Unterschied in bezug auf die Häufigkeiten einer Lebererhöhung ( $p < 0,0001$ ). Das bedeutet, dass in der Clozapin-Gruppe häufiger eine GPT-Erhöhung vorkommt als in der Haloperidol-Gruppe. Zum gleichen Ergebnis kommt man, wenn man die Häufigkeiten der Lebererhöhungen der Haloperidol-Monotherapiegruppe mit denen der

Clozapin-Monotherapiegruppe vergleicht ( $X^2$ -Test:  $p < 0,0001$ ). Unter Clozapin-Monotherapie kommen demnach häufiger sowohl GPT-Erhöhungen überhaupt als auch eine ein-, zwei- und dreifache GPT-Erhöpfung vor als unter Haloperidol-Monotherapie. Vergleicht man die beiden Kombinations-therapiegruppen zeigt sich, dass eine Leberenzymerrhöhung unter Clozapin-Kombinationstherapie signifikant häufiger vorkommt als unter Haloperidol-Kombinationstherapie ( $p = 0,0076$ ). Bei der ein- und zweifachen GPT-Erhöpfung besteht kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der Leberenzymveränderung ( $p = 0,9905$ ,  $p = 0,2293$ ). In der Clozapin-Kombinationstherapiegruppe kommt eine dreifache GPT-Erhöpfung jedoch häufiger vor als in der Haloperidol-Kombinationstherapiegruppe ( $p = 0,0008$ ). Unter Haloperidol-Monotherapie traten weniger GPT-Erhöhungen auf als unter Haloperidol-Kombinationstherapie. Hingegen kam es bei Clozapin-Monotherapie häufiger zu Leberwerterrhöhung als unter Clozapin-Kombinationstherapie.

### 5.3.2 Häufigkeiten der Klassen der maximal erhöhten GPT-Werte

Für die maximal erhöhten GPT-Werte wurden drei Klassen definiert, wobei eine GPT  $> 22$  bis  $34$  U/l als einfache, eine GPT  $> 34$  bis  $51$  U/l als zweifache, eine GPT  $> 51$  U/l als dreifache Leberwerterrhöhung festgelegt wurde. Je nach maximal gemessenem Leberwert wurden die Patienten diesen drei GPTmax-Klassen zugeordnet. Einen Überblick über die Häufigkeiten dieser Klassen gibt Tabelle 9.

**Tabelle 9:** Häufigkeit der GPTmax-Klassen

GPTmax-Klassen	Haloperidol gesamt	Clozapin gesamt
1-fache GPT-Erhöpfung	170 (50,5%)	175(41,3%)
2-fache GPT-Erhöpfung	87 (25,8%)	88 (23,2%)
3-fache GPT-Erhöpfung	80 (23,7%)	135(35,5%)
	337 Pat. mit GPT-Erhöpfung	380 Pat. mit GPT-Erhöpfung

Unter Haloperidoltherapie trat relativ häufiger eine 1-fache GPT-Erhöpfung auf als unter Clozapintherapie. Eine 2-fache Erhöhung kam in beiden Gruppen ungefähr gleich häufig vor. Der Anteil der 3-fach erhöhten Leberwerte überwiegt in der Clozapingruppe signifikant gegenüber demjenigen der Haloperidolgruppe ( $X^2$ -Test:  $p = 0,0024$ ).

**Tabelle 10:** Häufigkeit der GPTmax-Klassen in den Untergruppen

Therapie	Patientenanzahl	GPTmax-Klassen		
		1-fache GPT-Erhöhung	2-fache GPT-Erhöhung	3-fache GPT-Erhöhung
Haloperidol-MT	55	26 (47,3%)	15(27,3%)	14 (25,4%)
Haloperidol-KT	282	144(51,1%)	72(25,5%)	66(23,4%)
Clozapin-MT	230	97(42,2%)	50(21,7%)	83(36,1%)
Clozapin-KT	150	60(40,0%)	38 (25,3%)	52(34,7%)

In der Haloperidolgruppe ist die Verteilung der GPTmax-Klassen zwischen Mono- und Kombinationstherapie annähernd gleich, so trat in etwa 50% eine 1-fache GPT-Erhöhung auf, eine zwei- und dreifache Erhöhung der GPT in circa 25%. Bei Clozapin hat die Verteilung der GPTmax-Klassen eine andere Gewichtung, so war eine einfache GPT-Erhöhung mit 40% seltener als bei Haloperidol. 20% zeigten einen zweifachen GPT-Anstieg, eine dreifache Erhöhung der GPT-Werte kam in ca. 35% vor. Es zeigt sich, dass Haloperidol im Vergleich zu Clozapin relativ häufiger eine einfache GPT-Erhöhung bedingt, wohingegen bei Clozapin relativ häufiger eine dreifache GPT-Erhöhung auftrat.

### 5.3.3 Häufigkeitsverteilung der GPTmax-Klassen in Abhängigkeit vom Geschlecht

Tabelle 11 gibt einen Überblick über die absoluten und relativen Häufigkeiten der GPTmax-Klassen unter Berücksichtigung des Geschlechts.

**Tabelle 11:** Häufigkeiten der GPTmax-Klassen von Frauen und Männern

	Geschlecht	1-fache GPT-Erhöhung	2-fache GPT-Erhöhung	3-fache GPT-Erhöhung
<b>Haloperidol ges.</b>	m	110(50,2%)	62(28,3%)	47(21,5%)
	w	60(50,8%)	25(21,2%)	33(28,0%)
<b>Clozapin ges.</b>	m	110(40,9%)	62(23,0%)	97(36,1%)
	w	47(42,4%)	26(23,4%)	38(34,2%)

Bei Haloperidoltherapie zeigt sich ein etwas größerer Anteil an Frauen (28,0%) bei dreifachen Leberwerterhöhungen als bei den Männern (21,5%), eine Signifikanz in der

Verteilung der GPTmax-Klassen zwischen Männern und Frauen zeichnet sich im  $X^2$ -Test aber nicht ab ( $p=0,2369$ ).

Auch bei Clozapintherapie gibt es keinen signifikanten Unterschied in der GPTmax-Klassenverteilung zwischen den Geschlechtern ( $p=0,9425$ ).

### 5.3.4 Altersverteilung der GPTmax-Klassen

**Tabelle 12:** Altersverteilung in den GPTmax-Klassen (in Jahren)

	Pat.anzahl	Mittelwert	Bereich	Stand.abw. <sup>1</sup>	Median
<b>Halop. ges.</b>	337	38,4	16-84	15,4	33,4
<b>1-fache Erh.<sup>2</sup></b>	170	38,8	17-81	15,7	33,7
<b>2-fache Erh.</b>	87	38,4	16-84	16,4	31,9
<b>3-fache Erh.</b>	80	37,5	19-80	13,9	33,6
<b>Clozap. ges.</b>	380	32,2	17-85	10,7	28,9
<b>1-fache Erh.</b>	157	33,8	17-65	11,1	31,0
<b>2-fache Erh.</b>	88	31,8	18-85	10,1	29,2
<b>3-fache Erh.</b>	135	30,5	19-68	10,4	26,4

<sup>1</sup>Stand.abw. = Standardabweichung

<sup>2</sup> Erh. = Erhöhung

Aus Tabelle 12 kann man entnehmen, dass die Altersverteilung in den GPTmax-Klassen innerhalb der Medikamentengruppen annähernd gleich ist. Die Patienten mit ein-, zwei- und dreifacher Enzymerhöhung sind in der ClozapinGruppe im Mittel jünger als die der HaloperidolGruppe.

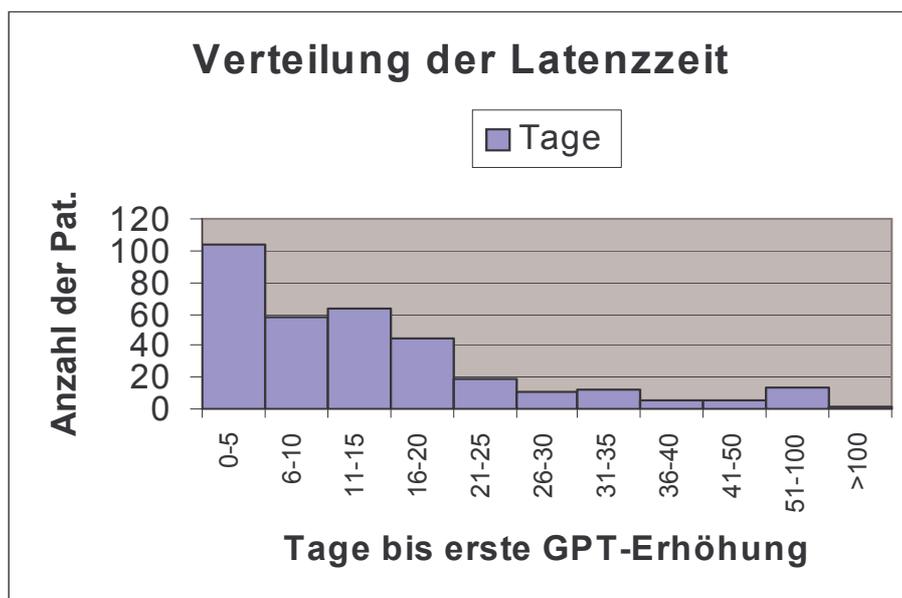
## 5.4 Erste Leberwerterhöhung unter Therapie

### 5.4.1 Verteilung der Latenzzeit bis zur ersten GPT-Erhöhung

Von allen Patienten wurde die erste unter Therapie aufgetretene Leberwerterhöhung und deren Zeitpunkt registriert. Als Latenzzeit werden hier die Tage, die von Medikationsbeginn bis zur ersten Leberwerterhöhung vergingen, bezeichnet. Die Abbildungen 4 und 5 zeigen die Verteilung der Latenzzeiten bis zur ersten Leberwerterhöhung in den einzelnen Medikamentengruppen.

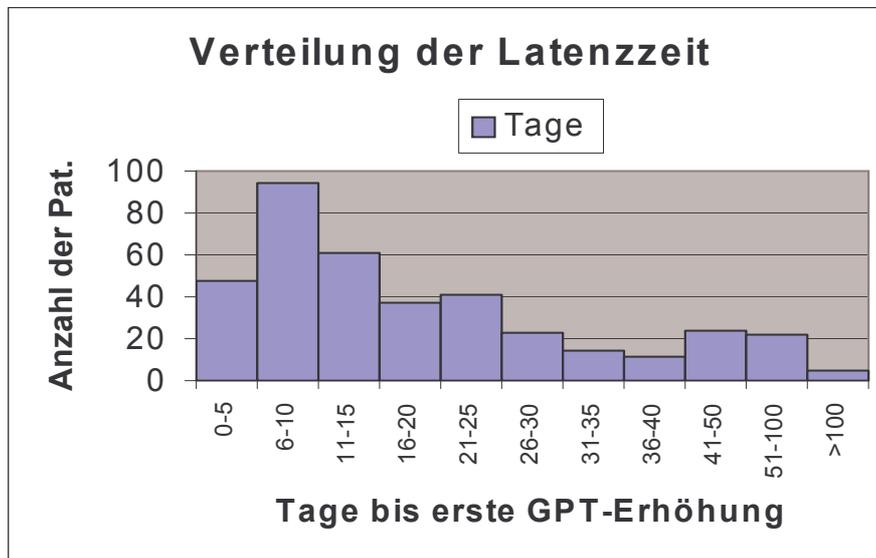
**Abbildung 4:** Latenzzeiten bis zur ersten Leberwerterhöhung (in Tagen) bei Haloperidol

Verteilung der Latenzzeiten bis zur ersten Leberwerterhöhung bei Haloperidol



**Abbildung 5:** Latenzzeiten bis zur ersten Leberwerterhöhung (in Tagen) bei Clozapin

Verteilung der Latenzzeiten bis zur ersten Leberwerterhöhung bei Clozapin



Unter Haloperidoltherapie kommt es durchschnittlich nach 15 Tagen zu einer GPT-Erhöhung, während unter Clozapintherapie ein Anstieg der GPT durchschnittlich nach 21 Tagen festzustellen war. Unter Haloperidoltherapie kommt es also schneller zu einer GPT-Erhöhung als unter Clozapintherapie. Der Nonpar-Wilcoxon-Test ergibt zwischen Haloperidol- und Clozapintherapie einen signifikanten Unterschied ( $p < 0,0001$ ) in der Verteilung der Latenzzeiten bis zur ersten Leberwerterhöhung.

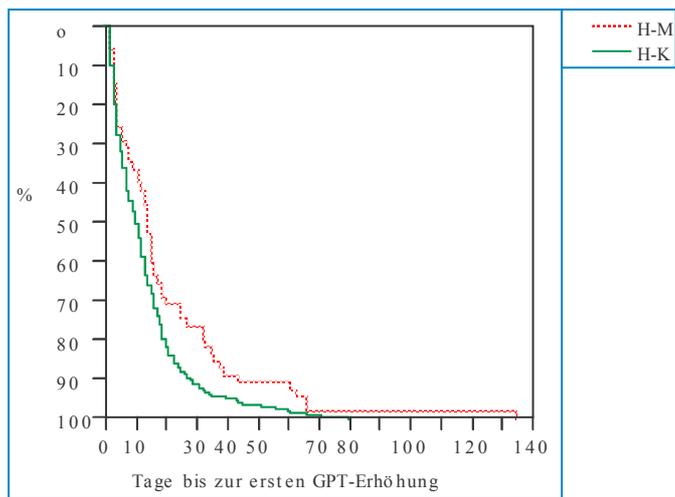
Im Vergleich der Latenzzeiten von Haloperidol-Monotherapie mit denen von Haloperidol-Kombinationstherapie zeigt sich, dass eine GPT-Erhöhung bei Haloperidol-Monotherapie im Durchschnitt signifikant später auftrat als unter Haloperidol-Kombinationstherapie (Nonpar-Wilcoxon-Test:  $p=0,0358$ ). Hierfür ergibt sich im. Ebenso kam es unter Clozapin-Kombinationstherapie im Durchschnitt früher zu einer GPT-Erhöhung als unter Clozapin-Monotherapie ( $p=0,0008$ ). Tabelle 13 und Abbildungen 6 und 7 geben einen Überblick über die Verteilung der Latenzzeiten bis zur ersten GPT-Erhöhung in den einzelnen Medikamentengruppen.

**Tabelle 13:** Verteilung der Latenzzeiten bis zur ersten GPT-Erhöhung unter Therapie (in Tagen)

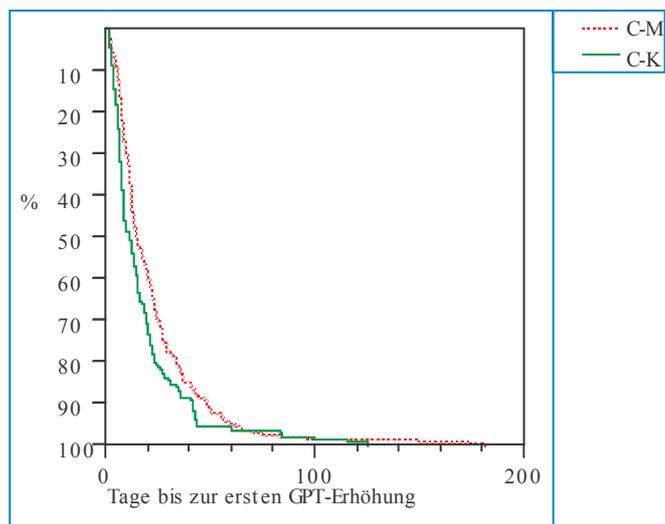
Medikament	Mittelwert	Bereich	Stand.abw.	Median
Haloperidol gesamt	15	2-135	15	11
Haloperidol-MT	21	2-135	23	14
Haloperidol-KT	14	2-80	13	10
Clozapin gesamt	21	2-182	23	14
Clozapin-MT	23	2-182	24	16
Clozapin-KT	18	2-126	20	12

Latenzzeiten bis zur ersten GPT-Erhöhung unter Therapie bei Haloperidol und Clozapin:

**Abbildung 6:** Latenzzeiten Haloperidol



**Abbildung 7:** Latenzzeiten Clozapin



H-M : Halop.-Monoth., H-K: Halop.-Komb.th., C-M: Cloz.-Monoth., C-K: Cloz.-Komb.th., y-Achse: Prozentualer Anteil der Patienten mit GPT-Erhöhung

### 5.4.2 Leberwerte bei der ersten GPT-Erhöhung unter Therapie

Um die durchschnittliche Leberwerterhöhung beim Auftreten pathologischer GPT-Werte besser darstellen zu können, wurden die Latenzzeiten der erstmaligen GPT-Erhöhung wochenweise zusammengefasst (Latenzwochen). Tabelle 14 gibt einen Überblick über die durchschnittlichen GPT-Werte, die innerhalb der jeweiligen Latenzwochen auftraten.

**Tabelle 14:** Durchschnittliche GPT-Werte bei der ersten Erhöhung unter Therapie (U/l)

Latenz- wochen	Haloperidol ges.	Halop.- MT	Halop.- KT	Clozapin ges.	Clozapin- MT	Clozapin- KT
1	42,5	66,6	39,1	46,3	49,8	43,5
2	47,9	47,1	48,1	37,9	39,3	35,3
3	44,6	38,7	45,8	39,8	41,2	38,1
4	36,2	29,3	37,7	40,9	35,4	54,4
5	38,0	33,3	39,7	43,3	47,6	34,1
>6	35,0	30,2	37,7	33,7	32,5	36,5

Trat unter Haloperidoltherapie die erste GPT-Erhöhung innerhalb der ersten drei Wochen auf, waren die durchschnittlichen GPT-Werte höher als bei GPT-Erhönungen, die zu einem späteren Zeitpunkt auftraten. Diese Tendenz zeigt sich sowohl bei Haloperidol-Monotherapie als auch bei Haloperidol-Kombinations-therapie. Vergleicht man die Höhe der GPT-Werte von Haloperidol-Monotherapie mit Haloperidol-Kombinationstherapie ergibt sich kein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Erste GPT-Erhönungen unter Clozapintherapie führten bei Auftreten in den ersten fünf Behandlungswochen zu mittleren GPT-Werten zwischen 46,3 und 37,9 U/l. Erst bei einer Latenzzeit über 5 Wochen nimmt die Höhe des GPT-Anstieges auf durchschnittliche Werte um 33,7 U/l ab. Im Vergleich von Mono- und Kombinationstherapie bei Patienten mit Clozapinmedikation zeigt sich kein wesentlicher Unterschied in den absoluten GPT-Erhönungen der jeweiligen Latenzzeiten.

Vergleicht man die Haloperidolgruppe mit der Clozapin-Gruppe findet man bei Haloperidol höhere GPT-Werte bei Auftreten innerhalb der zweiten und dritten Therapiewochen als bei Clozapin. Bei Clozapin zeigten sich höhere GPT-Werte bei Auftreten innerhalb der ersten Woche und bei Ersterhöhung später als drei Wochen nach Therapiebeginn.

### 5.4.3 Alter der Patienten bei der ersten GPT-Erhöhung unter Therapie

Patienten mit Haloperidoltherapie waren bei der ersten GPT-Erhöhung im Durchschnitt 38 Jahre alt, Patienten mit Clozapintherapie waren 32 Jahre alt.

Tabelle 15 zeigt das durchschnittliche Alter der Patienten der jeweiligen nach der Latenzzeit geordneten Gruppen.

**Tabelle 15:** Durchschnittliches Alter bei der ersten GPT-Erhöhung unter Therapie (in Jahren)

Latenz- wochen	Haloperidol ges.	Halop.- MT	Halop.- KT	Clozapin ges.	Clozapin- MT	Clozapin- KT
1	40	39	41	31	29	32
2	40	37	41	33	33	34
3	35	38	34	34	33	35
4	39	32	40	30	30	29
5	34	28	36	36	33	41
>6	33	36	32	31	30	34

In der Haloperidolgruppe zeigt sich, dass die Patienten mit kürzeren Latenzzeiten etwas älter sind als Patienten mit längeren Latenzzeiten. In der Clozapintherapie lässt sich diese Tendenz nicht erkennen.

#### 5.4.4 Latenzzeiten der Geschlechter bei der ersten GPT-Erhöhung

Tabelle 16 gibt einen Überblick über die Latenzzeiten bis zur ersten GPT-Erhöhung innerhalb der Geschlechter.

**Tabelle 16:** Geschlechtsverteilung in bezug auf die Latenzzeiten

Latenzzeiten	Haloperidol gesamt			Clozapin gesamt		
	gesamt	Männer	Frauen	gesamt	Männer	Frauen
1	135	87(40%)	48(41%)	86	69(25%)	17(15%)
2	80	56(26%)	24(20%)	109	83(31%)	26(23%)
3	60	41(19%)	19(16%)	53	32(12%)	21(19%)
4	22	12(5%)	10(8%)	48	32(12%)	16(14%)
5	15	8(4%)	7(6%)	22	12(4%)	10(9%)
>6	25	15(6%)	10(9%)	62	41(16%)	21(19%)
	337	219(100%)	118(100%)	380	269(100%)	111(100%)

In der Haloperidolgruppe ist die Verteilung der Latenzzeiten innerhalb der Männer der der Frauen ähnlich, beide Geschlechter zeigen eine ähnliche Verteilung der Latenzzeiten. In der Clozapingruppe ist der Anteil der Männer mit kürzeren Latenzzeiten größer im Vergleich zu dem der Frauen. Vergleicht man die beiden Gruppen, kann man hier noch einmal anschaulich darstellen, dass es bei Patienten unter Haloperidoltherapie innerhalb der ersten Woche zur ersten Leberwerterhöhung kommt, hingegen unter Clozapintherapie erste Leberwerterhöhungen in der zweiten Woche am häufigsten sind.

#### 5.4.5 Weiterer GPT-Verlauf nach der ersten GPT-Erhöhung

Hier soll der weitere Verlauf nach Messung des ersten erhöhten Leberwertes bezüglich Medikationsänderung und GPT-Verlauf dargestellt werden.

In der Haloperidol-Monotherapiegruppe wurde bei einem Patienten nach erstmalig erhöht gemessenem Leberwert Haloperidol abgesetzt, 54 Patienten erhielten trotz erhöhtem GPT-Wert Haloperidol weiterhin. Bei diesen kam es bei 12 Patienten zu einem weiteren GPT-Anstieg, bei 42 Patienten wurden keine erhöhten Leberwerte mehr gemessen.

Von den 282 mit Haloperidol als Kombinationstherapie behandelten Patienten wurde bei 23 Patienten nach der ersten Messung eines erhöhten Leberwertes das Medikament abgesetzt. Bei 55 Patienten der weitertherapierten Patienten stieg die GPT im Verlauf weiter an, bei 204

Patienten kam es zu keinem weiteren GPT-Anstieg. Bei drei Patienten wurde die Komedikation abgesetzt.

Von den 230 mit Clozapin als Monotherapie behandelten Patienten wurde trotz erhöht gemessenem GPT-Wert bei keinem Patienten Clozapin abgesetzt. Im Verlauf stieg bei 102 Patienten unter Fortsetzung der Medikation die GPT weiter an, bei 128 Patienten wird kein weiterer GPT-Anstieg registriert.

Bei drei Patienten von 150, die mit Clozapin als Kombinationstherapie behandelt wurden, wurde Clozapin nach erstmals erhöht gemessenem GPT-Wert abgesetzt. Bei 59 Patienten kam es unter Fortsetzung der Medikation zu einem weiteren GPT-Anstieg, bei 91 Patienten nicht. Bei keinem Patienten wurde die Komedikation abgesetzt.

Bei 489 Patienten der Gesamtgruppe trat im weiteren Verlauf keine weitere GPT-Erhöhung auf. Bei ihnen war die erste GPT-Erhöhung gleichzeitig die maximale GPT-Erhöhung. Bei den restlichen Patienten (228 Patienten) kam es noch unter Fortsetzung der Medikation zu einem weiteren GPT-Anstieg. Tabelle 17 und 18 sollen die beiden Gruppen etwas näher beleuchten.

**Tabelle 17:** Patienten mit keinem weiteren GPT-Anstieg nach der ersten GPT-Erhöhung

Medikation	Patientenzahl ges.	Pat. mit keinem weiteren GPT-Anstieg	Durchschnittlicher GPT-Wert bei Ersterhöhung (U/l)
Haloperidol-MT	55	43 (78%)	49,6
Haloperidol-KT	282	227 (80%)	43,7
Clozapin-MT	230	128 (56%)	38,7
Clozapin-KT	150	91 (61%)	44,2
	717	489	

Bei 78 % der Patienten mit Haloperidol-Monotherapie bzw. 80% mit Haloperidol-Kombinationstherapie war die erste Leberwerterhöhung zugleich die maximale GPT-Erhöhung. Hingegen ist der Anteil an Patienten mit maximal erhöhten Leberwerten bei der ersten Messung sowohl bei Clozapin-Monotherapie (56%) als auch bei Clozapin-Kombinationstherapie (61%) kleiner. Die zu diesem Zeitpunkt gemessenen GPT-Werte lagen bei allen Gruppen in der Größenordnung zwischen 38 U/l und 50 U/l, wobei bei Haloperidol in der Monotherapiegruppe leicht höhere GPT-Werte als in den Kombinationsgruppe gemessen wurden, bei Clozapin hingegen waren die GPT-Werte in der Kombinationstherapiegruppe etwas höher.

---

Bei 43 Patienten mit Haloperidol als Monotherapie blieb der erstgemessene GPT-Wert der höchste und betrug durchschnittlich 49,6 U/l. Als Reaktion auf die GPT-Erhöhung wurde bei einem Patienten das Medikament abgesetzt. 42 Patienten erhielten Haloperidol weiterhin, ohne dass es zu einer weiteren GPT-Erhöhung kam, wobei bei 8 Patienten die mittlere Tagesdosis im Verlauf gesteigert wurde, bei 6 Patienten gleich blieb und bei 28 Patienten die mittlere Tagesdosis reduziert wurde.

Von 282 Patienten mit Haloperidol als Kombinationstherapie blieb der erstgemessene GPT-Wert bei 227 Patienten der höchste. Daraufhin wurde bei 23 Patienten Haloperidol abgesetzt, 204 Patienten weitertherapiert. Von ihnen wurde bei 65 Patienten die mittlere Tagesdosis im Verlauf gesteigert, bei 23 Patienten blieb sie gleich und bei 116 Patienten wurde sie reduziert.

In der Clozapin-Monotherapiegruppe wurde bei allen 128 Patienten mit erhöht gemessenen GPT-Werten die Medikation fortgesetzt. Bei 93 Patienten wurde die mittlere Tagesdosis noch gesteigert, bei 3 Patienten blieb sie gleich und bei 32 Patienten wurde sie im Verlauf reduziert.

In der Clozapin-Kombinationstherapiegruppe wurde bei 3 Patienten von den 91 Patienten mit erhöhten Leberwerten Clozapin abgesetzt. Von den weiterbehandelten 88 Patienten wurde die mittlere Clozapintagesdosis bei 56 Patienten im Verlauf gesteigert, bei 8 Patienten blieb sie gleich und bei 24 Patienten wurde sie reduziert.

Die Komedikation wurde außer bei 3 Patienten mit Haloperidol-Kombinationstherapie bei keinem Patienten mit erhöhten Leberwerten abgesetzt oder pausiert.

Tabelle 18 gibt einen Überblick über die Patienten mit einem weiteren GPT-Anstieg nach GPT-Ersterhöhung und deren durchschnittlichen Leberwerte.

**Tabelle 18:** Patienten mit weiterem GPT-Anstieg nach der ersten GPT-Erhöhung

Medikation	Patientenzahl ges.	Pat. mit weiterem GPT-Anstieg	durchschnittl. GPT bei Ersterhöhung (U/l)	durchschnittl. GPT maximal (U/l)	GPT-Anstieg in U/l
Halop.-MT	55	12 (22%)	37,0	60,9	11,3
Halop.-KT	282	55 (20%)	36,0	54,3	10,6
Clozapin-MT	230	102 (44%)	41,4	71,5	32,8
Clozapin-KT	150	59 (39%)	34,2	70,2	26,0

Bei 12 Patienten in der Haloperidol-Monotherapiegruppe wurde trotz des erhöht gemessenen GPT-Wertes die Medikation fortgesetzt und somit ein weiteres Ansteigen des Leberwertes von zu Beginn durchschnittlich 37 U/l auf durchschnittlich 61 U/l erzielt.

Bei 55 Patienten in der Haloperidol-Kombinationstherapiegruppe stieg unter Fortführen der Medikation nach Ersterhöhung die GPT um 10 U/l weiter an von durchschnittlich 36 U/l auf maximal 54,3 U/l.

Unter Clozapin-Monotherapie kam es bei 102 Patienten von 230 Patienten nach der ersten GPT-Erhöhung (durchschnittlicher GPT-Wert 41,1 U/l) unter Fortführung der Medikation zu einem Ansteigen der GPT auf durchschnittlich 71,5 U/l.

In der Clozapin-Kombinationstherapiegruppe stieg die GPT bei 59 Patienten unter Fortführung der Medikation von 34,2 U/l im Durchschnitt auf maximal 70,2 U/l an.

In der Zusammenschau kam es bei Clozapintherapie häufiger zu einer weiteren GPT-Erhöhung nach Auftreten eines pathologischen GPT-Wertes und der GPT-Anstieg nach Ersterhöhung unter Clozapin war größer (durchschnittlich 25-32 U/l) als unter Haloperidolgabe, hier lag der GPT-Anstieg von der Ersterhöhung bis zur maximalen Erhöhung im Durchschnitt bei 10 U/l.

## 5.5 Maximale Leberwerterhöhung unter Therapie

### 5.5.1 Verteilung der Latenzzeiten bis zum maximalen GPT-Erhöhung

Tabelle 19 gibt einen Überblick über die Latenzzeitverteilung bis zur maximalen GPT-Erhöhung (GPTmax) unter Therapie.

**Tabelle 19:** Latenzzeitverteilung bis zur maximalen GPT-Erhöhung (in Tagen)

Medikation	Mittelwert	Bereich	Stand.abw.	Median
Haloperidol ges.	18	2-146	17	14
Haloperidol-MT	23	2-146	24	13
Haloperidol-KT	17	2-80	14	26
Clozapin ges.	31	2-193	29	24
Clozapin-MT	33	2-193	30	26
Clozapin-KT	28	2-127	27	19

Zwischen Haloperidol und Clozapin zeigt sich ein signifikanter Unterschied bei der Latenzzeitverteilung bis zur maximalen GPT-Erhöhung (Nonpar-Wilcoxon-test:  $p < 0,0001$ ), wobei bei der Haloperidolgruppe die maximale GPT-Erhöhung früher auftrat als bei der Clozapin-Gruppe. Vergleicht man die Latenzzeiten bis GPTmax von Haloperidol-Monotherapie und -Kombinationstherapie zeigt sich eine Signifikanz ( $p = 0,0448$ ). Ebenso besteht zwischen den Latenzzeiten der Clozapin-Monotherapiegruppe und der Clozapin-Kombinationstherapiegruppe ein signifikanter Unterschied in der Latenzzeitverteilung ( $p = 0,0041$ ). Bei beiden Medikamentengruppen kam es unter Kombinationstherapie schneller zur maximalen GPT-Erhöhung als unter Monotherapie.

### 5.5.2 Maximale Leberwerte unter Therapie

Von allen Patienten wurden die maximal erhöhten GPT-Werte unter Therapie festgehalten und deren Verteilung in Tabelle 20 zusammengetragen.

**Tabelle 20:** Verteilung der maximalen GPT-Werte (U/l)

Medikation	Mittel	Bereich	Stand.abw.	Median
<b>Haloperidol ges.</b>	46,8	22-384	40,6	34,0
<b>m</b>	42,5	22-155	24,1	34,0
<b>w</b>	54,9	22-384	59,5	34,0
<b>Halop.-MT</b>	52,1	23-282	48,7	35,0
<b>Halop.-KT</b>	45,8	22-384	45,8	34,0
<b>Clozapin ges.</b>	53,7	22-487	44,6	40,0
<b>m</b>	54,4	23-487	46,5	41,0
<b>w</b>	52,1	22-261	39,6	39,0
<b>Clozapin-MT</b>	53,3	22-261	40,7	40,5
<b>Clozapin-KT</b>	54,4	23-487	50,2	40,0

Bei Patienten mit Clozapintherapie waren die durchschnittlichen maximal erhöhten GPT-Werte höher als unter Haloperidoltherapie (Signifikanz im Nonpar-Wilcoxon-Test  $p=0,001$ ). Die höchst gemessenen GPT-Werte kamen unter Clozapintherapie vor. Einen signifikanten Unterschied in der Verteilung der GPTmax-Werte zwischen Mono- und Kombinationstherapie gab es bei beiden Medikamentengruppen nicht (Nonpar-Wilcoxon-Test: Haloperidolmonotherapie/ -kombinationstherapie:  $p=0,4995$ , Clozapinmonotherapie/ -kombinationstherapie:  $p=0,9383$ ). Sowohl in der Haloperidol- als auch in der Clozapintherapie zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Verteilung der maximal erhöhten GPT-Werte zwischen den Geschlechtern (Nonpar-Wilcoxon-Test: Haloperidol:  $p=0,52$ , Clozapin:  $p=0,89$ ).

### 5.5.3 Neuroleptikadosierung bis zur maximalen Leberenzymerrhöhung

Von allen Patienten wurden die kumulative Dosis und die mittlere Dosis pro Tag bis zur maximalen GPT-Erhöhung erfasst. Die Tabellen 21 und 22 zeigen die Verteilung der Dosierungen in den Medikamentengruppen und der GPTmax-Klassen (Patienten mit einfacher, zweifacher und dreifacher Erhöhung des GPT-Wertes).

**Tabelle 21:** Verteilung der kumulativen Dosis bis zum GPTmax-Wert (in g)

	Mittelwert	Bereich	Stand.abw.	Median
<b>Halop. ges.</b>	0,5	0,005-3,2	0,5	0,4
<b>m</b>	0,5	0,005-3,2	0,5	0,4
<b>w</b>	0,4	0,005-2,1	0,4	0,3
<b>1-fache</b>	0,5	0,005-2,4	0,5	0,3
<b>2-fache</b>	0,5	0,005-2,0	0,5	0,3
<b>3-fache GPT-Erhöhung</b>	0,5	0,04-3,2	0,5	0,4
<b>Halop.-MT</b>	0,6	0,018-2,4	0,6	0,5
<b>Halop.-KT</b>	0,5	0,005-3,2	0,5	0,3
<b>Clozapin ges.</b>	9,5	0,1-110,4	13,0	5,3
<b>m</b>	10,0	0,2-87,8	13,2	5,5
<b>w</b>	8,0	0,1-110,4	12,3	4,8
<b>1-fache</b>	9,0	0,1-87,8	12,9	4,8
<b>2-fache</b>	8,6	0,2-110,4	13,7	5,1
<b>3-fache GPT-Erhöhung</b>	10,6	0,2-71,4	12,6	6,4
<b>Clozapin-MT</b>	9,9	0,1-110,4	13,4	5,8
<b>Clozapin-KT</b>	8,6	0,2-67,4	12,2	4,8

Bei Haloperidol kam es im Durchschnitt nach einer kumulativen Dosis von 0,5g zur maximalen GPT-Erhöhung. Dabei zeigte sich zwischen den GPTmax-Klassen kein signifikanter Unterschied in der Höhe der kumulativen Dosis bis zur maximalen GPT-

Erhöhung (Nonpar-Wilcoxon-Test:  $p=0,65$ ). Die kumulative Dosis unter Haloperidoltherapie hat keinen Einfluss auf die Höhe der GPT-Werte.

Bei Clozapintherapie kam es nach einer durchschnittlichen kumulativen Dosis von 9,5g zur maximalen GPT-Erhöhung. Auch hier hat die kumulative Dosis keinen Einfluss auf die Höhe der GPT-Werte ( $p=0,2$ ).

Patienten mit Monotherapie hatten etwas höhere durchschnittliche kumulative Dosen als Patienten mit Kombinationstherapie. Die Verteilung der maximalen GPT-Erhöhung unterschied sich wie oben schon dargestellt zwischen Mono- und Kombinationstherapie bei beiden Medikamentengruppen nicht.

**Tabelle 22:** Verteilung der mittleren Dosis pro Tag (in mg)

	Mittelwert	Bereich	Stand.abw.	Median
<b>Haloperidol ges.</b>	27,0	1,0-96,0	12,9	29,0
<b>m</b>	28,3	1,0-80,0	12,1	30,0
<b>w</b>	24,7	2,0-96,0	13,8	27,0
<b>1-fache</b>	26,6	1,0-57,0	12,3	29,0
<b>2-fache</b>	25,4	2,0-52,0	12,4	27,0
<b>3-fache GPT- Erhöhung</b>	29,7	4,0-96,0	14,2	30,0
<b>Halop.-MT</b>	28,4	2,0-96,0	14,9	30,0
<b>Halop.-KT</b>	26,7	1,0-80,0	12,4	29,0
<b>Clozapin ges.</b>	257,2	17,0-928,0	163,7	220,0
<b>m</b>	271,5	17,0-928,0	175,6	240,0
<b>w</b>	222,5	46,0-694,0	124,4	198,0
<b>1-fache</b>	252,0	25,0-790,0	151,3	232,0
<b>2-fache</b>	250,1	25,0-928,0	180,8	208,0
<b>3-fache GPT- Erhöhung</b>	267,8	17,0-817,0	166,5	227,0
<b>Clozapin-MT</b>	262,5	17,0-928,0	164,4	220,0
<b>Clozapin-KT</b>	249,0	25,0-880,0	162,6	222,0

Die durchschnittliche Dosis pro Tag bis zum maximalen GPT-Wert betrug bei Haloperidol 27mg und bei Clozapin 257mg. Frauen erhielten sowohl unter Haloperidol- als auch Clozapintherapie im Durchschnitt eine signifikant geringere Dosis pro Tag als männliche Patienten (Nonpar-Wilcoxon-Test: Haloperidol:  $p=0,003$ , Clozapin:  $p=0,05$ ). Einen Unterschied in der Verteilung der mittleren Dosis pro Tag zwischen Mono- und Kombinationstherapie gab es bei beiden Medikamentengruppen nicht (Nonpar-Wilcoxon-Test: Haloperidol:  $p=0,64$ , Clozapin:  $p=0,34$ ).

Sowohl bei Haloperidol- als auch Clozapintherapie war die Verteilung der mittleren Dosis pro Tag zwischen den GPTmax-Klassen ohne signifikanten Unterschied (Nonpar-Wilcoxon-Test: Haloperidol:  $p=0,247$ , Clozapin:  $p=0,435$ ).

#### 5.5.4 Korrelation der Neuroleptikadosis mit der maximalen GPT-Erhöhung

Um eine mögliche Korrelation zwischen der mittleren Dosis pro Tag und der maximalen GPT-Erhöhung festzustellen, wurde der Nonparametric measures of Association durchgeführt und der Spearman Rho-Wert ermittelt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 23 zusammengefasst.

**Tabelle 23:** Spearman Rho-Werte für Korrelation von mittl. Dosis pro Tag und maximaler GPT-Erhöhung

Medikation	Spearman Rho (r)
Haloperidol-Monotherapie	-0,0189
Haloperidol-Kombinationstherapie	0,0626
Clozapin-Monotherapie	0,0212
Clozapin-Kombinationstherapie	0,0351

Da erst ab einem  $r > 0,3$  mit einer schwachen und ab einem  $r > 0,6$  mit einer guten Korrelation zu rechnen ist, findet sich hier bei allen Medikamentengruppen keine Korrelation der mittleren Tagesdosis und der maximalen GPT-Erhöhung.

#### 5.5.5 Medikationsverlauf nach maximaler GPT-Erhöhung

Bei der Haloperidolgruppe (337 Patienten) wurde nach maximaler GPT-Erhöhung bei

- 28 Patienten (8,3%) die Medikation abgesetzt, bei
- 309 Patienten (91,7%) die Medikation weitergeführt, davon wurden bei  
102 Patienten weitere GPT-Werte gemessen, bei 207 Patienten sind keine  
weiteren Werte bekannt.

Bei der Clozapingruppe (380 Patienten) wurde nach maximaler GPT-Erhöhung bei

- 6 Patienten (1,6%) die Medikation abgebrochen, bei
- 374 Patienten (98,4%) das Medikament nicht abgesetzt, davon wurden bei  
180 Patienten weitere GPT-Werte gemessen, bei 194 Patienten nicht.

## 5.6 Enzymverlauf nach der maximalen GPT-Erhöhung

Da von den Patienten immer nur GPT-Werte größer gleich 22 U/l registriert wurden, können hier nur eingeschränkt Aussagen über den weiteren GPT-Verlauf, insbesondere über eine Normalisierung der Leberenzyme, gemacht werden. Der Enzymverlauf nach maximaler GPT-Erhöhung ist also nur bis zu einem Wert von 22 U/l beurteilbar.

Von den insgesamt 717 Patienten wurden nach der maximalen GPT-Erhöhung von 435 Patienten keine weiteren GPT-Werte gemessen (darunter 235 Patienten mit Haloperidoltherapie und 200 Patienten mit Clozapintherapie).

Von den restlichen 282 Patienten wurde der niedrigste GPT-Wert (niedrigster Folgewert), der unter Therapie nach dem maximalen GPT-Wert auftrat, registriert. Davon gehören 102 Patienten zur Haloperidolgruppe und 180 Patienten zur Clozapintherapie.

### 5.6.1 Verteilung der niedrigsten GPT-Werte nach maximaler GPT-Erhöhung unter Therapie

Einen Überblick über die Verteilung der niedrigsten Folgewerte der GPT nach maximaler GPT-Erhöhung unter Therapie der einzelnen Medikationsgruppen gibt Tabelle 24.

**Tabelle 24:** Verteilung der niedrigsten Werte der GPT nach maximaler GPT-Erhöhung (in U/l)

Medikation	Mittelwert	Bereich	Stand.abw.	Median
Haloperidol ges.	38,4	23-236	29,0	28,5
Haloperidol-MT	42,4	23-236	45,0	29,0
Haloperidol-KT	37,2	23-144	23,1	28,0
Clozapin ges.	31,3	22-159	14,5	26,0
Clozapin-MT	29,8	22-69	9,5	26,0
Clozapin-KT	33,5	22-159	19,8	27,0

Die durchschnittlichen GPT-Werte nach maximaler GPT-Erhöhung waren bei Haloperidoltherapie etwas höher als bei Clozapintherapie. Unter Monotherapie waren die GPT-Werte etwas höher als unter Kombinationstherapie.

### 5.6.2 Durchschnittliche GPT-Senkung nach der maximalen GPT-Erhöhung

Tabelle 25 zeigt die durchschnittlichen GPT-Werte der 282 Patienten bei maximaler GPT-Erhöhung und die der folgenden GPT-Werte, die Differenz dieser beiden Werte und den Zeitraum, in dem es zu einem Abfall der GPT-Werte kam.

**Tabelle 25:** Durchschnittliche GPT-Senkung

Medikation	Patienten Anzahl	durchschnittl. GPT-max (U/l)	durchschnittl. Folge-GPT (U/l)	Differenz (U/l)	Tage(GPT-max bis Folge-GPT)
Halop. ges.	102	66,2	38,4	27,8(42%)	15
Halop.-MT	22	80,9	42,4	38,5(47%)	14
Halop.-KT	80	62,1	37,3	24,8(40%)	15
Clozapin ges.	180	63,5	31,3	32,2(51%)	25
Clozapin-MT	110	63,9	29,8	34,1(53%)	28
Clozapin-KT	70	62,8	33,5	29,3(47%)	20

Im Vergleich zu Tabelle 20 sind die durchschnittlichen GPT-max-Werte dieser Gruppe in allen Medikationsgruppen deutlich höher als die der Gesamtgruppe (in der diejenigen, die nach GPT-max keine Werte über 22 U/l mehr aufzeigten, eingeschlossen sind).

Die GPT-max-Werte der Clozapingruppe lagen im Durchschnitt minimal unter denjenigen der Haloperidolgruppe. In der Clozapingruppe war der durchschnittliche GPT-Abfall mit 51% (gemessen mit GPTmax als Ausgangswert) gegenüber der Haloperidolgruppe mit nur 42% größer. Obwohl es unter Clozapintherapie zu ähnlich hohen maximalen GPT-Werten kam als unter Haloperidoltherapie, sanken bei Clozapin die GPT-Werte unter Fortführung der Therapie stärker als bei Haloperidol.

Vergleicht man die Tage von der maximalen GPT-Erhöhung bis zum niedrigsten Folgewert kam es unter Haloperidol schneller zu einem Absinken der GPT-Werte.

### 5.6.3 Dosierungen vor und nach maximaler GPT-Erhöhung

Ein Vergleich zwischen der durchschnittlichen Dosis pro Tag vor der maximalen GPT-Erhöhung und der Dosis pro Tag von der maximalen GPT-Erhöhung bis zum Zeitpunkt des niedrigsten Folgewertes (Folgedosis = Dosis nach der maximalen GPT-Erhöhung bis zum niedrigsten GPT-Wert unter Fortsetzung der Therapie) soll in Tabelle 26 dargestellt werden.

**Tabelle 26:** Mittlere Dosis pro Tag vor und nach GPT-max (in mg)

Medikation	mittlere Dosis/d vor GPT-max	mittlere Folgedosis/d	Zunahme (+) / Abnahme (-) (in mg)
Haloperidol ges.	29,5	27,2	- 2,3 (-7%)
Haloperidol-MT	30,2	25,8	- 4,4 (-14%)
Haloperidol-KT	29,2	27,6	- 1,6 (-5%)
Clozapin ges.	264,4	352,8	+ 88,4 (+33%)
Clozapin-MT	269,4	381,5	+ 112,1 (+42%)
Clozapin-KT	256,6	307,7	+ 51,1 (+20%)

In der Haloperidolgruppe wurde die tägliche Dosis nach der maximalen GPT-Erhöhung im Durchschnitt um 7% reduziert, in der Clozapingruppe hingegen im Mittel um 33% gesteigert.

Unter Haloperidoltherapie kam es nach der maximalen GPT-Erhöhung unter Reduktion der täglichen Dosis innerhalb von 15 Tagen zu einem Abfall der GPT-Werte von durchschnittlich dreifacher Erhöhung (66,2 U/l) auf eine zweifache Erhöhung (38,4 U/l) der GPT über den Normalwert.

In der Clozapingruppe wurde die tägliche Dosis nach einer maximalen GPT-Erhöhung um das dreifache des Normwertes (63,5 U/l) weiterhin gesteigert, trotzdem kam es durchschnittlich nach 25 Tagen zur Abnahme der Enzymwertes auf eine einfache Erhöhung (31,3 U/l) der Norm.

### 5.6.4 Maximale GPT-Erhöhung und Remissionsklassen

Entsprechend der Einteilung der maximal erhöhten GPT-Werte in GPTmax-Klassen (ein-, zwei-, dreifache Erhöhung) sollen die niedrigsten Folgewerte unter Therapie in Remissionsklassen eingeteilt werden (Abnahme auf ein-, zwei-, dreifach erhöhte Werte).

In Tabelle 27 ist die Gruppe der 282 Patienten, bei denen unter Therapie nach maximaler Erhöhung niedrigere GPT-Werte als GPT-max auftraten, nach Medikation, GPT-max-Klassen

und Remissionsklassen aufgeschlüsselt. Gleichzeitig ist die mittlere Dosis pro Tag vor und nach GPT-max dargestellt.

**Tabelle 27:** GPT-max- und Remissionsklassen (Anzahl der Patienten)

GPTmax-Klassen			Remissionsklassen (Abnahme auf)			
Haloperidol ges. (Pat.anzahl)		Dosis/d vor (mg)	Dosis/d nach (mg)	3fach	2fach	1fach erhöhte GPT (Pat.anzahl)
1fache	22	28,2	28,4			22(100%)
2fache	34	28,8	26,3		5(15%)	29(85%)
3fache GPT-max	46	30,5	25,3	15(32%)	10(22%)	21(46%)
Clozapin ges. (Pat.anzahl)		Dosis/d vor (mg)	Dosis/d nach (mg)	3fach	2fach	1fach erhöhte GPT
1fache	38	234,8	341,1			38(100%)
2fache	50	256,0	346,4		7(14%)	43(86%)
3fache GPT-max	92	281,3	361,1	9(10%)	24(26%)	59(64%)

In der Haloperidolgruppe waren bei 22 Patienten die maximalen GPT-Werte einfach erhöht und blieben ohne Dosisreduktion einfach erhöht. Bei 34 Patienten trat eine zweifache GPT-Erhöhung auf. Bei fast gleichbleibender Dosis gingen die GPT-Werte bei 85% der Patienten auf eine einfache Erhöhung zurück. Eine mindestens dreifach erhöhte GPT-max hatten 46 Patienten, bei ihnen wurde die tägliche Dosis im Mittel um 5mg gesenkt. Nach Dosisreduktion blieben die nachfolgenden GPT-Werte bei 32% der Patienten dreifach erhöht, bei 22% kam es zu einer Remission auf zweifach erhöhte GPT-Werte, bei den meisten Patienten (46%) war die GPT nur noch einfach erhöht.

In der Clozapingruppe hatten 38 Patienten eine einfache Erhöhung der GPT-max. Trotz Dosissteigerung blieben die nachfolgenden GPT-Werte in diesem Bereich. Bei 50 Patienten mit zweifacher GPT-Erhöhung kam es trotz Dosissteigerung bei 14% zu einer Remission auf zweifach erhöhte GPT-Werte, bei 86% zu einer Remission auf einfach erhöhte Werte. Auch bei 92 Patienten mit dreifacher GPT-Erhöhung kam es unter Dosiserhöhung bei den meisten Patienten zu einer Remission mit zweifach (26%) und einfach (64%) erhöhten GPT-Werten, lediglich bei 10% blieb die GPT dreifach erhöht.

## 5.7 Exemplarische Einzelfälle

Um die Enzymverläufe einzelner Patienten über einen gesamten Therapiezyklus zu veranschaulichen, wurden von jeder Medikationsgruppe ein Patient als Beispiel ausgewählt, von dem möglichst viele GPT-Werte gemessen wurden. Hierbei wird der Dosisverlauf und in einem weiteren Schaubild die gemessenen GPT-Werte dargestellt.

### 5.7.1 Einzelfallbeschreibung Haloperidol-Monotherapie

Abbildung 8: Dosisverlauf Haloperidol-Monotherapie

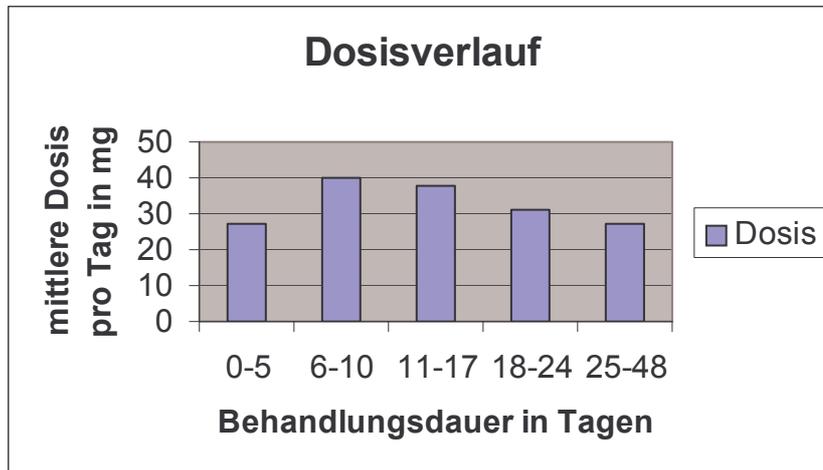
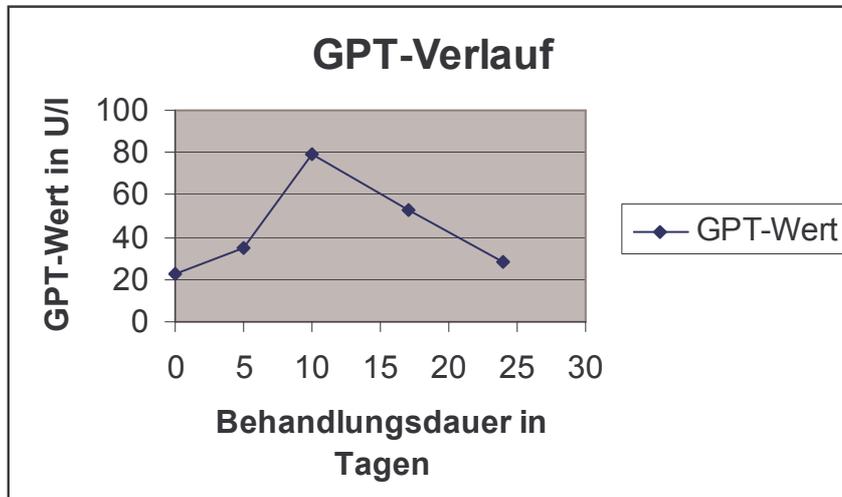


Abbildung 9: GPT-Verlauf Haloperidol-Monotherapie



Eine 19-jährige Patientin mit einer schizophrenen Psychose wurde mit Haloperidol über 48 Tage behandelt. Anfangsdosis waren 27mg/d Haloperidol. Am 5.Tag wurde zum ersten Mal der GPT-Wert gemessen (35 U/l) und zeigte hier eine Erhöhung. Die Dosis wurde bis zum 10. Tag auf durchschnittlich 40mg/d erhöht. Darunter kam es zu einem weiteren Enzymanstieg auf maximal 79 U/l. Nach anschließender Dosisreduktion auf 38mg/d fiel die GPT nach sieben Tagen auf 53 U/l. Unter weiterer Dosisreduktion war die GPT 14 Tage nach der maximalen Erhöhung weiter gesunken und lag bei 28 U/l. Die mittlere Tagesdosis bis zum Behandlungsende nach insgesamt 48 Therapietagen betrug 27mg, darunter waren keine erhöhten GPT-Werte mehr nachweisbar.

### 5.7.2 Einzelfallbeschreibung Haloperidol-Kombinationstherapie

Abbildung 10: Dosisverlauf Haloperidol-Kombinationstherapie

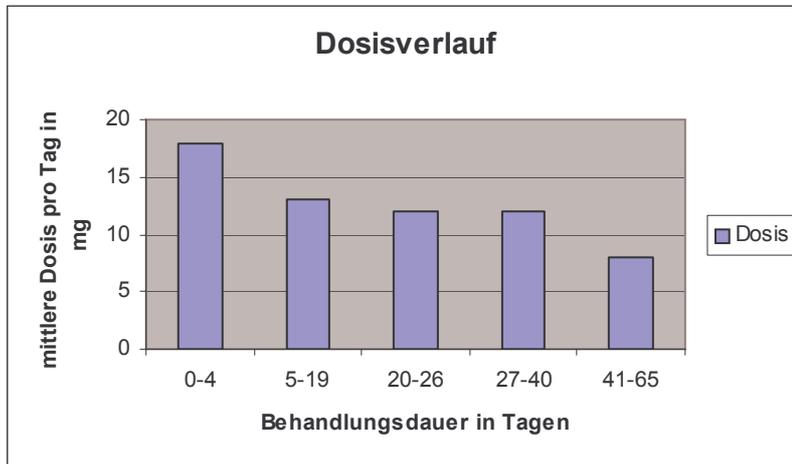
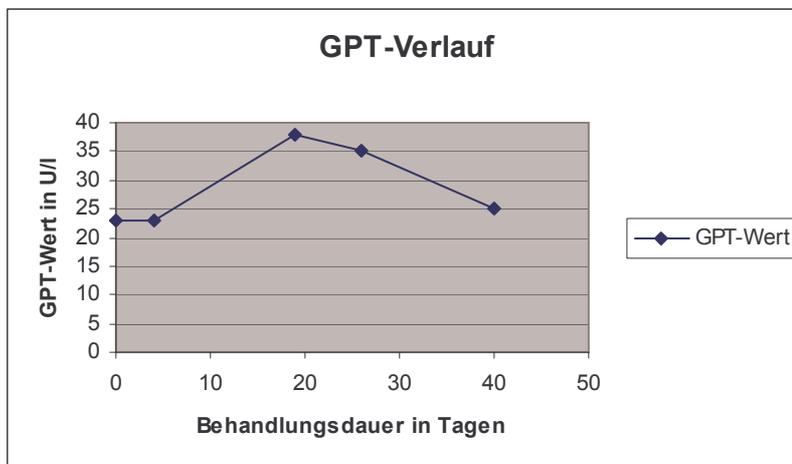


Abbildung 11: GPT-Verlauf Haloperidol-Kombinationstherapie



Eine 68jährige Patientin mit einer reaktiven Depression wurde über 65 Tage mit Haloperidol in Kombination mit einem anderen, den Leberstoffwechsel potentiell beeinträchtigendem Medikament behandelt. Vier Tage nach Therapiebeginn und durchschnittlicher Tagesdosis von 18 mg lag die GPT bei 23 U/l. Am 19. Tag nach Therapiebeginn wurde ein GPT-Wert von 38 U/l gemessen, die mittlere Tagesdosis bis dorthin lag bei 13 mg. Die Dosis wurde nun reduziert auf durchschnittlich 12 mg am Tag, darunter waren die GPT-Werte rückläufig. Am 26.Tag war die GPT bei 35 U/l, am 40.Tag bei 25 U/l. Am 65.Tag nach Therapiebeginn wurde die Patientin entlassen ohne dass nochmals erhöhte GPT-Werte gemessen wurden.

### 5.7.3 Einzelfallbeschreibung Clozapin-Monotherapie

Abbildung 12: Dosisverlauf Clozapin-Monotherapie

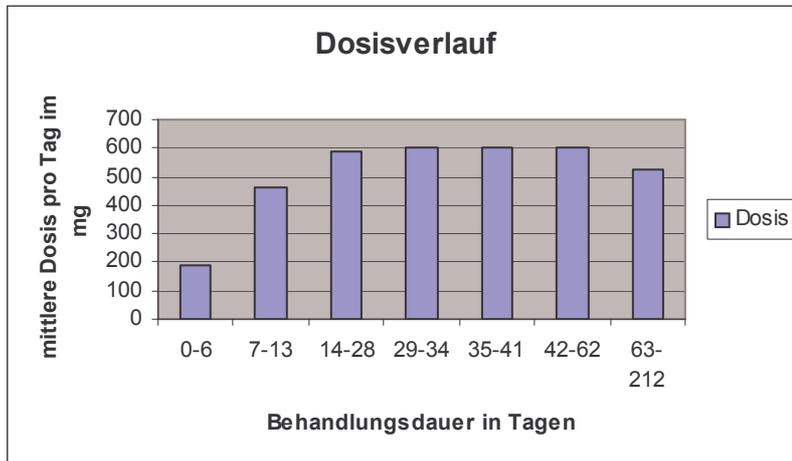
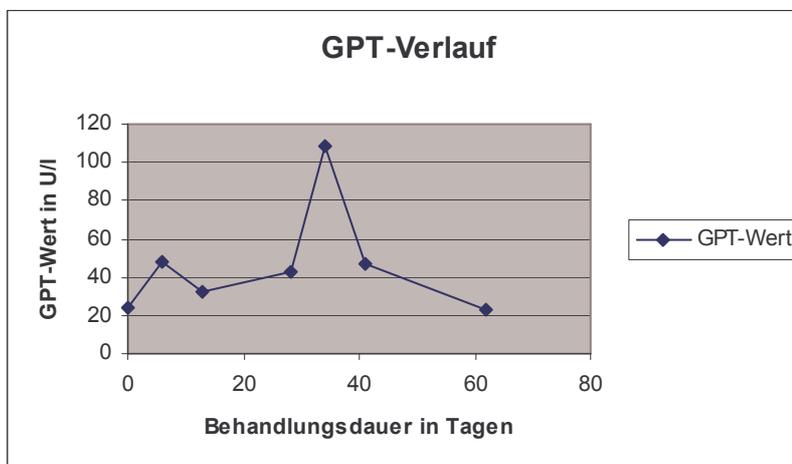


Abbildung 13: GPT-Verlauf Clozapin-Monotherapie



---

Ein 23 Jahre alter Patient mit einer schizophrenen Psychose war 227 Tage in stationärer Behandlung, davon wurde er 211 Tage lang mit Clozapin als Monotherapie behandelt. Zu Beginn erhielt er eine durchschnittliche Tagesdosis von 188mg. Nach sechs Tagen wurde zum ersten Mal unter Therapie die GPT kontrolliert, sie war auf 48 U/l angestiegen. Trotz Dosissteigerung auf 464 mg Clozapin am Tag fiel die GPT am 13.Tag nach Therapiebeginn auf 32 U/l. Ein weitere Dosissteigerung auf 587mg Clozapin täglich führte am 28.Tag zu einem GPT-Wert von 43 U/l. Danach wurde unter der täglichen Dosis von 600mg am 34.Tag nach Therapiebeginn der höchste GPT-Wert von 109 U/l verzeichnet. Die tägliche Dosis wurde beibehalten, darunter war am 41.Tag ein rückläufiger GPT-Wert von 47 U/l und am 62.Tag nach Therapiebeginn ein GPT-Wert von 23 U/l messbar. Bis zur Entlassung nach 211 Tagen nach Medikationsbeginn wurden keine erhöhten GPT-Werte gemessen, die durchschnittliche Tagesdosis lag bei 528mg.

### 5.7.4 Einzelfallbeschreibung Clozapin-Kombinationstherapie

Abbildung 14: Dosisverlauf Clozapin- Kombinationstherapie

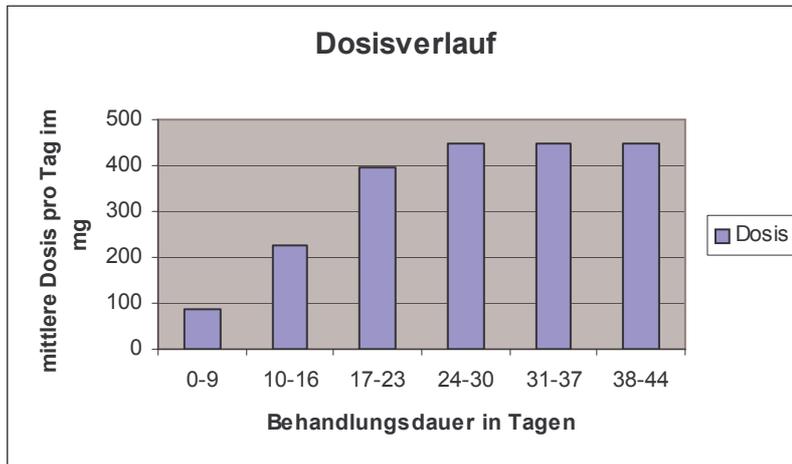
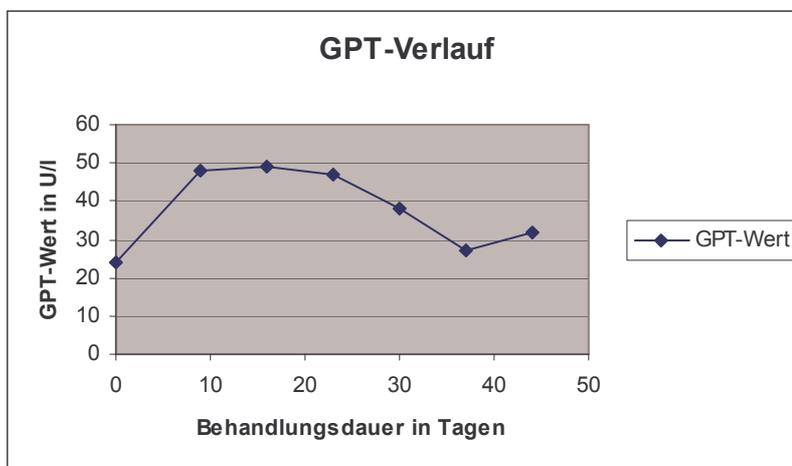


Abbildung 15: GPT-Verlauf Clozapin- Kombinationstherapie



Eine 45jährige Patientin war 93 Tage in stationärer Behandlung. Davon wurde sie 46 Tage mit Clozapin in Kombination mit einem anderen, den Leberstoffwechsel potentiell beeinträchtigenden Medikament behandelt. Die durchschnittliche tägliche Anfangsdosis lag bis zum 9.Tag nach Medikationsbeginn bei 86mg Clozapin. Die am neunten Tag durchgeführte GPT-Bestimmung ergab eine GPT-Erhöhung auf 48 U/l. Trotz folgender Dosissteigerung auf eine tägliche Gabe von 227mg Clozapin erreichte die GPT am 16.Tag nach Therapiebeginn einen Wert von 49 U/l, der sich im Verlauf als der maximal erhöhte GPT-Wert herausstellte. Die Tagesdosis von Clozapin wurde nocheinmal gesteigert auf 396mg täglich, am 23.Tag war der GPT-Wert darunter auf einem relativ konstanten Niveau von 47 U/l. Im Folgenden blieb die Tagesdosis bei 450mg Clozapin, die GPT-Werte waren darunter rückläufig mit einer GPT von 38 U/l am 38.Tag, einer GPT von 27 U/l am 37.Tag und einer GPT von 32 U/l am 44.Tag nach Medikationsbeginn. Die Patientin wurde am 44.Tag nach Therapiebeginn mit Clozapin entlassen.

## 5.8 Therapiemonitoring

### 5.8.1 Aufenthaltsdauer

In der folgenden Tabelle wird die Aufenthaltsdauer der Patienten in der Klinik dargestellt.

**Tabelle 28:** Verteilung der Aufenthaltsdauer in der Klinik in Tagen

	Mittelwert	Bereich	Std.abweichung	Median
<b>Gesamt</b>	105	12-414	65	94
<b>Haloperidol-MT</b>	81	17-185	44	66
<b>Haloperidol-KT</b>	91	12-329	57	79
<b>Clozapin-MT</b>	123	15-365	73	107
<b>Clozapin-KT</b>	113	14-414	66	108

Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer bei allen Patienten lag bei 105 Tagen, der kürzeste Aufenthalt betrug 12, der längste Aufenthalt 414 Tage.

In der Haloperidolgruppe waren Patienten mit Haloperidol als Monotherapie im Mittel 81 Tage in der Klinik, mit Haloperidol als Kombinationstherapie im Mittel 91 Tage.

Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer in der Clozapingruppe war etwas länger als in der Haloperidolgruppe. So blieben Patienten mit Clozapin als Monotherapie im Mittel 123 Tage in stationärer Behandlung, Patienten mit Clozapin als Kombinationstherapie 113 Tage.

Ein Patient mit Clozapin als Kombinationstherapie hatte mit 414 Tagen, das sind 1 Jahr, 1 Monat und 19 Tage, den längsten stationären Aufenthalt.

### 5.8.2 Medikationsdauer

Die Patienten erhielten nicht während des ganzen stationären Aufenthaltes eine medikamentöse Therapie mit Haloperidol oder Clozapin, deshalb soll hier die Medikationsdauer näher dargestellt werden.

**Tabelle 29:** Verteilung der Medikationsdauer in Tagen

	Mittelwert	Bereich	Std.abweichung	Median
<b>Gesamt</b>	60	2-365	49	46
<b>Haloperidol-MT</b>	52	13-149	32	45
<b>Haloperidol-KT</b>	38	2-183	27	32
<b>Clozapin-MT</b>	85	13-365	60	68
<b>Clozapin-KT</b>	66	4-264	50	53

Die mittlere Medikationsdauer lag insgesamt bei 60 Tagen. Patienten mit Haloperidol als Kombinationstherapie wurden im Durchschnitt während des stationären Aufenthaltes an 38 Tagen medikamentös mit Haloperidol behandelt. Patienten mit Haloperidol als Monotherapie wurden im Mittel mit 52 Tagen etwas länger während des stationären Aufenthaltes behandelt.

Am längsten erhielten Patienten mit Clozapin als Monotherapie eine medikamentöse Therapie während des stationären Aufenthaltes, nämlich im Mittel 85 Tage. Patienten mit Clozapin als Kombinationstherapie wurden während des stationären Aufenthaltes durchschnittlich 66 Tage mit Clozapin behandelt.

Insgesamt wurden die Patienten in 57% der Aufenthaltstage medikamentös mit Haloperidol oder Clozapin behandelt. Betrachtet man die Medikationsdauer in Bezug zur Aufenthaltsdauer, lag die Medikationsdauer bei

- Haloperidol-Monotherapie bei 64% der Aufenthaltstage
- Haloperidol-Kombinationstherapie bei 42% der Aufenthaltstage
- Clozapin-Monotherapie bei 69% der Aufenthaltstage
- Clozapin-Kombinationstherapie bei 58% der Aufenthaltstage.

### 5.8.3 Medikation, Dosis und Komedikation bei Entlassung

Tabelle 30 gibt einen Überblick über die Medikation und Dosis bei Entlassung der Patienten aus der Klinik

**Tabelle 30:** Medikation, Dosis und Komedikation bei Entlassung

	Haloperidol-MT	Haloperidol-KT	Clozapin-MT	Clozapin-KT	Gesamt
<b>Medikation bei Entlassung (Pat.anzahl)</b>	23 (42%)	49 (17%)	190 (83%)	99 (66%)	361(50%)
<b>Dosis bei Entlassung (mg/die)</b>	15	16	318	330	
<b>Komedikation bei Entlassung (Pat.anzahl)</b>		251 (89%)		141 (94%)	
<b>Gesamt (Pat.anzahl)</b>	55	282	230	150	717

In der Gesamtgruppe wurden 50% der Patienten mit einer Medikation von Haloperidol oder Clozapin nach Hause entlassen. In der Haloperidol-Kombinationstherapiegruppe ist der Anteil der Patienten mit Medikation bei Entlassung am kleinsten (17%). Immerhin erhielten 42% der Patienten mit Haloperidol als Monotherapie Haloperidol nach Entlassung weiter. Bei 83% der Patienten mit Clozapin-Monotherapie und 66% der Patienten mit Clozapin als Kombinationstherapie wurde Clozapin noch über den Entlasstag hinaus weiter empfohlen.

Die Dosis bei Entlassung lag sowohl in der Haloperidol-Monotherapie- als auch in der Haloperidol-Kombinationstherapiegruppe mit 15mg/die bzw. 16mg/die ungefähr gleich hoch. Auch die Entlassdosis in der Clozapin-Gruppe lag bei Patienten mit Mono- und Kombinationstherapie in ähnlichen Bereichen (318mg/die bzw. 330mg/die).

Bei 89% der Patienten mit Haloperidol-Kombinationstherapie wurde die Komedikation bei Entlassung fortgeführt, in der Clozapin-Gruppe waren es 94% der Patienten.

## 5.9 Soziodemographische Charakteristik der Medikamentenkollektive

**Tabelle 31:** Alter und Geschlecht der mit Haloperidol behandelten Patienten, pathologische GPT-Werte unter MT und KT

Patienten	Anzahl	Geschlecht		Alter in Jahren		
		Männer	Frauen	Mittelwert	Stand.abw.	Median
Alle Patienten	14586	7798 (53,5%)	6788 (46,5%)	40,3	15,1	30,0
Alle mit Haloperidol	2667	1267 (47,5%)	1400 (52,5%)	40,6	16,2	37,0
- ohne path. Werte	2330	988 (42,4%)	1342 (57,6%)	41,1	17,0	37,0
- mit path. Werten	337	219 (65,0%)	118 (35,0%)	38,4	15,4	33,4
- mit path. GPT unter MT	55	32 (58,2%)	23 (41,8%)	36,6	14,7	32,4
- mit path. GPT unter KT	282	187 (66,3%)	95 (33,7%)	38,7	15,6	33,6

Von allen aufgezeichneten 14586 Patienten wurden 18,3% mit Haloperidol behandelt. Davon blieb der größte Anteil (87,3%) ohne pathologische GPT-Erhöhung. Bei 337 Patienten kam es jedoch zu einer Leberwerterhöhung, davon erhielten 55 Patienten (16,3%) Haloperidol als Monotherapie und 282 Patienten (83,7%) Haloperidol als Kombinationstherapie. In bezug auf die Geschlechtsverteilung zeigt sich, dass es bei den männlichen Patienten häufiger zu einer GPT-Erhöhung kam, obwohl der Anteil der mit Haloperidol behandelten weiblichen Patienten größer ist. Die Altersstruktur aller mit Haloperidol behandelten unterscheidet sich nicht signifikant von der Gesamtgruppe. Die Patienten mit Leberwerterhöhung sind im Mittel zwei bis drei Jahre jünger als Patienten ohne pathologische Leberwerte (Tabelle 31).

**Tabelle 32:** Alter und Geschlecht der mit Clozapin behandelten Patienten, pathologische GPT-Werte unter MT und KT

Patienten	Anzahl	Geschlecht		Alter in Jahren		
		Männer	Frauen	Mittelwert	Stand.abw.	Median
Alle Patienten	14586	7798 (53,5%)	6788 (46,5%)	40,3	15,1	30,0
Alle mit Clozapin	1280	707 (55,2%)	573 (44,8%)	34,8	12,4	32,0
- ohne path. Werte	900	424 (47,1%)	476 (52,9%)	36,1	13,3	34,0
- mit path. Werten	380	269 (70,8%)	111 (29,2%)	32,2	10,7	28,9
- mit path. GPT unter MT	230	160 (69,6%)	70 (30,4%)	31,1	10,0	28,2
- mit path. GPT unter KT	150	109 (72,7%)	41 (27,3%)	33,4	11,7	29,9

Mit Clozapin wurden 8,8% aller Patienten der Gesamtgruppe (14568 Patienten) behandelt. Davon blieben 900 Patienten (70,3%) ohne GPT-Erhöpfung, bei 380 Patienten (29,7%) kam es jedoch zu einem pathologischen GPT-Anstieg. Bei diesen 380 Patienten war der Anteil der Patienten, die Clozapin als Monotherapie erhielten, mit 60,5% größer als der Anteil der Patienten, die Clozapin in Kombination einnahmen (39,5%). Der Anteil der Männer überwiegt in der Gruppe aller mit Clozapin behandelten Patienten (55,2%) und nimmt in der Gruppe mit erhöhten GPT-Werten (70,8%) gegenüber dem Frauenanteil zu. In der Altersverteilung sind die mit Clozapin behandelten Patienten im Durchschnitt jünger als die Patienten der Gesamtgruppe, ebenso sind die Patienten mit erhöhten Leberwerten im Mittel um drei bis vier Jahre jünger als Patienten ohne GPT-Erhöpfung (Tabelle 32).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass wesentlich mehr Patienten mit Haloperidol als mit Clozapin behandelt wurden. In der Clozapin-Gruppe kam es häufiger zu einer pathologischen GPT-Erhöpfung als in der Haloperidol-Gruppe (29,7% in der Clozapin-Gruppe gegenüber 12,7% in der Haloperidol-Gruppe). In der Gruppe mit pathologischen GPT-Werten repräsentiert sich bei Haloperidol die Kombinationstherapie-Gruppe (83,7%) stärker als die Monotherapie-Gruppe (16,3%). Dies steht im Unterschied zur Clozapin-Gruppe, bei der die erhöhten GPT-Werte häufiger unter Monotherapie (60,5%) als unter Kombinationstherapie (39,5%) sind. Bei beiden Medikamentengruppen überwiegt der Anteil der Männer bei den pathologischen GPT-

---

Erhöhungen. Ein Zusammenhang zwischen Alter und Häufigkeit der GPT-Erhöhung lässt sich nicht nachweisen.

## 6 Diskussion

### 6.1 Geschlechtsverteilung und Altersverteilung

Die beiden hier untersuchten Medikamente Haloperidol und Clozapin kamen vor allem bei Patienten mit Schizophrenen Psychosen (78,6%) zum Einsatz. Männer und Frauen erkrankten ungefähr gleich häufig an einer Schizophrenie, wobei Männer im Durchschnitt früher als Frauen erkrankten: Manifestationsgipfel Männer 15.-25.Lebensjahr, Frauen 25.-30.Lebensjahr (12). Diese Alters- und Geschlechtsverteilung spiegelt sich auch in der Ursprungsstichprobe wieder (Tabelle 31 und 32), bei der Frauen im Mittel älter sind als Männer und beide Geschlechter in nahezu gleichen Teilen vertreten sind.

In der Gruppe der pathologischen GPT-Erhöhungen sind die Frauen sowohl bei Haloperidol als auch bei Clozapin signifikant älter als die männlichen Patienten, was im Hinblick auf die Altersverteilung der Ursprungsstichprobe keine Rückschlüsse auf das Alter als Einflussfaktor einer Leberschädigung zulässt. Bauer (5) und Hummer (32) konnten keinen Einfluss des Alters auf eine Leberenzymerrhöhung festmachen. Es zeichnet sich jedoch bei den pathologisch erhöhten GPT-Werten sowohl bei Haloperidol als auch bei Clozapin ein prozentuales Überwiegen der Männer (Tabelle 6) ab. Dies deutet, wie auch Hummer et al. (32) für Clozapin herausfand, darauf hin, dass männliche Patienten signifikant häufiger eine GPT-Erhöpfung haben als Frauen und somit das männliche Geschlecht für eine Leberschädigung prädisponiert. Zwischen den beiden Medikamenten fand sich kein signifikanter Unterschied in der Geschlechterverteilung bei Lebererweiterungen, so dass beide Medikamente bei Männern häufiger zu einer GPT-Erhöpfung führten.

Ein Vergleich zwischen Haloperidol und Clozapin ergibt einen signifikanten Altersunterschied insofern, dass Patienten der Clozapingruppe im Mittel um sechs Jahre jünger sind als die der Haloperidolgruppe. Der Einsatz von Haloperidol bevorzugt bei älteren Patienten ist teilweise durch geringere vegetative und kardiovaskuläre Nebenwirkungen und einem damit vermindertem Behandlungsrisiko erklärbar (8).

### 6.2 Leberenzymerrhöhungen

Wie für viele Medikamente liegen auch für alle Klassen der Neuroleptika in der Literatur beschriebene medikamenteninduzierte Leberschädigungen vor (17, 23). Unterschieden werden hierbei einerseits eine zytotoxische/hepatische Schädigungsform, eine intrahepatische Cholestase und eine Mischform aus hepatischem und cholestatischem Schädigungsmuster (59), deren Pathomechanismus einerseits auf einer vorhersehbaren

toxischen, andererseits auf einer unvorhersehbaren idiosynkratischen Leberschädigung beruht (7).

In der Literatur finden sich sehr differierende Angaben über die Inzidenz von Leberenzym erhöhungen unter Neuroleptikatherapie. Bei Haloperidol-Monotherapie liegt die relative Häufigkeit einer Leberenzym erhöhung zwischen 4,3% (6) und 45,8% (32), während bei Clozapin-Monotherapie eine relative Häufigkeit zwischen 1% (14) und 66,9% (32) beschrieben wird. Mit einem Neuroleptika induzierten Ikterus ist dabei in sehr wenigen Fällen zu rechnen, laut Bauer D. (5) in 0-4% der Fälle. Dabei stellte sich in den Untersuchungen zur Neuroleptika induzierten Leberschädigung sowohl bei Hoss (30), Fischer-Cornelissen et al. (20), Hummer et al. (32) als auch Altendorf (2) als häufigstes erhöhtes Leberenzym die GPT heraus. Aus diesem Grunde fokussiert diese Studie den Anstieg der GPT als Indikator einer Leberschädigung unter Haloperidol- und Clozapintherapie bei den 3947 Patienten, die zwischen 1980 und 1992 behandelt wurden, wobei es bei 717 Patienten zu einer pathologischen GPT-Erhöhung kam.

In der vorliegenden Studie lag die Inzidenz einer GPT-Erhöhung in der Haloperidolgruppe bei 12,6% und war damit signifikant weniger häufig als in der Clozapingruppe (29,7%). Eine signifikant höhere Inzidenz einer GPT-Erhöhung unter Clozapin fanden auch Hummer et al. (32) beim Vergleich mit Haloperidol. Im Vergleich beider Medikamente zeigte sich hier sowohl in der Monotherapiegruppe als auch in den Kombinationstherapiegruppen eine signifikant häufigere Erhöhung der GPT unter Clozapintherapie (Tab. 8) als unter Haloperidoltherapie. In der Clozapin-Monotherapiegruppe war die einfache, zweifache und dreifache GPT-Erhöhung signifikant häufiger als bei Haloperidol-Monotherapie. Im Fall von Haloperidol trat bei Kombinationstherapie häufiger eine GPT-Erhöhung auf als unter Monotherapie, was für eine Verstärkung der hepatotoxischen Wirkung von Haloperidol bei gleichzeitiger Einnahme weiterer potentiell leberschädigender Medikamente sprechen würde. Zu diesem Ergebnis kamen ebenfalls Grohmann et al. in der AMÜP-Studie (28). Erstaunlich ist hingegen, dass unter Clozapintherapie eine GPT-Erhöhung in der Monotherapiegruppe sogar häufiger war als in der Clozapin-Kombinationstherapiegruppe. Dieses Ergebnis spricht eher für eine Leberschädigung durch Clozapin, deren Pathogenese nicht in einem streng logischen Sinne, sondern durch eine immunologisch allergische Reaktion zustande kommt (7).

Betrachtet man die Häufigkeiten einer einfachen, zweifachen und dreifachen GPT-Erhöhung bei den Patienten mit pathologischen GPT-Werten in unserer Studie trat unter Haloperidoltherapie häufiger eine einfache GPT-Erhöhung auf als bei Clozapin, während unter Clozapintherapie der Anteil der dreifach erhöhten GPT-Erhöhung größer war als bei Haloperidol. Im Vergleich zwischen Mono- und Kombinationstherapie zeigte sich bei jedem

Medikament ein ähnliches Verteilungsmuster der GPT-Erhöhung (Tab. 10). Während in dieser Studie eine zweifache GPT-Erhöhung ungefähr gleich häufig vorkam und es erst bei dreifach erhöhten GPT-Werten zu einem signifikanten Überwiegen der ClozapinGruppe kam, bestand bei Hummer et al. (32) schon bei einer zweifachen GPT-Erhöhung in der ClozapinGruppe signifikant häufiger eine GPT-Erhöhung.

Wie oben beschrieben zeichnet sich bei Hummer et al (32) ein prozentuales Überwiegen der Männer mit pathologischen GPT-Werten ab. Einen Einfluss des Geschlechts auf die Höhe der GPT-Werte wurde jedoch von Hummer et al (32) nicht beschrieben. Obwohl bei Haloperidol der Anteil an Frauen mit dreifacher Leberwerterhöhung und bei Clozapin der Anteil an Männern mit dreifacher Leberwerterhöhung größer ist (Tab. 11), zeichnet sich in dieser Studie bei keinem Medikament ein signifikanter Einfluss des Geschlechts auf die Höhe der pathologischen GPT-Werte ab. Ebenso scheint, wie in Tab. 12 zu sehen, das Alter keinen signifikanten Einfluss auf die Höhe der GPT-Werte zu haben.

### 6.3 Erste Leberenzymerrhöhung unter Therapie

Beim Vergleich der Latenzzeiten bis zum ersten Auftreten eines pathologischen GPT-Wertes nach frisch begonnener Therapie mit dem entsprechenden Medikament konnte ein signifikanter Unterschied zwischen Haloperidol und Clozapin gefunden werden. So kam es in dieser Studie in der HaloperidolGruppe (mittlere Latenzzeit 15 Tage) signifikant früher als in der ClozapinGruppe (mittlere Latenzzeit 21 Tage) zu einer GPT-Erhöhung. Die kürzere Latenzzeit bis zum Anstieg der GPT bei Haloperidol bekräftigt die Vermutung einer toxischen Schädigung auf die Leber, wohingegen die längere Latenzzeit bei Clozapin eher auf eine idiosynkratische Wirkung auf die Leber hindeutet (62). Über ein hepatotoxisches Schädigungsmuster mit kurzer Latenzzeit und vorhersehbarer Hepatotoxizität bei Haloperidoltherapie wird auch bei Dölle (17) berichtet. In der Literatur findet sich jedoch eine große Streubreite der Latenzzeit, wobei vor allem Angaben zu Clozapin zu finden sind. So beschreiben Hummer et al. (32) die höchste Inzidenz einer GPT-Erhöhung in den ersten sechs Wochen der Behandlung, bei Fischer-Erlewein (21) kam es bevorzugt in den ersten vier Behandlungswochen zur einer Leberenzymerrhöhung. Marinkovic et al. (40) und Markowitz et al. (41) berichten wiederum über eine Latenzzeit von 4 bis 6 Wochen bis zu einer Leberwerterhöhung.

Beim Vergleich der mittleren Latenzzeiten bis zum erstmaligen Auftreten pathologischer GPT-Werte zeichnet sich in dieser Studie eine signifikant kürzere Latenzzeit unter Haloperidol-Kombinationstherapie (14 Tage) gegenüber der Haloperidol-MonotherapieGruppe (21 Tage) ab. Dieses Ergebnis unterstützt die Vermutung einer

---

Potenzierung der Toxizität bei Kombination zweier potentiell leberschädigender Medikamente. Da sich jedoch bei Clozapin eine ähnliche Tendenz abzeichnet (Latenzzeit unter Clozapin-Kombinationstherapie: 18 Tage, Clozapin-Monotherapie 23 Tage), stellt sich die Frage, ob durch Kombination von Clozapin mit einem Medikament, bei dem Leberschädigungen beschrieben sind, auch die idiosynkratische Toxizität von Clozapin insoweit beeinflusst wird, dass schneller Leberenzym erhöhungen auftreten.

Zusammenfassend kann man jedoch sagen, dass die kürzere Latenzzeit bei Haloperidol auf eine toxische Wirkung auf die Leber schließen lässt, die signifikant längere Latenzzeit bei Clozapin die Vermutung einer idiosynkratischen Wirkung auf den Leberstoffwechsel nahe legt.

Untersucht man die Höhe des GPT-Wertes bei Auftreten der ersten Leberenzym erhöhung zeichnet sich folgendes Muster ab. Bei Haloperidol-Monotherapie kam es bei Auftreten pathologischer GPT-Werte innerhalb der ersten Woche nach Therapiebeginn zu dem höchsten durchschnittlichen GPT-Wert von 66 U/l, der im Vergleich zu den anderen Werten am höchsten liegt. Je später pathologische GPT-Werte auftreten, desto geringer fällt die Erhöhung aus. Sowohl bei Haloperidol-Monotherapie als auch Haloperidol-Kombinationstherapie lagen die mittleren GPT-Werte beim Auftreten innerhalb der ersten drei Wochen nach Therapiebeginn (H.-MT: 66,6- 38,7 U/l, H.-KT: 39,1-48,1 U/l) deutlich höher als die mit einer Latenzzeit von mehr als drei Wochen (H.-MT: 29,3-33,3 U/l, H.-KT: 37,7-39,7 U/l). Diese Untersuchungsergebnisse lassen folgende Schlussfolgerung zu: je früher es zu einem GPT-Anstieg kommt, desto höher sind die Leberwert erhöhungen. Leider finden sich in der Literatur keine entsprechenden Studien, so dass bei fehlenden Vergleichsmöglichkeiten dieses Ergebnis durch weitergehende Untersuchungen genauer betrachtet werden müsste. Es ist in jedem Falle sinnvoll, engmaschige Leberwertkontrollen gerade zu Beginn der Behandlung mit Haloperidol durchzuführen.

Im Unterschied zu Haloperidol zeigen die GPT-Erhöhungen unter Clozapintherapie auch nach einer Latenzzeit länger als drei Wochen ähnlich hohe Werte wie bei Auftreten innerhalb der ersten drei Wochen nach Therapiebeginn. So lag die GPT bis zu einer Latenzzeit von 5 Wochen im Durchschnitt zwischen 37,9 U/l und 46,3 U/l. Die später auftretenden GPT-Erhöhungen waren im Mittel mit 33,7 U/l kaum weniger erhöht. Die schädigende Wirkung auf die Leber ist bei Clozapin nicht in den ersten drei Wochen gehäuft, sondern das Auftreten erstmaliger GPT-Erhöhungen kann erstens nach längerer Therapiedauer auftreten und zweitens zu gleich hoher oder sogar höherer Leberwert erhöhungen führen wie zu Beginn der Behandlung. Latenzzeiten von mehreren Wochen bis Monaten sprechen laut Zimmermann

und Ishak (62) für eine nicht vorhersehbare „toxische“ bzw. idiosynkratische Wirkung eines Medikamentes auf die Leber. Dies scheint für Clozapin zuzutreffen, so dass regelmäßige Leberwertkontrollen auch Wochen bis Monate nach Therapiebeginn durchgeführt werden sollten.

Ein signifikanter Unterschied zwischen Monotherapie und Kombinationstherapie in bezug auf die Höhe der durchschnittlichen GPT-Erhöpfung konnte sowohl bei Haloperidol als auch bei Clozapin nicht gefunden werden. Tendenziell lagen die GPT-Werte bei Ersterhöhung in der Haloperidol-Kombinationstherapiegruppe etwas höher als in der Haloperidol-Monotherapiegruppe (Tabelle 14). Bei der Betrachtung der Altersverteilung bei der ersten GPT-Erhöpfung scheinen die Patienten mit kürzeren Latenzzeiten in der Haloperidolgruppe etwas älter zu sein als diejenigen mit längeren Latenzzeiten, eine Signifikanz ergab sich daraus nicht. In der Clozapingruppe zeichnete sich ebenfalls kein Unterschied in der Altersverteilung in bezug auf die Latenzzeiten ab.

#### **6.4 Leberenzym- und Therapieverlauf nach Beginn der GPT-Erhöpfung**

Im folgenden soll im speziellen der GPT-Verlauf und das weitere Therapieverhalten nach Messung erstmalig erhöhter GPT-Werte betrachtet werden. Sowohl bei Haloperidol-Monotherapie als auch -Kombinationstherapie kam es bei 80% der Patienten nach erstmalig erhöhtem GPT-Wert zu keinem weiteren GPT-Anstieg, wobei in beiden Gruppen die täglich Dosis in den meisten Fällen im Verlauf reduziert worden war (H.-MT: 65% der Pat., H.-KT: 57% der Pat.). Diese Remission nach Dosisreduktion spricht für hauptsächlich dosisabhängige bzw. toxische Effekte auf den Leberstoffwechsel (10). Vor diesem Wissen und der Möglichkeit einer Verstärkung der toxischen Wirkung bei Kombination mit einem leberschädigenden Medikament lässt sich auch das unterschiedliche Absetzverhalten zwischen Haloperidol-Monotherapie und Haloperidol-Kombinationstherapie erklären. So wurde Haloperidol trotz ähnlich hoher GPT-Werte bei Ersterhöhung (H.-MT 49,6 U/l, H.-KT 43,7 U/l) bei nur einem Patienten (2%) in der Monotherapiegruppe, aber bei 23 Patienten (8%) in der Kombinationsgruppe abgesetzt.

Vollkommen anders stellt sich die Situation bei Clozapin dar. Bei rund zwei Dritteln der Patienten (Cl.-MT: 56%, Cl.-KT: 63%) kam es nach erstmals erhöht gemessenen GPT-Werten zu keinem weiteren Anstieg der Leberwerte, obwohl häufig die Dosis im Verlauf gesteigert (Cl.-MT: 72%, Cl.-KT: 61%) und nur bei drei Patienten der Kombinationstherapiegruppe Clozapin abgesetzt wurde. Dieses Phänomen der passageren Leberwerterhöhung und deren überwiegende Normalisierung unter kontinuierlicher

Fortführung der Therapie bei Clozapin wurde unter anderem von Hummer et al. (32), Hoss (30) und Naber (51) beschrieben. Sie sind als transiente Erscheinung im Sinne eines Adaptationsvorgangs zu werten und führen nur in wenigen Fällen zu einer Unterbrechung der Therapie. Bei Hummer et al. (32) normalisierten sich die erhöhten Leberwerte innerhalb von 13 Wochen in 60% der Fälle.

In dieser Studie stieg bei Haloperidol in 20% der Fälle nach Ersterhöhung die GPT unter Fortführung der Therapie von 49,5 U/l bei Haloperidol-Monotherapie bzw. 43,5 U/l bei Haloperidol-Kombinationstherapie auf durchschnittlich 60,9 U/l (H.-MT) bzw. 54,5 U/l (H.-KT) an. Bei Clozapin kam es unter Therapiefortsetzung in circa 40% der Fälle zu einem weiteren GPT-Anstieg (Cl.-MT: 38,7 U/l -> 71,5 U/l, Cl.-KT: 44,2 U/l -> 70,2 U/l).

Zusammenfassend kann man bei Clozapin nach Auftreten erstmalig erhöhter GPT-Werte in circa 60% der Fälle trotz Fortführung der Medikation oder sogar Steigerung der täglichen Dosis erwarten, dass es zu keinem weiteren klinisch relevanten Leberwertanstieg kommt. Bei Haloperidol ist der Rückgang der Leberwerte nach Ersterhöhung sicherlich der einschneidenden Dosisreduktion (in 60% der Fälle) und des Absetzverhaltens (in 7% der Fälle wurde Haloperidol abgesetzt) zuzuschreiben. Ein einheitliches Absetzverhalten lässt sich jedoch nicht erkennen und mag neben leberspezifischen Nebenwirkungen auch von der klinischen Verträglichkeit und des Therapieerfolges geleitet sein.

## **6.5 Leberenzym- und Therapieverlauf bis zur maximalen GPT-Erhöhung**

Traten die ersten GPT-Erhöhungen bei Haloperidoltherapie im Mittel nach 15 Tagen auf, lag die mittlere Latenzzeit bis zur maximalen GPT-Erhöhung mit 18 Tagen nicht weit davon entfernt. In der Clozapingruppe dauerte es im Mittel 31 Tage bis zum maximalen GPT-Anstieg, nachdem nach durchschnittlich 21 Tagen zum ersten Mal erhöhte GPT-Werte gemessen wurden. Hier zeigt sich noch einmal die längere Latenzzeit unter Clozapintherapie im Gegensatz zu der deutlich kürzeren unter Haloperidoltherapie.

Wie oben bereits dargestellt waren bei Clozapintherapie die durchschnittlichen maximalen GPT-Werte höher als bei Haloperidoltherapie (Tabelle 20), wobei sich sowohl bei Clozapin als auch bei Haloperidol im Vergleich von Monotherapie zu Kombinationstherapie kein signifikanter Unterschied in der Verteilung der maximal erhöhten GPT-Werte ergab. Allerdings traten die höchsten GPT-Werte sowohl bei Haloperidol als auch bei Clozapin unter Kombinationstherapie auf (maximale GPT: H.-KT: 384 U/l, Cl.-KT: 487 U/l, Tabelle

20). Ein Unterschied zwischen den Geschlechtern bezüglich der Verteilung der maximalen GPT-Werte konnte in dieser Untersuchung nicht gefunden werden, wobei Frauen in der Literatur eine höhere Anfälligkeit für arzneimittelbedingte Leberreaktionen zugeschrieben wird als Männern (36). Die mittlere Neuroleptikadosis pro Tag war bemerkenswerterweise bei Frauen in beiden Medikamentengruppen signifikant geringer als bei männlichen Patienten, wobei die mittlere Tagesdosis von Haloperidol bei Frauen bei 24,7mg, bei Männern bei 28,3mg lag. Clozapin erhielten Frauen mit einer mittleren Tagesdosis von 222,5mg, Männer 271,5mg pro Tag. Eine Korrelation zwischen mittlerer Tagesdosis und Höhe der GPT-Werte ließ sich für keines der beiden Medikamente finden. Die mittlere Tagesdosis lag im Vergleich zu den Dosisangaben in der Literatur (8) in der Haloperidolgruppe mit 27mg eher im oberen Bereich, wohingegen Clozapin mit 257mg im empfohlenen Dosierungsbereich lag (Benkert: Haloperidol: 5-15mg/d, Maximaldosis 100mg, Clozapin: 100- 400mg/d, Maximaldosis 600mg).

## **6.6 Leberenzym- und Therapieverlauf nach maximaler GPT-Erhöhung**

Beobachtet man das Dosierungsverhalten vor und nach maximaler GPT-Erhöhung zeigt sich hier, ebenso wie zum Zeitpunkt erstmalig erhöht gemessener Leberwerte, dass bei Haloperidol die mittlere Tagesdosis um 7% reduziert (29,5mg/d -> 27,2mg/d) und bei Clozapin um 33% gesteigert (264,4mg/d -> 352,8mg/d) wurde. Der genaue GPT-Verlauf nach maximaler GPT-Erhöhung bis zur Normalisierung des Leberwertes ließ sich aufgrund der Datenerfassung dieser Studie nicht eindeutig nachvollziehen. Es zeichnet sich jedoch die Tendenz ab, dass eine Dosisreduktion bei Haloperidol zu einem schnellen Abfall der GPT-Erhöhung führt. Zu dem gleichen Ergebnis kam Altendorf (2) in ihrer Untersuchung, wobei unter Haloperidoltherapie eine Spontanremissionsrate von 30% beschrieben wurde und sich eine häufige Remission nach Dosisreduktion abzeichnete.

In dieser Studie kam es unter Clozapintherapie trotz Steigerung der mittleren Tagesdosis um durchschnittlich 88mg/d nach circa 25 Tagen zu einem Abfall der GPT-Werte. In der Literatur wurden gleiche Beobachtungen bei Clozapintherapie gemacht (32, 27, 24), wobei allgemein von einer transienten Leberreaktion ausgegangen wird, die auf einer allergischen Reaktion beruht und trotz Fortführung der Therapie ein Rückgang der Leberwerte beobachtet wird.

Der dosisabhängige Effekt bei Haloperidoltherapie, der auf den toxischen Einfluss auf den Leberstoffwechsel hindeutet, spielt bei der Therapie mit Clozapin eine untergeordnete Rolle. Hier steht die idiosynkratische Wirkung unabhängig von der Dosis im Vordergrund.

Nach maximaler GPT-Erhöhung wurde bei 28 Patienten der Haloperidolgruppe (8,3%) und bei 6 Patienten der Clozapingruppe (1,6%) die Medikation abgesetzt. Ob das Absetzverhalten allein aufgrund der GPT-Erhöhung geleitet wurde, lässt sich jedoch nicht sagen. Allgemein werden Leberwerterhöhungen nur selten als Absetzgrund bei Haloperidol- oder Clozapintherapie angegeben (32, 24).

Nachdem bei Haloperidoltherapie bei 91,7% der Patienten nach maximaler GPT-Erhöhung die Haloperidoltherapie fortgeführt wurde, wurde bei 102 Patienten (33%) im weiteren Verlauf noch GPT-Werte größer als 22 U/l gemessen, bei den meisten Patienten (207 Pat. -> 67%) waren keine (erhöhten) GPT-Werte mehr gemessen worden.

Bei Clozapintherapie wurde bei 374 Patienten (98,4%) die Therapie nach der maximalen GPT-Erhöhung fortgesetzt, wobei bei 180 Patienten (48%) im Verlauf GPT-Werte größer als 22 U/l gemessen wurden, bei 194 Patienten (51%) nicht.

Der genaue Anteil der Patienten, bei denen es bei Entlassung noch erhöhte GPT-Werte gab, kann hier leider nicht bestimmt werden, da eine Blutabnahme vor Entlassung nicht einheitlich erfasst wurde.

### **Medikation und Komedikation bei Entlassung**

Bei Entlassung erhielten 50% der Gesamtgruppe Haloperidol oder Clozapin weiterverordnet. Zwischen Haloperidol und Clozapin zeigen sich hierbei jedoch deutliche Unterschiede. So erhielten 23 Patienten (42%) der Haloperidol-Monotherapiegruppe und nur 49 Patienten (17%) der Haloperidol-Kombinationstherapiegruppe Haloperidol über den Entlasstag hinaus empfohlen. Die mittlere Tagesdosis lag bei Haloperidol-Monotherapie bei 15mg, bei Haloperidol-Kombinationstherapie bei 16mg.

Hingegen behielten 190 Patienten (83%) der Clozapin-Monotherapiegruppe und 99 Patienten (66%) der Clozapin-Kombinationstherapiegruppe die ursprüngliche Medikation auch nach Entlassung bei. Die mittlere Tagesdosis betrug hierbei bei Clozapin-Monotherapie 318mg und bei Clozapin-Kombinationstherapie 330mg.

Von welchen Kriterien die weitere Therapieplanung über die Entlassung hinaus geleitet wurden, kann anhand dieser Daten nicht festgemacht werden. Haloperidol scheint vor allem in der stationären Therapie eine wichtige Rolle zu spielen, wohingegen bei der ambulanten Weiterbehandlung die Haloperidoltherapie nach obigem Ergebnis eine weniger bedeutende Rolle zukommt. Ob der Mangel an fehlender Kontrollmöglichkeit oder das Vorhandensein besserer Therapiealternativen zu dem Medikationswechsel beitragen muss hier letztendlich offen bleiben. Clozapin wird dagegen im stationären als auch im ambulanten Bereich häufig eingesetzt, obwohl leberspezifische Nebenwirkungen auch noch nach Monaten auftreten können. Somit sind auch nach Entlassung regelmäßige Blutkontrollen angezeigt.

Erstaunlich häufig wurde die Komedikation im ambulanten Bereich fortgeführt, so wurde in der Haloperidolgruppe bei 89% der Patienten, in der Clozapingruppe bei 94% die Komedikation beibehalten.

## **6.7 Mono- und Kombinationstherapie**

In den einzelnen vorhergehenden Abschnitten wurde auf die Unterschiede zwischen Mono- und Kombinationstherapie der beiden Medikamente Haloperidol und Clozapin eingegangen, diese Ergebnisse sollen hier noch einmal zusammenfassend dargestellt werden. Monotherapie wurde in dieser Untersuchung definiert als alleinige Gabe von Haloperidol oder Clozapin, ohne dass gleichzeitig ein Medikament verabreicht wurde, das nach den UAW-Hinweisen der Roten Liste als potentiell leberschädigend einzustufen ist. Somit sollen die Leberwerterhöhungen auf die alleinige Wirkung des Neuroleptikums zurückzuführen sein. Trotzdem besteht die Möglichkeit, dass Wechselwirkungen mit Medikamenten, die primär als nicht leberschädigend gelten, den Metabolismus der Neuroleptika beeinflussen und indirekt deren leberschädigende Wirkung steigern. In der Gruppe der Kombinationstherapie wurde zeitgleich ein potenziell leberschädigendes Medikament eingenommen, womit eine Einflussnahme auf den Stoffwechselprozess als wahrscheinlich oder möglich anzunehmen ist.

Insgesamt kam es unter Clozapintherapie häufiger zu einer GPT-Erhöhung als bei Haloperidoltherapie. Wobei in der Clozapingruppe häufiger Leberwerterhöhungen unter Monotherapie als unter Kombinationstherapie auftraten. In der Haloperidolgruppe hingegen war die Inzidenz an pathologischen GPT-Werten unter Kombinationstherapie größer als unter Monotherapie. Grohmann et al. (20) berichten über ein gehäuftes Auftreten von Leberwerterhöhungen bei Kombination von Haloperidol mit verschiedenen anderen Psychopharmaka.

---

Pathologische Leberwerte waren bei beiden Medikamenten häufiger bei Männern als bei Frauen gemessen worden. Die Alters- und Geschlechtsverteilung zwischen Mono- und Kombinationstherapie ergab bei beiden Medikamentengruppen jedoch keinen signifikanten Unterschied.

Die Latenzzeit bis zur ersten GPT-Erhöhung war sowohl bei Haloperidol als auch bei Clozapin unter Kombinationstherapie kürzer als unter Monotherapie. Wobei es bei Haloperidol-Kombinationstherapie signifikant schneller zu einer GPT-Erhöhung kam als unter Clozapin-Kombinationstherapie, was die Annahme einer hepatotoxischen Leberschädigung unter Haloperidoltherapie bekräftigt. Ein Vergleich der durchschnittlichen GPT-Werte bei Ersterhöhung ergab keinen Unterschied zwischen Mono- und Kombinationstherapie der jeweiligen Medikamentengruppen.

Deutliche Unterschiede zeichnen sich in bezug auf das Absetzverhalten nach GPT-Ersterhöhung ab. So wurde bei nur 1,8% der Patienten der Haloperidol-Monotherapiegruppe, jedoch bei 8,2% der Haloperidol-Kombinations-therapiegruppe nach erstmalig erhöhten GPT-Werten Haloperidol abgesetzt. In der Clozapin-Monotherapiegruppe hingegen erhielten alle Patienten Clozapin weiter, bei nur 2% der Patienten in der Clozapin-Kombinationstherapiegruppe wurde die Medikation abgesetzt. Die Komedikation wurde in der Haloperidolgruppe bei drei Patienten beendet, in der Clozapin-Gruppe bei allen Patienten beibehalten.

Bei Haloperidol kam es sowohl unter Mono- als auch unter Kombinationstherapie bei ca. 80% der Patienten zu keinem weiteren GPT-Anstieg nach Messung erstmalig erhöhter GPT-Werte. Meist wurde jedoch die Dosis reduziert oder sogar abgesetzt.

Unter Clozapintherapie war bei ca. 60% der Patienten die erste GPT-Erhöhung gleich die maximale GPT-Erhöhung, auch hierbei ergab ein Vergleich zwischen Mono- und Kombinationstherapie keinen Unterschied in der Höhe der GPT-Werte.

Die Latenzzeit bis zur maximalen GPT-Erhöhung war sowohl unter Haloperidol- als auch Clozapin-Kombinationstherapie signifikant kürzer als unter Haloperidol- bzw. Clozapin-Monotherapie. Einen Unterschied in der Verteilung der maximalen GPT-Werte konnte zwischen Mono- und Kombinationstherapie bei beiden Medikamenten nicht festgestellt werden. Unter Kombinationstherapie wurden jedoch sowohl bei Haloperidol (H.-KT: GPT 384 U/l) als auch bei Clozapin (Cl.-KT: GPT 487 U/l) höhere absolute GPT-Werte gemessen als unter Monotherapie (H.-MT: GPT 282 U/l, Cl.-MT: GPT 261 U/l). Trotzdem zeichnete

sich in der Verteilung der maximal erhöhten GPT-Werte zwischen Mono- und Kombinationstherapie in beiden Medikamentengruppen kein Unterschied ab. Die höchsten Leberwerte wurden jedoch unter Kombinationstherapie gemessen, was die Annahme einer Verstärkung der Hepatotoxizität bei Kombination zweier potenziell leberschädigender Medikamente bekräftigt. Hierfür sprechen ebenfalls die kürzeren Latenzzeiten bis zum Auftreten pathologischer GPT-Werte unter Kombinationstherapie.

In der Haloperidol- und Clozapingruppe war bei Monotherapie die kumulative Dosis bis zur maximalen GPT-Erhöhung etwas höher als bei Kombinationstherapie, eine Signifikanz ergab sich daraus nicht. Einen Einfluss der Dosis auf die GPT-Erhöhung konnte auch beim Vergleich der mittleren Tagesdosis zwischen Monotherapie und Kombinationstherapie bei beiden Medikamenten nicht nachgewiesen werden. Für einen dosisabhängigen Effekt der Leberschädigung unter Haloperidol spricht jedoch die rasche Remission der Leberwerterhöhung nach Dosisreduktion oder Absetzen der Haloperidoltherapie. Demgegenüber kam es bei Clozapintherapie trotz Steigerung der Dosis zu einem Rückgang der erhöhten Leberenzyme.

## 6.8 Soziodemographische Daten

Betrachtet man die soziodemographischen Daten (Tab. 31 und 32) wurden insgesamt mehr als doppelt so viele Patienten mit Haloperidol als mit Clozapin behandelt. Wie Hummer et al. (32) in ihrer Studie berichten, kam es auch hier häufiger unter Clozapintherapie zu pathologischen Leberwerterhöhungen als unter Haloperidoltherapie und zu einem signifikanten Überwiegen der Männer mit pathologischen Leberwerten sowohl bei Clozapin als auch bei Haloperidol. Das männliche Geschlecht als Einflussfaktor für Leberwerterhöhungen scheint in der Neuroleptikatherapie eine bedeutende Rolle zu spielen, auch wenn in anderen Untersuchungen häufiger eine Leberschädigung bei Frauen berichtet wird (39). Bei Haloperidoltherapie war der Anteil an dreifach erhöhten GPT-Werten im Vergleich zu ein- und zweifach erhöhten Werten beim weiblichen Geschlecht höher als bei den Männern, eine Signifikanz daraus ergab sich jedoch nicht.

Einen Einfluss der kumulativen Dosis auf die Höhe der GPT-Werte ließ sich in dieser Studie bei beiden Medikamenten nicht festmachen, wobei Frauen in beiden Medikamentengruppen eine signifikant niedrigere mittlere Neuroleptikadosis pro Tag erhielten als Männer. Eine Korrelation zwischen Alter und der Inzidenz der Leberwerterhöhungen konnte nicht nachgewiesen werden.

---

In der Haloperidolgruppe kam es unter Kombinationstherapie häufiger zu einer GPT-Erhöpfung als unter Monotherapie, was die Annahme einer toxischen Leberschädigung oder sogar einer Potenzierung der Toxizität bekräftigt. Sowohl die kürzeren Latenzzeiten bis zur GPT-Erhöpfung als auch deren Rückgang nach Dosisreduktion sprechen für eine toxische Genese der Leberschädigung unter Haloperidoltherapie.

Wie Hoss (30) bereits beobachtete, traten auch in dieser Studie bei Clozapin häufiger GPT-Erhöfungen unter Monotherapie als unter Kombinationstherapie auf, obwohl in anderen Studien Monotherapien mit Clozapin im Vergleich zur Kombinationstherapien insgesamt als nebenwirkungsärmer beschrieben werden (45). Sowohl die deutlich längere Latenzzeit bis zur GPT-Erhöpfung als auch die Normalisierung der Leberwerte trotz Fortführung der Therapie oder sogar Steigerung der Clozapindosis sprechen für die idiosynkratische Wirkung auf den Leberstoffwechsel.

Auffallend ist, dass bei Männern in beiden Medikamentengruppen häufiger Leberwerterhöhung auftreten, wobei diese sowohl auf einer hepatotoxischen Schädigung wie bei Haloperidol als auch auf einer idiosynkratischen Leberschädigung, wie für Clozapin angenommen, basieren. In anderen Untersuchungen hingegen werden bei Frauen häufiger arzneimittelbedingte Leberschädigungen beschrieben und als Ursache einer erhöhten Inzidenz von Leberschädigungen der Einfluss von Sexualhormonen diskutiert (7). In bezug auf die GPT-Erhöpfung bei Haloperidol- und Clozapintherapie kann anhand dieser Studie der erhöhten Vulnerabilität von Frauen nicht zugestimmt werden.

## 7 Zusammenfassung

Unter Neuroleptikatherapie werden gehäuft Leberfunktionsstörungen beschrieben. In dieser Studie wird speziell auf die Auswirkungen einer Therapie mit Haloperidol oder Clozapin in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und Dosierung auf den Leberstoffwechsel (insbesondere der am häufigsten erhöhten GPT) und deren zeitlichen Zusammenhang eingegangen.

Anhand der Datenbank der Psychiatrischen Universitätsklinik Tübingen, in der von 1980 bis 1992 insgesamt 3947 Patienten mit Haloperidol oder Clozapin behandelt wurden, konnten 717 Patienten mit einer unter Therapie aufgefallenen GPT-Erhöhung größer als 22 U/l in die Studie aufgenommen werden. 337 Patienten wurden mit Haloperidol behandelt, davon erhielten 55 Patienten Haloperidol als Monotherapie und 282 Patienten Haloperidol als Kombinationstherapie. Clozapin erhielten 380 Patienten, 230 davon als Monotherapie und 150 Patienten als Kombinationstherapie. Monotherapie bedeutet hier, dass kein weiteres Medikament mit Nebenwirkungsspektrum auf die Leber gleichzeitig eingenommen wurde.

Die Inzidenz einer GPT-Erhöhung war bei Clozapintherapie mit 29,7% signifikant häufiger als bei Haloperidoltherapie (12,6%), wobei sich ein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Medikamenten im Vergleich von Monotherapie- und Kombinationstherapiegruppe herauskristallisierte. So spricht das häufigere Auftreten von GPT-Erhöhungen unter Haloperidol-Kombinationstherapie (17,5%) im Vergleich zu Haloperidol-Monotherapie (5,2%) für ein hepatotoxisches Schädigungsmuster von Haloperidol, das durch gleichzeitige Einnahme potentiell leberschädigender Medikamente verstärkt werden kann. In der Clozapintherapie hingegen wurden bei Monotherapie häufiger GPT-Erhöhungen (37,8%) gemessen als bei Kombinationstherapie (22,3%). Clozapin scheint über eine eher idiosynkratische Leberschädigung zu wirken, deren Pathogenese zum Beispiel durch eine immunologisch allergische Reaktion oder andere bisher nicht bekannte Mechanismen im Rahmen der Adaptation bedingt ist und somit durch die zusätzliche Gabe potentiell leberschädigender Medikamente kaum beeinflusst wird.

Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Alter und GPT-Erhöhung ließ sich nicht darstellen. Auffallend hingegen ist bei beiden Medikamenten ein prozentuales Überwiegen der Männer mit pathologischen GPT-Erhöhungen, so dass das männliche Geschlecht als Einflussfaktor für das Risiko einer Leberschädigung zu werten ist. Ein signifikanter Unterschied in bezug auf die Höhe der Leberwerte zwischen den Geschlechtern fand sich allerdings nicht.

Die Latenzzeit bis zum erstmaligen Auftreten erhöhter GPT-Werte war unter Haloperidoltherapie mit durchschnittlich 15 Tagen signifikant kürzer als unter Clozapintherapie (21 Tage). Die kurze Latenzzeit bei Haloperidol und die unter Haloperidol-Kombinationstherapie im Vergleich mit Haloperidol-Monotherapie signifikant kürzere Latenzzeit bis zum Anstieg der GPT-Werte legen den Schluss einer toxischen Wirkung auf die Leber nahe, die möglicherweise durch die Kombination mit einem potentiell leberschädigenden Medikament beschleunigt oder verstärkt werden kann. Die insgesamt längere Latenzzeit unter Clozapintherapie spricht hingegen für eine idiosynkratische Wirkung auf den Leberstoffwechsel. Ein Vergleich der Latenzzeiten bis zur maximalen GPT-Erhöpfung macht den Unterschied zwischen den beiden Medikamenten nochmals deutlich, so kam es bei Haloperidol im Mittel nach 18 Tagen und bei Clozapin im Mittel nach 31 Tagen zur maximalen GPT-Erhöpfung.

Im Gegensatz zu Clozapin war unter Haloperidoltherapie der GPT-Anstieg bei Ersterhöhung tendenziell umso größer, je früher es zu einer Leberwerterhöhung kam. Bei Clozapin hingegen traten auch nach längerer Therapiedauer ähnlich hohe oder sogar höhere Werte wie zu Beginn der Behandlung auf. Dies scheint ein wesentliches Charakteristikum der nicht typisch „toxischen“ Wirkung zu sein. In bezug auf die Höhe der GPT-Werte bei Ersterhöhung kristallisierte sich sowohl zwischen Haloperidol und Clozapin als auch im Vergleich von Mono- mit Kombinationstherapie kein Unterschied heraus.

Nach Messung erstmalig erhöhter GPT-Werte kam es bei ca. 80% der mit Haloperidol behandelten Patienten zu keinem weiteren GPT-Anstieg, wobei der Rückgang der Leberwerte am ehesten auf die großzügige Dosisreduktion (in 60% der Fälle) zurückzuführen ist. Bei Clozapin kam es in ca. 60% der Fälle unter Fortführung der Medikation, deren tägliche Dosis vielfach gesteigert wurde (im Mittel bei 65% der Patienten), zu keinem weiteren GPT-Anstieg, so dass hier im Gegensatz zu Haloperidol der Rückgang der GPT-Erhöpfung nicht auf einen dosisabhängigen Effekt hindeutet.

Im Durchschnitt waren die maximalen GPT-Werte unter Clozapintherapie höher als unter Haloperidoltherapie, wobei die höchsten GPT-Werte bei beiden Medikamenten unter Kombinationstherapie auftraten.

Frauen erhielten sowohl bei Haloperidol als auch bei Clozapin eine geringere mittlere Tagesdosis des jeweiligen Neuroleptikums. Eine Korrelation zwischen mittlerer Tagesdosis oder kumulativer Dosis und der maximalen GPT-Erhöpfung fand sich bei beiden Medikamenten nicht.

Nach maximaler GPT-Erhöpfung wurde bei 28 Patienten der Haloperidolgruppe (8,3%) und bei 6 Patienten der Clozapingruppe (1,6%) die Medikation abgesetzt. Ein einheitliches Absetzverhalten kristallisierte sich hierbei nicht heraus und war möglicherweise noch von weiteren Kriterien

---

geleitet. Wie bei GPT-Ersterhöhung wurde auch nach maximaler GPT-Erhöhung die mittlere Tagesdosis bei Haloperidol zumeist reduziert und bei Clozapin zumeist gesteigert. Die Komedikation wurde bei beiden Medikamenten trotz erhöhter GPT-Werte nur in Einzelfällen abgesetzt. Im weiteren Verlauf wurden unter Haloperidoltherapie in 67% und unter Clozapintherapie in 51% der Fälle keine erhöhten GPT-Werte mehr gemessen, wobei der genaue Remissionsverlauf aufgrund der Datenerfassung nicht abschließend beurteilt werden kann.

In der Haloperidolgruppe wurden 21 % der Patienten mit Haloperidol entlassen, in der Clozapintherapie war dies mit 76% der Patienten ein deutlich größerer Anteil. In Anbetracht der leberspezifischen Nebenwirkungen einer Clozapintherapie sind somit auch im ambulanten Bereich regelmäßige Leberwertkontrollen zu empfehlen.

Insgesamt wurden mehr als doppelt so viele Patienten mit Haloperidol als mit Clozapin behandelt. Unter Clozapintherapie traten hierbei häufiger GPT-Erhöhungen auf. Bei beiden Medikamenten kam es zu einem signifikanten Überwiegen der Männer mit pathologischen Leberwerten, wobei sich in bezug auf die Höhe der Leberwerte kein Unterschied zwischen den Geschlechtern herauskristallisierte. Ein Einfluss des Alters und der Dosis auf die Inzidenz und Höhe der Leberwerterhöhung konnte nicht nachgewiesen werden.

In der Haloperidolgruppe sprechen sowohl das häufigere und schnellere Auftreten pathologischer GPT-Erhöhungen unter Kombinationstherapie gegenüber Monotherapie als auch die signifikant kürzeren Latenzzeiten der Haloperidolgruppe gegenüber der Clozapintherapie und die rasche Remission der Leberwerte nach Dosisreduktion für eine vorhersehbare Hepatotoxizität.

Betrachtet man dagegen die unter Monotherapie häufiger auftretenden GPT-Erhöhungen, die signifikant längeren Latenzzeiten bis zur GPT-Erhöhung und die Normalisierung der Leberwerte trotz Steigerung der Medikamentendosis unter Clozapintherapie, scheint hier eine überwiegend idiosynkratische Wirkung auf den Leberstoffwechsel vorzuliegen.

## 8 Literaturverzeichnis

- (1) Adler L., Ulrich M., Lehmann K., Nordeck I., Langer C., Thomas R.S., Hajak G., Koller M. (1994)  
Praxis der stationären Akutbehandlung von Manien  
Fortschr. Neurol. Psychiat. 62, 479- 488
  
- (2) Altendorf K.S. (2000)  
Störung der Leberfunktion unter Behandlung mit Neuroleptika  
Inaugural- Dissertation an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-  
Universität Tübingen
  
- (3) Anon. (1972)  
Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie  
Z. klin. Chemie und klin. Biochem. 8, 658- 660
  
- (4) Baldessarini R.J., Frankenburg F.R. (1991)  
Clozapine a novel antipsychotic agent  
N-Engl-J-Med. 14; 324 (11), 746- 754
  
- (5) Bauer D. (1982)  
Nebenwirkungen bei Neuroleptika  
Inaugural- Dissertation an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-  
Universität Tübingen
  
- (6) Beasley C.M., Tollefson G., Tran P., Satterlee W., Sanger T., Hamilton S.,  
Olanzapine HGAP Study Group (1996)  
Olanzapine versus Placebo and Haloperidol  
Neuropsychopharmacology 14 (2), 111- 123

- (7) Begaud B. (1990)  
The liver as the target organ of idiosyncratic reactions  
in: Naranjo C.A., Jones J.K. (Hrsg.), Idiosyncratic drug reactions  
Elsevier Science Pablished B.V., 85- 97
- (8) Benkert O., Hippus H. (1996)  
Neuroleptika in: Benkert O., Hippus H. (Hrsg.), Psychiatrische  
Pharmakotherapie  
Springer-Verlag, 162- 277, 503- 525
- (9) Bhana N., Forster R.H., Olney R., Plosker G.L. (2001)  
Olanzapine: an update review of its use in the management of schizophrenia  
Drugs 61 (1), 111- 161
- (10) Bode J. Ch. (1985)  
Arzneimittelschäden der Leber  
Dtsch. Med. Wschr. 110, 1543- 1548
- (11) Boelsterli U.A., Bouis P., Donatsch P. (1987)  
Relative cytotoxicity of psychotropic drugs in cultured rat hepatocytes  
Cell biology and toxicology 3 (3), 231- 250
- (12) Brunnhuber F., Lieb K. (1996)  
Psychiatrie  
3. Aufl., Mediskript, Bad Wörishofen
- (13) Bürki H.R. (1983)  
Neuroleptika in: Langer G., Heimann H. (Hrsg.), Psychopharmaka,  
Grundlagen und Therapie, Springer- Verlag, 205- 226
- (14) Capella D., Laporte J.R. (1991)  
Clozapine in: Dukes M.N.G. (Hrsg.), Side effects of drugs annual  
Excerpta medica, 50- 53

- (15) Casey D.E. (1997)  
The relationship of pharmacology to side effects  
J Clin Psychiatry 58 (10), 55- 62
- (16) Dincsoy H.P., Saelinger D.A. (1982)  
Haloperidol-induced chronic cholestatic liver disease  
Gastroenterology 83, 694- 700
- (17) Dölle W. (1986)  
Leberschädigung durch Arzneimittel  
in: Hornbostel H., Kaufmann W., Siegenthaler W. (Hrsg.), Innere Medizin  
Band IV., 15.282- 15.290
- (18) Dorta G., Siebenmann R., Fröhli P., Freytag P., Koelz H.R. (1989)  
Clozapin- induzierter cholestatischer Ikterus: ein Fallbericht  
Z. Gastroenterol 27, 388- 390
- (19) Dumortier G., Cabaret W., Stamatiadis L., Saba G., Benadhira R.,  
Rocamora J.F., Aubriot-Delmas B., Glikmann J., Januel D. (2002)  
Hepatic tolerance of atypical antipsychotic drugs  
L'Encephale 28 (6), 542- 551
- (20) Fischer-Cornelissen K., Ferner U., Steiner H. (1974)  
Multifokale Psychopharmakaprüfung  
Arzneim.- Forsch. (Drug Res.) 24; 10, 1706- 1724
- (21) Fischer-Erlewein E. (1994)  
Nebenwirkungen des Neuroleptikums Clozapin  
Inaugural- Dissertation an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-  
Universität Tübingen

- (22) Gaebel W., Klimke A., Klieser E. (1994)  
Kombination von Clozapin mit anderen Psychopharmaka  
in: Naber D., Müller-Spahn F. (Hrsg.), Clozapin, Springer-Verlag, 43- 58
- (23) Gaertner H.J. (1983)  
Klinische Pharmakologie der Neuroleptika  
in: Langer G., Heimann H. (Hrsg.), Psychopharmaka: Grundlagen und  
Therapie, Springer-Verlag, 227- 251
- (24) Gaertner H.J., Fischer E., Hoss J. (1989)  
Side effects of clozapine  
Psychopharmacology 99, 97- 100
- (25) Gaertner I., Altendorf K., Batra A., Gaertner H.J. (2001)  
Relevance of liver enzyme elevations with four different neuroleptics:  
a retrospective review of 7,263 treatment courses.  
J Clin Psychopharmacol 21 (2), 215- 222
- (26) Gerlach J., Koppelhus P., Helweg E., Monrad A. (1974)  
Clozapine and Haloperidol in a single-blind cross-over trial  
Acta psychiat. Scand. 50, 410- 424
- (27) Grimm R. (1987)  
Leponex (Clozapin) Prototyp atypischer Neuroleptika  
Übersicht über den Stand des Wissens, Wander Pharma
- (28) Grohmann R., Rüter E. (1994)  
Neuroleptika in: Schmidt L.G. (Hrsg.), Unerwünschte Wirkungen von  
Psychopharmaka,  
Ergebnisse der AMÜP-Studie, Springer-Verlag, 42- 133

- (29) Hofer A., Hummer M., Kemmler G., Kurz M., Kurzthaler I., Fleischhacker W.W. (2003)  
The safety of clozapine in the treatment of first- and multiple-episode patients with treatment-resistant schizophrenia  
Int. J. Neuropsychopharmacol. 6 (3), 201- 206
- (30) Hoss J. (1992)  
Nebenwirkungen von Clozapin  
Inaugural – Dissertation an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
- (31) Hütteroth, T.H. (1989)  
Medikamenteninduzierte und toxische Leberschäden  
in: Meyer K.H. zum Büschenfelde (Hrsg.), Hepatologie in Klinik und Praxis, Thieme-Verlag, 404- 411
- (32) Hummer M., Kurz M., Kurzthaler L., Oberbauer H., Miller C., Fleischhacker WW. (1997)  
Hepatotoxicity of clozapine  
J Clin Psychopharmacol 17 (4), 314- 317
- (33) Kennedy N.B., Procyshyn R.M. (2000)  
Rational antipsychotic polypharmacy  
Can J Clin Pharmacol 7 (3), 155- 159
- (34) Kirkegaard A., Hammershoj E., Ostergard P. (1982)  
Evaluation of side effects due to Clozapine on long-term treatment of psychosis  
Arzneim.- Forsch. (Drug Res.) 32; 4, 465- 468

- (35) Klimke A., Klieser E. (1995)  
Das atypische Neuroleptikum Clozapin (Leponex) – aktueller Kenntnisstand  
und neuere klinische Aspekte  
Fortschr. Neurol. Psychiat. 63, 173- 193
- (36) Kluge F. (1995)  
Leberschäden durch Fremdstoffe  
in: Gerok W., Blum H.E. (Hrsg.), Hepatologie  
Urban-Schwarzenberg-Verlag, 463- 480
- (37) Köttgen E., Tauber R. (1995)  
Klinisch- chemische Untersuchungen  
in: Gerok W., Blum H.E. (Hrsg.), Hepatologie  
Urban-Schwarzenberg-Verlag, 125- 145
- (38) Koller E.A., Cross J.T., Doraiswamy P.M., Malozowski S.N. (2003)  
Pancreatitis associated with atypical antipsychotics: from the Food and Drug  
Administration's Med Watch surveillance system and published reports  
Pharmacotherapy 23 (9), 1123- 1130
- (39) Maddrey W.C., Boitnott J.K. (1977)  
Drug- induced chronic liver disease  
Gastroenterology 72, 1348- 1353
- (40) Marinkovic D., Timotijevic I., Babinski T., Totic S., Paunovic V.R. (1994)  
The side effects of Clozapine: a four year follow up study  
Prog. Neuro-Psychopharmacol.& Biol. Psychiat. 18, 537- 544
- (41) Markowitz J., Grinberg R., Jackson C. (1997)  
Marked liver enzyme elevations with Clozapine  
J Clin Psychopharmacol 17, 70- 71

- (42) Mindham, R.H.S. (1977)  
The major tranquillizers  
in: Dukes M.N.G. (Hrsg.), Side effects of drugs annual  
Excerpta medica, 43
- (43) Möller H.J. (1992)  
Schizophrene Psychosen  
in: Möller H.J. (Hrsg.), Psychiatrie  
W. Kohlhammer GmbH Stuttgart, 182- 204
- (44) Möller H.J. (1996)  
Therapie mit Neuroleptika  
in: Möller H.J., Schmauß M. (Hrsg.), Arzneimitteltherapie in der Psychiatrie  
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 147- 225
- (45) Müller-Spahn F., Grohmann R., Modell S., Naber D. (1992)  
Kombinationstherapie mit Clozapin (Leponex)-Wirkungen und Risiken  
in: Naber D., Müller-Spahn F. (Hrsg.), Clozapin-Pharmakologie und  
Klinik eines atypischen Neuroleptikums, Schattauer-Verlag, 161- 169
- (46) Müller-Spahn F. (1993)  
Spezielles zu den einzelnen Neuroleptika  
in: Möller H.J. (Hrsg.), Therapie psychiatrischer Erkrankungen  
Enke-Verlag, 140- 155
- (47) Munyon W.H., Salo R., Briones D.F. (1987)  
Cytotoxic effects of neuroleptic drugs  
Psychopharmacology 91, 182- 188
- (48) Naber D., Leppig M., Grohmann R., Hippus H. (1989)  
Efficacy and adverse effects of Clozapine in the treatment of schizophrenia and  
tardive dyskinesia  
Psychopharmacology 9, 73- 76

- 
- (49) Naber D., Hippus H. (1990)  
The european experience with use of Clozapine  
Hospital and Community Psychiatry 41, 886- 890
- (50) Naber D., Holzbach R., Perro C., Hippus H. (1992)  
Clinical management of Clozapine patients in relation to efficacy and side-effects  
British Journal of Psychiatry 160 (suppl 17), 54- 59
- (51) Naber D., Hippus H. (1994)  
Indikation, Wirksamkeit und Verträglichkeit von Clozapin  
in: Naber D., Müller-Spahn F. (Hrsg.), Clozapin- Pharmakologie und Klinik  
eines atypischen Neuroleptikums, Springer-Verlag, 91- 102
- (52) Nitzsche M., Kliewe W. (1986)  
Aussagen zum Nebenwirkungsprofil von Clozapin  
Psychiat. Neurol. med. Psychol. Leipzig 38, 148- 152
- (53) Ohara K., Tanabu S., Yoshida K., Ishibashi K., Ikemoto K., Shibuya H. (2003)  
Effects of smoking and cytochrom P450 2D6\*10 allele on the plasma  
haloperidol concentration/ dose ratio  
Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 27 (6), 945- 949
- (54) Roseneck R., Cramer J., Xu W., Thomas J., Henderson W., Frisman L.,  
Fye C., Charney D. (1997)  
A comparison of clozapine and haloperidol in hospitalized patients with  
refractory schizophrenia. Department of Veterans Affairs Cooperative Study  
Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia.  
N-Engl-J-Med. 337 (12), 809- 815
- (55) Sassim N., Grohmann R. (1988)  
Adverse drug reactions with Clozapine and simultaneous application of  
Benzodiazepines  
Pharmacopsychiat. 21, 306- 307

- (56) Schmidt G., Börsch G., Müller K.M., Ricken D. (1987)  
Clozapin- induzierter cholestatischer Leberschaden  
Dtsch. med. Wschr. 112, 844- 846
- (57) Shin J.G., Soukhova N., Flockhardt D.A. (1999)  
Effect of antipsychotic drugs on human liver cytochrom P-450 (CYP)  
isoforms in vitro: preferential inhibition of CYP2D6.  
Drug Metab Dispos 27 (9), 1078- 1084
- (58) Siegenthaler, W. (1992)  
Lehrbuch der inneren Medizin  
3. Aufl., Thieme-Verlag, Stuttgart
- (59) Simpson G.M., Pi E.H., Sramek J.J. (1981)  
Adverse effects of antipsychotic agents  
Drugs 21, 138- 151
- (60) Yasui- Furukori N., Kondo T., Mihara K., Suzuki A., Inoue Y., Kaneko S. (2003)  
Significant dose effect of carbamazepine on reduction of steady-state plasma  
concentration of haloperidol in schizophrenic patients  
J Clin Psychopharmacol. 23 (5), 435- 440
- (61) Zimmermann H.J., Ishak K.G. (1995)  
General aspects of drug-induced liver disease  
Gastroenterol Clin North- Am. 24, 739- 757

---

### **Danksagung**

Für die freundliche Überlassung des Themas möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. H.J. Gaertner bedanken. Frau Dr. Gaertner danke ich herzlich für die liebevolle und stetige Betreuung bei der Bearbeitung des Themas. Herrn Dr. Batra danke ich für die freundliche Hilfe bei der Erstellung der Patientenkalender. Bei Herrn Blumenstock möchte ich mich für die Betreuung bei der Bearbeitung der statistischen Fragestellungen bedanken.

---

## **Lebenslauf**

### Persönliche Daten

Andrea Gutekunst

geboren am 04.02.1973 in Heilbronn, Deutschland

### Schulausbildung

1979 – 1983      Grundschule Zaberfeld

1983 – 1987      Hauptschule Güglingen

1987 – 1990      staatl. Aufbaugymnasium Adelsheim

1990 – 1993      ev. kirchl. Aufbaugymnasium Michelbach an der Bilz

### Hochschulausbildung

Oktober 1993 – Februar 1999 Studium der Humanmedizin an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

- 30. August 1995      Ärztliche Vorprüfung

- 25. März 1997      Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

- 29. März 1999      Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

April 1999 – März 2000      Praktisches Jahr am Klinikum Heilbronn,  
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Heidelberg

- 03. Mai 2000      Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

### Medizinische Laufbahn

Juni 2000 – November 2001      Ärztin im Praktikum und ab

Dezember 2001      Assistenzärztin in Weiterbildung zum Facharzt  
für Innere Medizin in der Medizinischen Klinik I,  
Klinikum am Gesundbrunnen, Heilbronn