

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
(Prof. Dr. med. J. Wiltfang)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Arzneimittelsicherheit in der
Psychiatrie: Leberwerterhöhungen
unter der Therapie mit
Antipsychotika

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Yannick Jörn Rudolph

aus

Kassel

Göttingen 2017

Dekan:	Prof. Dr. Heyo K. Kroemer
Referent:	Prof. Dr. Detlef Degner
Ko-Referent:	Prof. Dr. Mladen Tzvetkov
Drittreferent:	PD Dr. Ahmad Amanzada
Promotor-Vertretung:	Prof. Dr. Thomas Meyer

Datum der mündlichen Prüfung: 24.01.2019

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie: Leberwerterhöhungen unter der Therapie mit Antipsychotika" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

.....

Yannick Jörn Rudolph

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	V
1 Einleitung	1
1.1 Historische Entwicklung der Antipsychotikatherapie.....	1
1.2 Antipsychotika.....	2
1.2.1 Typische Antipsychotika.....	3
1.2.2 Atypische Antipsychotika	4
1.2.3 Therapeutisches Drug-Monitoring	5
1.2.4 Indikationen und off-Label-Use.....	6
1.3 Die Leber	7
1.3.1 Leberwerte	9
1.3.1.1 Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST).....	10
1.3.1.2 γ -Glutamyl-Transferase	11
1.3.1.3 Alkalische Phosphatase.....	11
1.4 Pharmakokinetik und Pharmakodynamik	12
1.5 Biotransformation von Medikamenten in der Leber	13
1.5.1 Cytochrom P450.....	14
1.5.1.1 Cytochrom P450: Molekularer Mechanismus	15
1.5.2 Mechanismen hepatischer Toxizität	15
1.5.3 Lysosomotropie.....	18
1.6 Schizophrenie: Pathophysiologie und Wirkungsmechanismus der Antipsychotika .	20
1.7 Klassifikation der unerwünschten Arzneimittelwirkungen	22
1.8 Bisherige Erkenntnisse zu Leberwerterhöhung unter Antipsychotikatherapie	23
1.9 Zielsetzung der Untersuchung.....	24
2 Material und Methoden.....	26
2.1 Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie.....	26
2.1.1 Projektbeschreibung	26
2.1.2 Erfassung der UAWs.....	27
2.1.3 Drug-Monitore	27
2.1.4 Alleinanschuldigung vs. Kombinationsanschuldigung.....	28
2.1.5 Definition von UAWs nach AMSP	31
2.1.6 Kriterien für die Leberwerterhöhung als „schwere“ UAW.....	31
2.1.7 Erfassungsbogen für schwere UAWs nach AMSP	31
2.1.8 Erfassung der Gesamtpopulation anhand von Stichtagserhebungen	32
2.1.9 Rechtliche Grundlagen	33
2.2 Erfassung des Patientenkollektivs	34
2.3 Berücksichtigte Medikamente	34
2.4 Statistische Auswertung	35
2.5 Grafiken.....	36
3 Ergebnisse	37
3.1 Analyse.....	37
3.1.1 Beschreibung des Patientenkollektivs.....	37
3.1.2 Psychiatrische Diagnosen.....	38
3.1.3 Somatische Diagnosen und Risikofaktoren bezüglich des Auftretens einer UAW	40

3.1.4	Verlauf.....	40
3.1.5	Antipsychotika.....	41
3.1.6	Präexposition und Reexposition	50
3.1.7	Laborparameter	51
3.1.8	Geschätzte Inzidenzen der Leberwerterhöhung in drei Altersgruppen	52
3.1.9	Entwicklung in der Antipsychotikatherapie von 1994 bis 2012	53
3.1.10	Dauer der Therapie bis zum Auftreten der UAW	55
3.2	Signifikanztests / Unterschiede.....	57
3.2.1	Geschlechtsunterschiede	57
3.2.2	Dosis im Zusammenhang mit weiterer UAW	62
3.3	Kasuistik: Leberversagen.....	62
3.3.1	Fall 1: Leberversagen mit anschließender Lebertransplantation.....	62
3.3.2	Fall 2: Leberversagen mit Spontanremission	63
4	Diskussion.....	66
4.1	Allgemeine Ergebnisse	66
4.2	Der Einfluss von Risikofaktoren auf die Leberwerterhöhung	68
4.3	Antipsychotika.....	69
4.3.1	Häufigkeit der Leberwerterhöhung.....	69
4.3.2	Zusammenhang von Dosis und Leberwerterhöhung	70
4.3.3	Dauer der Therapie bis zum Auftreten der UAW	71
4.4	Polypharmazie	71
4.5	Geschlechtsunterschiede	73
4.6	Kasuistiken	74
4.7	Limitierungen der Studie.....	76
4.8	Ausblick.....	77
5	Zusammenfassung	78
6	Anhang	80
7	Literaturverzeichnis	87

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

ABBILDUNG 1: STRUKTURFORMELN VON PHENOTHIAZINEN UND THIOXANTHENEN	4
ABBILDUNG 2: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER LEBERHISTOLOGIE	9
ABBILDUNG 3: MECHANISMEN HEPATISCHER TOXIZITÄT	16
ABBILDUNG 4: HÄUFIGKEITEN DER DIAGNOSEN BEI MÄNNERN UND FRAUEN UNTER DEN FÄLLEN MIT LEBERWERTERHÖHUNGEN	39
ABBILDUNG 5: ANZAHL DER KOMBINATIONSANSCHULDIGUNGEN: ANTIPSYCHOTIKA, ANTIDEPRESSIVA, MOOD STABILIZER UNTER DEN FÄLLEN MIT LEBERWERTERHÖHUNGEN	45
ABBILDUNG 6: LEBERWERTERHÖHUNGEN IN % DER ÜBERWACHTEN PATIENTEN DES JEWEILIGEN ANTIPSYCHOTIKUMS	49
ABBILDUNG 7: PROZENTUALER ANTEIL DER VERSCHIEDENEN LEBERWERTERHÖHUNGEN (AST, ALT, γ GT) AN DEN FÄLLEN MIT LEBERWERTERHÖHUNGEN BEI DEN JEWEILIGEN ANTIPSYCHOTIKA	50
ABBILDUNG 8: ERMITTELTE INZIDENZ DER LEBERWERTERHÖHUNG UNTER DEN ALTERSGRUPPEN (IN JAHREN).....	53
ABBILDUNG 9: ENTWICKLUNGEN IN DER ANTIPSYCHOTIKATHERAPIE VON 1994 BIS 2012	54
ABBILDUNG 10: ERMITTELTE INZIDENZ DER SCHWEREN LEBERWERTERHÖHUNG ÜBER DIE GESCHLECHTER UND ALTERSGRUPPEN (IN JAHREN) VERTEILT.....	58
ABBILDUNG 11: ANTEIL DER LEBERWERTERHÖHUNGEN OBERHALB DES FÜNFfachen REFERENZwertES AN ALLEN GEMESSENEN WERTEN	61

TABELLENVERZEICHNIS

TABELLE 1: ANTIPSYCHOTIKA DARGESTELLT NACH IHRER NEUROLEPTISCHEN POTENZ	3
TABELLE 2: ZUGELASSENE INDIKATIONEN DER ANTIPSYCHOTIKA	7
TABELLE 3: CYTOCHROM P450-SUBTYPEN: SUBSTRATE, INDUKTOREN UND INHIBITOREN	15
TABELLE 4: WAHRSCHEINLICHSCHWIERIGKEITEN	30
TABELLE 5: ALLGEMEINE PARAMETER DES PATIENTENKOLLEKTIVS.....	37
TABELLE 6: PSYCHIATRISCHE DIAGNOSEN	38
TABELLE 7: RISIKOFAKTOREN BEZÜGLICH DES AUFTRETENS DER UAW	40
TABELLE 8: GEGENMAßNAHMEN UND VERLAUF DER UAW	41
TABELLE 9: ANTIPSYCHOTIKA (ALLEIN- UND KOMBINATIONSANSCHULDIGUNGEN)	42
TABELLE 10: ANTIPSYCHOTIKA (KOMBINATIONSANSCHULDIGUNGEN BEZÜGLICH DES AUFTRETENS DER LEBERWERTERHÖHUNG)	43
TABELLE 11: HÄUFIGKEITEN DER KOMBINATIONSANSCHULDIGUNGEN BEZÜGLICH DES AUFTRETENS EINER SCHWEREN LEBERWERTERHÖHUNG.....	44
TABELLE 12: DOSIS DER ANTIPSYCHOTIKA BEI DEN FÄLLEN MIT LEBERWERTERHÖHUNGEN.....	46
TABELLE 13: UNTERSCHIEDE IN DER DOSIS DER ANTIPSYCHOTIKA ZWISCHEN DEN FÄLLEN MIT LEBERWERTERHÖHUNG UND DER REFERENZGRUPPE AUS DEN STICHTAGSERHEBUNGEN	47
TABELLE 14: INZIDENZ DER LEBERWERTERHÖHUNG UNTER DEN ANTIPSYCHOTIKA.....	48
TABELLE 15: PRÄEXPOSITION UND REEXPOSITION MIT DEM JEWEILIGEN ANTIPSYCHOTIKUM	51
TABELLE 16: HÄUFIGKEITEN DER LABORWERTE OBERHALB DES FÜNFfachen REFERENZwertES UNTER DEN FÄLLEN MIT LEBERWERTERHÖHUNGEN	52
TABELLE 17: DIE HÄUFIGSTEN VERSCHRIEBENEN ANTIPSYCHOTIKA VON 1994 BIS 2012	55
TABELLE 18: DAUER DER THERAPIE BIS ZUM AUFTRETEN DER UAW	56
TABELLE 19: GESCHLECHTSUNTERSCHIEDE: RISIKOFAKTOREN UND SOMATISCHE DIAGNOSEN.....	59
TABELLE 20: GESCHLECHTSUNTERSCHIEDE: ANTIPSYCHOTIKA	59
TABELLE 21: GESCHLECHTSUNTERSCHIEDE: DOSIERUNG	60
TABELLE 22: GESCHLECHTSUNTERSCHIEDE HINSICHTLICH DER LABORWERTE OBERHALB DES FÜNFfachen REFERENZwertES	61
TABELLE 23: KASUISTIK 1: LEBERVERSAGEN	62
TABELLE 24: KASUISTIK 2: LEBERVERSAGEN	64

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

5HT-Rezeptor	5-Hydroxytryptamin-Rezeptor (Serotonin-Rezeptor)
A.	Arteria
ALT	Alanin-Aminotransferase
ALT>5x	laborchemisch um mehr als das Fünffache des oberen Referenzwertes erhöhte Alanin-Aminotransferase
AMSP	Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartat-Aminotransferase
AST>5x	laborchemisch um mehr als das Fünffache des oberen Referenzwertes erhöhte Aspartat-Aminotransferase
ATP	Adenosintriphosphat
ATY-AP	Atypisches Antipsychotikum
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body-Mass-Index
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CHE	Cholinesterase
CPZ	Chlorpromazin
CYP	Cytochrom P450
D-Rezeptor	Dopamin-Rezeptor (1 bis 5)
EPMS	extrapyramidalmotorische Störungen
GLDH	Glutamatdehydrogenase
H1-Rezeptor	Histamin-1-Rezeptor
LDH	Laktatdehydrogenase
LWE	Leberwerterhöhung
NADP	Nicotinamidadenindinukleotidphosphat
Ref-Gruppe	Referenzgruppe
TDM	Therapeutisches Drug-Monitoring
TYP-AP	Typisches Antipsychotikum mit antipsychotischer Wirkung
TYP-HS	Typisches Antipsychotikum mit hypnotisch-sedierender Wirkung
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung

UV	Ultraviolett
V.	Vena
VS	Versus
W-Grad	Wahrscheinlichkeitsgrad
γ GT	γ -Glutamyltransferase
γ GT>5x	laborchemisch um mehr als das Fünffache des oberen Referenzwertes erhöhte γ -Glutamyltransferase

1 EINLEITUNG

1.1 Historische Entwicklung der Antipsychotikatherapie

Nachdem in den 20er Jahren des letzten Jahrhunderts die Schizophrenie erstmals mit einer durch Insulin und im weiteren Verlauf elektrisch getriggerten Krampftherapie behandelt wurde, kam 1952 mit Chlorpromazin das erste Antipsychotikum auf den Markt, welches gezielt die psychotische Symptomatik medikamentös behandeln konnte. Nur wenige Jahre später (1958) folgte die Markteinführung von Haloperidol (Schott und Tölle 2006).

Das Therapiespektrum wurde im Verlauf um weitere, sogenannte „typische“ Antipsychotika ergänzt, die allesamt das Risiko bargen, extrapyramidal-motorische Störungen als unerwünschte Arzneimittelwirkung (= UAW) hervorzurufen (Hollister 1968). 1972 kam Clozapin als erstes atypisches Antipsychotikum auf dem Markt, wies jedoch eine fatale UAW auf. Bei einigen Patienten in Finnland kam es im Rahmen der Therapie zu einer lebensbedrohlichen Agranulozytose mit zum Teil letalen Verläufen (Idänpään-Heikkilä et al. 1977).

In den folgenden Jahren erhielten beispielsweise Olanzapin, Quetiapin und Risperidon als weitere atypische Antipsychotika ihre Zulassung. Von der Therapie mit typischen Präparaten wurde zunehmend auf den Einsatz von atypischen Antipsychotika übergegangen (Grohmann et al. 2004a). Jedoch stellte sich heraus, dass die atypischen Antipsychotika unter anderem zahlreiche metabolische UAWs verursachten, wie beispielsweise Diabetes mellitus und Gewichtszunahme (Melkersson und Dahl 2012). Als neue Substanz der atypischen Antipsychotika ist Aripiprazol der erste Partialagonist am D2- und 5HT1A-Rezeptor mit gleichzeitig antagonistischer Wirkung am 5HT2A-Rezeptor (Burris et al. 2002), der auf dem Markt erschien und darüber hinaus auch im Vergleich zu Olanzapin deutlich seltener zu Gewichtszunahmen als unerwünschte Arzneimittelwirkung führte (McQuade et al. 2004).

1.2 Antipsychotika

Antipsychotika lassen sich in typische (oder auch Antipsychotika der ersten Generation) und atypische Antipsychotika (Antipsychotika der zweiten Generation) unterteilen. Atypische Antipsychotika wirken sowohl gegen die positive als auch die negative Symptomatik bei Schizophrenien. Wobei Clozapin als Prototyp des atypisches Antipsychotikum im ursprünglichen Sinne bezeichnet werden kann, da es praktisch keine extrapyramidal-motorischen Störungen verursacht. Andere Antipsychotika, die ebenfalls den Atypika zugerechnet werden, sind sehr wohl bei höherer Dosierung in der Lage, extrapyramidal-motorische Störungen zu verursachen (Knable et al. 1997). Die atypische Wirkung lässt sich anhand des schnellen Abdissoziierens von den D2-Rezeptoren erklären. Eine lang andauernde und feste Bindung zu den D2-Rezeptoren verursacht in der Regel die extrapyramidal-motorischen Störungen (Kapur und Seeman 2001).

Weiterhin lassen sich die Antipsychotika in hoch-, mittel- und niedripotent anhand ihrer neuroleptischen Potenz untergliedern. Die neuroleptische Potenz lässt sich in Chlorpromazin (CPZ) -Äquivalent angeben. Chlorpromazin kam als erstes Antipsychotikum zur Anwendung und erhält ein CPZ-Äquivalent von 1. Weitere Antipsychotika werden anhand ihrer neuroleptischen Potenz in Relation betrachtet. Ein Antipsychotikum mit einem CPZ-Äquivalent von 2 ist entsprechend doppelt so potent wie Chlorpromazin. Antipsychotika mit einem CPZ-Äquivalent kleiner als 1 werden als niedripotent beschrieben, solche mit einem Wert zwischen 1 und 10 als mittelpotent und jene mit einem CPZ-Äquivalent über 10 als hochpotent. Eine hohe neuroleptische Potenz steht in direktem Zusammenhang mit einer hohen Affinität des Neuroleptikums zu dem D2-Rezeptor und der damit verbundenen antipsychotischen Wirkung. Niedripotente Antipsychotika wirken hingegen eher sedierend, aber kaum antipsychotisch, da sie affiner an Histamin- oder Serotonin-Rezeptoren binden (Benkert et al. 2010).

Tabelle 1: Antipsychotika dargestellt nach ihrer neuroleptischen Potenz

Hochpotent	CPZ-Ä	Mittelpotent	CPZ-Ä	Niederpotent	CPZ-Ä
Benperidol	75	Clozapin	1	Amisulprid	0,2
Bromperidol	50	Melperon	1	Chlorprothixen	0,8
Flupentixol	50	Perazin	1	Levomepromazin	0,5
Haloperidol	50	Quetiapin	1	Pipamperon	0,8
Olanzapin	50	Zuclopenthixol	5	Promethazin	0,5
Risperidon	50			Prothipendyl	0,7
Aripiprazol	15				

Modifiziert nach Bandelow et al. (2011, S. 95 - 96), ergänzt auf Grundlage der Aufführungen aus Riederer und Laux (2010), CPZ-Ä = Chlorpromazin-Äquivalent

1.2.1 Typische Antipsychotika

Phenothiazine:

Die Phenothiazine bestehen aus einem Kohlenstoff-Trizyklus mit zwei Substituenten, die je nach Medikament variieren. Der zentrale Zyklus des Phenothiazins besteht aus sechs Atomen mit einem Schwefelatom an Position 5 und einem Stickstoffatom an Position 10 (siehe Abbildung 1). Anhand der Substituenten lassen sich die Phenothiazine in drei Unterklassen unterteilen.

a) Aliphatische Seitenkette:

Die Eigenschaft dieser Substanzgruppe ist die hohe antagonistische Potenz gegen muskarinerge, H1- und α 1-Rezeptoren mit stark sedierender Wirkung. Ein Wirkstoff dieser Substanzklasse ist Chlorpromazin.

b) Piperidin-Seitenkette:

Die Phenothiazine mit einer Piperidin-Seitenkette als Substituent wirken stark antimuskarinerg und gering antidopaminderg, wodurch sich die verminderte Entstehung von extrapyramidalmotorischen Störungen erklären lässt. Ein Präparat dieser Klasse ist das Thioridazin.

c) Piparazin-Seitenkette:

Diese Substanzklasse bindet stärker an D2-Rezeptoren, jedoch geringer an α 1-, Muskarin- und H1-Rezeptoren. Hierzu zählen Fluphenazin und Perphenazin (Schatzberg und Nemeroff 2009).

Thioxanthene:

Die Thioxanthene sind von der Grundstruktur sehr ähnlich wie die Phenothiazine aufgebaut, haben jedoch an Position 10 im Trizyklus ein Kohlenstoffatom anstatt des Stickstoffatoms (siehe Abbildung 1). Anhand ihrer Substrate, die denen der Phenothiazine gleichen, lassen sich ihre Wirkweisen analog ableiten.

a) Aliphatische Seitenkette:

Präparat: Chlorprothixen

b) Piperazin-Seitenkette:

Präparate: Flupentixol, Zuclopentixol (Gründer 2011)

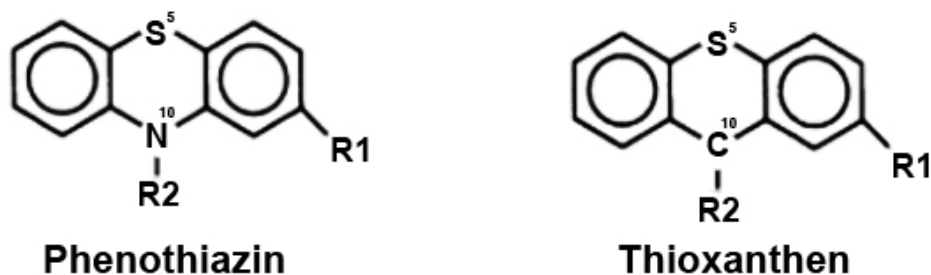


Abbildung 1: Strukturformeln von Phenothiazinen und Thioxanthenen

Modifiziert nach Minchin und Csernansky (1996, S. 7), R1 und R2 markieren die Bereiche, an denen die Substituenten binden, anhand derer sich die Antipsychotikagruppen und deren jeweilige Antipsychotika unterscheiden.

Butyrophenone:

Vertreter dieser Substanzklasse wirken vor allem an D2-Rezeptoren und sind damit stark antipsychotisch und wirken nur sehr gering an anderen Rezeptoren. Hierzu zählen Haloperidol und Droperidol (Schatzberg und Nemeroff 2009).

1.2.2 Atypische Antipsychotika

Die atypischen Antipsychotika lassen sich unter anderem unterteilen in Dibenzepine und substituierte Benzamide.

Die Dibenzepine sind gering bis mittelgradig affin zu D2-Rezeptoren, wirken jedoch stark vegetativ über ihre Antagonisierung an H1-, Muskarin- und

α 1-Rezeptoren. Beispiele dieser Substanzklasse sind Clozapin, Olanzapin, Quetiapin und Zotepin.

Substituierte Benzamide weisen eine hohe antagonistische Wirkung an D2- und D3-Rezeptoren auf und können wegen ihrer hydrophilen Eigenschaften nur schwer die Blut-Hirn-Schranke passieren. Sie können somit zu einem großen Teil unverändert renal eliminiert werden und haben somit eine geringe Bioverfügbarkeit. Ein Antipsychotikum dieser Substanzklasse ist Amisulprid (Gründer 2011).

1.2.3 Therapeutisches Drug-Monitoring

Das therapeutische Drug-Monitoring (TDM) dient der Ermittlung der Plasmakonzentration des zu untersuchenden Medikaments. So kann anhand von definierten Referenzwerten überprüft werden, ob der Plasmaspiegel hoch genug ist, um im therapeutischen Rahmen wirksam zu sein. Allen voran kommt das therapeutische Drug-Monitoring im Falle schlechter Compliance, bei älteren Patienten, bei *Ultra-Rapid-Metabolizers* oder *Poor-Metabolizers* und bei Leberschäden zum Einsatz, um unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu vermeiden, den therapeutischen Effekt zu erzielen und die Lebensqualität zu bewahren (Balant-Gorgia und Balant 1995). Der Plasmaspiegel ist ein Anhaltspunkt dafür, wie stark das Medikament seine therapeutische Wirkung entfalten kann (Eilers 1995). Darüber hinaus bietet das TDM auch die Möglichkeit anhand der Plasmakonzentration zu prüfen, ob die Gabe einer Komedikation die Metabolisierung des Medikamentes beeinflusst (Balant-Gorgia und Balant 1995). Beispielsweise konnte in einer Studie für Olanzapin nachgewiesen werden, dass ab einem Blutplasmaspiegel von mehr als 9,2 ng/ml eine Reduktion der schizophrenen Symptomatik signifikant häufiger als bei geringerer Konzentration festzustellen war (Perry et al. 1997). Für die Psychiatrie hat die Arbeitsgemeinschaft für Neuro-psychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) für zahlreiche in der Klinik angewandte Substanzen Richtwerte und Empfehlungen zum optimalen Drug-Monitoring veröffentlicht. Anhand derer soll in der Klinik die Entscheidung leichter fallen, wie und in welchem Rahmen therapeutisches Drug-Monitoring durchgeführt werden sollte (Hiemke 2016).

1.2.4 Indikationen und off-Label-Use

Antipsychotika sind klinisch indiziert bei Schizophrenien, schizoaffektiven, bipolaren, psychotisch affektiven (in Kombination mit Antidepressiva) und neurologischen Störungen, wie beispielsweise medikamenteninduzierten psychotischen Symptomen in der Parkinsontherapie. Als möglicherweise wirksam gilt der Einsatz bei Persönlichkeits-, Zwangs- oder Angststörungen, organischen Psychosen, Schmerzsyndromen und der nicht-psychotischen Depression (Benkert et al. 2012). Die typischen Antipsychotika sind bei der Schizophrenie vor allem gegen die Positivsymptomatik wirksam. Eine zusätzliche partielle Wirksamkeit gegen eine „Negativsymptomatik“ zeigen stärker die atypischen Antipsychotika. Unwirksam sind diese Substanzen jedoch gegen die mit einer Schizophrenie meist einhergehenden kognitiven Störungen (Gründer 2011). Clozapin war in Studien im Rahmen der Negativsymptomatik einer Schizophrenie oder der schizoaffektiven Störung auch suizidpräventiv wirksam (Meltzer HY et al. 2003). Die Indikationen der für diese wissenschaftliche Arbeit relevanten Antipsychotika sind in Tabelle 2 aufgeführt. Allerdings werden Antipsychotika auch häufig über die von dem zuständigen Institut BfArM zugelassenen Indikationen hinaus off-Label eingesetzt (Alexander et al. 2011). Nach einem Urteil des Bundessozialgerichtes vom 19.03.2003 sind off-Label-Behandlungen über die gesetzliche Krankenversicherung abrechenbar, wenn es keine Behandlungsalternative gibt, die zu behandelnde Erkrankung schwer ist und die aktuelle Studienlage einen Therapieerfolg in Aussicht stellt (Schimmelpfeng-Schütte 2004).

Tabelle 2: Zugelassene Indikationen der Antipsychotika

Antipsychotikum	Indikation
Amisulprid	Akute und chronisch schizophrene Störungen, primäre Negativsymptomatik
Aripiprazol	Schizophrenie, manische Episoden
Benperidol	Akute psychotische Syndrome, Delir, exogene Psychosen, Katatonie, psychomotorische Erregungszustände, Manie, Rezidivprophylaxe bei chronischen Psychosen
Bromperidol	Kein Vorteil im Vergleich zu Haloperidol, daher verzichtbar
Chlorprothixen	Psychomotorische Unruhe bei psychotischen Syndromen, maniforme Syndrome
Clozapin	Akute und chronische Schizophrenie, Psychosen bei M. Parkinson und Lewy-Body-Demenz
Flupentixol	Schizophrenie
Haloperidol	Akute psychotische Syndrome, katatone Syndrome, Delir, exogene Psychosen, chronische Psychosen, Manie, psychomotorische Erregungszustände, Dyskinesien und Tic-Störungen (niedrige Dosierung), Kombinationstherapie bei Schmerzen, Erbrechen, Stottern, Angstsyndrome, autistische Störungen
Levomepromazin	Erregungszustände bei psychotischen und maniformen Störungen, Kombinationstherapie bei Schmerzen
Melperon	Schlafstörungen, Verwirrheitszustände, Psychoneurosen, Erregungszustände, Oligophrenie, organische Demenz, alkoholinduzierte Störungen
Olanzapin	Schizophrenie, Manie, Phasenprophylaxe bei bipolaren Störungen (sofern Ansprechen bei manischer Phase)
Perazin	Akute psychotische Syndrome, maniforme Syndrome, Erregungszustände, katatone Syndrome, chronische Psychosen
Pipamperon	Psychomotorische Erregung, Aggressivität, Schlafstörungen, Verwirrheitszustände, Affektverarmung, Affektlabilität
Promethazin*	Schlafstörungen, Unruhe und Erregungszustände bei psychiatrischen Erkrankungen
Prothipendyl	Komedikation bei schweren Einschlafstörungen
Quetiapin	Schizophrenie, manische Episoden bei bipolaren Störungen, schwere Depression bei bipolarer Störung, Prävention bei bipolaren Störungen, Komedikation bei Depression
Risperidon	Chronisch schizophrene Psychosen, manische Episoden bei bipolaren Störungen, Aggression bei M. Alzheimer bei Risiko der Eigen- oder Fremdgefährdung, Aggression und Verhaltensstörung bei Kindern ab 5 Jahren mit mentaler Retardierung
Zuclopenthixol	Schizophrenie, Manie, Erregungszustände bei geistiger Behinderung, Verwirrheitszustände bei Demenz

Erstellt auf der Grundlage der Ausführungen von Benkert et al. (2010), *wird nach Benkert et al. als Hypnotikum klassifiziert

1.3 Die Leber

Bei der Leber handelt es sich um ein intraperitoneal gelegenes Organ. Sie ist von der Glisson-Kapsel umgeben und lässt sich in vier makroskopisch sichtbare Lappen untergliedern. Diese Lappen werden weiterhin in acht Lebersegmente unterteilt, die anhand des Verlaufs der portalen Trias voneinander unterschieden werden.

Die Leber nimmt hinsichtlich ihrer Blutversorgung eine besondere Stellung im Organsystem des Körpers ein. So drainiert sie über die Vena portae hepatis das Blut aus dem portalen Kreislauf und hat so eine entgiftende Funktion. Arteriell wird sie über die Arteria hepatica propria aus dem Truncus coeliacus versorgt. Das Blut fließt letztlich über drei Lebervenen ab in die Vena cava inferior (Tillmann 2010).

Histologisch und physiologisch lässt sich die Leber in anatomische und funktionelle Untereinheiten gliedern. So stellt das Leberläppchen eine sechseckige Baueinheit dar, die die Hepatozyten, Sinusoide und eine Zentralvene enthält. In den Ecken des Sechsecks verläuft im bindegewebigen Raum die so genannte „Glisson-Trias“, bestehend aus einem Ast der A. hepatica propria, einem Ast der V. portae und einem interlobulären Gallengang. Aus der Arterie und der Vene verläuft in den Sinusoiden Mischblut von peripher nach zentral in die entsprechende Zentralvene. Parallel zu den Sinusoiden verlaufen die Hepatozyten, die wiederum mit dem Bereich, wo Hepatozyt an Hepatozyt grenzt die Gallenkanälchen bilden, die antiparallel zu den Sinusoiden verlaufend die von den Hepatozyten produzierte Galle abtransportieren (Wachtler 2005). Die Wand der Sinusoide wird durch Endothelzellen, Kupffer-Zellen und Ito-Zellen begrenzt (Widmann et al. 1972). Die Endothelzellen bilden mit einem diskontinuierlichen, nicht durch ein Diaphragma verschlossenes, Endothel ein sehr durchlässiges Netz ohne zugehörige Basallamina (Ogawa et al. 1973).

Die funktionelle Untereinheit der Leber ist der Leberazinus, der mikroskopisch durch zwei periportal gelegene Glisson-Trias und eine Zentralvene dreieckig begrenzt wird. Anhand des Azinus lässt sich die Sauerstoffversorgung des Leberläppchens besser erklären. Von der Zentralvene aus gesehen am periphersten liegt die Zone 1, die am besten oxygeniert wird. Zone 3, die der Zentralvene anliegt, wird entsprechend am schlechtesten mit Sauerstoff versorgt (Welsch und Sobotta 2006; Sherlock und Dooley 2008) (siehe Abbildung 2).

Die Hepatozyten nehmen als funktionelle Zellen der Leber wichtige Rollen in endokrinen Vorgängen, Gallenproduktion, Säure-Base-Regulation, Biotransformation und vielen weiteren für den Körper wichtigen Vorgängen ein

(Beckh 2010). Eine besondere Relevanz kommt hinsichtlich dieser Arbeit der Biotransformation von Medikamenten über unterschiedliche Cytochrom P450-Subtypen zu (siehe 1.5.1).

Weiterhin gibt es in der Leber die sogenannten Kupffer-Zellen, die als Makrophagen immunologische Funktionen der Leber übernehmen (Widmann et al. 1972; Bilzer et al. 2006)

Im Disse-Raum liegen die Ito-Zellen (oder auch Stern-Zellen), die mittels ihrer kontraktilen Ausläufer den Blutfluss in den Sinusoiden regulieren können. Darüber hinaus können sie Vitamin A speichern, sind zusätzlich auch verantwortlich für die vermehrte Bildung von extrazellulärer Matrix im Rahmen der Leberzirrhose (Hautekeete und Geerts 1997).

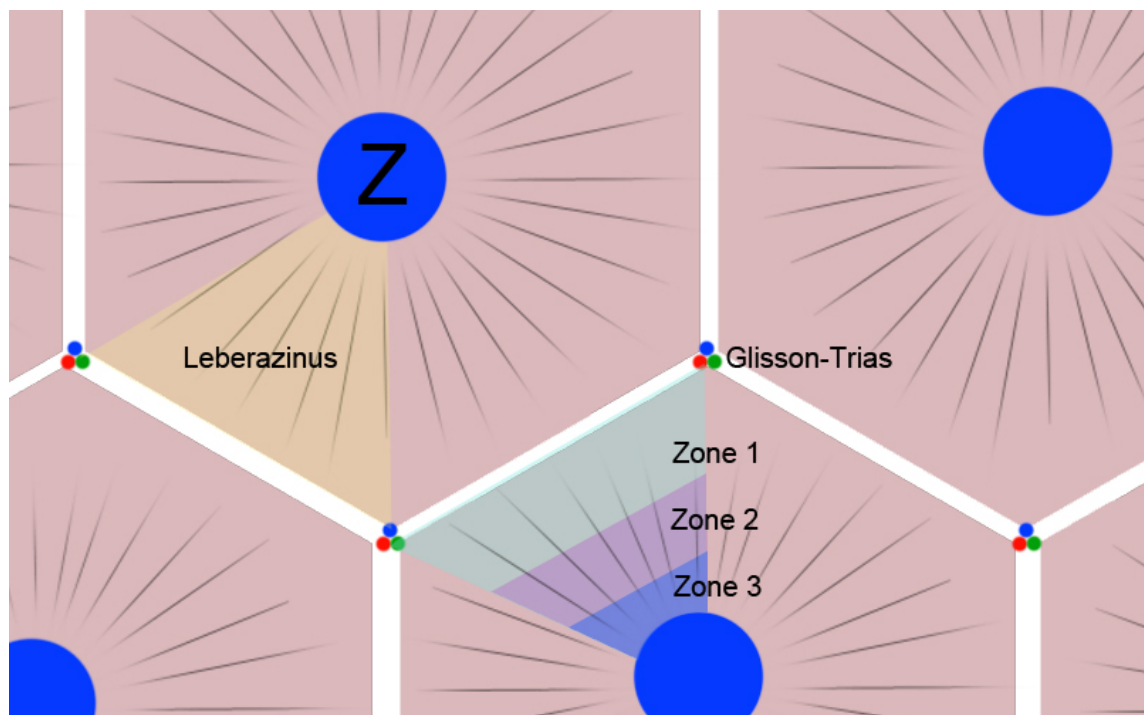


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Leberhistologie

Z = Zentralvene; Glisson-Trias: Rot = Ast der A. hepatica, Blau = Ast der V. portae, Grün = interlobulärer Gallengang

1.3.1 Leberwerte

Bei den im Blut gemessenen Leberwerten handelt es sich überwiegend um Enzyme, die aufgrund von Zelluntergang oder vermehrter Sekretion bei exogener Stimulation ins Blut übergehen. Zu den Werten, die laborchemisch häufig bestimmt werden, um die Leber auf ihre Funktionalität zu überprüfen,

zählen Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST), Alkalische Phosphatase (AP), γ -Glutamyltransferase (γ GT) und Bilirubin. Dabei dienen ALT und AST vor allem dem Nachweis eines hepatozellulären Schadens, wohingegen AP und γ GT bei einer Cholestase ansteigen. Bei Bilirubin handelt es sich um ein Abbauprodukt des Hämoglobins. Bevor Bilirubin in der Leber konjugiert wird, bezeichnet man es als indirektes oder unkonjugiertes Bilirubin, welches unter anderem bei Hämolyse ansteigt, aber auch bei Einstellung der Leberfunktion und folglich verringerter Aufnahme des unkonjugierten Bilirubins ansteigen kann. Direktes oder auch konjugiertes Bilirubin ist im Blut vermehrt zu finden, wenn der Gallenabfluss gestört oder die hepatozelluläre Gallenexkretion verringert ist (Gressner und Arndt 2013). Im Folgenden werden die vier Leberwerte, die nach den Kriterien der „Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie“ (siehe 2.1.6) relevant sind, noch einmal genauer erläutert.

1.3.1.1 Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST)

ALT und AST zählen zu der Gruppe der Aminotransferasen, die dafür sorgen, dass der Malat-Aspartat-Shuttle der Mitochondrienmembran aufrechterhalten werden kann und so das aus der Glykolyse, die im Zytosol stattfindet, gewonnene $\text{NADPH} + \text{H}^+$ den Mitochondrien zur ATP-Synthese zuzuführen (Heinrich et al. 2012). Die beiden Enzyme katalysieren die folgenden Reaktionen:

- ALT: L-Alanin + α -Ketoglutarat \rightleftharpoons Pyruvat + L-Glutamat
- AST: L-Aspartat + α -Ketoglutarat \rightleftharpoons Oxalacetat + L-Glutamat
(Han et al. 2011)

Die ALT liegt zu 80 % im Zytosol der Hepatozyten vor, zu 20 % in den Mitochondrien. Bei der AST ist das Verhältnis genau andersherum (80 % im Mitochondrium, 20 % im Zytosol) (Bruhn 2008) und sie ist weitaus weniger leberspezifisch, da sie ebenfalls in hoher Aktivität in den Herz- und Skelettmuskelzellen vorkommt (Kuntz und Kuntz 2009). Anhand der Verteilung in der Leber lässt sich der de Ritis-Quotient erklären. Der de Ritis-Quotient gibt das Verhältnis von AST zu ALT gemessen im Blut an. Ein de Ritis-Quotient < 1 spricht eher für einen geringen Leberschaden, da die AST aus den Mitochondrien noch in nicht so starkem Maße freigesetzt

wurde. Dieses Bild findet sich bei einer Virushepatitis (De Ritis et al. 1957; De Ritis et al. 1965). Ein Wert > 1 spricht für einen sehr hohen Blutplasma-spiegel der AST, was für einen starken hepatozellulären Schaden, eine Nekrose, spricht (Lauer 2009). Die Halbwertszeit der AST im Blut liegt bei 12 bis 14 Stunden und die der ALT bei 50 Stunden (Thomas 1998).

1.3.1.2 γ -Glutamyl-Transferase

Die γ -Glutamyl-Transferase (γ GT) ist in der Membran zahlreicher Zellen des Organismus lokalisiert und hat ein nach extrazellulär gerichtetes katalytisches Zentrum, ihre Halbwertszeit im Blut liegt laborchemisch bei drei bis vier Tagen (Thomas 1998). Sie befindet sich außerhalb der Leber und den Gallenkanälen noch in der Niere, dem Pankreas, dem Thymus, den Nebenhoden und im Gehirn. Sie transferiert dem Namen nach Glutamyl-Reste auf verschiedene Proteine und sorgt für den Abbau von Glutathion (Kuntz und Kuntz 2009). Die γ GT ist in der Kombination mit der alkalischen Phosphatase ein sehr gut geeigneter laborchemischer Marker für chronischen Leberschaden. Ihr reaktiver Anstieg im Blut korreliert mit dem Anstieg der alkalischen Phosphatase und spricht vor allem für eine Cholestase (Whitfield et al. 1972). Abgesehen davon, dass die γ GT für einen hepatobiliären Schaden ein sehr sensibler Marker ist, findet sich die Erhöhung der γ GT physiologisch in der frühen Kindheit oder bei pathologischen Prozessen wie Diabetes mellitus, chronischem Alkoholkonsum, der Leberzirrhose, Herz- und Pankreaserkrankungen (Penn und Worthington 1983). Darüber hinaus wurde auch ein signifikanter Zusammenhang zwischen γ GT und dem metabolischen Syndrom festgestellt, der vermuten lässt, dass eine Erhöhung der γ GT auch durch das metabolische Syndrom bedingt sein kann (Rantala et al. 2000). Es zeigte sich, dass die γ GT ein sehr sensibler Marker zur Unterscheidung zwischen Knochen- und Lebererkrankungen ist, da hier bei erhöhter AP die γ GT bei Lebererkrankungen häufiger ebenfalls erhöht ist (Lum und Gambino 1972).

1.3.1.3 Alkalische Phosphatase

Es werden mehrere Isoenzyme der alkalischen Phosphatase beschrieben, weshalb auch ein Rückschluss auf ein einziges Organ bei der Bestimmung der alkalischen Phosphatase nicht möglich ist. So wird die alkalische

Phosphatase im Knochen, in der Leber, in der Niere und in der Plazenta synthetisiert (Moss 1982; Van Hoof und De Broe 1994). Ein erhöhter Wert kann so in der Wachstumsphase bei erhöhter Osteoblastenaktivität oder bei verschiedenen Knochenerkrankungen, wie beispielweise dem Morbus Paget, messbar sein (Warnes 1972).

In Studien stieg die alkalische Phosphatase vor allem bei Verschluss des Gallenganges im Rahmen einer daraus folgenden Cholestase reaktiv an (Kaplan und Righetti 1970). Eine erhöhte AP findet sich auch häufig bei Patienten mit Leberzirrhose (Warnes et al. 1977). Ihre Halbwertszeit im Blut ist mit drei bis sieben Tagen im Vergleich zu den vorher beschriebenen Parametern relativ lang (Thomas 1998).

1.4 Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Pharmakokinetik beschreibt die Schritte, die ein Medikament von der Aufnahme bis zur Ausscheidung durchläuft. Die Pharmakodynamik bezieht sich auf die Effekte des Medikamentes auf den Körper, wodurch sich die gewünschten und unerwünschten Arzneimittelwirkungen beschreiben lassen. Wie ein Medikament im Körper aufgenommen und verarbeitet wird, ist von seiner Fähigkeit, Membranen zu durchdringen, der Blutflussrate in verschiedenen Geweben und dem Transport im Plasma und der Aufnahme in das Gewebe abhängig (Daniel 2003).

Die Pharmakokinetik wird in verschiedene Schritte unterteilt. Die Freisetzung (engl.: Liberation) steht an erster Stelle, gefolgt von der Absorption, der Verteilung (engl.: Distribution), dem Metabolismus und letztlich der Ausscheidung (engl.: Excretion). Die molekularen Eigenschaften des Medikamentes sind dabei entscheidend, wie gut oder schlecht es absorbiert, wie stark verteilt, wie schnell metabolisiert und ausgeschieden wird. Die einzelnen Schritte werden in dem sogenannten LADME-Schema (L = Liberation, A = Absorption, D = Distribution, M = Metabolism, E = Excretion) zusammengefasst (Schmidt 2007).

Ein Maß für die Fähigkeit des Gewebes, Medikamente aufzunehmen, ist das Verteilungsvolumen V_D , welches den proportionalen Anteil der applizierten Menge des Medikamentes zur Blutplasmakonzentration des Medikamentes angibt (Mörike und Eichelbaum 2000). Direkt verbunden damit ist die

Halbwertszeit eines Medikamentes, die angibt, nach welcher Zeit die Hälfte der maximalen Konzentration des Medikamentes noch im Plasma vorzufinden ist (Meier et al. 1974). Entscheidend für die Wirksamkeit eines Medikamentes ist der so genannte *first-pass* Effekt, der den Anteil des applizierten Medikamentes beschreibt, der durch fehlende Resorption oder durch Inaktivierung in der Leber und im Darm seine Wirkung nicht entfalten kann und ausgeschieden wird (Thummel et al. 1997). Ein Maß für die Elimination des Medikamentes aus dem Körper ist die Clearance, die angibt, wie schnell das Plasma von einem bestimmten Stoff renal befreit wird (Dost 1949). Darüber hinaus wird auch eine Clearance für den gesamten Körper beschrieben, die als Maß für die hepatische Eliminierung herangezogen werden kann (Perrier und Gibaldi 1974).

1.5 Biotransformation von Medikamenten in der Leber

Als Biotransformation wird der Vorgang bezeichnet, der die Umwandlung von endogenen und auch von exogenen Stoffen wie Medikamenten in wasserlösliche Abbauprodukte katalysiert. Dieser Prozess findet zum großen Teil in der Leber statt, kann aber auch in der Lunge oder den Nieren ablaufen (De Kanter et al. 2002). Aufgrund der fachlichen Spezifizierung dieser Arbeit auf die Leberschädigung, wird im Folgenden nur die Biotransformation in der Leber dargestellt.

Aufgenommene Medikamente werden in der Leber entweder in Phase 1- oder Phase 2-Reaktionen in ein hydrophiles Abbauprodukt metabolisiert, um anschließend mit der Galle oder über die Niere ausgeschieden zu werden. Dabei werden in der Phase 1-Reaktion lipophile Substanzen reduziert, oxidiert oder hydrolysiert. Die Oxidierung erfolgt überwiegend mittels des Enzyms Cytochrom P450 (siehe 1.5.1), welches in der Membran des glatten Endoplasmatischen Retikulums gelegen ist (Iyanagi 2007). In der Phase 2-Reaktion wird das Medikament mittels Konjugation hydrophiler, bis es renal oder über die Galle eliminiert werden kann. Hierbei wird der Stoff mit einer körpereigenen Substanz verbunden. Beispiele für diese körpereigenen Substanzen sind Glucuronsäure, Glycin, Glutathion und Methyl- oder Acetatgruppen (Prior und Baker 2003).

Ein Vertreter der Enzyme der Phase 2- Reaktion ist die UDP-Glucuronosyltransferase, welche ebenfalls in der Membran des glatten endoplasmatischen Retikulums gelegen ist. Sie konjugiert das Substrat mittels Anlagerung von Glucuronsäure (Iyanagi 2007).

1.5.1 Cytochrom P450

Cytochrom P450 ist ein in der Lipiddoppelschicht der Membran des glatten endoplasmatischen Retikulums und in geringerer Anzahl in der Membran der Mitochondrien gelegenes Enzym der Klasse der Monooxygenasen, welches aus etwa 500 Aminosäuren besteht und mindestens 40 unterschiedliche Reaktionen katalysieren kann (Michalets 1998). Mehr als ein Viertel der über die Leber metabolisierten Medikamente wird über Cytochrom P450 abgebaut (Zanger et al. 2008). Der Mensch weist 57 Gene zur Kodierung der Cytochrom P450 – Subtypen auf (Guengerich 2013). Jedoch sind Studien zufolge nur 27 davon in der Lage funktionsfähige Cytochrome zu kodieren (Nelson et al. 2004). Die Zahl 450 im Namen bezieht sich auf das Absorptionsmaximum des Häms im Cytochrom unter UV-Licht bei 450 nm, wenn es Kohlenmonoxid gebunden hat (Klingenberg 1958; Omura und Sato 1962). Es wurden zahlreiche Polymorphismen von Cytochrom P450 Enzymen beschrieben, die individuell bei jedem Menschen anders ausfallen können (Pollock 1994). Dies führt dazu, dass einige Patienten als *Poor Metabolizers* oder *Extensive Metabolizers* bezüglich eines Medikamentes bezeichnet werden, was bedeutet, dass *Poor Metabolizers* bestimmte Pharmaka deutlich langsamer abbauen als *Extensive Metabolizers* (Kagimoto et al. 1990). Die unterschiedlichen Cytochrom P450-Subtypen wie beispielsweise CYP2D6, CYP3A4 oder CYP2C19 können anhand ihrer Substrate, Induktoren und Inhibitoren klassifiziert werden. CYP3A4/5/7 sind mit etwa 30 % die häufigsten Cytochromsubtypen in der Leber (Pelkonen et al. 1998). Zu den Hauptvertretern der Cytochrome, welche für die Metabolisierung von Medikamenten verantwortlich sind, zählen die CYP3A-, CYP2D6-, CYP1A2- und CYP2C-Untergruppen (Michalets 1998).

1.5.1.1 Cytochrom P450: Molekularer Mechanismus

Die katalytische Reaktion unter Cytochrom P450 durchläuft einen Zyklus, an dessen Ende das wieder voll funktionsfähige Cytochrom verbleibt und das Substrat in einen hydrophileren Stoff metabolisiert wurde. Initial bildet das oxygenierte dreiwertige Eisen im Häm einen Komplex mit dem Substrat. Durch ein Elektron von NADPH wird dieser Komplex anschließend reduziert. Dabei wird aus dem im Häm gebundenen dreiwertigen ein zweiwertiges Eisenatom. Durch die Anlagerung von molekularem Sauerstoff und der Übertragung eines weiteren Elektrons von NADPH resultiert am Ende ein konjugiertes Substrat, welches von dem oxygenierten Häm des Cytochroms abdissoziieren kann. Als Nebenprodukt entsteht Wasser (Hasler et al. 1999). In Tabelle 3 sind die verschiedenen Cytochrom-Subtypen sowie die Antipsychotika, durch die sie metabolisiert werden, und ergänzend dazu die für diese Arbeit relevanten Induktoren und Inhibitoren aufgeführt.

Basierend auf diesen Kenntnissen lassen sich mögliche Interaktionen und das Auftreten von UAWs herleiten.

Tabelle 3: Cytochrom P450-Subtypen: Substrate, Induktoren und Inhibitoren

Cytochrom	Substrat	Induktor	Inhibitor
CYP1A2	Clozapin, Olanzapin	<i>Carbamazepin</i>	Perazin
CYP2C9	Perazin	<i>Carbamazepin</i>	<i>Valproat</i>
CYP2C19	Clozapin		<i>Omeprazol</i>
CYP2D6	Aripiprazol, Haloperidol, Levomepromazin, Risperidon, Zuclopentixol, Flupentixol		Chlorprothixen, Melperon
CYP3A4/5/7	Aripiprazol, Bromperidol, Clozapin, Haloperidol, Perazin, Quetiapin, Risperidon,	<i>Carbamazepin</i>	

Modifiziert nach Benkert et al. (2010, S 687 - 689): Aufgeführt sind die für diese Arbeit relevanten Antipsychotika sowie Induktoren und Inhibitoren (kursiv einige relevante Nicht-Antipsychotika).

1.5.2 Mechanismen hepatischer Toxizität

Bei der Leberschädigung ist zwischen hepatozellulärer, cholestatischer und immunologischer Toxizität zu differenzieren. Dabei werden entweder über reaktive Metabolite des Medikaments oder eben jenem selbst die Leberzelle

direkt geschädigt oder eine Immunreaktion hervorgerufen. Der daraus resultierende Leberschaden imponiert als Hepatitis (Kaplowitz 2004). In Abbildung 3 sind die verschiedenen Mechanismen medikamentöser Leberschädigung dargestellt.

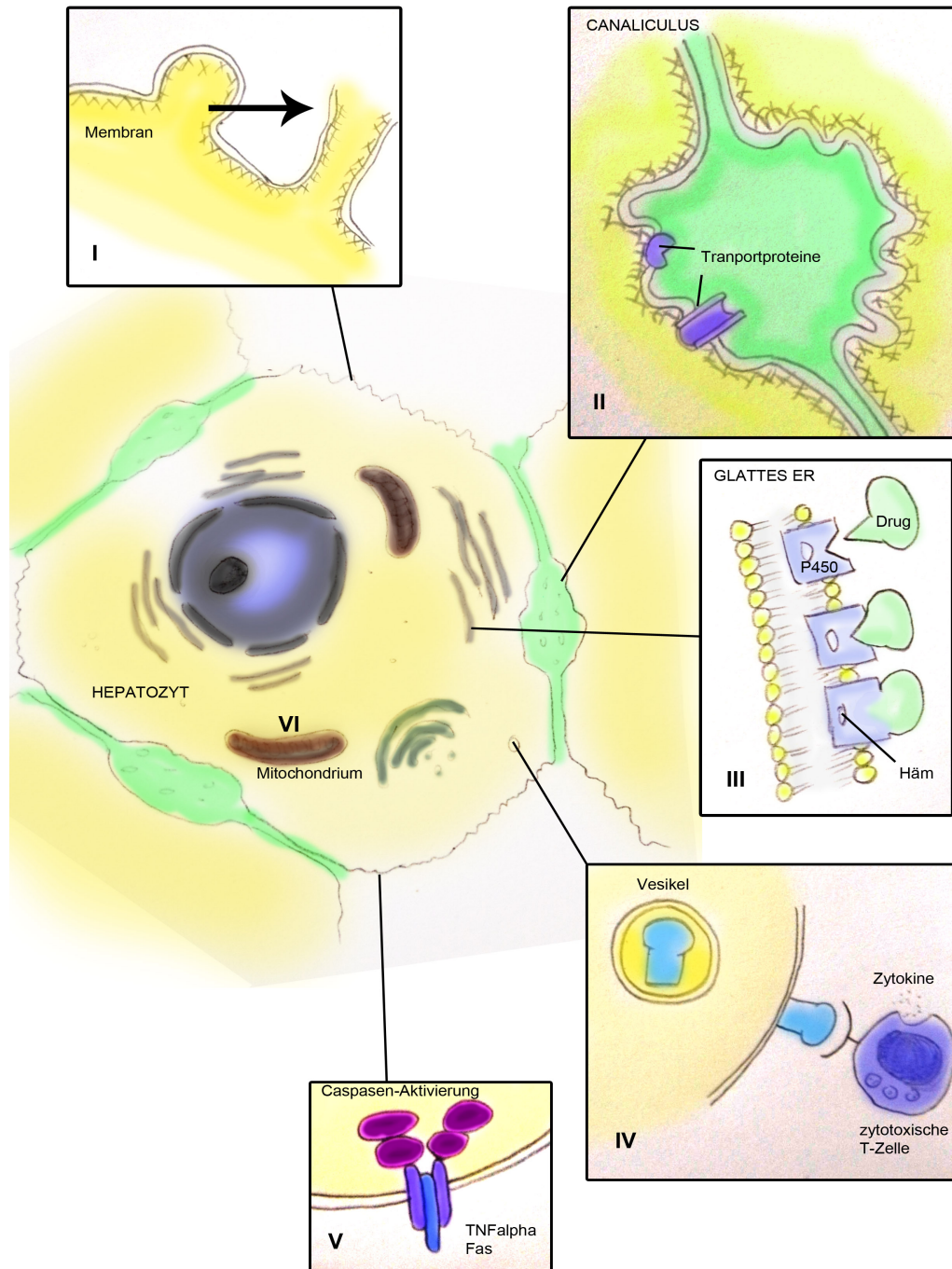


Abbildung 3: Mechanismen hepatischer Toxizität
 modifiziert nach Lee (2003, S 477)

Bei Reaktionen aktiver Metabolite eines Medikamentes mit Cytochrom P450 kann es zu kovalenten Bindungen zwischen Medikament und intrazellulären Proteinen kommen, die eine Zerstörung des intrazellulären Ionen-gleichgewichts, der ATP-Funktion und von zellstabilisierenden Aktin-filamenten zur Folge hat (I). Es kommt zur Zellschwellung, Aufreißen der Membran und letztlich einem Zelluntergang (Lee 2003). Darüber hinaus kann es auch zur kovalenten Bindung zwischen dem Medikament und den Cytochrom P450-Enzymen kommen, was zur Folge hat, dass die kovalente Verbindung als Hapten in einem Vesikel zur Zelloberfläche transportiert und dort zytotoxischen T-Zellen präsentiert wird. Diese können mit anderen Zytokinen daraufhin die Zytolyse induzieren (III+IV) (Robin et al. 1997). Medikamente können über TNF α -Rezeptoren und Fas-Liganden die Apoptose durch Aktivierung intrazellulärer Caspasen induzieren (V) (Reed 2001). Manche Medikamente verfügen über die Fähigkeit, mitochondriale Funktionen wie die β -Oxidation und Enzyme der Atmungskette zu hemmen. Durch den gehemmten Abbau akkumulieren freie Fettsäuren und es kann zum Ausfall der Atmungskette kommen. Daraufhin steigt der Laktatgehalt und es entstehen reaktive Sauerstoffmetabolite, die die mitochondriale DNA zerstören können (Pessayre et al. 1999). Über die Zerstörung der mitochondrialen Membran kann Cytochrom C freigesetzt werden, welches direkt Caspasen, die die Apoptose einleiten, aktivieren kann (VI) (Gu und Manautou 2012).

Über die Zerstörung von Aktinfilamenten – wie in Reaktion (I) – und durch die Blockade von in der Zellmembran der Hepatozyten gelegenen Transportern und Kanälen können Medikamente die Gallenexkretion verhindern (II). Die toxischen Gallensäuren können so sekundär einen hepatotoxischen Schaden anrichten, wenn sie in den Hepatozyten akkumulieren (Pauli-Magnus und Meier 2006).

Zur Quantifizierung des Leberschadens eignet sich sehr gut die laborchemische Untersuchung des Blutes. Die Transaminasen AST und ALT sind gute Marker für einen Leberschaden, geben jedoch keinen genauen Hinweis auf die Funktionalität der Leber. Dafür sind die Bestimmung von Albumin und der Prothrombinzeit, beziehungsweise dem INR, besser geeignet, da Albumin und Gerinnungsfaktoren von den Hepatozyten

synthetisiert werden. Ebenso sind direktes und indirektes Bilirubin geeignete Marker für die exkretorische Leberfunktion, da hier erkennbar ist, wie gut die Leber in der Lage ist, Bilirubin zu konjugieren und in die Galle zu überführen (Navarro und Senior 2006).

Zur Klassifizierung eines erhöhten Risikos zur Entwicklung eines akuten Leberversagens bei medikamentös induziertem Leberschaden hat sich der sogenannte „Hy’s Law“ als ein diagnostischer Leitfaden in der Praxis bewährt, wonach die ALT mindestens das Dreifache des oberen Referenzwertes überschreiten muss, mit einem Bilirubinanstieg (über das Zweifache des oberen Referenzwertes) ohne gleichzeitigen Anstieg der alkalischen Phosphatase. Jederzeit muss darüber hinaus aber auch eine andere Ursache wie Hepatitis oder ein alkoholinduzierter Leberschaden ausgeschlossen werden (Temple 2006).

Eine aktuelle Studie zeigte, dass die Inzidenz von erhöhten Leberwerten unter unbestimmter medikamentöser Therapie weitaus größer zu sein scheint, als in der Literatur angegeben. So wurden in einer Apotheke bei randomisierten Probanden AST und ALT bestimmt und es fanden sich erhöhte Werte bei 16,4 % der weiblichen und 13,3 % der männlichen Probanden. Desweiteren wurden potentielle Risikofaktoren untersucht, wobei sich unter den Fällen mit Leberwerterhöhung deutlich mehr Patienten mit chronischer Lebererkrankung, potentiell lebertoxischer Medikamenteneinnahme, chronischer Niereninsuffizienz und Diabetes mellitus befanden als in der Kohorte ohne erhöhte Leberwerte (Jüngst et al. 2016).

Weiterhin wurde festgestellt, dass hepatotoxische Leberschäden mit klinischem Ikterus ein höheres Mortalitätsrisiko aufweisen als cholestatische Leberschäden (Andrade et al. 2005).

1.5.3 Lysosomotropie

Neben den Interaktionen auf der Ebene der Cytochrome der Leber wurde auch der Mechanismus des Lysosomotropie beschrieben.

Basische lipophile Medikamente werden aufgrund ihrer fettlöslichen Eigenschaften sehr leicht in die Zelle aufgenommen. Sie können an Plasmaproteine wie Albumin gebunden im Blut transportiert und in die entsprechenden Organe aufgenommen werden. Dieser Vorgang erfolgt

überwiegend mittels Diffusion durch die Plasmamembran der Zellen. Innerhalb der Zelle diffundieren basische lipophile Substanzen aufgrund ihrer Azidophilie häufig in Lysosomen. Diese befinden sich in großer Anzahl in der Lunge, der Leber, den Nieren, der Milz, den Leukozyten und den Makrophagen. Die lipophilen Substanzen können in den Lysosomen protoniert werden, was die Rückdiffusion ins Zytosol verhindert (Macintyre und Cutler 1988).

Studien am Mausmodell zeigten, dass bei Akkumulation von Basen in den Lysosomen der pH in diesen ansteigt und die weitere Aufnahme von basischen Substanzen verringert wird. Weitere basisch lipophile Substanzen oder ein nicht weiter aufzunehmender Überschuss desselben Medikaments sammeln sich nun in Zellmembranen, an Phospholipiden und im Zytosol an (Ohkuma und Poole 1978; Vestal et al. 1980). Wenn die Kapazität der Lysosomen der Leber überlastet ist, dringen die lipophilen basischen Substanzen vermehrt in Gewebe ein, die mit einer geringeren Anzahl an Lysosomen ausgestattet sind. Wenn diese gut durchblutet sind, wie beispielsweise das Herz oder das Gehirn, werden dort die Medikamente in stärkerem Maße angeschwemmt (Fayek et al. 2001; Mackin 2008). Daraus lässt sich schlussfolgern, dass bei vermehrter Akkumulation von basischen, lipophilen Pharmaka in Lysosomen, die Konzentration im Zytosol, den Membranen und letztlich im Blut steigt und zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen führen kann. Ein Beispiel ist das Auftreten von extrapyramidal-motorischen Störungen als unerwünschte Arzneimittelwirkung von vor allem typischen Antipsychotika: So zeigte eine Studie, dass bei einer Blockade von über 60 % der zerebralen D2-Rezeptoren extrapyramidal-motorische Störungen auftreten können (Knable et al. 1997; Miller et al. 2008), möglicherweise auch als Folge zu hoher Plasmaspiegel im Rahmen der Überladung von Lysosomen. Interaktionen von Perazin mit verschiedenen Antidepressiva wurden bereits am Tiermodell untersucht und zeigten einen Medikamentenkonzentrationsanstieg in lysosomärmeren Organen wie dem Gehirn und dem Herzen als Folge der Kombinationstherapie (Daniel und Wójcikowski 1999).

1.6 Schizophrenie: Pathophysiologie und Wirkungsmechanismus der Antipsychotika

Um zu verstehen, wie Antipsychotika wirken und etwaige unerwünschte Arzneimittelwirkungen entstehen, ist es wichtig, die Schizophrenie in ihrer Pathophysiologie und die involvierten Rezeptoren genauer darzustellen.

Die Beschreibungen der schizophrenen Symptomatiken lassen sich in der Literatur weit in die Vergangenheit zurückverfolgen und es befassten sich unterschiedliche Wissenschaftler mit der Klassifizierung und Diagnose jener Krankheit. Emil Kraepelin prägte dabei 1893 den Begriff der dementia praecox als Abgrenzung zum manisch-depressiven Irresein. Der eigentliche Begriff der Schizophrenie geht auf die Beschreibungen Eugen Bleulers im Jahre 1908 zurück (Adityanjee et al. 1999).

Kurt Schneider schaffte 1938 mit der Definition von Symptomen ersten und zweiten Ranges einen Leitfaden zur Diagnosestellung einer Schizophrenie, sofern eine organische Ursache ausgeschlossen werden kann. Zu den Symptomen ersten Ranges zählen Ich-Störungen, akustische Halluzinationen in Form von Stimmen, das Gefühl des Gemachten und Wahnwahrnehmungen. Den Symptomen zweiten Ranges werden Akaosmen, Zönästhesien, jegliche Halluzinationen der anderen Sinnesmodalitäten und Veränderungen des Affektes zugerechnet, wobei sie zur eigentlichen Diagnosestellung eine untergeordnetere Rolle spielen (Schneider 2007).

Auftretende Halluzinationen bei der Gabe von Amphetaminen und die Wirkungsweise der Antipsychotika an dopaminergen Rezeptoren sorgten dafür, dass eine erhöhte oder inadäquate Aktivität dopaminergener Neurone als pathophysiologischer Mechanismus der Schizophrenie in Betracht gezogen wurde (Crow et al. 1977). Tatsächlich konnte auch nachgewiesen werden, dass schizophrene Patienten im Vergleich zu Gesunden eine erhöhte Konzentration von Dopamin im synaptischen Spalt striärer Neurone aufweisen (Heinz 2000). Neueren Erkenntnissen zufolge scheinen allerdings auch Abweichungen in physiologischen Prozessen der Neurotransmitter Glutamat, GABA, Acetylcholin und Serotonin eine Rolle in der Entstehung einer Schizophrenie zu spielen (Brisch et al. 2014). Bei der Schizophrenie lässt sich weiterhin die Positiv- von der Negativsymptomatik unterscheiden. Unter der Positivsymptomatik werden unter anderem Halluzinationen, formale

Denkstörungen und bizarres Verhalten verstanden, während der Negativsymptomatik Antriebsminderung, Sprachverarmung und Anhedonie zugerechnet werden. Es können Symptome nur des positiven, nur des negativen Symptomenkomplexes oder auch parallel vorliegen (Andreasen und Olsen 1982).

Studien zufolge wird die Positivsymptomatik der Schizophrenie in Verbindung mit einer erhöhten Aktivität dopaminerger Neurone im limbischen System gebracht. Die Negativsymptomatik (Affektverflachung, Denkverlangsamung, etc.) lässt sich anhand einer verminderten Aktivität des dopaminergen Systems im präfrontalen Kortex erklären (Lynch 1992).

Es wurden vier Systeme beschrieben, in denen Antipsychotika auf der dopaminergen Ebene wirken (Stahl 2003):

1. Nigrostriatales System
2. Tuberoinfundibuläres System
3. Mesokortikales System
4. Mesolimbisches System

Zu den dopaminergen Rezeptoren zählen die D1- bis D5-Rezeptoren, wobei D1- und D5-Rezeptoren intrazellulär cAMP erhöhen und D2-, D3- und D4-Rezeptoren die Konzentration von intrazellulärem cAMP erniedrigen (Horacek et al. 2006). Die schizophrene Symptomatik wird vor allem durch die erhöhte Aktivität von D2- und D4-Rezeptoren hervorgerufen (Janković et al. 1996). D1- und D5- Rezeptoren findet man in hoher Dichte im präfrontalen Kortex, D2-, D3- und D4-Rezeptoren hingegen im Striatum (Lidow et al. 1991).

Atypische Antipsychotika wirken zusätzlich noch auf der Ebene der Serotonin-Rezeptoren (5-HT = 5-Hydroxytryptamin). Serotonin hemmt im nigrostriatalen System die Freisetzung von Dopamin. Wird dieser Mechanismus nun über an Serotoninrezeptoren wirksamen Antipsychotika gehemmt, wird vermehrt Dopamin in den synaptischen Spalt im nigrostriatalen System freigesetzt. Da die atypischen Antipsychotika aber gleichzeitig auch an den D2-Rezeptoren antagonistisch wirken, wird über das vermehrte Dopamin das Abdissoziieren des Antipsychotikum vom D2-Rezeptor ermöglicht, was vermutlich das verringerte Auftreten von EPMS erklären könnte (Stahl 2003).

Über den Antagonismus an zerebralen Histamin-Rezeptoren (H1) kann eine sedative Wirkung erzielt werden. Die Blockade dieser Rezeptoren korreliert aber auch mit einer Gewichtszunahme als unerwünschte Arzneimittelwirkung (Kroeze et al. 2003; Matsui-Sakata et al. 2005). In Experimentem mit 5-HT_{2C}-Rezeptor defizienten Mäusen konnte ein Übergewicht durch vermehrte Nahrungsaufnahme aufgrund abnormalem Fressverhaltens beobachtet werden (Tecott et al. 1995).

Als weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurde das vermehrte Auftreten von Diabetes mellitus bei der Blockade von Histamin- (H1) und Serotoninrezeptoren (5-HT_{2C}) beschrieben (Matsui-Sakata et al. 2005).

Antipsychotika können auch über ihre anticholinerge Wirkung an cholinergen Rezeptoren sowohl zentrale als auch periphere unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie beispielweise Hypersalivation und Obstipation verursachen (Lieberman 2004).

1.7 Klassifikation der unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Bezüglich der unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden sechs verschiedene Klassen der UAWs definiert (Edwards und Aronson 2000), wobei für diese Arbeit vor allem die dosisabhängigen Typ A-Reaktionen und die dosisunabhängigen immunologischen oder idiosynkratischen Typ B-Reaktionen von Relevanz sind. Idiosynkratische Arzneimittelwirkungen sind insgesamt über die Häufigkeit der Gabe eines Medikamentes ein sehr seltenes Ereignis und waren bisher in tierexperimentellen Studien nicht reproduzierbar (Li 2002). Sie zeigten über die Dosisunabhängigkeit hinaus auch keinen Zusammenhang zur Dauer der Therapie (Park et al. 1992). Typ A-Reaktionen sind bekannt, sind in tierexperimentellen Studien reproduzierbar und die UAW ist einer bestimmten pharmakologischen Eigenschaft des Medikamentes zuzuschreiben. Diese Reaktion ist vorhersehbar. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass Typ B-Reaktionen mit einer viel größeren Mortalität als Typ A-Reaktionen vergesellschaftet sind (Edwards und Aronson 2000).

1.8 Bisherige Erkenntnisse zu Leberwerterhöhung unter Antipsychotikatherapie

Leberwerterhöhungen wurden schon bei der Therapie mit Chlorpromazin in den 50er Jahren des letzten Jahrhunderts beschrieben (Hollister 1957; Dujovne und Zimmerman 1969), wobei besonders ein cholestatischer Schaden beschrieben wurde (Akerboom et al. 1991).

Weiterhin wurden bei Phenothiazinen, denen Chlorpromazin angehört, cholestatische Ikteren beschrieben (Regal et al. 1987). Hepatotoxische Schäden konnten bei der Gabe von Thioxanthenen nachgewiesen werden (Abernathy und Zimmerman 1975).

In der Literatur wurden zahlreiche Fälle von Leberwerterhöhungen unter der Therapie mit atypischen Antipsychotika beschrieben (El Hajj et al. 2004; Tello et al. 2005; Ozcanli et al. 2006; Wright und Vandenberg 2007). Fallberichte beschrieben hohe Transaminasenanstiege bei Olanzapin (Ozcanli et al. 2006) und cholestatische Schäden bei Risperidon (Llinares Tello et al. 2005) sowie der aufeinanderfolgenden Therapie von Risperidon und anschließend Quetiapin (Wright und Vandenberg 2007). Bei Quetiapin wurden einige Fälle mit medikamentös induzierten Leberschäden dokumentiert, von denen zwei regenerierten (Shpaner et al. 2008; Al Mutairi et al. 2012) und ein Fall letal verlief (El Hajj et al. 2004). Bei Clozapin war die Inzidenz der Leberwerterhöhung in einer klinischen Studie mehr als doppelt so hoch wie unter Haloperidol. Für Clozapin konnte das männliche Geschlecht und ein hoher Clozapin-Plasmaspiegel als Risiko für eine Leberwerterhöhung identifiziert werden (Hummer et al. 1997). Jedoch zeigten zwei Fallberichte auch, dass Clozapin nach einer Leberwerterhöhung vorsichtig unter Aufsicht und bei nachgewiesenem Erfolg der Therapie wieder eindosiert und in der Therapie fortgeführt werden konnte, ohne dass es zu einem erneuten Leberschaden kam (Eggert et al. 1994; Erdogan et al. 2004).

Die Häufigkeit von transienten Leberwerterhöhungen über den einfachen oberen Referenzwert hinaus ist nicht selten. So konnte bei der Therapie mit Olanzapin (26,9 % der Fälle) und Risperidon (14,2 %) in einer Studie eine Erhöhung der Transaminasen über den oberen Referenzwert hinaus beschrieben werden (Pae et al. 2005). Eine andere Studie kam zu dem

Ergebnis, dass bei etwa 27 % der mit Olanzapin, Risperidon oder Quetiapin behandelten Patienten mit einer asymptomatischen Erhöhung von ALT, AST, γ GT oder Serum-Bilirubin zu rechnen war (Atasoy et al. 2007).

Darüber hinaus zeigte eine Studie in sechs von 23 Fällen Leberwerterhöhungen unter der Therapie mit Amisulprid, Risperidon, Olanzapin und Clozapin auf (Mouradian-Stamatiadis et al. 2002). Olanzapin führte häufiger zu transienten Leberwerterhöhungen als Risperidon und verursachte vermehrt eine Gewichtszunahme (Perlis et al. 2006). In einer Studie konnte gezeigt werden, dass bei jenen Patienten, die unter der Antipsychotikatherapie mehr als 7 % ihres Ausgangsgewichtes zugenommen haben, auch deutlich höhere Transaminasenanstiege im Blut zu verzeichnen waren (Rettenbacher et al. 2006). Gewichtszunahmen konnten besonders bei Olanzapin und Clozapin beschrieben werden (Kraus et al. 1999), wobei Clozapin den größten gewichtssteigernden Effekt im Vergleich zwischen den verschiedenen Antipsychotika aufweist (Allison et al. 1999).

In einer retrospektiven Studie untersuchten Greil et al. (2013) mit den Daten der AMSP die Korrelation von UAWs unter Psychopharmaka mit dem Alter der Patienten. Es zeigte sich, dass ältere Patienten (> 60 Jahre) seltener als jüngere Patienten unerwünschte Arzneimittelwirkungen unter Psychopharmaka entwickelten; dies zeigte sich auch im Bezug auf die Leberwerterhöhungen. Im speziellen bei Antipsychotikagabe lag die Häufigkeit von schweren UAWs bei etwa 1,78 % bei jüngeren Patienten und bei 1,32 % bei älteren Patienten (Greil et al. 2013).

Diese Publikationen zum Thema unerwünschter Arzneimittelwirkungen, insbesondere der Leberwerterhöhungen unter Psychopharmakotherapie verdeutlichen die Wichtigkeit von weiteren Untersuchung zu dieser Thematik.

1.9 Zielsetzung der Untersuchung

In dieser Arbeit sollen die Daten des AMSP hinsichtlich des Auftretens schwerer Leberwerterhöhungen (projekteigene Definition, genauere Definition siehe 2.1.6) untersucht werden. Das zu untersuchende Kollektiv besteht aus den Patienten mit schwerer Leberwerterhöhung von 1993 bis 2012. Hierbei sollen die Inzidenzen der Leberwerterhöhung unter den beteiligten Antipsychotika genauer bestimmt werden, um so Häufigkeits-

unterschiede bezogen auf Alter, Geschlecht, Risikofaktoren, somatische Erkrankungen, Diagnosen, Komorbiditäten, Verlauf und Dauer der Therapie zwischen den Antipsychotika zu erkennen. Wie in der Methodik genauer beschrieben, wurden mittels eines Erfassungsbogens von AMSP Risikofaktoren erfasst und wichtige Patientendaten erhoben, anhand derer mögliche „Anschuldigungen“ der beteiligten Antipsychotika erfolgen können, unter Einbeziehung einer etwaigen Komedikation, der spezifischen Art der Leberwerterhöhung und des therapeutischen Vorgehens nach UAW, z.B. Absetzen des Medikamentes.

Eine Studie mit den Daten von AMSP von Bender et al. (2004) konnte zeigen, dass bei etwa 0,1 % der Patienten unter Antipsychotikatherapie eine schwere Leberwerterhöhung auftrat. Besonders traten diese UAWs bei Patienten auf, die mit den atypischen Antipsychotika Clozapin oder Olanzapin therapiert wurden (Bender et al. 2004). Detaillierter wurde das Auftreten von schweren UAWs in einer früheren Arbeit mit den Daten von AMSP für Antidepressiva analysiert und beschrieb das Auftreten schwerer Leberwerterhöhung am häufigsten unter trizyklischen Antidepressiva (Grohmann et al. 1999).

Weiterhin sollen die Häufigkeiten der Leberwerterhöhungen in unterschiedlichen Altersgruppen (0-30 Jahre, 31-60 Jahre, 61-90 Jahre, 91-120 Jahre) und geschlechtergetrennt (Männer und Frauen) genauer beschrieben werden. Im Geschlechtervergleich soll auch geschaut werden, wie häufig Leberwerterhöhungen bei den einzelnen Antipsychotika auftraten, ob es Unterschiede bei der Dosis gab und die Häufigkeiten der UAW über die verschiedenen Altersgruppen dargestellt werden.

Diese Analysen sollen insbesondere sehr seltene und möglicherweise bisher aus präklinischen Studien unbekannte Leberwerterhöhungen bei verschiedenen Antipsychotika hervorheben.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie

2.1.1 Projektbeschreibung

Das Projekt „Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie“ (AMSP) erfasst seit Oktober 1993 alle als schwer definierten unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Charakteristika der Medikamente und Patienten, Dosis und mögliche Einflussfaktoren, um so Risiken zu erkennen und die Therapie langfristig zu optimieren (Grohmann et al. 2004b). Bei AMSP handelt es sich um eine *Post-Marketing*-Beobachtungsstudie, die Medikamente langfristig nach ihrer Marktzulassung hinsichtlich ihrer Sicherheit überwacht, um schwere, aber auch seltene unerwünschte Arzneimittelwirkungen und mögliche Risikofaktoren zu erkennen. Phase I- bis III-Studien vor der Marktzulassung des Medikamentes können aufgrund strenger Auswahlkriterien der Probanden und zu geringer Fallzahlen die Situation im Klinikalltag nicht adäquat nachstellen, weshalb der Pharmakovigilanz als Phase IV-Studie große Bedeutung zukommt (Schäfer 1997; Amery 1999).

An AMSP sind 67 Kliniken aus Deutschland, Österreich und der Schweiz beteiligt (Stand: 2014, Siehe Anhang Anlage 1). Mittels eines standardisierten Erfassungsbogens werden alle als schwer definierten UAWs von einem *Drug-Monitor* einer Klinik erfasst und der Projektzentrale gemeldet. Speziell ausgebildete Ärzte in den jeweiligen psychiatrischen Kliniken arbeiten als sogenannte *Drug-Monitore*.

AMSP ist eine Fortführung der 1979 gegründeten Arbeitsgruppe „Arzneimittelüberwachung in der Psychiatrie“ (AMÜP), an der damals zwei Kliniken (München und Berlin) beteiligt waren. Ergebnisse dieser Arbeitsgruppe lassen sich in zahlreichen Publikationen nachlesen und lieferten den Grundstein für das heutige AMSP-Projekt (Grohmann et al. 2004b).

2.1.2 Erfassung der UAWs

Im Rahmen eines standardisierten Erfassungsbogens werden alle als schwer definierten UAWs dokumentiert.

Zusätzlich zur Dokumentation der UAWs werden auch mögliche Einflussfaktoren erfasst. So können im Rahmen statistischer Ausarbeitungen mögliche Risikofaktoren erfasst werden, um langfristig das Auftreten von schweren UAWs zu vermeiden.

Pro Erfassungsbogen wird jedoch nur eine schwere UAW als Fall beschrieben. Sollte also ein Patient an mehr als einer schweren UAW im Rahmen seiner stationären Therapie leiden, so wird pro UAW separat ein Fall beschrieben. Fall und Patient können in der Beschreibung jedoch nicht synonym verwendet werden, da es möglich ist, dass ein Patient innerhalb der Zeit der Datenerfassung (1993 bis 2012) die selbe UAW erneut erleidet und als neuer Fall erfasst wird.

Erfasste UAWs werden im weiteren Verlauf auf regionalen und auch zentralen Fallkonferenzen diskutiert und hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit der UAW und einer möglichen Kausalität bezüglich des Medikamentes oder der Medikamente genauer erörtert. Die Überlegungen in Bezug auf die Kausalität eines Psychopharmakons basieren auf Informationen der aktuell verfügbaren Literatur, den eigenen Erfahrungen der *Drug-Monitore* und bisherigen Erkenntnissen der AMSP-Datenbank.

2.1.3 Drug-Monitore

Unter *Drug-Monitoren* versteht man in der Regel zwei bis drei Ärzte eines am AMSP teilnehmenden Krankenhauses, die regelmäßig das Auftreten von schweren UAWs erfassen, dokumentieren und an die regionale Zentrale melden. Alle Ärzte eines psychiatrischen Krankenhauses sind jedoch auch in sofern an der Studie mitbeteiligt, dass sie verdächtige UAWs an die zuständigen *Drug-Monitore* melden und mit ihnen besprechen. Eine Information bezüglich der wichtigsten schweren UAWs liegt auf allen Stationen bereit.

Die zuständigen *Drug-Monitore* stellen ihre Fälle dann auf regionalen und zentralen Fallkonferenzen vor, woraufhin die UAWs in anonymisierter Form an nationale Behörden und Hersteller übermittelt werden.

2.1.4 Alleinanschuldigung vs. Kombinationsanschuldigung

Hinsichtlich der UAWs wird nach vorher im Rahmen der AMSP beschriebenen Wahrscheinlichkeits-Graden eines oder mehrere der verabreichten Medikamenten für die UAW „angeschuldigt“ (Siehe hierzu Tabelle 4, S. 30).

Es wird dann von einer Alleinanschuldigung gesprochen, wenn nach den Kriterien der AMSP nur ein einziges Medikament im kausalen Zusammenhang (also mindestens wahrscheinlich (=W2)) zum Auftreten der UAWs steht; völlig unabhängig davon, ob nebenbei noch weitere Medikamente verabreicht werden. Wichtig für diese Klassifizierung ist jedoch, dass eine Alleinanschuldigung nicht automatisch eine Monotherapie bedeutet, bei der dem betroffenen Patienten nur ausschließlich ein einziges Medikament verabreicht wurde.

Basierend auf dem Wissen hinsichtlich pharmakodynamischer Eigenschaften verschiedener Medikamente, können im Rahmen der Fallkonferenzen Psychopharmaka, die eine UAW verursachten, alleine oder in Kombination mit einem anderen Medikament angeschuldigt werden.

Da Psychopharmaka besonders häufig in Kombinationen untereinander oder auch mit anderen Medikamenten, die beispielsweise in der Behandlung internistischer Erkrankungen („Internistika“) verabreicht werden, kann es sein, dass die Differenzierung zwischen den Medikamenten nicht ganz eindeutig ist. So ist es möglich, dass mehr als ein Medikament je nach Zusammenhang zur UAW mit einem Wahrscheinlichkeits-Grad eingestuft wird.

Bei einer Anschuldigung mehrerer Medikamente, so genannter „Kombinationsanschuldigungen“, werden Medikamente nach AMSP dann in Kombination angeschuldigt, wenn mehr als ein Medikament für die entsprechende UAW verantwortlich gemacht oder ein additiver Effekt vermutet werden kann. Für diese Fälle gibt es wieder gesonderte Wahrscheinlichkeitsgrade. So erhält eine Kombinationsanschuldigung den W-Grad „möglich“ (W1) wenn mindestens zwei Medikamente mit W1 angeschuldigt wurden und kein weiteres mit W2, bzw. W3. Hierzu zählen auch Fälle, in denen weitere Medikamente eingenommen wurden, die aber in keinem kausalen Zusammenhang zum Auftreten der UAW stehen (W0).

W-Grad „wahrscheinlich“ (W2) wird für eine Kombination mit mindestens zwei Medikamenten mit W2 (und keinem weiteren Medikament mit W3) vergeben. W-Grad „sicher“ (W3) erhält eine Kombinationsanschuldigung aus mindestens zwei Medikamenten mit W3. Zu letzteren beiden zählen auch jene Fälle, die weitere Medikamente eingenommen haben, die aber als eher unwahrscheinlich (W0 oder W1) für das Auftreten der UAW eingestuft wurden. Die Wahrscheinlichkeitsgrade werden in Anbetracht des Zeitverlaufes der UAW vergeben, wenn beispielweise ein Medikament A zeitlich zum Auftreten der UAW passt als Medikament B, so ist dieses als wahrscheinlicher zu betrachten. Kann nicht über den Zeitverlauf differenziert werden, wird nach aktuellem Wissen aus der Fachliteratur zusätzlich betrachtet, bei welchem Medikament die UAW in der Vergangenheit häufiger aufgetreten ist und somit wahrscheinlicher für die aktuelle UAW ist. Darüber hinaus wird noch nach UAW-Verlauf klassifiziert. Klingt die UAW nach Absetzen des mit wahrscheinlich (=W2) angeschuldigten Medikamentes ab, wird jedoch ein weiteres noch parallel gegeben, welches ebenfalls im Zusammenhang mit der UAW stehen könnte, wird dieses mit möglich (=W1) angeschuldigt. Klingt die UAW allerdings nur sehr verzögert oder gar nicht ab, so ist das weitergegebene Medikament ebenfalls mit wahrscheinlich (=W2) anzuschuldigen.

Bei dem Auftreten von UAWs nach dem Absetzen eines Medikaments muss gesondert in Anbetracht der Dosis, der Halbwertszeit und Art der UAW dies abgewägt werden.

Tabelle 4: Wahrscheinlichkeitsgrade

<p>W0 = „kein kausaler Zusammenhang“</p> <p>W1 = „möglich“</p> <ul style="list-style-type: none">- für das betreffende Medikament nicht charakteristische unerwünschte Wirkung- und/oder nicht mit den bisherigen Erfahrungen übereinstimmende zeitliche Verhältnisse- oder Wahrscheinlichkeit einer anderen Ursache > 50 % <p>W2 = „wahrscheinlich“</p> <ul style="list-style-type: none">- für das betreffende Medikament allgemein bekannte unerwünschte Wirkung- zeitliche Verhältnisse in Übereinstimmung mit bisherigen Erfahrungen- Wahrscheinlichkeit einer anderen Ursache < 50 % <p>W3 = „sicher“</p> <ul style="list-style-type: none">- für das betreffende Medikament allgemein bekannte unerwünschte Wirkung- zeitliche Verhältnisse in Übereinstimmung mit bisherigen Erfahrungen- Wahrscheinlichkeit einer anderen Ursache < 50 %- Zusammenhang mit der Behandlung durch Reexposition und Wiederauftreten der UAW nachgewiesen (positive Reexposition) <p>W4 = „nicht beurteilbar, unwahrscheinlich“</p> <ul style="list-style-type: none">- Zusammenhang ist unklar oder aufgrund zugänglicher Informationen nicht beurteilbar, aber klinisch eine Erfassung notwendig <p>W5 = „mögliche Interaktion“</p> <ul style="list-style-type: none">- pharmakokinetische Interaktion, die den Blutspiegel eines anderen Medikaments erhöhen könnte, wird vermutet, aber Blutspiegeldaten können dies nicht belegen <p>W6 = „Interaktion“</p> <ul style="list-style-type: none">- pharmakokinetische Interaktion mit Spiegelerhöhung des anderen Medikaments im Verlauf der Therapie nachgewiesen
--

Erstellt auf Grundlage der Ausführungen von Rüter (1994, S 8 - 9) und Grohmann et al. (2004b, S 5 - 6)

2.1.5 Definition von UAWs nach AMSP

Nach AMSP-Kriterien werden unerwünschte Arzneimittelwirkungen dann als schwer eingestuft, wenn sie das Leben oder schwerwiegend die Gesundheit des Patienten gefährden, die körperlichen Funktionen des Patienten stark einschränken oder die Verlegung in eine andere klinische Fachabteilung zur intensiveren Behandlung erfordern. Diese Anforderungen entsprechen den Kriterien der GCP (Good Clinical Practice) der WHO und werden mittels AMSP ebenfalls erfasst (Wroblewski und Schmickler 2005).

Darüber hinaus werden für die jeweiligen Organfunktionen, so auch für die Leberwerterhöhungen spezielle labormedizinische Grenzwerte festgelegt (Grohmann et al. 2004b). Diese Grenzwerte wurden mit Experten des jeweiligen Fachbereiches anhand wissenschaftlicher Erkenntnis und klinischer Erfahrungen erwogen. Nach dem AMSP-Fragebogen werden Erhöhungen von AST, ALT, γ GT und AP dokumentiert; zusätzlich können fakultativ auch weitere Parameter der Leberfunktion wie Bilirubin, GLDH oder Cholinesterase erfasst werden (abhängig von der jeweiligen Klinik).

2.1.6 Kriterien für die Leberwerterhöhung als „schwere“ UAW

Eine „schwere Leberwerterhöhung“ nach AMSP liegt dann vor, wenn AST, ALT, γ GT oder AP mindestens um mehr als das Fünffache des oberen Referenzwertes angestiegen sind.

Bis 2002 galten allerdings noch andere Richtwerte. So war die Leberwerterhöhung dann schwer, wenn die Transaminasen ALT und/oder $AST > 100$ U/L und/oder $\gamma GT > 200$ U/L in den Laboruntersuchungen vorzufinden waren (Grohmann et al. 2004b).

2.1.7 Erfassungsbogen für schwere UAWs nach AMSP

Der Erfassungsbogen der AMSP dient der Dokumentation jeder einzelnen unerwünschten Arzneimittelwirkung. Auf einem Erfassungsbogen wird immer exakt ein Fall, das heißt eine UAW, dokumentiert, unabhängig davon, wieviele UAWs der betroffene Patient gleichzeitig aufweist.

Im Rahmen des Erfassungsbogens werden folgende Parameter berücksichtigt:

- Patientenbezogene Daten: Alter, Geschlecht, Diagnosen, Aufnahme datum
- Fallart: Handelt es sich um eine neue UAW? Ist die UAW „schwer“ nach den Kriterien von AMSP?
- UAW-spezifische Daten: Symptomatik, Beginn, Ende, Dauer
- Mögliche Risikofaktoren wie eine UAW-Empfindlichkeit (der Patient wie in der Anamnese schon andere Medikamentenunverträglichkeiten auf) oder ein schädlicher Gebrauch, wie beispielsweise regelmäßiger Alkoholkonsum/ -missbrauch
- Alternative Ursachen für die UAW
- Angaben zu den verabreichten Medikamenten: Einnahmedauer, Dosis, Wahrscheinlichkeitsgrad
- Labordaten
- Maßnahmen nach UAW (Absetzen, Reduktion, Fortführen der Therapie, Konsil, Verlegung des Patienten)
- Verlauf der UAW
- Weiterbehandlung
- Reexposition und frühere Exposition

(Der Erfassungsbogen ist im Anhang unter Anlage 2 beigelegt.)

2.1.8 Erfassung der Gesamtpopulation anhand von Stichtagserhebungen

In den teilnehmenden Kliniken werden nicht die kompletten Daten von allen Patienten ermittelt. Es gibt zweimal jährlich an bestimmten Stichtagen Erfassungen, die an diesen Tagen verabreichten Medikamente, sowie Geschlecht, Alter, psychiatrische Diagnose, Dosis etc. aller Patienten erfassen. So werden mit einer entsprechenden mathematischen Formel die Gesamtzahlen der Patienten mit einem bestimmten Medikament geschätzt (siehe unten).

Für die Gesamtzahlen gehen in dem jeweiligen Jahr nur die Kliniken ein, die eine UAW-Rate von mindestens 0,5 % haben, da eine geringere Inzidenz als Möglichkeit einer unzureichenden Dokumentation der UAWs angesehen wird (Grohmann et al. 2004b).

Anhand der Stichtagszählungen zweimal pro Jahr wird mittels einer von AMSP erhobenen Formel die Anzahl einer mit Medikament X behandelten Patientengruppe in den teilnehmenden Kliniken berechnet. So können besonders für häufig genutzte Psychopharmaka statistisch repräsentative Referenzwerte bestimmt werden (Engel et al. 2004).

$$\text{Geschätzte Ref.-Gruppe mit Medikament X} = \frac{\text{Anzahl der Patienten mit Medikament X am Stichtag}}{\text{Anzahl der Patienten mit Psychopharmakatherapie am Stichtag}} \times \text{Gesamtzahl der Patienten mit Psychopharmakatherapie}$$

Aus der Datenbank von AMSP anhand der Stichtagszählungen bis Ende 2012 ergeben sich zur Berechnung der Referenzgruppe mit der Formel folgende Werte:

Anzahl der Patienten mit Psychopharmakotherapie am Stichtag = 48050

Gesamtzahl der Patienten mit Psychopharmakotherapie = 386135

So kann beispielsweise für das Antipsychotikum Olanzapin anhand der oben aufgeführten mathematischen Formel folgende geschätzte Referenzgruppe für den Zeitraum von 1993 bis 2012 ermittelt werden. Diese Anzahl sagt somit aus, wieviele Patienten anhand der Stichtagszählungen schätzungsweise von 1993 bis 2012 in den teilnehmenden Kliniken überhaupt mit Olanzapin therapiert wurden.

$$\begin{aligned} \text{Geschätzte Ref.-Gruppe mit Olanzapin} &= \frac{5614}{48050} \times 386135 \\ &= 45115* \end{aligned}$$

**Das Ergebnis wurde bis auf die erste Stelle vor dem Komma gerundet*

2.1.9 Rechtliche Grundlagen

Im Anhang unter Anlage 3 ist ein Ethikvotum der Ludwig-Maximilians-Universität München vom 19.02.2010 beigefügt. Da keinerlei Untersuchungen am Menschen zusätzlich durchgeführt werden, nicht in die

Therapie eingegriffen wird und die Datenerhebung retrospektiv und nicht personenbezogen erfolgt, liegen keinerlei datenrechtliche und ethische Bedenken vor.

2.2 Erfassung des Patientenkollektivs

Für die folgende wissenschaftliche Arbeit wurden alle Patienten mit Leberwerterhöhungen nach der Definition von AMSP von 1993 bis 2012 erfasst und anonymisiert in einer speziellen Excel-Tabelle zusammengetragen. Zusätzlich zu den Leberwerterhöhungen nach den Definitionen von AMSP (AST, ALT, γ GT und AP) wurden auch in wenigen Fällen das Bilirubin oder die Cholinesterase erfasst.

Die Patienten waren am Tag der Erfassung der unerwünschten Arzneimittelwirkung mindestens 18 Jahre alt.

2.3 Berücksichtigte Medikamente

Für die statistische Auswertung wurden in dieser Arbeit nur Antipsychotika bedacht, die anhand des Wahrscheinlichkeitsgrades mindestens mit wahrscheinlich (= W2) oder sicher (= W3) hinsichtlich ihrer Anschuldbarkeit für das Auftreten der Leberwerterhöhung eingestuft wurden.

Die Antipsychotika werden nach AMSP in drei Gruppen „typisch-antipsychotisch“, „typisch-hypnotisch-sedierend“ und „atypisch“ unterteilt.

Zu den typisch-antipsychotisch wirkenden Antipsychotika zählen Benperidol, Bromperidol, Flupentixol, Flupentixoldecanoat, Haloperidol, Perazin und Zuclopentixol. Den typisch-hypnotisch-sedierend wirkenden Antipsychotika werden Chlorprothixen, Levomepromazin, Melperon, Pipamperon, Promethazin und Prothipendyl zugerechnet.

Atypische Antipsychotika sind Amisulprid, Aripiprazol, Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon.

2.4 Statistische Auswertung

Die Auswertung erfolgte mittels Excel für Mac 2011 und IBM SPSS Statistics Version 22. Die Untersuchung hinsichtlich der Unterschiede zwischen zwei binären Variablen wurde mit dem Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Analog mit stetigen Variablen wurde so mit dem Mann-Whitney-U-Test verfahren. Bei dem Vergleich der Mediane für stetige Variablen der Fälle mit Leberwerterhöhungen mit den Medianen der anhand der Stichtagszählungen geschätzten Referenzgruppe wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für abhängige Stichproben erhoben.

Zusätzlich zu den Medianen wurden auch immer Minimum und Maximum mit angegeben. Diese Messgrößen wurden auch für die Schätzzahlen der Stichtagszählungen von AMSP mit angegebenen und fanden zur Vergleichbarkeit auch für das Kollektiv der Fälle mit Leberwerterhöhung Anwendung.

Zur Ermittlung der prozentualen Anteile der Fälle mit Leberwerterhöhungen an den entsprechenden Referenzgruppen wurde folgende Formel verwendet, wobei x als Platzhalter für ein beliebiges Kollektiv steht. So kann hier beispielsweise die prozentuale Häufigkeit der Leberwerterhöhung von Olanzapin gemessen an der Referenzgruppe (Gesamtzahl der über AMSP erfassten Patienten, die ebenfalls Olanzapin einnahmen), bestimmt werden.

$$\text{Häufigkeit}(x) = \frac{\text{Fälle}(x)\text{mit Leberwerterhöhung}}{\text{Referenzgruppe}(x)\text{anhand der Stichtagszählung}} * 100$$

Zur Ermittlung der Inzidenzen der Leberwerterhöhungen anhand der verschiedenen Referenzgruppen wurde die BETA.INV-Funktion von Excel für Mac 2011 benutzt, um so das 95 %-Konfidenzintervall für die Inzidenz der schweren Leberwerterhöhung anzugeben.

Unter der Annahme, das Signifikanzniveau der gesamten Studie dieser Arbeit liegt bei $p < 0,05$, also 5% Wahrscheinlichkeit die Nullhypothese fälschlicherweise zu verwerfen (= Alpha-Fehler), muss folgendes beachtet werden:

Bei der Durchführung mehrerer univariater Tests, bei denen jeweils das Signifikanzniveau bei $p < 0,05$ liegt, kann es zur Kumulierung des Alphafehlers kommen.

Um diesem Umstand entgegen zu wirken, muss die Bewertung der einzelnen Tests unter Einhaltung des Alpha-Fehlers der Gesamtstudie von 5%, strenger erfolgen.

Eine Möglichkeit ist die sogenannte Bonferroni-Korrektur, wonach die Anforderung an den p-Wert der einzelnen Tests statt $p < 0,05$ nun $p < 0,05$ geteilt durch die Anzahl der durchgeführten Tests ($=k$) ist (Kerr AW et al. 2002).

$$p < \frac{0,05}{k}$$

k = Anzahl durchgeführter Tests

In dieser Arbeit mit AMSP wurden 44 statistische Tests durchgeführt, wobei sich ein nach Bonferroni korrigierte Anforderung an der Alpha-Fehler jeden einzelnen Tests von $p < 0,001$ ergibt. Der Wert wurde zur Vereinfachung auf die dritte Nachkommastelle gerundet.

2.5 Grafiken

Die Grafiken in dieser Arbeit wurden mit der Hilfe von Photoshop CS5 für Mac Version 2010 modifiziert oder erstellt und zu Teilen handgezeichnet.

3 ERGEBNISSE

3.1 Analyse

3.1.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Im Zeitraum von 1993 bis 2012 wurden 213 Fälle mit schwerer Leberwerterhöhung von AMSP erfasst. Unter den 213 Fällen befanden sich 111 Männer (52,1 %) und 102 Frauen (47,9 %). Von den 213 Fällen wurde bei 150 Fällen das Antipsychotikum alleine angeschuldigt (70,4 %), in 63 Fällen (29,6 %) wurden Kombinationen unterschiedlicher Pharmaka für die Leberwerterhöhung verantwortlich gemacht. Das mediane Alter des Kollektivs mit Leberwerterhöhung lag bei 36 Jahren, die mediane Aufenthaltsdauer betrug 71,5 Tage und die mediane Dauer der UAW umfasste 28 Tage. Bei 18 Fällen (8,5 %) kam es neben der Leberwerterhöhung noch zu einer weiteren unerwünschten Arzneimittelwirkung. 171 Fälle (80,3 %) erhielten neben den angeschuldigten Antipsychotika noch weitere Medikamente. Somatische Komorbiditäten gab es bei 58 der 213 Fälle (27,2 %).

Diese Daten sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5: Allgemeine Parameter des Patientenkollektivs

Allgemeine Parameter	n	%
Männer	111	52,1
Frauen	102	47,9
Alleinanschuldigung	150	70,4
Kombinationsanschuldigung	63	29,6
Weitere UAW	18	8,5
Komedikation	171	80,3
Somatische Komorbiditäten	58	27,2
	Median	Min;Max
Alter (Jahre)	36	18;83
Aufenthaltsdauer in Tagen (n = 198)	71,5	4;617
Dauer der UAW in Tagen (n = 131)	28	4;197

n = Anzahl der Fälle mit Leberwerterhöhung, Min = Minimum, Max = Maximum

Der Anteil der Männer mit Leberwerterhöhung (n = 111) betrug 0,09 % an der männlichen Referenzgruppe (n = 125355), die von 1993 bis 2012 mit Antipsychotika therapiert wurden. Bei Frauen (n = 102) lag der Prozentsatz bei 0,07 % gemessen an allen Frauen unter Antipsychotikatherapie (n = 153506) von 1993 bis 2012. Bezüglich der Inzidenz der schweren

Leberwerterhöhung konnte zwischen Männern und Frauen kein signifikanter unterschied festgestellt werden ($p = 0,036$).

3.1.2 Psychiatrische Diagnosen

Unter den 213 Fällen mit Leberwerterhöhung litt der größte Anteil mit 127 Patienten (59,6 %) an einer Schizophrenie, gefolgt von einer Depression mit 47 Fällen (22,1 %). Weitere Zahlen zu den Diagnosen befinden sich in Tabelle 6.

Tabelle 6: Psychiatrische Diagnosen

Psychiatrische Diagnosen	n	%
Schizophrenien	127	59,6
Depressionen	47	22,1
Organische Psychosen	13	6,1
Manien	11	5,2
Neurosen	10	4,7
Sucht	3	1,4
Sonstige psychiatrische Diagnosen	2	0,9
Gesamt	213	100

n = Anzahl der Patienten mit der jeweiligen Diagnose und einer Leberwerterhöhung

Abbildung 4 stellt grafisch die prozentualen Häufigkeiten der psychiatrischen Diagnosen bei Männern und Frauen dar. Hier sind die Schizophrenien mit 72,1 % die häufigste Diagnose, gefolgt von den depressiven Störungen mit 10,8 % und den Manien und organischen Psychosen mit jeweils 6,3 %. Wie in Abbildung 4 dargestellt sind bei Frauen die Schizophrenien ebenfalls die häufigste Diagnose mit 46,1 %. Die Depressionen haben einen Anteil von 34,3 %. An dritter Stelle sind die organischen Psychosen mit 5,9 %.

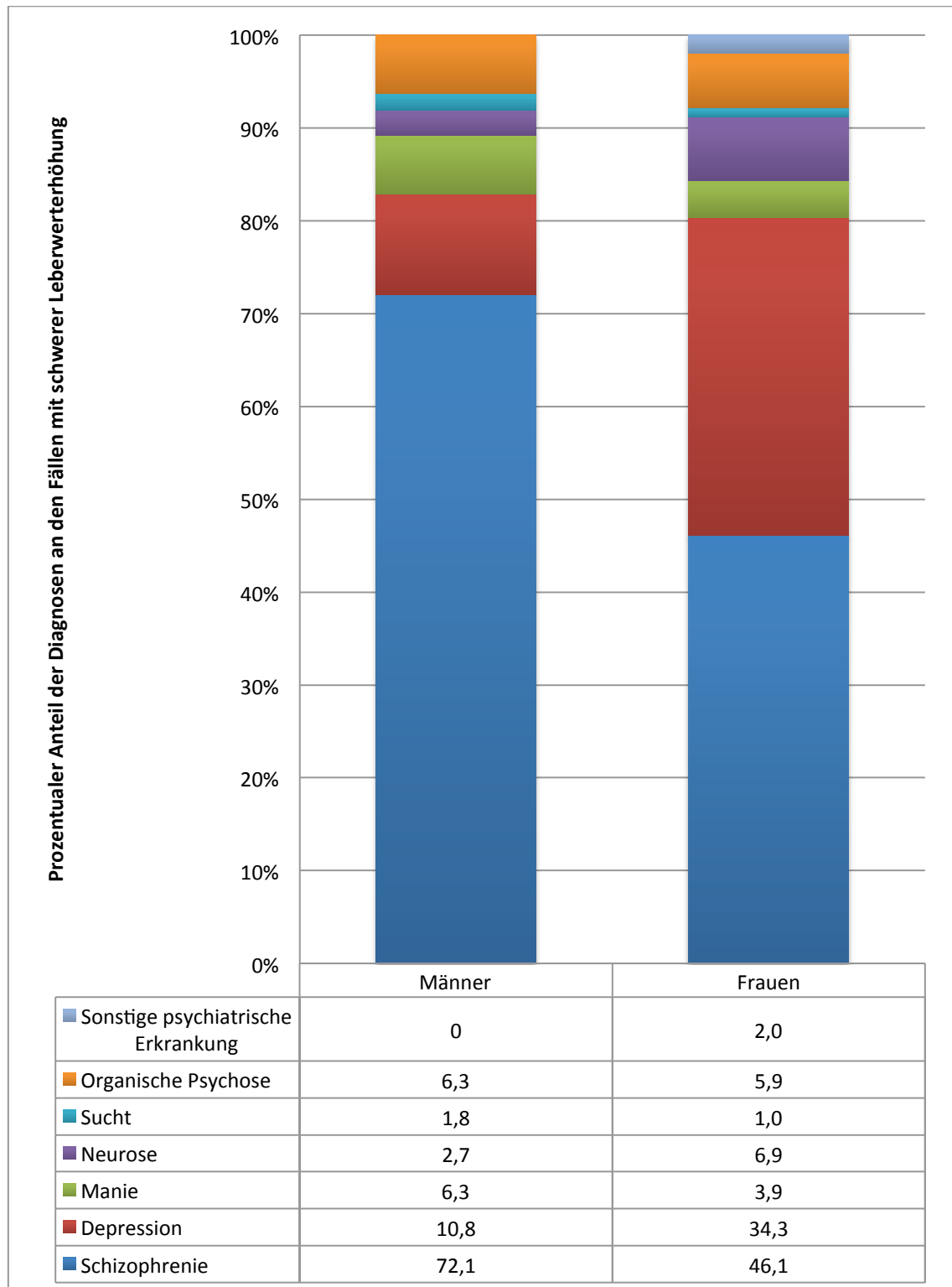


Abbildung 4: Häufigkeiten der Diagnosen bei Männern und Frauen unter den Fällen mit Leberwerterhöhungen

3.1.3 Somatische Diagnosen und Risikofaktoren bezüglich des Auftretens einer UAW

Bei der Analyse der somatischen Diagnosen stellte sich heraus, dass acht der 213 (3,8 %) Fälle an Adipositas, vier an viraler Hepatitis (A, B, C, D oder E) (1,9 %) und fünf an anderen Lebererkrankungen (2,3 %) litten. Im Rahmen der Untersuchung der Risikofaktoren hatten 53 Patienten (24,9 %) eine Organvorschädigung der Leber und sieben (3,3 %) berichteten eine erhöhte Prädisposition für das Auftreten einer UAW (siehe Tabelle 7). Ergänzend ist zu sagen, dass bei allen Fällen mit Adipositas ($\text{BMI} \geq 30$) auch eine Organvorschädigung bestand.

Tabelle 7: Risikofaktoren bezüglich des Auftretens der UAW

Somatische Diagnosen	n	%
Adipositas ($\text{BMI} \geq 30$)	8	3,8
Hepatitis (A, B, C, D oder E)	4	1,9
Andere Lebererkrankung	5	2,3
Risikofaktoren		
Organvorschädigung	53	24,9
Erhöhte Prädisposition für eine UAW	7	3,3
Schädlicher Gebrauch (Alkohol, Drogen)	9	4,2

n = Anzahl der Fälle mit Leberwerterhöhungen für alle erwähnten Leberparameter

3.1.4 Verlauf

In Tabelle 8 sind die Maßnahmen und der Verlauf bei den Patienten mit Leberwerterhöhungen aufgeführt. Am häufigsten kam es zum Absetzen des Antipsychotikums aufgrund des Auftretens der UAW ($n = 170$; 79,8 %), bei 33 Patienten (15,5 %) wurde das Antipsychotikum reduziert. Bei 56 Patienten (26,3 %) erfolgte ein Konsil zur weiteren organischen Abklärung.

Aufgrund der Methodik von AMSP wurde bei 110 Fällen (51,6 %) das Abklingen der UAW am Beobachtungsende dokumentiert, bei 97 Fällen (45,5 %) war die UAW am Abklingen und in einem Fall (0,5 %) kam es zum bleibenden Schaden mit der Folge einer Lebertransplantation. Der Verlauf von vier Patienten (1,9 %) ist nicht bekannt, bzw. wurde nicht genauer dokumentiert.

Tabelle 8: Gegenmaßnahmen und Verlauf der UAW

Maßnahmen	n	%
Reduktion	33	15,5
Absetzen	170	79,8
Verlegung	8	3,8
Konsil	56	26,3
Verlauf	n	%
UAW abgeklungen	97	45,5
UAW am Abklingen	110	51,6
bleibender Schaden	1	0,5
unverändert bei Beobachtungsende	1	0,5
unbekannt	4	1,9

n = Anzahl der Fälle mit Leberwerterhöhungen

3.1.5 Antipsychotika

Insgesamt wurden 242 antipsychotische Medikamentengaben bei 213 Fällen bezüglich einer schweren Leberwerterhöhung angeschuldigt. Dabei betrug der Anteil der atypischen Antipsychotika an den angeschuldigten Antipsychotikagaben 70,2 %. Die Häufigkeiten der Leberwerterhöhungen unter den angeschuldigten typischen Antipsychotika wurde anhand ihrer einleitend beschriebenen Subgruppen (Butyrophenone, Phenothiazine, Thioxanthen) genauer beschrieben.

Bei den typischen Antipsychotika sind die Phenothiazine als Untergruppe am häufigsten vertreten (16,1 %). Perazin wurde als häufigstes Phenothiazin 19 Mal angeschuldigt. Chlorprothixen ist mit sieben Anschuldigungen das häufigste Thioxanthen. Haloperidol macht mit 13 Anschuldigungen den größten Anteil unter den Butyrophenonen aus.

Bei den atypischen Antipsychotika und auch generell das am häufigsten angeschuldigte Antipsychotikum ist Olanzapin mit 79 Anschuldigungen nach AMSP. Damit hat es einen Anteil von 32,6 % an allen angeschuldigten Antipsychotika (siehe hierzu Tabelle 9).

Tabelle 9: Antipsychotika (Allein- und Kombinationsanschuldigungen)

AP-Typ	Med.Gruppe	Antipsychotikum	n	% Med. Gruppe	% Alle
Atypisch	Atypische Antipsychotika	Amisulprid	4	2,4	1,7
		Aripiprazol	1	0,6	0,4
		Clozapin	41	24,1	16,9
		Olanzapin	79	46,5	32,6
		Quetiapin	26	15,3	10,7
		Risperidon	19	11,2	7,9
		Summe	170		70,2
Typisch	Butyrophenone	Benperidol	1	5,3	0,4
		Bromperidol	1	5,3	0,4
		Haloperidol	13	68,4	5,4
		Melperon	3	15,8	1,2
		Pipamperon	1	5,3	0,4
		Summe	19		7,9
	Phenothiazine	Levomepromazin	8	20,5	3,3
		Perazin	19	48,7	7,9
		Promethazin	9	23,1	3,7
		Prothipendyl	3	7,7	1,2
		Summe	39		16,1
	Thioxanthene	Chlorprothixen	7	50	2,9
		Flupentixol	3	21,4	1,2
		Flupentixoldecanoat	2	14,3	0,8
		Zuclopentixol	2	14,3	0,8
		Summe	14		5,8

AP-Typ = Antipsychotika-Typ, Med.Gruppe = Medikamenten-Gruppe, n = Anzahl der Fälle mit Leberwerterhöhungen, % Med.Gruppe = Prozentualer Anteil der Fälle an der jeweiligen Antipsychotikagruppe (atypisch, Butyrophenone, Phenothiazine oder Thioxanthene), % Alle = Prozentualer Anteil der Fälle an allen Antipsychotika

Tabelle 10 führt separat die Antipsychotika auf, die in Kombination bezüglich der Leberwerterhöhung angeschuldigt wurden. Insgesamt wurden 92 Antipsychotika in Kombination angeschuldigt, hierunter ist nicht genauer definiert, ob sie mit einem weiteren Antipsychotikum in Kombination angeschuldigt wurden oder mit einem Medikament einer anderen Substanzklasse. Diese 92 Antipsychotika sind aufgrund von Kombinationsanschuldigungen von mehr als einem Antipsychotikum unter den 63 Kombinationsanschuldigungen mit schwerer LWE zusammengefasst.

Es fällt auf, dass 10 von 13 Fällen mit Haloperidol in Kombination angeschuldigt wurden. Ebenso ist auch Melperon mit allen drei angeschuldigten Fällen in der Sparte der Kombinationsanschuldigungen vertreten. Auch Chlorprothixen wurde insgesamt sieben Mal (siehe Tabelle 10) angeschuldigt; sechs Mal davon in Kombination. Olanzapin macht in der Sparte der Kombinationsanschuldigungen mit 20 Fällen (21,7 %) erneut den größten Anteil aus.

Tabelle 10: Antipsychotika (Kombinationsanschuldigungen bezüglich des Auftretens der Leberwerterhöhung)

AP-Typ	Med.Gruppe	Antipsychotikum	n	% Med. Gruppe	% Alle
atypisch	Atypische Antipsychotika	Amisulprid	1	2,3	1,1
		Aripiprazol	1	2,3	1,1
		Clozapin	10	22,7	10,9
		Olanzapin	20	45,5	21,7
		Quetiapin	5	11,4	5,4
		Risperidon	7	15,9	7,6
		Summe	44		47,8
typisch	Butyrophenone	Benperidol	0	0	0
		Bromperidol	1	6,7	1,1
		Haloperidol	10	66,7	10,9
		Melperon	3	20	3,3
		Pipamperon	1	6,7	1,1
		Summe	15		16,3
	Phenothiazine	Levomepromazin	6	28,6	6,5
		Perazin	5	23,8	5,4
		Promethazin	7	33,3	7,6
		Prothipendyl	3	14,3	3,3
		Summe	21		22,8
	Thioxanthene	Chlorprothixen	6	50	6,5
		Flupentixol	3	25	3,3
		Flupentixoldecanoat	2	16,7	2,2
		Zuclopenthixol	1	8,3	1,1
		Summe	12		13,0

AP-Typ = Antipsychotika-Typ, Med.Gruppe = Medikamenten-Gruppe, n = Anzahl der Fälle mit Leberwerterhöhungen (Kombinationsanschuldigungen), % Med.Gruppe = Prozentualer Anteil der Fälle an der jeweiligen Antipsychotikagruppe (atypisch, Butyrophenone, Phenothiazine oder Thioxanthene), % Alle = Prozentualer Anteil der Fälle an allen Antipsychotika

Unter 213 Fällen mit Leberwerterhöhungen befanden sich 63 Fälle mit Kombinationsanschuldigungen. Dies bedeutet, dass mehr als eine Substanz für die UAW „Leberwerterhöhung“ beschuldigt wurde. In Tabelle 11 sind in absteigender Reihenfolge die häufigsten Kombinationsanschuldigungen dargestellt.

Sowohl die Anzahl (n) als auch die Prozente (%) können zusammen die Anzahl der 63 Patienten und entsprechend 100 % überschreiten, da bei einem Patienten mehr als zwei Medikamente in Kombination für das auftreten der Leberwerterhöhung beschuldigt worden sein können. Am häufigsten mit 49,2 % der Fälle ist eine Kombinationsanschuldigung von einem Antipsychotikum mit einem Antidepressivum.

Tabelle 11: Häufigkeiten der Kombinationsanschuldigungen bezüglich des Auftretens einer schweren Leberwerterhöhung

Med.Gruppe	n	%
Antidepressiva	31	49,2
Antipsychotika	25	39,7
Antiepileptika	11	17,5
Andere Nicht-Psychopharmaka	7	11,1
Tranquilizer	1	1,6

Med.Gruppe = Medikamenten-Gruppe, n = Anzahl der Fälle mit Kombinationsanschuldigungen für eine schwere Leberwerterhöhungen

In Abbildung 5 sind die Anzahlen der häufigsten Kombinationsanschuldigungen von mindestens einem Antipsychotikum mit einem weiteren Antipsychotikum (blaue Säule), einem Antidepressivum (rote Säule) oder einem *mood stabilizer* (auch Antikonvulsivum) (grüne Säule) dargestellt. Mit eingeschlossen in die Auswertung sind nur jene Kombinationsanschuldigungen von denen es mindestens drei gab. Diese Voraussetzung traf auch nur auf diese drei Substanzklassen als Kombinationspräparate zu. Die häufigsten Kombinationsanschuldigungen sind Antipsychotika mit Olanzapin, beziehungsweise Mirtazapin und Venlafaxin mit jeweils 9 Kombinationen, was jeweils 14,3 % der Kombinationsanschuldigungen (n = 63) entspricht. Clozapin hat als in Kombination angeschuldigtes Präparat einen Anteil von 11,1 % (n = 7), Haloperidol und Valproinsäure folgen danach mit jeweils 9,5 % (n = 6). Darüber hinaus gibt es noch zahlreiche weitere Antipsychotika, Antidepressiva und mood stabilizer, aber auch Präparate aus anderen Fachabteilungen, die mit einem Antipsychotikum in Kombination angeschuldigt wurden, aber aufgrund der geringen Fallzahlen hier nicht im Detail dargestellt werden.

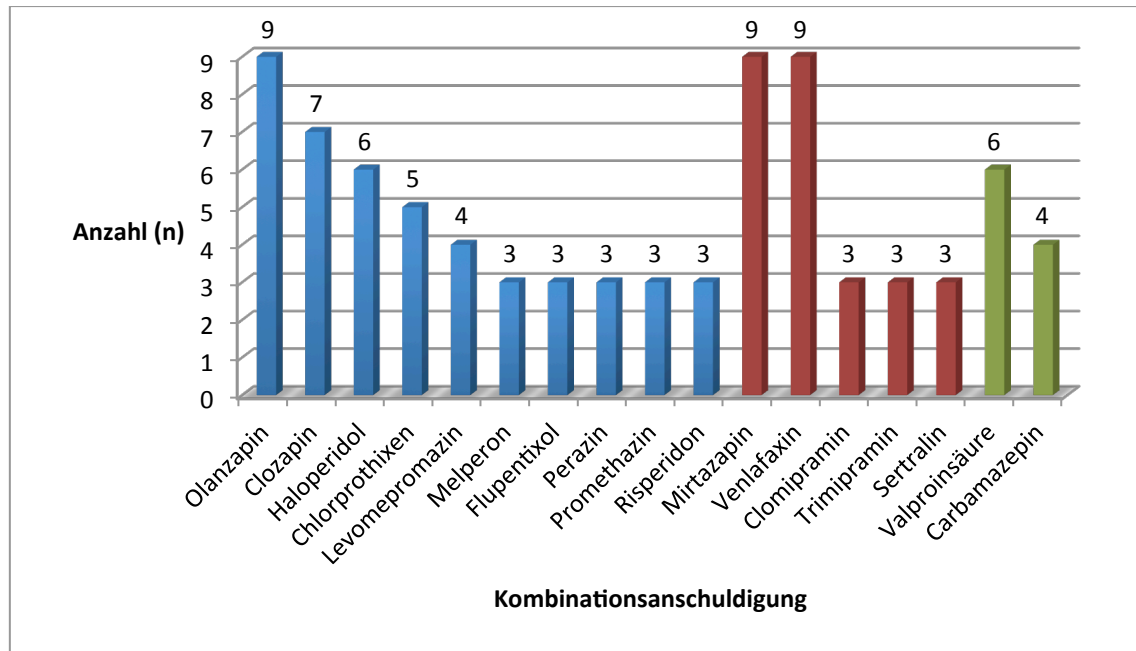


Abbildung 5: Anzahl der Kombinationsanschuldigungen: Antipsychotika, Antidepressiva, mood stabilizer unter den Fällen mit Leberwerterhöhungen

In Tabelle 12 sind die 240 Anschuldigungen und die jeweilige Dosis der Antipsychotikagaben (in mg), die für die Leberwerterhöhungen verantwortlich gemacht wurden, aufgeführt. Die Anzahl der Anschuldigungen des jeweiligen Antipsychotikums, für das die Dosis ermittelt wurde, kann von der absoluten Anzahl der Anschuldigungen für das entsprechende Präparat variieren, da nicht bei allen Antipsychotika die tägliche Dosis dokumentiert wurde. So ist beispielsweise hier die Anzahl von Olanzapin nur bei 77 Fällen statt 79 dokumentiert. In der Summe wurden Median, Minimum und Maximum nicht aufgeführt, da die jeweiligen Antipsychotika sehr unterschiedliche Dosierungen haben, die miteinander nicht vergleichbar sind.

Tabelle 12: Dosis der Antipsychotika bei den Fällen mit Leberwerterhöhungen

Antipsychotikum	n	Median (mg)	Minimum (mg)	Maximum (mg)
Amisulprid	4	700	300	900
Aripiprazol	1	15	15	15
Clozapin	41	200	50	700
Olanzapin	77	15	5	40
Quetiapin	26	362,5	75	1500
Risperidon	19	4	1	8
Benperidol	1	12	12	12
Bromperidol	1	2	2	2
Haloperidol	13	5	1	24
Melperon	3	75	25	200
Pipamperon	1	60	60	60
Levomepromazin	8	100	50	500
Perazin	19	300	100	800
Promethazin	9	150	75	250
Prothipendyl	3	80	40	80
Chlorprothixen	7	100	50	250
Flupentixol	3	10	8	10
Flupentixoldecanoat	2	2,143	1,429	2,857
Zuclopenthixol	2	82,5	25	140
Summe	240			

n = Anzahl der Fälle mit Lebertwerterhöhung, mg = Milligramm, angegeben ist die Dosis pro Tag

Da bei einigen Medikamenten die Fallzahl sehr gering ist, werden im Folgenden nur die häufigeren Antipsychotika auf Unterschiede hinsichtlich der Dosis zwischen der Gruppe mit Leberwerterhöhung und der Referenzgruppe untersucht. Zur Ermittlung der Referenzgruppe siehe 2.1.8. Bei den untersuchten Antipsychotika konnte zwischen den Fällen mit schwerer Leberwerterhöhung und der Referenzgruppe kein statistischer Unterschied hinsichtlich der Dosis des Antipsychotikums festgestellt werden (Siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Unterschiede in der Dosis der Antipsychotika zwischen den Fällen mit Leberwerterhöhung und der Referenzgruppe aus den Stichtagerhebungen

Antipsychotikum	Referenzgruppe		LWE		P-Wert
	N	Dosis Median in mg (Min; Max)	n	Dosis Median in mg	
Clozapin	34129	300 (2; 1500)	41	200	0,008
Olanzapin	45115	15 (0,5; 70)	77	15	0,947
Quetiapin	48016	300 (1; 2400)	26	362,5	0,144
Risperidon	40269	3 (0,03; 17)	19	4	0,075
Haloperidol	34073	8 (0,3; 130)	13	5	0,783
Levomepromazin	12183	100 (1; 800)	8	100	0,684
Perazin	15236	200 (5; 900)	19	300	0,002
Promethazin	14529	50 (5; 900)	9	150	0,007
Chlorprothixen	12681	90 (1,5; 1200)	7	100	0,115

n = Anzahl der Fälle mit Leberwerterhöhung, N = Anzahl der Fälle in der Referenzgruppe aus den Stichtagszählungen, LWE = Leberwerterhöhungen, mg = Milligramm, Min = Minimum, Max = Maximum, angegeben ist die Dosis pro Tag, nach Bonferroni korrigiert: $p < 0,001$

In der Tabelle 14 sind die Anzahl an Patienten von 1993 bis 2012 (=N) und die Anzahl an Fällen mit Leberwerterhöhungen (= n) aufgeführt. Hieraus wurde die geschätzte Inzidenz in Prozent ermittelt (siehe 2.1.8).

Am häufigsten tritt die Leberwerterhöhung mit 0,18 % bei Olanzapin und mit 0,12 % bei Clozapin und Perazin auf. Obwohl relativ viele Patienten in dem Kollektiv unter Quetiapin (n = 26), Risperidon (n = 19) oder Haloperidol (n = 13) eine Leberwerterhöhung entwickelten, ist die UAW Leberwerterhöhung gemessen an den geschätzten Absolutzahlen relativ selten (0,05 % bei Quetiapin und Risperidon, 0,04 % bei Haloperidol). Am seltensten trat die UAW bei Pipamperon (< 0,01 %) auf; es wurde ein einziger Fall mit einer Leberwerterhöhung unter diesem Medikament im Rahmen von AMSP registriert.

Tabelle 14: Inzidenz der Leberwerterhöhung unter den Antipsychotika

	N	n	%
Atypische AP	181158	170	0,09
Amisulprid	11524	4	0,03
Aripirazol	9957	1	0,01
Clozapin	34129	41	0,12
Olanzapin	45115	79	0,18
Quetiapin	48016	26	0,05
Risperidon	40269	19	0,05
Butyrophenone	75427	19	0,03
Benperidol	2419	1	0,04
Bromperidol	900	1	0,11
Haloperidol	34073	13	0,04
Melperon	17181	3	0,02
Pipamperon	19343	1	0,01
Phenothiazine	61854	39	0,06
Levomepromazin	12183	8	0,07
Perazin	15236	19	0,12
Promethazin	14529	9	0,06
Prothipendyl	11660	3	0,03
Thioxanthene	35745	14	0,04
Chlorprothixen	12681	7	0,06
Flupentixol	9659	3	0,03
Flupentixoldecanoat	5585	2	0,04
Zuclopentixol	6485	2	0,03

AP = Antipsychotika, N = Anzahl der Fälle in der Referenzgruppe, n = Anzahl der Fälle mit Leberwerterhöhung

In Abbildung 6 sind die ermittelten Inzidenzen der Leberwerterhöhung (siehe 2.1.8) für das jeweilige Antipsychotikum grafisch dargestellt. Zusätzlich wurden die 95 %-Konfidenzintervalle mit angegeben. Für die Antipsychotikatherapie insgesamt ergibt sich eine Inzidenz von 0,08 % für das Auftreten einer schweren Leberwerterhöhung. Von 1993 bis 2012 wurden insgesamt 278861 Patienten mit Antipsychotika in den teilnehmenden Kliniken des AMSP behandelt.

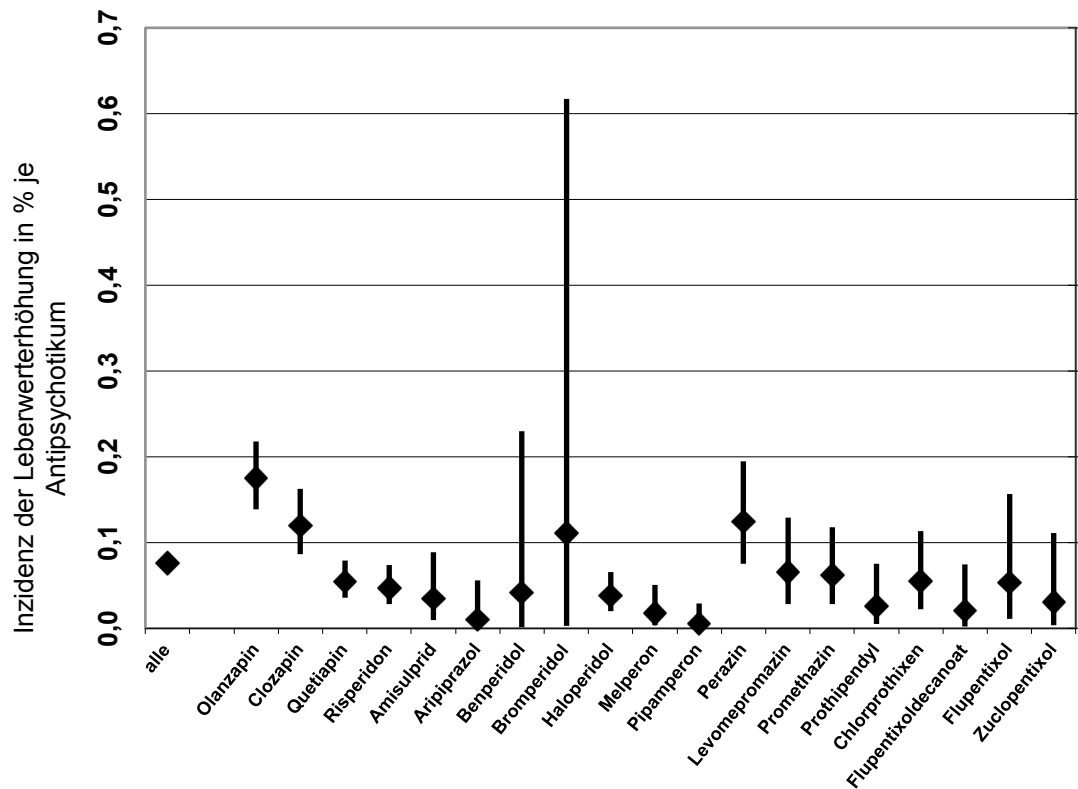


Abbildung 6: Leberwerterhöhungen in % der überwachten Patienten des jeweiligen Antipsychotikums

Angegeben ist die ermittelte Inzidenz der schweren Leberwerterhöhung über die verschiedenen Antipsychotika und das 95 %-Konfidenzintervall für die ermittelte Inzidenz.

Auffällig ist, wie in Abbildung 7 dargestellt, dass bei fast allen Antipsychotika die ALT am häufigsten oberhalb des fünffachen Referenzwertes angestiegen ist. Bei Levomepromazin und Perazin sogar in 100 % der Fälle. Bei Quetiapin ist die γ GT mit 54,2 % der Fälle mit Leberwerterhöhung relativ hoch bei einer entsprechend hohen Fallzahl ($n = 24$), bei Risperidon ($n = 12$) mit 16,7 % sehr gering. Auffällig ist auch, dass bei Olanzapin mit der höchsten Fallzahl die γ GT etwas häufiger oberhalb des fünffachen Referenzwertes angestiegen ist als die AST.

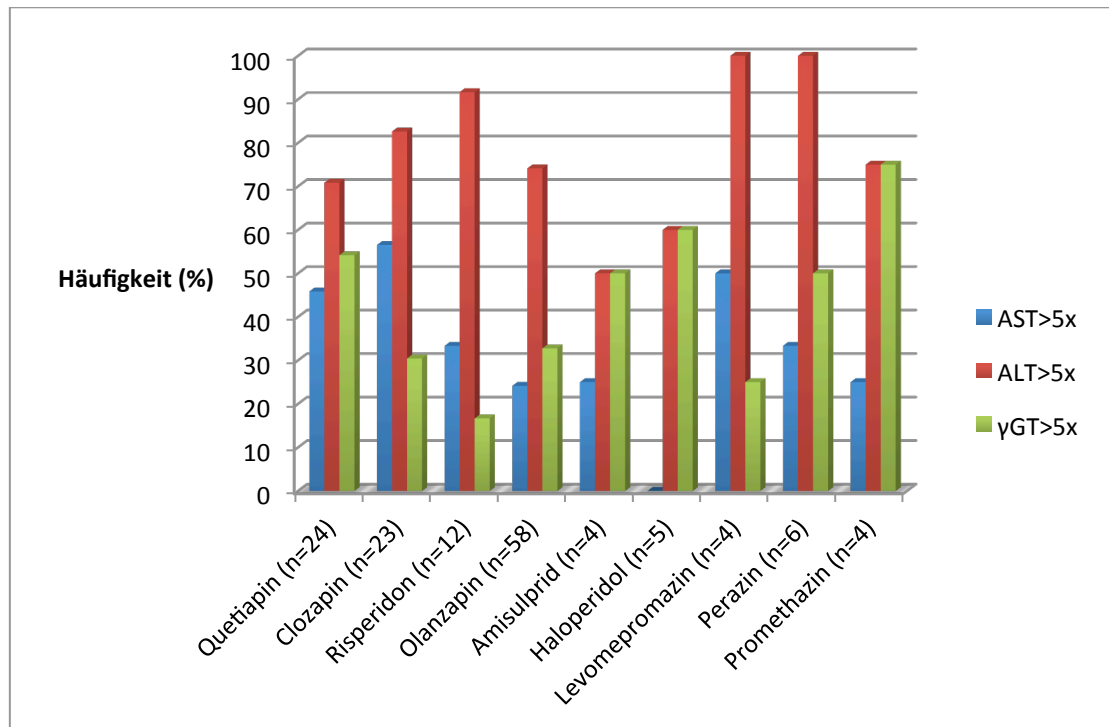


Abbildung 7: Prozentualer Anteil der verschiedenen Leberwerterhöhungen (AST, ALT, γ GT) an den Fällen mit Leberwerterhöhungen bei den jeweiligen Antipsychotika

3.1.6 Präexposition und Reexposition

Für die Fälle mit Leberwerterhöhungen (n = 213) wurde eine Präexpositionen mit dem angeschuldigten Antipsychotikum in allen Fällen außer einem dokumentiert. Vier der 213 Fälle (1,9 %) hatten früher schon einmal die gleiche UAW unter dem nun angeschuldigten Antipsychotikum. 14 Fälle (6,6 %) haben das angeschuldigte Antipsychotikum früher schon einmal eingenommen, jedoch ohne eine schwere Leberwerterhöhung zu entwickeln. In zwei Fällen war der Verlauf unter der vorherigen Therapie nicht bekannt und in 90,1 % der Fälle (n = 192) wurde das Antipsychotikum vor der aktuellen Therapie, unter der die Leberwerterhöhung auftrat, noch nicht verabreicht.

Darüber hinaus wurde auch die anschließende Reexposition mit den angeschuldigten Antipsychotika für die Fälle mit Leberwerterhöhung (n = 213) beschrieben. Dabei entwickelten drei Fälle (1,4 %) die gleiche UAW, in weiteren drei Fällen (1,4 %) trat die UAW nicht erneut auf und bei 184 Fällen (86,4 %) wurde das Antipsychotikum nicht noch einmal verabreicht. In 10,3 % der Fälle (n = 22) konnte das Antipsychotikum jedoch auch ohne Absetzen weitergegeben werden (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Präexposition und Reexposition mit dem jeweiligen Antipsychotikum

Präexposition	n	%
Ja, gleiche UAW	4	1,9
Ja, negativ	14	6,6
Ja, Verlauf unbekannt	2	0,9
Nein	192	90,1
Nicht bekannt	1	0,5
Reexposition	n	%
Ja, gleiche UAW	3	1,4
Ja, negativ	3	1,4
Ja, Verlauf unbekannt	1	0,5
Nein	184	86,4
Weitergabe ohne Absetzen	22	10,3

n = Anzahl der Fälle mit Leberwerterhöhungen

3.1.7 Laborparameter

Ab 2003 wurden die Laborparameter in allen Kliniken standardisiert erfasst. Von 2003 bis 2012 wurden bei 134 Fällen mit Leberwerterhöhungen nach den Kriterien von AMSP (siehe 2.1.6) die Laborparameter bestimmt. Dabei wurde in 131 Fällen die ALT, in 126 Fällen die AST und in 114 Fällen die γ GT dokumentiert. Voraussetzung für eine schwere Leberwerterhöhung nach AMSP ist mindestens ein Leberwert (AST, ALT, γ GT oder AP), der das Fünffache des oberen Referenzwertes überschreitet.

Weitere Parameter wurden sehr selten bestimmt. Bilirubin direkt und Bilirubin gesamt wurden in insgesamt sechs Fällen, die Cholinesterase in zwei Fällen erfasst. Eine Verringerung des Quicks wurde nicht dokumentiert.

Unter den 134 Fällen mit Leberwerterhöhung ab 2003 war die AST in 46 Fällen (34,3 %) um mehr als das Fünffache des oberen Referenzwertes erhöht, die ALT in 103 Fällen (76,9 %). Die γ GT war in 49 Fällen um mehr als das Fünffache des oberen Referenzwertes erhöht, die AP wurde kein einziges Mal als um mehr als das Fünffache des oberen Referenzwertes erhöht, dokumentiert.

In Tabelle 16 ist zusätzlich die Anzahl der jeweils dokumentierten Laborwerte ab 2003 (N) aufgeführt, unabhängig davon, ob der Laborwert um mehr als das Fünffache des oberen Referenzwertes erhöht war.

Tabelle 16: Häufigkeiten der Laborwerte oberhalb des fünffachen Referenzwertes unter den Fällen mit Leberwerterhöhungen

Laborparameter	n	%n	N	%N
AST über Fünffach	46	34,3	126	36,5
ALT über Fünffach	103	76,9	131	78,6
γGT über Fünffach	49	36,6	103	47,6
AP über Fünffach	0	0	45	0

n = Anzahl der Fälle mit Leberwerterhöhungen, %n = Prozentualer Anteil an allen Fällen (n = 134) mit Leberwerterhöhung ab 2003, N = Anzahl der Fälle bei denen der jeweilige Laborwert ab 2003 dokumentiert wurde, %N = Prozentualer Anteil der jeweils um mehr als das fünffache erhöhten Laborwerte an den jeweiligen ab 2003 dokumentierten Laborwerten (= N).

3.1.8 Geschätzte Inzidenzen der Leberwerterhöhung in drei Altersgruppen

Anhand der Anzahl der Fälle mit Leberwerterhöhung konnte der prozentuale Anteil an allen stationär erfassten Patienten von 1993 bis 2012 in der jeweiligen Altersgruppe bestimmt werden (Methodik siehe 2.1.8). Wie in Abbildung 8 dargestellt, beträgt die geschätzte Inzidenz der Fälle mit Leberwerterhöhung in der Altersgruppe von 0 bis 30 Jahren 0,15 % (n = 77; N = 52050), in der mittleren Altersgruppe (31-60 Jahre) 0,07 % (n = 109, N = 153224) und in der Altersgruppe der 60 bis 90-Jährigen 0,04 % (n = 27; N = 71722). Da in der Kohorte der Fälle mit Leberwerterhöhung kein Patient im Altersbereich von 90 bis 120 Jahre lag, liegt hier die geschätzte Inzidenz bei 0 % (n = 0; N = 1864). Damit ist die Inzidenz über die Altersgruppen fallend ($p < 0,001$).

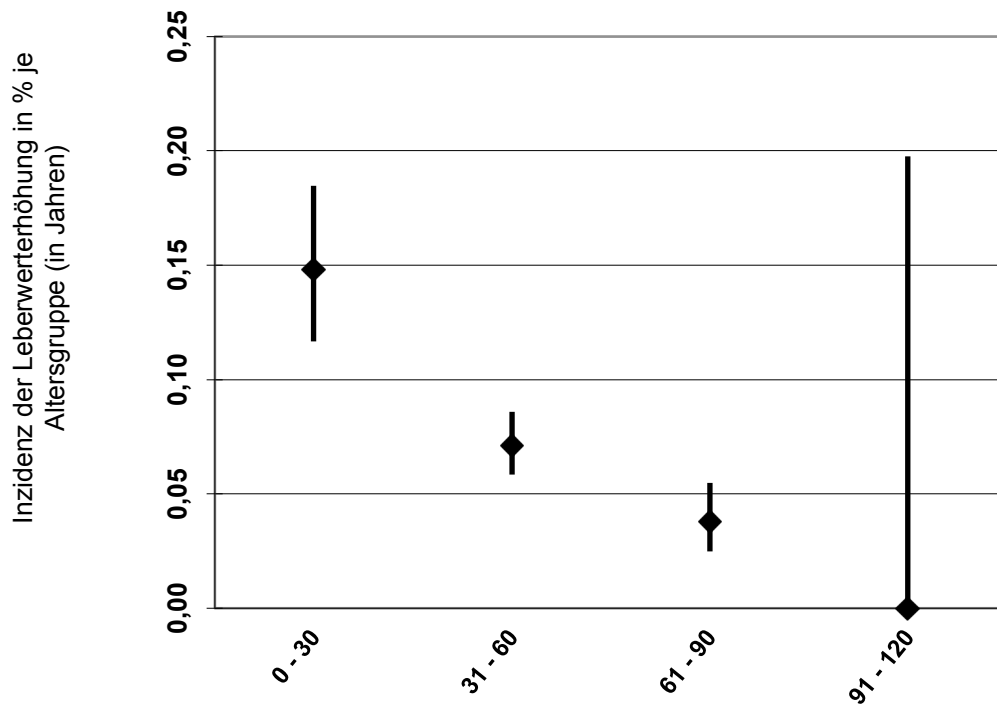


Abbildung 8: Ermittelte Inzidenz der Leberwerterhöhung unter den Altersgruppen (in Jahren)

Angaben ist die geschätzte Inzidenz der schweren Leberwerterhöhung über die verschiedenen Altersgruppe (0 bis 30 Jahre, 31 bis 60 Jahre, 61 bis 90 Jahre und 91 bis 120 Jahre) und das 95 %-Konfidenzintervall für die geschätzte Inzidenz.

3.1.9 Entwicklung in der Antipsychotikatherapie von 1994 bis 2012

Abbildung 9 zeigt den Verlauf der Antipsychotikatherapie über die Jahre von 1994 bis 2012. 1994 umfassten die typischen Antipsychotika mit antipsychotischer Wirkung noch etwa 70 % aller Antipsychotikatherapien. 2012 kommen sie nur noch bei etwa 18 % der Fälle zum Einsatz. Die typischen Antipsychotika mit sedativer Wirkung bleiben seit 1994 bis 2012 konstant bei etwa 20 % aller Antipsychotikatherapien. Stark angestiegen ist der Einsatz der atypischen Antipsychotika. Wo sie 1994 nur etwa bei 20 % der Fälle mit Antipsychotikatherapie zum Einsatz kamen, wurden sie 2012 bei etwa 80 % eingesetzt.

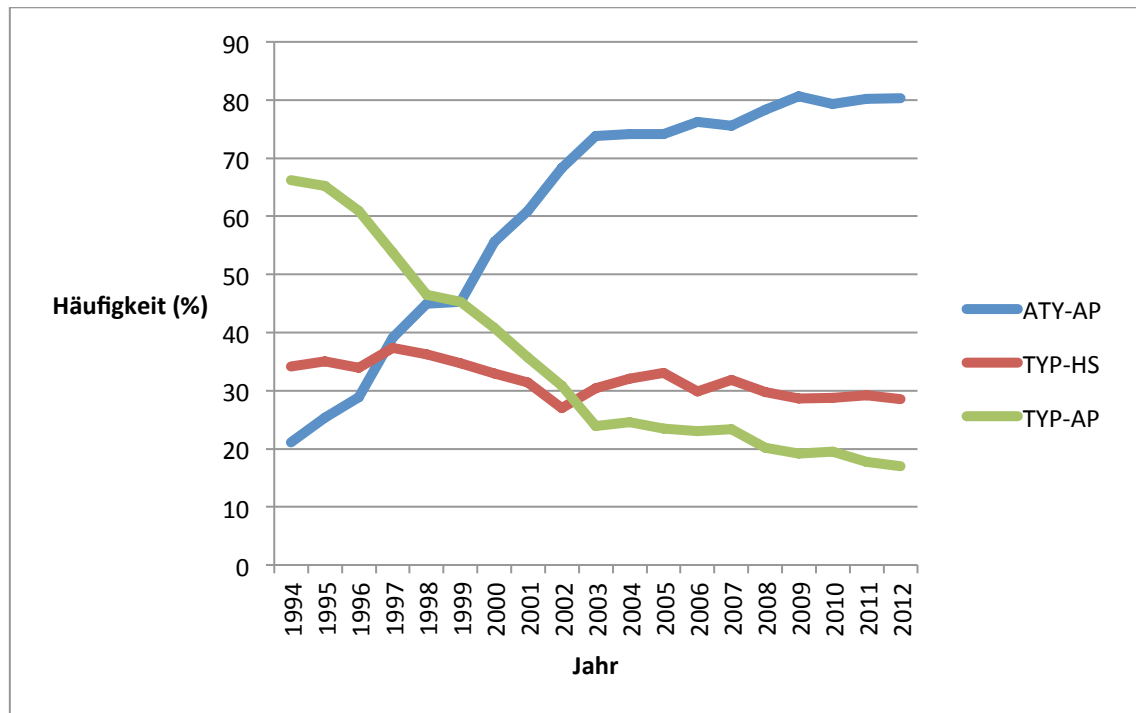


Abbildung 9: Entwicklungen in der Antipsychotikatherapie von 1994 bis 2012
 ATY-AP = Atypische Antipsychotika, TYP-AP = typische Antipsychotika mit antipsychotischer Wirkungen, TYP-HS = typische Antipsychotika mit hypnotisch sedierender Wirkung.

1994 war Haloperidol mit 22 % das noch am häufigsten verabreichte Antipsychotikum und Clozapin war das einzige atypische Antipsychotikum unter den fünf am häufigsten verabreichten Antipsychotika. Von 1999 bis 2006 war Olanzapin das häufigste verabreichte Antipsychotikum, seit 2007 ist Quetiapin führend und macht 2012 mit 30 % fast ein Drittel der Antipsychotikatherapien aus. 2011 war kein einziges typisches Antipsychotikum unter den fünf Häufigsten (Siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Die häufigsten verschriebenen Antipsychotika von 1994 bis 2012

Jahr	1.	%	2.	%	3.	%	4.	%	5.	%
1994	Haloperidol	22	Clozapin	17	Perazin	12	Levomepr.	12	Pipamperon	9
1995	Haloperidol	27	Clozapin	16	Perazin	15	Levomepr.	10	Chlorprothixen	8
1996	Haloperidol	26	Clozapin	20	Perazin	12	Levomepr.	8	Melperon	7
1997	Haloperidol	22	Clozapin	18	Perazin	11	Chlorproth.	9	Olanzapin	9
1998	Haloperidol	18	Clozapin	18	Olanzapin	15	Risperidon	10	Chlorpr+Promet	8
1999	Olanzapin	18	Clozapin	17	Haloperidol	15	Risperidon	11	Chlorpr+Promet	9
2000	Olanzapin	19	Risperidon	15	Clozapin	14	Haloperidol	13	Perazin	8
2001	Olanzapin	21	Risperidon	14	Haloperidol	11	Clozapin	12	Quetiapin	10
2002	Olanzapin	23	Risperidon	17	Clozapin	12	Haloperidol	10	Quetiapin	9
2003	Olanzapin	24	Risperidon	19	Clozapin	12	Quetiapin	11	Haloperidol	9
2004	Olanzapin	21	Risperidon	17	Quetiapin	15	Clozapin	12	Haloperidol	10
2005	Olanzapin	20	Quetiapin	20	Risperidon	16	Haloperidol	10	Clozapin	10
2006	Olanzapin	22	Quetiapin	20	Risperidon	17	Clozapin	11	Haloperidol	10
2007	Quetiapin	22	Olanzapin	19	Risperidon	17	Clozapin	10	Haloperidol	10
2008	Quetiapin	27	Olanzapin	19	Risperidon	17	Haloperidol	10	Clozapin	9
2009	Quetiapin	32	Risperidon	17	Olanzapin	16	Clozapin	11	Haloperidol	9
2010	Quetiapin	31	Risperidon	18	Olanzapin	17	Clozapin	9	Haloperidol	9
2011	Quetiapin	31	Olanzapin	18	Risperidon	17	Clozapin	8	Aripiprazol	8
2012	Quetiapin	30	Olanzapin	19	Risperidon	18	Aripiprazol	9	Pipamperon, Clozapin	9

3.1.10 Dauer der Therapie bis zum Auftreten der UAW

Im Rahmen von AMSP wurde bei den meisten Patienten die Dauer der Gabe bis zum Auftreten der Leberwerterhöhung genau dokumentiert.

Bei dieser Analyse ausgeschlossen wurden die Fälle, bei denen die UAW möglicherweise unter einem anderen Medikament begann oder die Messung der Leberwerte zu selten erfolgte.

Es wurde die mediane, maximale und minimale Dauer der Therapie (gemessen in Tagen) bis UAW-Beginn ermittelt (Siehe Tabelle 18).

Bei Chlorprothixen mit einer medianen Therapiedauer von 41 Tagen dauerte es relativ lange bis die UAW auftrat. Bei Olanzapin mit median 18 Tagen ging es da etwas schneller. Die UAW trat bei Prothipendyl mit median acht Tagen sehr schnell auf. Hier wurden allerdings nur drei Fälle registriert.

Aussagekräftiger ist jedoch die Betrachtung des minimalen und maximalen Wertes der jeweiligen Zeitspanne, bis die jeweilige UAW aufgetreten ist. Bei Olanzapin, Quetiapin, Clozapin und Perazin war die Zeitspanne bis zum Auftreten der UAW von wenigen Tagen bis hin zu über 1,5 Jahre sehr variabel. Bei Amisulprid wurde nur in drei Fällen die Therapiedauer bis zum Auftreten der UAW bestimmt. Jedoch ist auch hier zu erkennen, dass die Spanne von minimal 10 Tagen bis hin zu 344 Tagen der Therapiedauer, bis die UAW erstmals auftrat, sehr breit ist. Bei Chlorprothixen, Haloperidol, Levomepromazin, Promethazin und Risperidon war die maximale Therapiedauer bis zum Auftreten einer UAW kürzer. Eine Normalverteilung zeigte sich bei keiner der Zeitspannen der verschiedenen Antipsychotika.

Tabelle 18: Dauer der Therapie bis zum Auftreten der UAW

Antipsychotikum	n	Median (d)	Minimum (d)	Maximum (d)
Amisulprid	3	55	10	344
Aripiprazol	0	/	/	/
Clozapin	34	20,5	1	286
Olanzapin	54	18	1	112
Quetiapin	16	18,5	6	462
Risperidon	16	12,5	4	62
Benperidol	1	30	30	30
Bromperidol	1	16	16	16
Haloperidol	7	15	13	25
Melperon	3	30	8	78
Pipamperon	1	2	2	2
Levomepromazin	6	14	3	35
Perazin	18	21,5	2	147
Promethazin	7	25	7	34
Prothipendyl	3	8	6	26
Chlorprothixen	6	41	6	49
Flupentixol	2	15,5	1	30
Flupentixoldecanoat	1	29	29	29
Zuclopenthixol	2	28	11	45

n = Anzahl der Fälle mit Leberwerterhöhungen, Angaben in (d) = Tagen.

3.2 Signifikanztests / Unterschiede

3.2.1 Geschlechtsunterschiede

In Abbildung 10 sind die geschätzten Inzidenzen der schweren Leberwerterhöhung des jeweiligen Geschlechts in Prozent dargestellt. Bei Frauen befindet sich der überwiegende Anteil in der Altersgruppe von 31 bis 60 Jahren, die höchste geschätzte Inzidenz liegt aber in der jüngsten Altersgruppe von 0 bis 30 Jahren. Männer hingegen sind überwiegend zwischen 0 und 30 Jahren alt.

Das mediane Alter bei Männern ($n = 111$) lag bei 30 Jahren bei den Fällen mit Leberwerterhöhung, das mediane Alter der Frauen ($n = 102$) bei 48 Jahren. Es konnte gezeigt werden, dass es einen signifikanten Altersunterschied zwischen Männern und Frauen bei Leberwerterhöhung gibt ($p < 0,001$). In der mittleren Altersgruppe von 31 bis 60 Jahren gibt es keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern. In der Altersgruppe von 0 bis 30 Jahren konnte zwischen der geschätzten Inzidenz der schweren Leberwerterhöhung zwischen Männern (0,19 %) und Frauen (0,09 %) ebenso kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p=0,003$) werden. Die ermittelte Inzidenz in der Altersgruppe von 61 bis 90 Jahren ist zwischen Frauen (0,05 %) und Männern (0,02 %) nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,04$). In Abbildung 10 ist erkennbar, dass bei Männern die Inzidenz über die Altersgruppen abnimmt ($p < 0,001$), wohingegen die Inzidenz bei Frauen relativ konstant bleibt ($p = 0,114$). Im Altersbereich über 90 Jahre gab es keinen einzigen Fall, weder bei Männern noch Frauen, von schwerer Leberwerterhöhung unter Antipsychotikatherapie. In der Referenzgruppe von 1993 bis 2012 befanden sich in der Altersgruppe der über 90 jährigen Patienten 530 Männer und 1334 Frauen, welche mit Antipsychotika therapiert wurden.

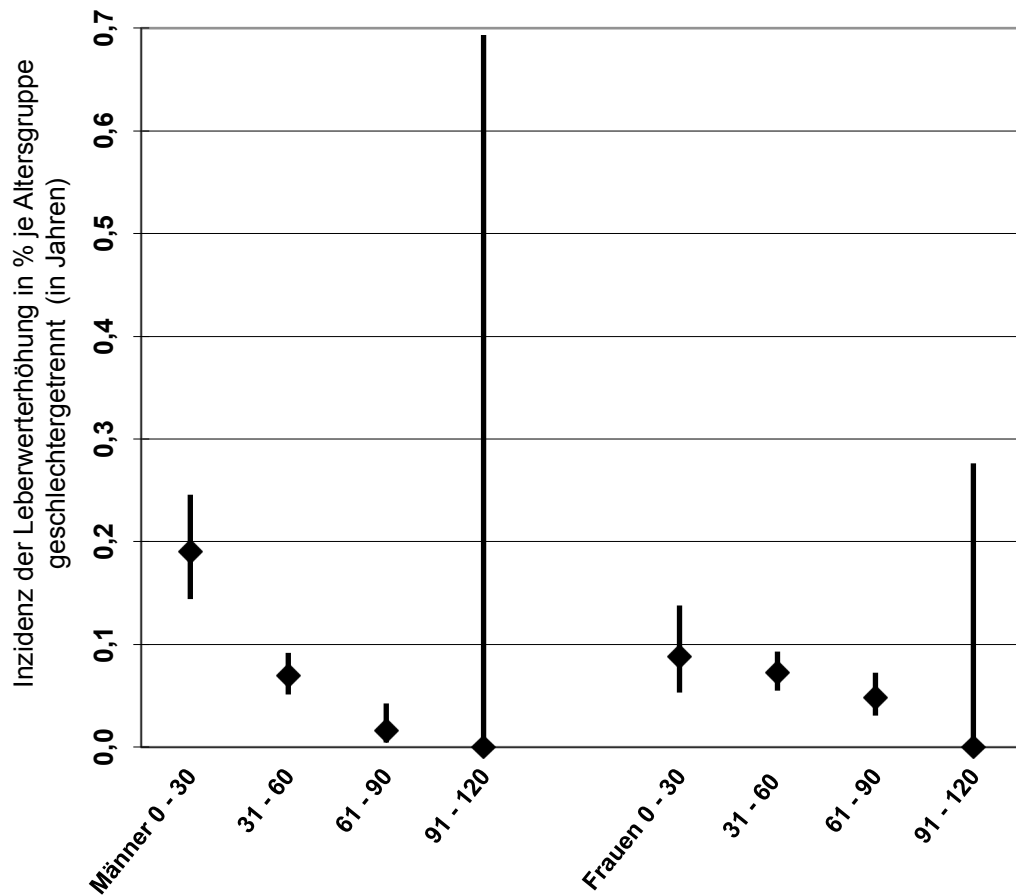


Abbildung 10: Ermittelte Inzidenz der schweren Leberwerterhöhung über die Geschlechter und Altersgruppen (in Jahren) verteilt

Angegeben ist die geschätzte Inzidenz der schweren Leberwerterhöhungen über die geschlechtergetrennten Altersgruppen (0 bis 30 Jahre, 31 bis 60 Jahre, 61 bis 90 Jahre und 91 bis 120 Jahre) und das 95 %-Konfidenzintervall für die geschätzte Inzidenz.

Bei Männern wurden Antipsychotika 82 Mal allein angeschuldigt und 29 Mal in einer pharmakologischen Kombination. Bei Frauen wurden in 68 Fällen Antipsychotika alleine angeschuldigt und in 34 Fällen in Kombination. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,25$) zwischen dem Anschuldigungsprofil der beiden Geschlechter (siehe Tabelle 19).

Bei Männern war in 20 Fällen (37,7 %) die Leber vorgeschädigt, bei Frauen bei 33 Fällen (62,3 %). Es konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern festgestellt werden ($p = 0,014$). Auch bezüglich der übrigen unter Tabelle 19 aufgeführten Risikofaktoren konnte kein signifikanter Geschlechtsunterschied festgestellt werden.

Tabelle 19: Geschlechtsunterschiede: Risikofaktoren und somatische Diagnosen

	Männer		Frauen		P-Wert
	n	%	n	%	
Organvorschädigung	20	37,7	33	62,3	0,014
schädlicher Gebrauch von Alkohol	8	88,9	1	11,1	0,037
Adipositas	1	12,5	7	87,5	0,029
Hepatitis	3	75,0	1	25,0	0,623
Andere Lebererkrankungen	3	60,0	2	40,0	1,000

n = Anzahl der Fälle mit Leberwerterhöhungen, nach Bonferroni korrigiert: $p < 0,001$

In Tabelle 20 wurden die Häufigkeiten der Antipsychotika über die Geschlechter verteilt analysiert. Quetiapin wurde 20 Mal bei Frauen angeschuldigt und nur 6 Mal bei Männern. Olanzapin hingegen wurde 51 Mal bei Männern angeschuldigt und 28 Mal bei Frauen. Es konnten keine signifikanten Geschlechtsunterschiede zwischen den unter Tabelle 20 aufgeführten Antipsychotika bezüglich der Häufigkeit der Anschuldigung zwischen den Geschlechtern festgestellt werden. Zur Vereinfachung wurden in Tabelle 20 nur die am häufigsten angeschuldigten Antipsychotika aufgeführt.

Tabelle 20: Geschlechtsunterschiede: Antipsychotika

Antipsychotikum	Männer			Frauen			p-Wert
	n	N	%	n	N	%	
Clozapin	22	18475	0,12	19	15654	0,12	0,951
Olanzapin	51	22107	0,23	28	23007	0,12	0,006
Quetiapin	6	19070	0,03	20	28946	0,07	0,083
Risperidon	11	18218	0,06	8	22051	0,04	0,267
Haloperidol	7	16378	0,04	6	17696	0,03	0,677
Levomepromazin	5	6305	0,08	3	5926	0,05	0,534
Perazin	11	6718	0,16	8	8518	0,09	0,225
Promethazin	2	5440	0,04	7	9089	0,08	0,345
Chlorprothixen	4	5939	0,07	3	6742	0,04	0,585

n = Anzahl der Fälle mit Leberwerterhöhungen, N = Anzahl der Fälle in der Referenzgruppe, nach Bonferroni korrigiert: $p < 0,001$

Um mögliche Zusammenhänge zwischen der Häufigkeit der Anschuldigung und den Dosierungen festzustellen, wurden die Geschlechtsunterschiede bezogen auf die Dosis der einzelnen Antipsychotika untersucht, wobei sich kein signifikanter Unterschied zeigte (siehe Tabelle 21). In dieser Testung wurden nur die Antipsychotika untersucht, die häufiger als vier Mal angeschuldigt waren, da für zu geringe Fallzahlen keine statistische Berechnung möglich gewesen wäre.

Tabelle 21: Geschlechtsunterschiede: Dosierung

Antipsychotikum	Männer	Frauen	P-Wert
	Dosis (mg) (Median (Min;Max))	Dosis (mg) (Median (Min;Max))	
Clozapin	187,5 (75;700)	200 (50;600)	0,743
Olanzapin	17,5 (5;30)	10 (5;40)	0,045
Quetiapin	300 (100;1200)	400 (75;1500)	0,882
Risperidon	4 (2;6)	4 (1;8)	0,657
Haloperidol	5 (1;24)	6,5 (4;15)	0,836
Levomepromazin	100 (50;500)	100 (50;160)	1,000
Perazin	400 (100;600)	275 (100;800)	0,091
Promethazin	130 (100;160)	150 (75;250)	1,000
Chlorprothixen	120 (90;150)	100 (50;250)	0,857

Min = Minimum, Max = Maximum, nach Bonferroni korrigiert: $p < 0,001$

Die AP wurde von 2003 bis 2012 24 Mal bestimmt. Verglichen dazu wurden γ GT mit 114, ALT mit 131 und AST mit 126 Messungen häufiger bestimmt. In Tabelle 22 wurden die Anzahl der Laborwerte, die das Fünffache des oberen Referenzwertes überschritten haben, im Geschlechtervergleich analysiert. Die AP konnte nicht analysiert werden, da hier bei keinem der 134 Fälle eine AP das Fünffache des oberen Referenzwertes überschritten hat. Bei Vergleich der Anzahl derer, die mindestens das Fünffache des oberen Referenzwertes überschritten haben, lässt sich zwischen Männern und Frauen hinsichtlich der drei Laborparameter AST, ALT und γ GT kein signifikanter Unterschied feststellen.

Tabelle 22: Geschlechtsunterschiede hinsichtlich der Laborwerte oberhalb des fünffachen Referenzwertes

Laborparameter	Männer (n) (%)	Frauen (n) (%)	P-Wert
AST > 5x	18 (16,2)	28 (27,4)	0,064
ALT > 5x	52 (46,8)	51 (50,0)	0,703
γ GT > 5x	17 (15,3)	32 (31,4)	0,028

n = Anzahl der Fälle mit Leberwerterhöhung, nach Bonferroni korrigiert: $p < 0,001$

In Abbildung 11 ist zur Veranschaulichung der prozentuale Anteil der Laborwerte oberhalb des fünffachen Referenzwertes über die Geschlechter verteilt dargestellt. Während die ALT etwa bei beiden Geschlechtern gleich häufig oberhalb des fünffachen Referenzwertes lag, scheinen AST und γ GT häufiger bei Frauen oberhalb des fünffachen Referenzwertes gelegen zu haben. Ein signifikanter Unterschied konnte jedoch nicht festgestellt werden.

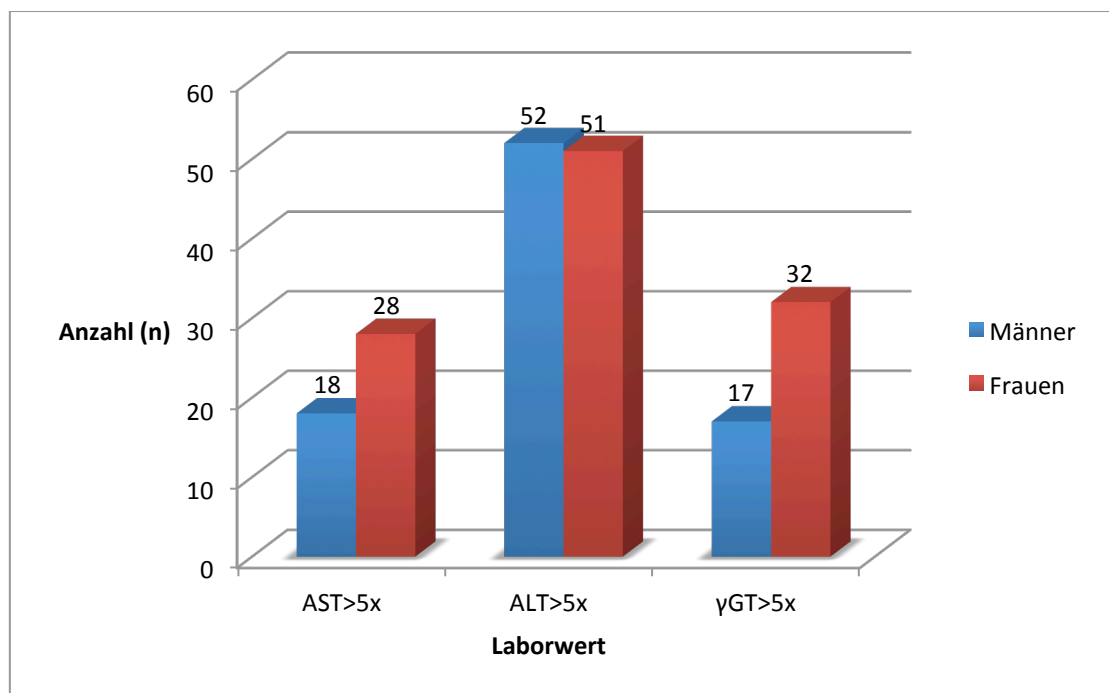


Abbildung 11: Anteil der Leberwerterhöhungen oberhalb des fünffachen Referenzwertes an allen gemessenen Werten

>5x = um mehr als das Fünffache des oberen Referenzwertes erhöhter Wert

3.2.2 Dosis im Zusammenhang mit weiterer UAW

Um den Zusammenhang zwischen Dosis und dem Auftreten einer weiteren UAW festzustellen, wurden die Dosis der einzelnen Antipsychotika zwischen denen mit weiterer UAW und den Fällen ohne weiterer UAW miteinander verglichen. Es fanden sich bei 18 von 213 Patienten mit Leberwerterhöhung weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Am häufigsten trat eine weitere UAW bei Olanzapin in elf Fällen auf.

Unter den 18 Fällen mit weiterer UAW befanden sich drei Fälle, bei denen es sich um eine Kombinationsanschuldigung handelte. Darunter befand sich ein Patient mit einer Dreifachanschuldigung für Risperidon, Clozapin und Melperon. Weiterhin wurden einmal Clozapin und einmal Levomepromazin separat mit mindestens einem weiteren Medikament in Kombination angeschuldigt.

3.3 Kasuistik: Leberversagen

Unter den 213 Fällen mit Leberwerterhöhung befanden sich zwei Fälle mit Leberversagen, die aufgrund des sehr schweren Verlaufs einer Leberwerterhöhung im Folgenden exemplarisch genauer dargestellt werden.

3.3.1 Fall 1: Leberversagen mit anschließender Lebertransplantation

Tabelle 23: Kasuistik 1: Leberversagen

<i>Geschlecht:</i>	Männlich
<i>Alter:</i>	38 Jahre
<i>Psychiatrische Grunderkrankung:</i>	F31.2 (Bipolar affektive Störung, gegenwärtig manische Episode mit psychotischen Symptomen)
<i>Fallart:</i>	schwer nach AMSP, stationär
<i>Weitere UAW zeitgleich:</i>	nein
<i>Anschuldigung</i>	Kombinationsanschuldigung
<i>Genauere Beschreibung der UAW-Symptomatik:</i>	
Der Patient gibt Unwohlsein an und klagt über einen empfindlichen Magen, im weiteren Verlauf beklagt er Brechreiz und Druckschmerz im linken Oberbauch. Es folgen Abgeschlagenheit, Magenschmerzen, Appetitlosigkeit und Müdigkeit. Im Labor zeichnet sich eine Leberwerterhöhung und eine Gerinnungsstörung ab, woraufhin eine Vitamin K-Gabe erfolgte. Im weiteren Verlauf wurde das Abdomen sonografisch untersucht und eine Hepatomegalie diagnostiziert. Bei weiterem Anstieg der Leberwerte erfolgte	

eine Verlegung auf eine internistische Intensivstation. Nach anfänglicher Stabilisierung erfolgte dann letztlich die Lebertransplantation zwei Wochen später.

Lebensbedrohlich: ja

UAW-Dauer: Ende nicht bekannt

Eingenommene Medikamente zur Zeit des Auftretens der UAW (Angabe der maximalen täglichen Dosis):

Olanzapin	tgl. 20 mg p.o.
Valproat	tgl. 1600 mg p.o.
Flupentixoldecanoat	30 mg i.m.
Flupentixol	tgl. 8 mg p.o.
L-Thyroxin	tgl. 50mg p.o.
Betoptima Augentropfen	tgl. 2 Augentropfen
Artelac	tgl. 3 Augentropfen

Anschuldigungen:

Olanzapin	W-Grad 2: wahrscheinlich
Valproat	W-Grad 2: wahrscheinlich
Flupentixoldecanoat	W-Grad 2: wahrscheinlich
Flupentixol	W-Grad 2: wahrscheinlich

Begründung des Wahrscheinlichkeitsgrads:

Die schwere Leberschädigung ist bei Valproat bekannt, aber da der Patient dieses Medikament drei Jahre zuvor bereits in dreimal so hoher Dosis erhielt und ohne Leberschaden vertragen hat, ist eine alleinige Verursachung durch Valproat eher unwahrscheinlich. Damals erhielt der Patient dieses Medikament ebenfalls in Kombination mit Olanzapin, weshalb auch diese Kombination alleine eher unwahrscheinlich ist, sodass ein additiver Effekt der vier Medikamente Olanzapin, Valproat, Flupentixol und Flupentixoldecanoat am Wahrscheinlichsten erscheint.

Mögliche Risikofaktoren:

Rauchen: >10 Zigaretten/Tag

Fettleber diagnostiziert (Unklar, ob schon vorher oder als Zeichen der UAW)

Laut Angehörigem des Patienten „gelegentlich zu viel Alkohol“

Laborwerte:

AST	407,92 U/l
ALT	503,9 U/l
γGT	46,79 U/l
Valp	87 mg/l

3.3.2 Fall 2: Leberversagen mit Spontanremission

In der folgenden Tabelle 26 ist ein Fall in Form einer detaillierten Kasuistik dargestellt, bei dem nach nachgewiesenem Leberschaden sich die Laborwerte und die Leberfunktion im weiteren Verlauf wieder normalisierten.

Tabelle 24: Kasuistik 2: Leberversagen

<i>Geschlecht:</i>	Weiblich
<i>Alter:</i>	20 Jahre
<i>Psychiatrische Grunderkrankung:</i>	F32.2 (schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome)
<i>Fallart:</i>	schwer nach AMSP, stationär
<i>Weitere UAW zeitgleich:</i>	nein
<i>Anschuldigung:</i>	Kombinationsanschuldigung
<i>Genauere Beschreibung der UAW-Symptomatik und des Verlaufs:</i>	
<p>Fünf Tage zuvor wurde erstmals ein leichter Transaminasenanstieg laborchemisch festgestellt (AST 41 U/l). Kurz darauf traten Erbrechen, Übelkeit und epigastrische Schmerzen auf. Hier wurde mit Pantozol 40mg und MCP symptomatisch behandelt. Wieder einige Tage später waren erhöhte Werte in der Laborkontrolle nachweisbar: LDH 4321 U/l, Bilirubin 3,8mg/dl, AST 5668 U/l. Es erfolgte eine Verlegung in die Innere Medizin. Histologisch wurde eine medikamentös-toxische Leberschädigung nachgewiesen. Zwei Tage später wurden bei Verlegung auf der Intensivstation alle Medikamente abgesetzt und Tutofusin 1l i.v. und NaCl 0,9 % 1l i.v. verabreicht. Dort stiegen die Leberwerte zunächst weiter an und die Patientin wurde einem Transplantationsteam vorgestellt. Da die Laborwerte sich aber spontan normalisierten, war eine Transplantation letztlich nicht mehr nötig und die UAW war wieder im Abklingen.</p>	
<i>Lebensbedrohlich:</i> ja	
<i>UAW-Dauer:</i> Ende nicht bekannt	
<i>Eingenommene Medikamente zur Zeit des Auftretens der UAW (Angabe der maximalen täglichen Dosis):</i>	
Olanzapin	tgl. 10 mg p.o.
Doxepin	tgl. 150 mg p.o.
Zopiclon	tgl. 3,75 mg p.o.
Mirtazapin	tgl. 30 mg p.o.
L-Thyroxin	tgl. 50myg p.o.
Lorazepam	tgl. 1,5 mg p.o.
Kalinor	tgl. 1 Brausetablette
<i>Anschuldigungen:</i>	
Olanzapin	W-Grad 2: wahrscheinlich
Doxepin	W-Grad 2: wahrscheinlich
Lorazepam	W-Grad 1: möglich
<i>Begründung des Wahrscheinlichkeitsgrads:</i>	
<p>Es sind hepatotoxische Effekte bei Olanzapin, Doxepin und Mirtazapin bekannt. Sehr selten ist diese Nebenwirkung auch bei Lorazepam bekannt, daher mit W1 angeschuldigt. Die Exposition von Mirtazapin war nur sehr kurz und die Gabe erfolgte erst kurz nach dem Anstieg der Laborwerte und dem Beginn der Symptomatik und wurde deshalb nicht mit angeschuldigt.</p>	

Die Patientin nahm zuletzt acht Tage vor Leberwertanstieg Paracetamol ein, deshalb ist ein Zusammenhang eher unwahrscheinlich.

Mögliche Risikofaktoren:

Vorschädigung des betroffenen Organs bei Suizidversuch mit 25 Tabletten Paracetamol. Bei Aufnahme waren Zeichen der leichten Leberschädigung (AST 61 U/l) und verminderten Syntheseleistung (CHE 3370 U/l, Albumin 2,9 g/l, Thromboplastinzeit 59 %) vorzufinden. Diese normalisierten sich im Verlauf.

Alternativerklärungen:

Möglicherweise weiterer Suizidversuch mit Paracetamol, welcher von der Patientin aber klar verneint wird.

Laborwerte:

AST	7363	U/l
ALT	8827	U/l
GLDH	1130	U/l
Bilirubin ges.	3,8	mg/dl
CHE	3370	U/l
LDH	4321	U/l

4 DISKUSSION

4.1 Allgemeine Ergebnisse

Insgesamt wurden von 1993 bis 2012 213 Fälle mit schweren Leberwerterhöhungen im Rahmen des AMSP-Projektes ermittelt. Es lässt sich vor allem festhalten, dass die Leberwerterhöhung über das Fünffache des oberen Referenzwertes hinaus als schwere UAW sehr selten ist und in ihrer Inzidenz zwischen $< 0,01$ und $0,18\%$ bei den jeweiligen Antipsychotika variiert. Jedoch zeigt genau dieses Ergebnis die Wichtigkeit eines Pharmakovigilanzprogrammes wie AMSP, welches mittels Langzeitbeobachtung seltene und schwere UAWs nach ihrer Marktzulassung erfasst, die in klinischen Phase I- bis Phase III- Studien nicht erfasst werden (Engel et al. 2004). In der Literatur waren transiente Leberwerterhöhungen über dem Referenzbereich vor allem bei atypischen Antipsychotika mit bis zu einem Viertel der behandelten Patienten relativ häufig (Pae et al. 2005; Atasoy et al. 2007). In der vorliegenden Studie dieser Arbeit wurden jedoch nur die schweren Fälle von Leberwerterhöhung nach oben genannter Definition (siehe 2.1.6) mit einbezogen (Grohmann et al. 2004b).

Es zeigte sich, dass bei einem Anstieg von mehr als dem Fünffachen des oberen Referenzwertes von ALT, AST und γ GT, beziehungsweise dem Überschreiten der Grenzen, die bis zum Jahr 2003 galten, sich die Leber in über 95% der Fälle erholte, was vor allem auch daran lag, dass in den allermeisten Fällen die Antipsychotika abgesetzt ($n = 170$; $79,8\%$) oder reduziert ($n = 33$; $15,5\%$) wurden und vermutlich an der Fähigkeit der Leber, sich sehr gut bei großem Schaden zu regenerieren (Fausto 2000). In drei der vorliegenden Fälle konnte die Therapie sogar ohne Absetzen fortgeführt werden. Diese Möglichkeit zeigten auch weitere Fallberichte von Therapien mit Clozapin (Eggert et al. 1994; Erdogan et al. 2004). Eine Fortführung der Gabe des Medikamentes ist vermutlich vor allem dann sinnvoll, wenn Patienten besonders gut darauf ansprechen und im weiteren Verlauf die Leberwerterhöhungen wieder abklingen. Dass eine Leberwerterhöhung jedoch auch sehr schwerwiegende Folgen haben kann, zeigten zwei Fälle von Leberversagen im Zeitraum von 1993 bis 2012. Einer dieser Patienten

regenerierte, wobei bei dem anderen eine Transplantation nötig war. Solch schwerwiegende UAWs mit teilweise tödlichen Verläufen wurden in der Literatur in einigen Fallberichten bereits bei Quetiapin beschrieben (El Hajj et al. 2004; Shpaner et al. 2008; Reuben et al. 2010; Al Mutairi et al. 2012). Eine weitere Studie zeigte, dass selbst leichte Leberwerterhöhung noch in der Norm mit einem erhöhten Risiko, an einer leberassoziierten Erkrankung zu versterben, verbunden ist (Hyeon et al. 2004), was eine Beobachtung erhöhter Werte sehr sinnvoll erscheinen lässt, selbst wenn, wie in dieser Arbeit, schwere Leberwerterhöhungen fast ausschließlich folgenlos abheilten.

Es ist zu vermuten, dass bei einer asymptomatischen Leberwerterhöhung diese bei einer Wiedereinnahme des Medikamentes erneut auftreten kann, denn in den beschriebenen Fällen, die das Psychopharmakon zuvor schon einmal eingenommen haben und die UAW entwickelt haben, trat diese in vier von 18 Fällen erneut auf. Sicherlich führte diese Befürchtung auch dazu, dass in den meisten Fällen (86,4 %) eine Reexposition gemieden wurde. Darüber hinaus waren auch 90,1 % der Fälle mit Leberwerterhöhung zuvor nicht dem angeschuldigten Medikament exponiert, was für eine sehr spezifische Reaktion des Medikamentes bei dem jeweiligen Patienten spricht.

Bei den 134 Fällen von 2003 bis 2012, deren Leberwerterhöhungen besser vergleichbar waren, war die ALT insgesamt am häufigsten ($n = 103$; 76,9 %) um mehr als das Fünffache des oberen Referenzwertes erhöht. Da die ALT vor allem im Zytoplasma vorzufinden ist (Toerring-Jettenbach und Issels 2007), steigt diese bei einem Leberschaden sehr schnell an. Neben dem Anstieg von Markern für hepatozellulären Untergang wurden die Indikatoren der Leberfunktion wie Bilirubin, Prothrombinzeit und Albumin (Navarro und Senior 2006) in nur sehr wenigen Fällen angegeben, weshalb zur Einschränkung der Leberfunktion hier keine Aussage getroffen werden kann. Es ist jedoch zu vermuten, dass von den Drug-Monitoren sehr häufig nur die pathologisch erhöhten Parameter notiert und in der Datenbank erfasst wurden.

4.2 Der Einfluss von Risikofaktoren auf die Leberwerterhöhung

Bei etwa einem Viertel der Fälle mit Leberwerterhöhung wurden Organvorschädigungen beschrieben. Lediglich acht der Fälle mit schwerer Leberwerterhöhung waren adipös, was keinen Rückschluss von der Adipositas auf die Leberwerterhöhung zulässt. Bei allen Fällen mit Adipositas wurde auch gleichzeitig ein Organvorschaden beobachtet. Ein Zusammenhang zwischen Adipositas und erhöhter Leberenzymaktivität ist in der Literatur bekannt (Salvaggio et al. 1991), sodass ein toxischer Effekt von erhöhten Blutfettwerten auf die Leber anzunehmen ist und so trotz geringer Fallzahlen der Zusammenhang von Organvorschädigung und Adipositas vermutet werden kann. Sicherlich sollte hier auch bedacht werden, dass der Lebensstil von Patienten mit Schizophrenie schlechter als in der Allgemeinbevölkerung zu sein scheint und dadurch die erhöhte Mortalität der Schizophrenie bedingt. Unter einem schlechten Lebensstil ist ein erhöhtes Rauchverhalten, ein erhöhter Alkoholkonsum, schlechte Ernährung, mangelnde Bewegung und Übergewicht zu verstehen (Brown et al. 1999). Der überwiegende Anteil der in der dieser Arbeit analysierten Patienten litt an einer Schizophrenie, möglicherweise war in dieser Kohorte auch der Lebensstil entsprechend schlecht, was zu einer Lebervorschädigung geführt haben könnte.

Obwohl das Rauchverhalten der Patienten mit Leberwerterhöhung nicht erfasst wurde, ist zu vermuten, dass ein Großteil der Patienten mit Schizophrenie raucht (De Leon und Diaz 2005), was eine Cytochrominduktion, zum Beispiel bei CYP1A2, bewirken kann und so höhere Dosen von Medikamenten bedarf (Kroon 2007). Es könnte aber ebenfalls sein, dass es aufgrund des Nikotinkonsums zu einer schnelleren Metabolisierung des Medikamentes in einen möglicherweise toxischen Metaboliten durch CYP1A2 kommt und die Toxizität zunimmt.

4.3 Antipsychotika

4.3.1 Häufigkeit der Leberwerterhöhung

Olanzapin (0,18 %), Clozapin (0,12 %) und Perazin (0,12 %) hatten bezüglich des Auftretens der Leberwerterhöhung die höchsten Inzidenzen. Eine Studie von AMSP beschrieb ähnliche Inzidenzen der Leberwerterhöhungen für Olanzapin und Clozapin für die Zeit von 2001 bis 2009 für AMSP (Grohmann et al. 2014). Doch wie lässt sich diese, im Vergleich zu den anderen Antipsychotika, relativ hohe Inzidenz erklären? In der Literatur ist eine starke Gewichtszunahme bei Clozapin und Olanzapin beschrieben (Allison et al. 1999; Kraus et al. 1999; Wirshing et al. 1999), die möglicherweise im Zusammenhang mit der Leberwerterhöhung stehen könnte. Erhöhungen der Leberwerte konnten in Beziehung zur Gewichtszunahme bereits beschrieben werden (Lee et al. 2001; Himmerich et al. 2005; Rettenbacher et al. 2006). Es konnte auch bereits gezeigt werden, dass das metabolische Syndrom mit einer Erhöhung der γ GT vergesellschaftet ist, was möglicherweise die hohen Werte erklärt (Rantala et al. 2000).

Insgesamt sind die atypischen Antipsychotika mit etwa 70 % der Fälle mit Leberwerterhöhung am häufigsten angeschuldigt, was im Zusammenhang mit der Entstehung von metabolischen UAWs stehen könnte, die vor allem bei den atypischen Antipsychotika auftreten (Tschoner et al. 2007). Dafür sind vor allem die Bindungen an D₂-, 5-HT_{2C}- und H₁-Rezeptoren verantwortlich, besonders an die letzten beiden binden hochaffin Olanzapin und Clozapin. Über die D₂-Rezeptor vermittelt gesteigerte Prolaktinsekretion wird der Glucose- und Lipidstoffwechsel beeinflusst und über die beiden anderen Rezeptoren die Gewichtszunahme und die vermehrte Nahrungsaufnahme getriggert (Reynolds und Kirk 2010). Über die Gewichtszunahme und den erhöhten Blutfettspiegel kann die Leber konsekutiv geschädigt werden und die Leberenzyme könnten ansteigen.

Dass die Inzidenz bei Perazin relativ hoch ist, könnte unter dem Aspekt der Lysosomotropie (Macintyre und Cutler 1988; Fayek et al. 2001) diskutiert werden. Für Perazin konnte die Akkumulation in sauren Lysosomen beschrieben werden, was eine Konzentrationserhöhung von Komedikationen

in Organen mit weniger Lysosomen zur Folge hatte (Daniel und Wójcikowski 1999). Unter anderem konnten so unerwünschte Arzneimittelwirkungen am Herzen erklärt werden (Mackin 2008). Da dieser Mechanismus für Perazin bekannt ist, könnte es sein, dass die Akkumulation von Perazin in Lysosomen mit Anstieg der Konzentration des Medikamentes in Membranen diese daraufhin zerstören und so einen Leberschaden anrichten könnte. Diese Hypothese bedarf allerdings weiterer experimenteller Untersuchungen, um diesen Zusammenhang zu verifizieren.

4.3.2 Zusammenhang von Dosis und Leberwerterhöhung

Hinsichtlich der Dosis konnte zwischen dem untersuchten Patientenkollektiv mit Leberwerterhöhung und der Referenzgruppe bei keinem der angeschuldigten Antipsychotika ein signifikanter Unterschied gezeigt werden. In einer Studie mit den Daten von AMSP von 2004 konnte eine signifikant höhere Dosis bei Perazin und signifikant niedrigere Dosis für Clozapin für alle bis dahin erkannten schweren UAWs allgemein beschrieben werden (Bender et al. 2004). Die signifikant höhere Dosis für Perazin sollte in jedem Fall unter dem unter 1.5.3 und 4.3.1 aufgeführten Aspekt der Lysosomotropie betrachtet werden und könnte somit in hohen Dosen eher lebertoxisch wirken.

Greil et al. (2013) zeigten, dass die Dosis der Psychopharmaka mit dem Alter abnimmt, womöglich aus Vorsicht und vor dem Hintergrund von Komorbiditäten, die weitere Medikationen im höheren Alter erfordern. Ergebnis dieser Studie war auch, dass Patienten im höheren Alter seltener unerwünschte Arzneimittelwirkungen entwickelten als im jüngeren Alter (Greil et al. 2013). In Übereinstimmung hiermit nimmt auch in dem Kollektiv der Fälle mit Leberwerterhöhung die Inzidenz der schweren UAW ab. Da es sich bei Greil et al. (2013) ebenfalls um eine Studie von AMSP handelt, jedoch ausschließlich mit schweizer Daten, ist zu vermuten, dass auch im gesamten AMSP-Kollektiv die Dosis über das Alter abnimmt.

4.3.3 Dauer der Therapie bis zum Auftreten der UAW

Bei der Dauer der Therapie bis zum Auftreten der UAW fiel auf, dass Olanzapin, Clozapin und Quetiapin als Vertreter der atypischen Antipsychotika und Perazin als typisches Antipsychotikum eine sehr variable Latenz bis zum UAW-Beginn aufwiesen. Bei dem atypischen Antipsychotikum Risperidon war die Latenz mit maximal 62 Tagen relativ kurz. Promethazin, Chlorprothixen, Haloperdol und Levomepromazin zeigten ebenfalls eher kurze Latenzen bis zum Auftreten der UAW.

Die kürzeren Latenzen könnten darauf hinweisen, dass es sich um eine Typ-A-Reaktion handeln könnte, die aufgrund des zeitlichen Zusammenhangs zur Gabe des Medikamentes nachvollziehbarer ist. Hierzu passend ist auch das Ergebnis, dass in 10 von 13 Fällen Haloperidol in Kombination angeschuldigt wurde, was die Möglichkeit der Toxizitätsverstärkung mehrerer potentiell hepatotoxischer Substanzen im Sinne einer Typ-A-Reaktion nahelegt. Die besonders variablen Latenzen von Olanzapin, Clozapin, Quetiapin und Perazin sprechen eher für idiosynkratische Leberwerterhöhungen, Typ-B-Reaktionen (Park et al. 1992).

4.4 Polypharmazie

Ein weiterer zentraler Aspekt, der vor dem Hintergrund des Auftretens schwerer UAWs zu diskutieren ist, ist die häufige Komedikation in der psychopharmakologischen Therapie. Mehr als 80 % der Fälle mit Leberwerterhöhung nahmen neben dem angeschuldigten Antipsychotikum noch weitere Medikamente ein. Aufgrund der speziellen Methodik von AMSP wurde auch bei Kombinationsbehandlung in 70,4 % der Fälle das Antipsychotikum alleine angeschuldigt (mit den Wahrscheinlichkeitsgraden wahrscheinlich (=W2) und sicher (=W3)).

Eine Studie zeigte, dass die Gabe mehrere Psychopharmaka in höheren Dosen zu einer höheren Rate an unerwünschten Arzneimittelwirkungen führte und gleichzeitig keinen klinischen Vorteil in der Therapie bot (Centorrino et al. 2004). Die in dieser Arbeit beobachteten Patienten sind alle stationär, was für ein psychiatrisch schwerwiegenderes Patienten Klientel als im ambulanten Bereich spricht und möglicherweise höhere Dosen und

Kombinationsverschreibungen zur optimalen Therapie verlangt. Bei der Referenzgruppe aus den Stichtagszählungen von AMSP handelt es sich ebenfalls um stationäre Patienten.

Antipsychotika wurden zunehmend auch bei Patienten mit Depressionen und bipolaren Störungen verabreicht, was sich auch in dem relativ hohen Anteil von Patienten mit Depression, die eine schwere Leberwerterhöhung erlitten haben, widerspiegelt.

In einer Studie von 2007 konnte im Rahmen des AMSP-Projektes eine weitaus höhere prozentuale Gabe von Antipsychotika (45,8 %) bei Depression im Vergleich zum Jahr 2000 (37,9 %) beschrieben werden (Konstantinidis et al. 2012). In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass der überwiegende Anteil (85 %) von Patienten mit einer bipolar affektiven Störung mehr als nur eine Stoffgruppe von Psychopharmaka erhielt (Haeberle et al. 2012). Anhand dieser Erkenntnisse stellt sich die Frage, ob off-Label-Use potentiell toxischer ist als eine konventionelle Therapie. Dieser Frage sollte zukünftig mit weiteren Studien nachgegangen werden, um so einen gezielten Vergleich zwischen formell zugelassenen Indikationen und off-Label-Behandlungen hinsichtlich ihres Auftretens schwerer UAWs zu stellen.

In einer Studie von 2007 konnte ein Zusammenhang des metabolischen Syndroms mit der Gabe von mehr als einem Antipsychotikum nachgewiesen werden. Weiterhin konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass Schizophrenien, bipolar affektive Störungen, ein höherer BMI, ein höheres Lebensalter und die Kombination mit einem typischen Antipsychotikum das Risiko für das Auftreten eines metabolisches Syndroms erhöhen (Correll et al. 2007). Bei den Fällen mit Leberwerterhöhung wurden von jenen mit Kombinationsanschuldigung 39,7 % mit einem weiteren Antipsychotikum in Kombination für die Leberwerterhöhung angeschuldigt, häufiger waren Kombinationsanschuldigungen mit Antidepressiva (49,2 %). Bei den Kombinationsanschuldigungen lässt sich vermuten, da bei der Gabe von mehr als einem Psychopharmakon die Blutfette erhöht sein können und das metabolische Syndrom einen Zusammenhang darstellt, dass das Risiko für eine dadurch induzierte Leberschädigung steigen könnte.

Darüber hinaus sollte auch beachtet werden, dass eine Studie *in vitro* die inhibitorische Wirkung von Olanzapin an CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2D6 beschrieb (Ring et al. 1996), was die häufigen Kombinationsanschuldigungen von Olanzapin miterklären könnte. So könnte durch die Kombination von Olanzapin mit einem zweiten Medikament über die Blutspiegelsteigerung eben jenes Stoffes eine Schädigung eintreten.

4.5 Geschlechtsunterschiede

Zwischen Männern und Frauen konnte hinsichtlich der Inzidenz der schweren Leberwerterhöhung unter Antipsychotikatherapie kein signifikanter Unterschied beschrieben werden. Die bisherige Literatur zeigte diesbezüglich, dass Frauen im Schnitt niedrigere Dosen in der Antipsychotikatherapie als Männer erhielten, trotzdem entwickelten Frauen deutlich häufiger unerwünschte Arzneimittelwirkungen als Männer (Seeman 2004; Smith 2010). Zwischen der Häufigkeit der Anschuldigungen der einzelnen Antipsychotika und deren Dosierungen konnte zwischen Männern und Frauen statistisch kein Unterschied festgestellt werden.

Bezogen auf die erhöhten Leberwerte konnte jedoch, wie einleitend berichtet, bei Clozapin das männliche Geschlecht als ein Risikofaktor in der Literatur beschrieben werden (Hummer et al. 1997). In der Studie mit den Daten von AMSP konnte jedoch kein Unterschied in der Inzidenz der Leberwerterhöhungen unter der Therapie mit Clozapin zwischen Männern und Frauen festgestellt werden. Bei Männern lag die Inzidenz der schweren Leberwerterhöhung bei Olanzapin bei 0,23%, was im Vergleich relativ hoch ist.

Bezogen auf der Alter zeigte sich, dass Männer mit schwerer Leberwerterhöhung signifikant jünger waren als Frauen ($p < 0,001$). Über die verschiedenen Altersgruppen 0-30, 31-60 und 61-90 konnte festgestellt werden, dass die Inzidenz bei Männern abnimmt ($p < 0,001$).

4.6 Kasuistiken

Beide Fälle von akutem Leberversagen wiesen um mehr als das Fünffache erhöhte Werte für die Transaminasen ALT und AST auf. Im zweiten Fall lagen die Werte sogar um weit mehr als das 50-fache erhöht vor. Dennoch war das Outcome bei diesem Fall besser, denn die Leber regenerierte sich und heilte folgenlos ab, sodass keine weitere medizinische Intervention nötig war und die Leberwerte laborchemisch rückläufig waren.

In dem ersten Fall musste der Patient trotz deutlich niedrigerer Transaminasen als im zweiten vorgestellten Fall Lebertransplantiert werden. Leider fehlt bei diesem Patienten die Bestimmung des Bilirubins, sodass der „Hy's law“ als Risikostratifizierung nicht zur Anwendung kommen kann. Im zweiten Fall der jungen Patientin war die ALT um mehr als das Dreifache erhöht und Bilirubin um mehr als das Zweifache, was nach dem „Hy's law“ einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Leberversagens entspricht (Temple 2006). Dieser Schaden ist nun bei dieser Patientin auch eingetreten. Dennoch, trotz extrem hoher Transaminasen, was für einen hohen hepatozellulären Schaden spricht, scheint sich die Leber auch dann noch gut regenerieren zu können. Dies entspricht den Beschreibungen in der Literatur (Navarro und Senior 2006). Dennoch scheint es individuell verschieden zu sein, wenn es, wie man sieht, auch bei sehr viel niedrigeren Plasmawerten der Transaminasen zu einem völligen Leberversagen kommen kann. Zu bedenken ist allerdings auch, dass die Patientin mit ihrem Alter von 20 Jahren jünger war als der Patient (38 Jahre), bei dem eine Lebertransplantation nötig wurde.

In beiden Fällen wurde Olanzapin angeschuldigt, was auch in dieser Arbeit insgesamt von der Inzidenz her als häufigstes Antipsychotikum für die Leberwerterhöhung verantwortlich gemacht wurde. In der Literatur wurden bisher keine Fälle von Leberversagen, so weit bekannt, bei Olanzapin beschrieben. Es wurden allerdings in Kasuistiken Fälle von Leberversagen bei Quetiapin beschrieben (El Hajj et al. 2004; Shpaner et al. 2008; Al Mutairi et al. 2012).

In dem ersten dargestellten Fall wurden insgesamt vier Psychopharmaka in Kombination (alle mit wahrscheinlich (=W2)) angeschuldigt. Bei Olanzapin und Valproat sind Leberwerterhöhungen bekannt, wobei der Schaden bei

Valproat sogar im Tiermodell als mikrovesikuläre Steatose nachgewiesen werden konnte (Kesterson et al. 1984; Ozcanli et al. 2006). Demnach handelt es sich bei dem Leberschaden unter Valproat um einen vorhersehbaren Schaden im Sinne einer Typ-A-Reaktion (Edwards und Aronson 2000). Da der Patient diese beiden Medikamente in Kombination drei Jahre zuvor bei dreimal so hoher Dosis ohne Einschränkungen vertragen hatte, ging man von einem additiven Effekt durch Flupentixol und Flupentixoldecanoat aus, da Flupentixol ebenfalls über die Leber mittels CYP2D6 abgebaut wird (Benkert et al. 2010). In der Anamnese nahm der Patient „gelegentlich zu viel Alkohol“ (Wortlaut der Mutter) zu sich, was als Risikofaktor zu werten ist.

Im zweiten Fall wurden bei der jungen Patientin Doxepin und Olanzapin angeschuldigt (beide W2) und zusätzlich Lorazepam (mit W1). Doxepin wird über CYP2C19 zum aktiven Metaboliten umgewandelt und über CYP2D6 hydroxiliert (Benkert et al. 2010). In einer Studie konnte nachgewiesen werden, dass Olanzapin inhibitorisch auf unter anderem CYP2C19 und CYP2D6 wirken kann (Ring et al. 1996). Besonders in Anbetracht des reaktiven Metaboliten von Doxepin, der dann möglicherweise durch die Inhibition von Cytochromen durch Olanzapin nicht mehr abgebaut werden kann, ist diese Kombination potentiell nicht ungefährlich. Da dies jedoch der einzige Fall ist, bei dem diese Kombination zu einem Leberversagen führte, spricht dies für ein sehr seltenes Ereignis.

Was den zweiten Fall jedoch auch schwieriger in der Beurteilung werden lässt, ist die Lebervorschädigung bei der Patientin durch Paracetamol und es ist auch nicht absolut sicher geklärt, ob nicht ein weiterer Suizidversuch erfolgte, der die hohen Leberwerte erklären könnte. Paracetamol ist nachgewiesen hepatotoxisch und verursacht dosisabhängig Leberzellnekrosen (James et al. 2003). Wenn Paracetamol bei dem Auftreten der UAW tatsächlich von der Patientin nicht eingenommen wurde, ist der vorherige Suizidversuch mit konsekutiver Leberschädigung dennoch nach AMSP als Organvorschädigung zu werten.

4.7 Limitierungen der Studie

Aufgrund dessen, dass es sich bei den Referenzwerten für die Antipsychotikagaben von 1993 bis 2012 um mathematisch erhobene Schätzwerte nach Stichtagserhebungen handelt, können nicht alle detaillierten Eigenschaften der Patienten vollständig erfasst werden. So lässt sich zwischen dem Kollektiv mit UAW – wie in dieser Arbeit mit Leberwerterhöhung – und dem geschätzten Patientenkollektiv aller Kliniken kein Vergleich hinsichtlich Therapiedauer, Risikoprofilen, Komedikationen und vielem mehr stellen.

Da bereits Studien den Zusammenhang von Leberwerterhöhung und Gewichtszunahme unter Therapie mit atypischen Antipsychotika beschrieben (Himmerich et al. 2005; Rettenbacher et al. 2006), wäre es interessant gewesen, diesen Zusammenhang in dieser Arbeit zu verifizieren. Leider wurde über die Zeit von 1993 bis 2012 die Gewichtszunahme nicht zusätzlich zu den Leberwerten dokumentiert. Schwerwiegende Gewichtszunahmen sind über AMSP als weitere eigene UAW und somit als separater Fall klassifiziert. Dieser Zusammenhang konnte im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht überprüft werden.

Darüber hinaus wurde in nur einem Fall die Cholinesterase dokumentiert, die im Falle einer Erhöhung ein guter Parameter zum Nachweis einer Fettleber wäre (Nomura et al. 1986). Die Gerinnungsparameter und Albumin wurden in keinem der Fälle dokumentiert, wären als Marker der Leberfunktions-einschränkung (Navarro und Senior 2006) jedoch wichtige Parameter für weitere Analysen gewesen. Cholinesterase, Albumin, Bilirubin und die Gerinnungsparameter werden nicht standardisiert im AMSP-Bogen erfasst und stellen kein Kriterium für eine schwere Leberwerterhöhung nach AMSP dar. Es ist aber auch möglich, dass die Parameter nicht von der Norm abwichen und deshalb nicht von den Drug-Monitoren mit angegeben wurden. Als weiteres Problem der Analysen ist die Tatsache zu betrachten, dass von 1993 bis 2002 Leberwerterhöhungen als schwer bei Erhöhungen der Transaminasen ALT und/oder AST > 100 U/L und/oder γ GT > 200 U/L galten, ab 2003 jedoch ein Transaminasenanstieg um mehr als das Fünffache des oberen Referenzwertes als schwerwiegend galt. Ebenso kritisch zu bewerten ist, dass die Labore der verschiedenen Kliniken von

1993 bis 2002 nicht einheitlich bei 37°C die Laborparameter bestimmten. Aus diesem Grund wurden in dieser Arbeit zur Analyse die um mehr als das Fünffach erhöhten Werte nach den Kriterien des jeweiligen Labors ab 2003 verwendet, die standardisiert bei 37°C erhoben wurden. So konnte eine bessere Vergleichbarkeit der Laborwerte untereinander gewährleistet werden.

4.8 Ausblick

Die dargestellten Leberwerterhöhungen unter Antipsychotikatherapie vor dem Hintergrund der Erkenntnisse bisheriger Literatur zeigen, dass die engmaschige Kontrolle der Leberwerte bei Antipsychotikagabe sehr sinnvoll ist. Insbesondere die Erkenntnisse bezüglich des relativ häufigen Auftretens von schweren Leberwerterhöhungen bei Männern unter der Therapie mit Olanzapin (0,23 %) zeigen, dass die Gabe dieses Antipsychotikums laborchemisch sorgsam überwacht werden sollte. Das Auftreten schwerer UAWs ist wie die Zeitspannen der Therapien bis zum Auftreten der UAW nicht kalkulierbar und individuell sehr verschieden. Die Kasuistiken zeigten, dass ein Leberversagen insgesamt selten ist, jedoch auftreten kann und schnellstmöglich erkannt werden sollte, um optimal therapiert zu werden.

Bezüglich der Erfassung der Leberwerte wäre es zukünftig jedoch wichtig, die Cholinesterase zur Erkennung einer Fettleber (Nomura et al. 1986) und Bilirubin, Prothrombinzeit und Albumin zum Nachweis der Leberfunktions-einschränkung (Navarro und Senior 2006) zu bestimmen und, sofern sie bestimmt wurden, sie auch im Rahmen von AMSP zu dokumentieren und im Fragebogen routinemäßig mit zu erfassen. So könnten Funktionseinschränkungen der Leber noch frühzeitiger erkannt und auch langfristig für statistische Analysen herangezogen werden. Weiterhin wäre es interessant zu schauen, ob off-Label-Behandlungen und die Polypharmazie in der Psychiatrie einen höheren toxischen Effekt aufweisen als nach den Leitlinien empfohlene Behandlungen.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die Detektion von UAWs gewinnt zunehmend an klinischer, ökonomischer und damit auch politischer Relevanz. „Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie“ ist ein langjährig etabliertes Pharmakovigilanzprogramm, welches Medikamente nach deren Marktzulassung in der Psychiatrie überwacht. Von 1993 bis 2012 wurden bei 213 Fällen Leberwerterhöhungen unter Antipsychotikatherapie als schwere UAW nach den Definitionen von AMSP erfasst. Von 1993 bis 2002 galten jene Fälle als schwer, wenn laborchemisch ALT, AST > 100 U/L und/oder γ GT > 200 U/L nachzuweisen war. Ab 2003 werden jene Fälle als schwer definiert, bei denen ALT, AST, γ GT oder AP um mehr als das Fünffache des oberen Referenzwertes erhöht sind. Für die Analysen der Laborwerte wurden die Fälle aufgrund der Vergleichbarkeit erst ab 2003 herangezogen (n = 134).

Am häufigsten war die ALT (n = 103; 76,9 %) um mehr als das Fünffache der oberen Norm erhöht. Insgesamt fanden sich unter den 213 Fällen mit Leberwerterhöhung 150 Patienten (70,4 %), bei denen das Antipsychotikum alleine für das Auftreten der UAW angeschuldigt wurde. Unter den Kombinationsanschuldigungen waren die Kombinationen mit Antidepressiva am häufigsten (n = 31; 49,2 %), gefolgt von den Antipsychotika (n = 25; 39,7 %), wobei im Speziellen am häufigsten Olanzapin und die Antidepressiva Mirtazapin und Venlafaxin mit jeweils 9 Fällen in Kombination angeschuldigt wurden. Unter den Antipsychotika wurden die atypischen Antipsychotika am häufigsten angeschuldigt (n = 170; 70,2 %). Trotz der zahlreichen Alleinanschuldigungen wurden in 80,3 % der Fälle mit Leberwerterhöhung die Antipsychotika in Komedikation verabreicht, was unter dem Aspekt der Polypharmazie als Toxizitätsverstärkung vermutet werden könnte.

Schwere Leberwerterhöhungen nach den Kriterien von AMSP sind insgesamt eher seltene UAWs. Olanzapin (0,18 %), Clozapin (0,12 %) und Perazin (0,12 %) wiesen dabei die höchste ermittelte Inzidenz der Leberwerterhöhung auf. Aus Studien ist ersichtlich, dass Olanzapin und Clozapin zu einer starken Gewichtszunahme führen und so das

metabolische Syndrom mit konsekutiver Leberschädigung verursachen können, was die hohe Inzidenz erklären könnte.

95 % der Fälle erholten sich von der Leberwerterhöhung, was im Zusammenhang mit dem Absetzen ($n = 170$; 79,8 %) oder der Reduktion ($n = 33$; 15,5 %) des Antipsychotikums gesehen werden kann.

Bei der Betrachtung der Altersgruppen (0-30; 31-60; 61-90; 91-120 Jahre) konnte gezeigt werden, dass die Inzidenz bei der jüngsten Altersgruppe am höchsten war (0,15 %) und mit dem Alter stetig abnahm. Diese Beobachtung war vorwiegend beim männlichen Geschlecht vorzufinden, wohingegen bei Frauen die Häufigkeit über das Alter relativ konstant blieb. Männer waren auch signifikant jünger als Frauen.

Die gewonnenen Ergebnisse schaffen ein adäquates Bild über die Häufigkeiten und die schwierige Vorhersehbarkeit und Klassifizierung von schweren Leberwerterhöhungen, zeigen jedoch gerade anhand der schwerwiegenden Verläufe, dass es wichtig ist, die Möglichkeit des Auftretens dieser UAW zu kennen, um so früh wie möglich therapeutisch eingreifen zu können; auch nach schon jahrelanger Therapie.

6 ANHANG

Anlage 1: Tabellarische Auflistung der teilnehmenden Kliniken (Stand 2014)

Stadt	Name
Aachen	Alexianer Krankenhaus
Alzey	Rheinhessen-Fachklinik Alzey
Augsburg	Bezirkskrankenhaus Augsburg
Bad Emstal	Vitos Klinikum Kurhessen
Berlin	Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Campus Charité-Mitte
	Evangelisches Krankenhaus Königin Elisabeth Herzberge
	Schlosspark-Klinik GmbH
	Krankenhaus Hedwigshöhe
	Vivantes Klinikum Neukölln
	Vivantes Klinikum Wenckebach
Bernburg	Fachklinikum Bernburg SALUS gGmbH
Bochum	LWL-Universitätsklinik Bochum
Brandenburg	Asklepios Fachklinikum Brandenburg
Bremen	Behandlungszentrum für Psychiatrie und Psychotherapie Mitte und West im Klinikum Bremen-Ost
Darmstadt	Evangelisches Krankenhaus Elisabethenstift GmbH
Dresden	Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt
Düsseldorf	Psychiatrische Klinik der Universität
	Gerontopsychiatrisches Zentrum in der Psychiatrischen Klinik der Universität
	Kaiserwerther Diakonie, Florence-Nightingale Krankenhaus
Eisenhüttenstadt	Städtisches Krankenhaus Eisenhüttenstadt GmbH
Eltville	Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie VITOS Eichberg
Essen	LVR-Klinikum Essen
Gera	SRH Wald-Klinikum Gera gGmbH
Göttingen	Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Georg-August-Universität
Groß-Umstadt	Kreisklinik Groß-Umstadt
Haina	Vitos Klinik für forensische Psychiatrie Haina
Halle (Saale)	Universitätsklinikum Halle (Saale)
Henningsdorf	Klinik Henningsdorf
Hannover	Medizinische Hochschule Hannover
Herford	Klinikum Herford
Jena	Klinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena
Kaiserslautern	Klinik Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie Kaiserslautern
Katzenelnbogen	Fachklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Kiel	Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Kiel
Klingenmünster	Pfalzklinikum Landbeck
Lübben	Asklepios Fachklinikum Lübben
Magdeburg	Klinikum Magdeburg
Mainz	Psychiatrische Klinik der Universität Mainz
Marburg	Universitätsklinikum Marburg
Marsberg	Westfälische Kliniken für Psychiatrie und Psychotherapie Marsberg
München	Psychiatrische Klinik der Universität München
Neubrandenburg	Diakonie Klinikum Dietrich Bonhoeffer
Nütlingen	Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Klinikum Kirchheim-Nütlingen
Potsdam	Zentrum für Psychiatrie und Psychotherapie im Klinikum Ernst von Bergmann GmbH
Riedstadt	Vitos Philippshospital Riedstadt

Rockenhausen	Pfalzkrankenhaus Rockenhausen
Rüdersdorf	Immanuel Klinik Rüdersdorf
Saalfeld/Saale	Thüringen-Klinik gGmbH, Saalfeld-Rudolstadt
Stadtroda	Asklepios Klinikum Stadtroda, Klinik für Gerontopsychiatrie
Teupnitz	Asklepios Fachklinikum Teupnitz
Wiesbaden	HSK Dr. Horst Schmidt Klinik
Wiesloch	Psychiatrisches Zentrum Nordbaden
Wilhelmshaven	Rheinhardt-Nieter-Krankenhaus (Städtische Kliniken)
Zülpich	Fachklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Marienborn gGmbH
Braunau am Inn (Ö)	A.ö. Krankenhaus St. Josef Braunau GmbH
Graz (Ö)	Landesnervenklinik Sigmund Freud Universitätsklinik für Psychiatrie
Linz (Ö)	OÖ Gesundheits- und Spitals-AG (gespag), LNK Wagner Jauregg
Salzburg (Ö)	Landeskrankenhaus für Psychiatrie, Christianz Doppler Klinik
Schwarzach (Ö)	Kardinal-Schwarzenberg'sches Krankenhaus
Tulln (Ö)	Landeskrankenhaus Tulln, Erwachsenenpsychiatrie
Wels (Ö)	Klinikum Wels-Grieskirchen
Wien (Ö)	Psychiatrisches Zentrum Baumgartner Höhe AKH Universitätsklinik für Psychiatrie
Basel (CH)	Psychiatrische Klinik der Universität Basel
Brugg (CH)	Psychiatrische Klinik Königsfelden
Kilchberg (CH)	Sanatorium Kilchberg Privatklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Liestal (CH)	Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Liestal
Luzern (CH)	Luzerner Psychiatrie
Oberwil bei Zug (CH)	Psychiatrische Klinik Zugersee
Oetwil am See (CH)	Clenia Schössli AG Privatklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
St. Urban (CH)	Luzerner Psychiatrie, Klinik St. Urban
Wil (CH)	Psychiatrische Klinik Wil
Winterthur (CH)	Integrierte Psychiatrie Winterthur – Züricher Umland
Zug (CH)	Psychiatrische Klinik Meissenberg, psychiatrische und psychotherapeutische Spezialklinik für Frauen
Zürich (CH)	Psychiatrische Universitätsklinik Zürich Sektor West

Anlage 2: UAW-Erfassungsbögen von AMSP

Name: <u> </u>	Vorname: <u> </u>	Geb.-Datum: <u> </u>
Behandelnder Arzt/Ärztin: <u> </u>		



Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie (AMSP)

ERFASSUNGSBOGEN FÜR UAW		Fassung: 12/09
-------------------------	--	----------------

Fall-Nr. <u> </u>	Geburtsjahr* <u>1900</u>	Geschlecht* <u>männlich</u>	Initialen <u> </u>
Aufnahmedatum <u> </u>	Entlassung <u> </u>	Nr. Aufenthalt <u> </u>	* Angaben unbedingt erforderlich! ** zum Zeitpunkt der Erfassung
Ersterkrankung <u> </u>	Station <u> </u>	Ambulanz <u> </u>	
Größe* <u>m</u>	Alter (in Jahren)** <u>113</u>	Geschlechtskonstante (w = 0,85 / m = 1,0) <u>1,0</u>	

FALLART		<input type="checkbox"/> AMSP „schwer“	<input type="checkbox"/> Suizid unter PP
<input type="checkbox"/> neue UAW, nicht „schwer“	<input type="checkbox"/> Todesfall unter PP	<input type="checkbox"/> Sonderfall	
<input type="checkbox"/> Interaktion ohne schwere UAW	<input type="checkbox"/> Aufnahme-UAW	<input type="checkbox"/> ja	
Lebensbedrohlich:	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja	

schwer nach GCP:	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja, weil bleibender Schaden
		<input type="checkbox"/> ja, weil Aufenthaltsverlängerung
		<input type="checkbox"/> ja, weil Verlegung
		<input type="checkbox"/> ja, weil stationäre Aufnahme
		<input type="checkbox"/> ja, weil medizinisch bedeutsam

Fall schon gemeldet an Firma <input type="checkbox"/>	AkdÄ <input type="checkbox"/>	BfArM <input type="checkbox"/>	ggf. Kopie/Korrespondenz Nr.: <u> </u>
Ausländischer Hersteller <input type="checkbox"/>	und zwar: <u> </u> PVZ CH / BUMinA <u> </u>		

Psychiatrische Diagnose(n) (ICD 10): <u> </u>
Somatische Diagnose(n) (nur Klartext): <u> </u>

UAW: <u> </u>	unter: <u> </u>
UAW-Beginn: <u> </u>	UAW-Ende: <u> </u>

UAW-Symptomatik – genaue Beschreibung:

Zeitgleich noch andere schwere UAW: nein ja, und zwar:

Zum UAW-Beginn (fakultativ!):

seltene Messung tatsächlicher Beginn wohl früher UAW-Beginn retrospektiv nach Pat. Angaben

UAW-Beginn unter anderer Medikation, unter:

Mögliche Risikofaktoren – Patientenbezogen:

<input type="checkbox"/> Vorschädigung des betroffenen Organsystems	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja (ggf. genauer beschreiben):
<input type="checkbox"/> Vorbehandlung	<input type="checkbox"/> Ändern des Rauchverhalten vor/bei UAW	
<input type="checkbox"/> Medikamentenreduktion bzw. Absetzen	<input type="checkbox"/> pharmakogenetische Auffälligkeit	
<input type="checkbox"/> UAW-Empfindlichkeit	<input type="checkbox"/> Infekt	
<input type="checkbox"/> Sonstige	<input type="checkbox"/> schädlicher Gebrauch/Abhängigkeit (ohne Tabak)	

Alternative Ursache für unerwünschte Ereignisse – Patientenbezogen:

(wenn ja, bitte angeben, ebenso auch, was ausgeschlossen wurde):

nein ja weniger eher wahrscheinlich

Maßnahmen nach UAW Keine Reduktion von _____ Absetzen von _____ medikamentöse Gegenmaßnahmen (auch Dosis und Dauer)

--

 Nicht-medikamentöse Gegenmaßnahme _____ Verlegung _____ Konsil _____ Diagnostik _____

Zutreffendes ankreuzen und beschreiben:

--

Verlauf der UAW: UAW abgeklungen UAW im Abklingen unverändert bei Beobachtungsende Bleibender Schaden Exitus Verlauf unbekannt

--

Weiterbehandlung (Klartext)

--

Reexposition: (nur „ja“, wenn gleiche/höhere Dosis bzw. gleiche Kombination) ja, positiv (gleiche UAW) ja, negativ (keine solche UAW) ja, Verlauf unbekannt nein Weitergabe

Art der Weiterbehandlung im Klartext: (bitte auch Angabe von Dosis, Datum, Verlauf)

--

Frühere Exposition: Ja, positiv (gleiche UAW) ja, negativ (keine solche UAW) ja, Ausgang unbekannt nein

(bitte auch Angabe von Dosis, Datum, Verlauf – bitte auch für ähnliche Med. angeben)

--

Befunde/Labordaten:

Jahr:

Datum	Normwert	Einheit									
Gewicht	-	kg									
Zunahme	-	kg	-	0	0	0	0	0	0	0	0
Zunahme	-	%	-	0	0	0	0	0	0	0	0
BMI	20-25										
Glukose											
Triglyceride											
Cholesterin											
Leukozyten											
Neutrophile											
Neutrophile abs.											
Thrombozyten											
GOT (AST)											
GPT (ALT)											
γ-GT											
AP											
GLDH											
CRP											
Na											
K											
Kreatinin		mg/dl									
<i>alternativ Kreatinin</i>		μmol/l									
GFR		ml/min									
CK:											
Puls											
RR (mm Hg)syst.											
diast.											
Temperatur											
Sonstiges:											
Med.-Spiegel:											

Anlage 3: Ethikvotum

GESAMTSEITEN 01



Klinikum der Universität München · Ethikkommission · Marchioninstraße 15
81337 München

Herrn
Prof. Dr. G. Kullak- Ublick
Klinik f. Pharmakologie u. Toxikologie
Universitätsspital Zürich
Rämistr. 100
CH-8091 Zürich

Vorsitzender:
Prof. Dr. W. Eisenmenger
Telefon: +49 10189 7095 - 4609
Telefax: +49 10189 7095 - 7619
Ethikkommission:
med.uni-muenchen.de

www.ethikkommission.med.uni-muenchen.de

Postanschrift:
Marchioninstr. 15
D-81337 München

München, 19.02.2010 Hk/kl

Anfrage Retrospektive Datenbankstudie

Sehr geehrter Herr Kollege Kullak- Ublick,

besten Dank für Ihre Anfrage vom 16.02.2010, die ich wie folgt beantworte:

Sofern Sie Ihre Untersuchungen nur an Hand von Daten durchführen, die Ihnen vom AMSP in München zur Verfügung gestellt werden, bestehen keine ethisch- rechtlichen Bedenken gegen dieses Projekt. Die von Ihnen verwendeten Daten sind nicht personenbezogen. Es sind keine Untersuchungen am Menschen vorgesehen.

Vorsorglich möchte ich darauf hinweisen, dass auch bei einer positiven Beurteilung Ihres Vorhabens die ärztliche und juristische Verantwortung für die Verantwortung des Projektes uneingeschränkt bei Ihnen und Ihren Mitarbeitern verbleibt.

Für Ihre Untersuchungen wünsche ich Ihnen viel Erfolg.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. W. Eisenmenger
Vorsitzender der Ethikkommission

P.S.: Für zukünftige Anträge an die EK siehe: Richtlinien für den Antrag an die Ethikkommission www.ethikkommission.med.uni-muenchen.de

Mitglieder der Kommission:
Prof. Dr. W. Eisenmenger (Vorsitzender), Prof. Dr. E. Held (stellv. Vorsitzender), Prof. Dr. G. Paumgartner (stellv. Vorsitzender),
PD Dr. Th. Beinert, Prof. Dr. H. U. Gallwas, Prof. Dr. D. Kunze, Dr. V. Wösch, Prof. Dr. R. Penning, Prof. Dr. K. Hahn, Prof. Dr. K. Pfeifer,
Dr. Ch. Zsch

10/10'S 60945602 686900

ETHIKKOMMISSION

22-FEB-2010 10:45

7 LITERATURVERZEICHNIS

- Abernathy CO, Zimmerman HJ (1975): The Toxicity of Thioxanthene Neuroleptics to Isolated Rat Liver Cells. *Exp Biol Med (Maywood)* 150, 385–389
- Adityanjee, Aderibigbe YA, Theodoridis D, Vieweg WVR (1999): Dementia praecox to schizophrenia: The first 100 years. *Psychiatry Clinical Neurosc* 53, 437–448
- Akerboom T, Schneider I, Vom Dahl S, Sies H (1991): Cholestasis and changes of portal pressure caused by chlorpromazine in the perfused rat liver. *Hepatology* 13, 216–221
- Al Mutairi F, Dwivedi G, Al Ameen T (2012): Fulminant hepatic failure in association with quetiapine: a case report. *J Med Case Reports* 6, 418
- Alexander GC, Gallagher SA, Mascola A, Moloney RM, Stafford RS (2011): Increasing Off-Label use of antipsychotic medications in the United States, 1995-2008. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 20, 177–184
- Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, Weiden PJ (1999): Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 156, 1686–1696
- Amery WK (1999): Why there is a need for pharmacovigilance. *Pharmacoepidem Drug Safe* 8, 61–64
- Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, Pelaez G, Pachkoria K, García-Ruiz E, García-Muñoz B, González-Grande R, Pizarro A, Durán JA, et al. (2005): Drug-Induced Liver Injury: An Analysis of 461 Incidences Submitted to the Spanish Registry Over a 10-Year Period. *Gastroenterology* 129, 512–521
- Andreasen NC, Olsen S (1982): Negative v positive schizophrenia. Definition and validation. *Arch Gen Psychiatry* 39, 789–794
- Atasoy N, Erdogan A, Yalug I, Ozturk U, Konuk N, Atik L, Ustundag Y (2007): A review of liver function tests during treatment with atypical antipsychotic drugs: A chart review study. *Prog Neuropsychopharmacology Biol Psychiatry* 31, 1255–1260
- Balant-Gorgia DEA, Balant LP (1995): Therapeutic Drug Monitoring. *CNS Drugs* 4, 432–453
- Bandelow B, Bleich S, Kropp S: *Handbuch Psychopharmaka*. Hogrefe, Göttingen 2011

- Beckh K: Gastroenterologie compact: alles für Klinik und Praxis; 27 Tabellen. Georg Thieme, Stuttgart 2010
- Bender S, Grohmann R, Engel RR, Degner D, Dittmann-Balcar A, Rüter E (2004): Severe adverse drug reactions in psychiatric inpatients treated with neuroleptics. *Pharmacopsychiatry* 37 Suppl 1, S46–53
- Benkert O, Hippus H, Fehr C, Gründer G, Heiser P, Hiemke C, Himmerich H, Lange-Asschenfeldt C, Müller MJ, Paulzen M, et al.: Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. 8. Auflage; Springer, Berlin 2010
- Benkert O, Hautzinger M, Graf-Morgenstern M, Heiser P, Schulz E, Hiemke C: Psychopharmakologischer Leitfaden für Psychologen und Psychotherapeuten. 2. Auflage; Springer, Berlin 2012
- Bilzer M, Roggel F, Gerbes AL (2006): Role of Kupffer cells in host defense and liver disease. *Liver Int* 26, 1175–1186
- Brisch R, Saniotis A, Wolf R, Bielau H, Bernstein H-G, Steiner J, Bogerts B, Braun K, Braun AK, Jankowski Z, et al. (2014): The role of dopamine in schizophrenia from a neurobiological and evolutionary perspective: old fashioned, but still in vogue. *Front Psychiatry* 5, 47
- Brown S, Birtwistle J, Roe L, Thompson C (1999): The unhealthy lifestyle of people with schizophrenia. *Psychological Medicine* 29, 697–701
- Bruhn HD, Fölscher UR, Schäfer H (Hrsg.): LaborMedizin: Indikationen, Methodik und Laborwerte; Pathophysiologie und Klinik; Mit 71 Tabellen. 2. Auflage; Schattauer, Stuttgart 2008
- Burris KD, Molski TF, Xu C, Ryan E, Tottori K, Kikuchi T, Yocca FD, Molinoff PB (2002): Aripiprazole, a Novel Antipsychotic, Is a High-Affinity Partial Agonist at Human Dopamine D2 Receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 302, 381–389
- Centorrino F, Goren JL, Hennen J, Salvatore P, Kelleher JP, Baldessarini RJ (2004): Multiple Versus Single Antipsychotic Agents for Hospitalized Psychiatric Patients: Case-Control Study of Risks Versus Benefits. *Am J Psychiatry* 161, 700–706
- Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P (2007): Does antipsychotic polypharmacy increase the risk for metabolic syndrome? *Schizophrenia Research* 89, 91–100
- Crow TJ, Johnstone EC, Longden A, Owen F, Riley G (1977): The Role of Dopamine in the Antipsychotic Effect and the Pathogenesis of Schizophrenia. *Proc R Soc Med* 70, 15–19

- Daniel WA (2003): Mechanisms of cellular distribution of psychotropic drugs. Significance for drug action and interactions. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 27, 65–73
- De Kanter R, De Jager MH, Draaisma AL, Jurva JU, Olinga P, Meijer DKF, Groothuis GMM (2002): Drug-metabolizing activity of human and rat liver, lung, kidney and intestine slices. *Xenobiotica* 32, 349–362
- Daniel WA, Wójcikowski J (1999): Lysosomal trapping as an important mechanism involved in the cellular distribution of perazine and in pharmacokinetic interaction with antidepressants. *Eur Neuropsychopharmacol* 9, 483–491
- De Leon J, Diaz FJ (2005): A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophr Res* 76, 135–157
- De Ritis F, Coltorti M, Giusti G (1957): An enzymic test for the diagnosis of viral hepatitis: The transaminase serum activities. *Clinica Chimica Acta* 2, 70–74
- De Ritis F, Giusti G, Piccinino F, Cacciatore L (1965): Biochemical laboratory tests in viral hepatitis and other hepatic diseases. *Bull World Health Organ* 32, 59–72
- Dost FH (1949): Die Clearance. *Klin Wochenschr* 27, 257–264
- Dujovne CA, Zimmerman HJ (1969): Cytotoxicity of Phenothiazines on Chang Liver Cells as Measured by Enzyme Leakage. *Exp Biol Med (Maywood)* 131, 583–587
- Edwards IR, Aronson JK (2000): Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 356, 1255–1259
- Eggert AE, Lynn M, Dorson PG, Taylor RL (1994): Clozapine rechallenge after marked liver enzyme elevation. *J Clin Psychopharmacol* 14, 425–426
- Eilers DR (1995): Therapeutic Drug Monitoring for the Treatment of Psychiatric Disorders. *Clin Pharmacokinet* 29, 442–450
- El Hajj I, Sharara AI, Rockey DC (2004): Subfulminant liver failure associated with quetiapine. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 16, 1415–1418
- Engel RR, Grohmann R, Rütger E, Hippus H (2004): Research methods in drug surveillance. *Pharmacopsychiatry* 37 Suppl 1, S12–15
- Erdogan A, Kocabasoglu N, Yalug I, Ozbay G, Senturk H (2004): Management of marked liver enzyme increase during clozapine treatment: a case report and review of the literature. *Int J Psychiatry Med* 34, 83–89

- Fausto N (2000): Liver regeneration. *J Hepatol* 32, 19–31
- Fayek M, Kingsbury SJ, Zada J, Simpson GM (2001): Psychopharmacology: Cardiac Effects of Antipsychotic Medications. *Psychiatr Serv* 52, 607–609
- Greil W, Häberle A, Schuhmann T, Grohmann R, Baumann P (2013): Age and adverse drug reactions from psychopharmacological treatment: data from the AMSP drug surveillance programme in Switzerland. *Swiss Med Wkly* 143, w13772
- Gressner AM, Arndt T: *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*. Springer, Berlin Heidelberg 2013
- Grohmann R, Rüter E, Engel RR, Hippus H (1999): Assessment of adverse drug reactions in psychiatric inpatients with the AMSP drug safety program: methods and first results for tricyclic antidepressants and SSRI. *Pharmacopsychiatry* 32, 21–28
- Grohmann R, Engel RR, Geissler KH, Rüter E (2004a): Psychotropic drug use in psychiatric inpatients: recent trends and changes over time-data from the AMSP study. *Pharmacopsychiatry* 37 Suppl 1, S27–38
- Grohmann R, Engel RR, Rüter E, Hippus H (2004b): The AMSP drug safety program: methods and global results. *Pharmacopsychiatry* 37 Suppl 1, S4–11
- Grohmann R, Engel RR, Möller H-J, Rüter E, Van der Velden JW, Stübner S (2014): Flupentixol use and adverse reactions in comparison with other common first- and second-generation antipsychotics: data from the AMSP study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 264, 131–141
- Gründer G: *Handbuch der Psychopharmakotherapie*. Auflage: 2. Aufl. 2012; Springer, Heidelberg 2011
- Gu X, Manautou JE (2012): Molecular mechanisms underlying chemical liver injury. *Expert Rev Mol Med* 14, e4
- Guengerich FP (2013): New Trends in Cytochrome P450 Research at the Half-Century Mark. *J Biol Chem* 288, 17063–17064
- Häberle A, Greil W, Russmann S, Grohmann R (2012): Mono- and combination drug therapies in hospitalized patients with bipolar depression. Data from the European drug surveillance program AMSP. *BMC Psychiatry* 12, 153
- Han YD, Song SY, Lee JH, Lee DS, Yoon HC (2011): Multienzyme-modified biosensing surface for the electrochemical analysis of aspartate transaminase and alanine transaminase in human plasma. *Anal Bioanal Chem* 400, 797–805

- Hasler JA, Estabrook R, Murray M, Pikuleva I, Waterman M, Capdevila J, Holla V, Helvig C, Falck JR, Farrell G, et al. (1999): Human cytochromes P450. *Mol Aspects Med* 20, 1–137
- Hautekeete ML, Geerts A (1997): The hepatic stellate (Ito) cell: its role in human liver disease. *Virchows Archiv* 430, 195–207
- Heinrich PC, Müller M, Löffler G, Graeve L: *Biochemie Des Menschen: Mit Molekularbiologie und Pathobiochemie*. Springer, Berlin Heidelberg 2012
- Heinz A (2000): Dopaminhypothese der Schizophrenien Neue Befunde für eine alte Theorie. *Nervenarzt* 71, 54–57
- Hiemke C (2016): Consensus Guideline Based Therapeutic Drug Monitoring (TDM) in Psychiatry and Neurology. *Curr Drug Deliv* 13, 353–361
- Himmerich H, Kaufmann C, Schuld A, Pollmächer T (2005): Elevation of liver enzyme levels during psychopharmacological treatment is associated with weight gain. *J Psychiatr Res* 39, 35–42
- Hollister LE (1957): Allergy to chlorpromazine manifested by jaundice. *Am J Med* 23, 870–879
- Hollister LE (1968): Human Pharmacology of Antipsychotic and Antidepressant Drugs. *Annu Rev Pharmacol* 8, 491–516
- Horacek DJ, Bubenikova-Valesova V, Kopecek M, Palenicek T, Dockery C, Mohr P, Höschl C (2006): Mechanism of Action of Atypical Antipsychotic Drugs and the Neurobiology of Schizophrenia. *CNS Drugs* 20, 389–409
- Hummer M, Kurz M, Kurzthaler I, Oberbauer H, Miller C, Fleischhacker WW (1997): Hepatotoxicity of clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 17, 314–317
- Hyeon CK, Chung MN, Sun HJ, Kwang HH, Kyu Oh D, Suh I (2004): Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver diseases: prospective cohort study. *BMJ* 328, 983
- Idänpään-Heikkilä J, Alhava E, Olkinuora M, Palva IP (1977): Agranulocytosis during treatment with clozapine. *Eur J Clin Pharmacol* 11, 193–198
- Iyanagi T (2007): Molecular Mechanism of Phase I and Phase II Drug-Metabolizing Enzymes: Implications for Detoxification. *Int Rev Cytol* 260, 35–112

- James LP, Mayeux PR, Hinson JA (2003): Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity. *Drug Metab Dispos* 31, 1499–1506
- Janković SM, Milovanović D, Mitrović M, Dukić-Dejanović S (1996): [Dopamine receptor subtypes]. *Med Pregl* 49, 281–285
- Jüngst C, Gräber S, Klahn D, Wedemeyer H, Lammert F (2016): Häufigkeit und Risikofaktoren medikamentös-toxischer Leberschäden: eine umfragebasierte Studie in Apotheken. *Gastroenterol* 54, 131–138
- Kagimoto M, Heim M, Kagimoto K, Zeugin T, Meyer UA (1990): Multiple mutations of the human cytochrome P450IID6 gene (CYP2D6) in poor metabolizers of debrisoquine. Study of the functional significance of individual mutations by expression of chimeric genes. *J Biol Chem* 265, 17209–17214
- Kaplan MM, Righetti A (1970): Induction of rat liver alkaline phosphatase: the mechanism of the serum elevation in bile duct obstruction. *Journal of Clinical Investigation* 49, 508
- Kaplowitz N (2004): Drug-Induced Liver Injury. *Clin Infect Dis* 38, S44–S48
- Kapur S, Seeman P (2001): Does Fast Dissociation From the Dopamine D2 Receptor Explain the Action of Atypical Antipsychotics?: A New Hypothesis. *Am J Psychiatry* 158, 360–369
- Kerr AW, Hall HK, Kozub SA: *Doing Statistics with SPSS*, Sage Publications, London, Thousand Oaks, New Delhi 2002
- Kesterson JW, Granneman GR, Machinist JM (1984): The Hepatotoxicity of Valproic Acid and Its Metabolites in Rats. I. Toxicologic, Biochemical and Histopathologic Studies. *Hepatology* 4, 1143–1152
- Klingenberg M (1958): Pigments of rat liver microsomes. *Arch Biochem and Biophys* 75, 376–386
- Knable MB, Heinz A, Raedler T, Weinberger DR (1997): Extrapyramidal side effects with risperidone and haloperidol at comparable D2 receptor occupancy levels. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 75, 91–101
- Konstantinidis A, Papageorgiou K, Grohmann R, Horvath A, Engel R, Kasper S (2012): Increase of antipsychotic medication in depressive inpatients from 2000 to 2007: results from the AMSP International Pharmacovigilance Program. *Int J Neuropsychopharmacol* 15, 449–457
- Kraus T, Haack M, Schuld A, Hinze-Selch D, Kühn M, Uhr M, Pollmächer T (1999): Body weight and leptin plasma levels during treatment with antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry* 156, 312–314

- Kroeze WK, Hufeisen SJ, Popadak BA, Renock SM, Steinberg S, Ernsberger P, Jayathilake K, Meltzer HY, Roth BL (2003): H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacology* 28, 519–526
- Kroon LA (2007): Drug interactions with smoking. *Am J Health Syst Pharm* 64, 1917–1921
- Kuntz E, Kuntz H-D: *Hepatology: Textbook and Atlas*; 3. Auflage. Springer, Heidelberg 2009
- Lauer UM: *Leber und Gastrointestinaltrakt: Fallorientierte Einführung in die klinische Medizin*. Georg Thieme, Stuttgart New York 2009
- Lee D-H, Ha M-H, Christiani DC (2001): Body weight, alcohol consumption and liver enzyme activity—a 4-year follow-up study. *Int J Epidemiol* 30, 766–770
- Lee WM (2003): Drug-Induced Hepatotoxicity. *N Engl J Med* 349, 474–485
- Li AP (2002): A review of the common properties of drugs with idiosyncratic hepatotoxicity and the “multiple determinant hypothesis” for the manifestation of idiosyncratic drug toxicity. *Chem Biol Interact* 142, 7–23
- Lidow MS, Goldman-Rakic PS, Gallager DW, Rakic P (1991): Distribution of dopaminergic receptors in the primate cerebral cortex: Quantitative autoradiographic analysis using [3H]raclopride, [3H]spiperone and [3H]SCH23390. *Neuroscience* 40, 657–671
- Lieberman JA (2004): Managing Anticholinergic Side Effects. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 6, 20–23
- Llinares Tello F, Hernández Prats C, Bosacoma Ros N, Pérez Martínez E, Climent Grana E, Navarro Polo JN, Ordovás Baines JP (2005): Acute cholestatic hepatitis probably associated with risperidone. *Int J Psychiatry Med* 35, 199–205
- Lum G, Gambino SR (1972): Serum Gamma-Glutamyl Transpeptidase Activity as an Indicator of Disease of Liver, Pancreas, or Bone. *Clin Chem* 18, 358–362
- Lynch MR (1992): Schizophrenia and the D1 receptor: Focus on negative symptoms. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 16, 797–832
- Macintyre AC, Cutler DJ (1988): The potential role of lysosomes in tissue distribution of weak bases. *Biopharm Drug Dispos* 9, 513–526
- Mackin P (2008): Cardiac side effects of psychiatric drugs. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 23, S3–S14

- Matsui-Sakata A, Ohtani H, Sawada Y (2005): Receptor Occupancy-based Analysis of the Contributions of Various Receptors to Antipsychotics-induced Weight Gain and Diabetes Mellitus. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 20, 368–378
- McQuade RD, Stock E, Marcus R, Jody D, Gharbia NA, Vanveggel S, Archibald D, Carson WH (2004): A comparison of weight change during treatment with olanzapine or aripiprazole: results from a randomized, double-blind study. *J Clin Psychiatry* 65 Suppl 18, 47–56
- Meier J, Nüesch E, Schmidt R (1974): Pharmacokinetic criteria for the evaluation of retard formulations. *Eur J Clin Pharmacol* 7, 429–432
- Melkersson DK, Dahl M-L (2012): Adverse Metabolic Effects Associated with Atypical Antipsychotics. *Drugs* 64, 701–723
- Meltzer HY, Alphas L, Green AI, Et al (2003): Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International suicide prevention trial (intersept). *Arch Gen Psychiatry* 60, 82–91
- Michalets EL (1998): Update: Clinically Significant Cytochrome P-450 Drug Interactions. *Pharmacotherapy* 18, 84–112
- Miller DD, Caroff SN, Davis SM, Rosenheck RA, McEvoy JP, Saltz BL, Riggio S, Chakos MH, Swartz MS, Keefe RSE, et al. (2008): Extrapyramidal side-effects of antipsychotics in a randomised trial. *BJP* 193, 279–288
- Minchin SA, Csernansky JG: Classification Schemes for Antipsychotic Drugs; in: *Antipsychotics*; hrsg. v. Csernansky PJG; Springer Berlin Heidelberg 1996, 1–27
- Mörrike K, Eichelbaum M (2000): Grundlagen der Arzneimitteltherapie und pharmakokinetische Grundbegriffe. *Internist* 41, 328–331
- Moss DW (1982): Alkaline phosphatase isoenzymes. *Clin Chem* 28, 2007–2016
- Mouradian-Stamatiadis L, Dumortier G, Januel D, Delmas BA, Cabaret W (2002): Liver function tests during treatment with antipsychotic drugs: a case series of 23 patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 26, 1409–1411
- Navarro VJ, Senior JR (2006): Drug-Related Hepatotoxicity. *N Engl J Med* 354, 731–739
- Nelson DR, Zeldin DC, Hoffman SM, Maltais LJ, Wain HM, Nebert DW (2004): Comparison of cytochrome P450 (CYP) genes from the mouse and human genomes, including nomenclature recommendations for genes, pseudogenes and alternative-splice variants. *Pharmacogenetics* 14, 1–18

- Nomura F, Ohnishi K, Koen H, Hiyama Y, Nakayama T, Itoh Y, Shirai K, Saitoh Y, Okuda K (1986): Serum cholinesterase in patients with fatty liver. *J Clin Gastroenterol* 8, 599–602
- Ogawa K, Minase T, Enomoto K, Onoé T (1973): Ultrastructure of Fenestrated Cells in the Sinusoidal Wall of Rat Liver after Perfusion Fixation. *Tohoku J Exp Med* 110, 89–101
- Ohkuma S, Poole B (1978): Fluorescence probe measurement of the intralysosomal pH in living cells and the perturbation of pH by various agents. *Proc Natl Acad Sci U S A* 75, 3327–3331
- Omura T, Sato R (1962): A New Cytochrome in Liver Microsomes. *J Biol Chem* 237, PC1375–PC1376
- Ozcanli T, Erdogan A, Ozdemir S, Onen B, Ozmen M, Doksat K, Sonsuz A (2006): Severe liver enzyme elevations after three years of olanzapine treatment: A case report and review of olanzapine associated hepatotoxicity. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 30, 1163–1166
- Pae C-U, Lim H-K, Kim T-S, Kim J-J, Lee C-U, Lee S-J, Lee C, Paik I-H (2005): Naturalistic observation on the hepatic enzyme changes in patients treated with either risperidone or olanzapine alone. *Int Clin Psychopharmacol* 20, 173–176
- Park B, Pirmohamed M, Kitteringham N (1992): Idiosyncratic drug reactions: a mechanistic evaluation of risk factors. *Br J Clin Pharmacol* 34, 377–395
- Pauli-Magnus C, Meier PJ (2006): Hepatobiliary transporters and drug-induced cholestasis. *Hepatology* 44, 778–787
- Pelkonen O, Mäeenpäeä J, Taavitsainen P, Rautio A, Raunio H (1998): Inhibition and induction of human cytochrome P450 (CYP) enzymes. *Xenobiotica* 28, 1203–1253
- Penn R, Worthington DJ (1983): Is serum gamma-glutamyltransferase a misleading test? *Br Med J (Clin Res Ed)* 286, 531–535
- Perlis R, Baker RW, Zarate CA Jr, Brown EB, Schuh LM, Jamal HH, Tohen M (2006): Olanzapine versus risperidone in the treatment of manic or mixed States in bipolar I disorder: a randomized, double-blind trial. *J Clin Psychiatry* 67, 1747–1753
- Perrier D, Gibaldi M (1974): Clearance and Biologic Half-Life as Indices of Intrinsic Hepatic Metabolism. *J Pharmacol Exp Ther* 191, 17–24
- Perry PJ, Sanger T, Beasley C (1997): Olanzapine plasma concentrations and clinical response in acutely ill schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 17, 472–477

- Pessayre D, Mansouri A, Haouzi D, Fromenty B (1999): Hepatotoxicity due to mitochondrial dysfunction. *Cell Biol Toxicol* 15, 367–373
- Pollock BG (1994): Recent Developments in Drug Metabolism of Relevance to Psychiatrists. *Harv Rev Psychiatry* 2, 204–213
- Prior TI, Baker GB (2003): Interactions between the cytochrome P450 system and the second-generation antipsychotics. *J Psychiatry Neurosci* 28, 99–112
- Rantala AO, Lilja M, Kauma H, Savolainen MJ, Reunanen A, Kesäniemi YA (2000): Gamma-glutamyl transpeptidase and the metabolic syndrome. *J Intern Med* 248, 230–238
- Reed JC (2001): Apoptosis-regulating proteins as targets for drug discovery. *Trends in Molecular Medicine* 7, 314–319
- Regal R, Billi J, Glazer H (1987): Phenothiazine-induced cholestatic jaundice. *Clin Pharm* 6, 787–794
- Rettenbacher MA, Baumgartner S, Eder-Ischia U, Edlinger M, Graziadei I, Hofer A, Huber R, Hummer M, Kemmler G, Weiss E, Fleischhacker WW (2006): Association between antipsychotic-induced elevation of liver enzymes and weight gain: a prospective study. *J Clin Psychopharmacol* 26, 500–503
- Reuben A, Koch DG, Lee WM (2010): Drug-Induced Acute Liver Failure: Results of a U.S. Multicenter, Prospective Study. *Hepatology* 52, 2065–2076
- Reynolds GP, Kirk SL (2010): Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment – pharmacological mechanisms. *Pharmacol Ther* 125, 169–179
- Riederer PF, Laux G: *Grundlagen Der Neuro-Psychopharmakologie: Ein Therapiehandbuch*. Springer, Wien New York 2010
- Ring BJ, Binkley SN, Vandenbranden M, Wrighton SA (1996): In vitro interaction of the antipsychotic agent olanzapine with human cytochromes P450 CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A. *Br J Clin Pharmacol* 41, 181–186
- Robin M-A, Roy ML, Descatoire V, Pessayre D (1997): Plasma membrane cytochromes P450 as neoantigens and autoimmune targets in drug-induced hepatitis. *J Hepatol* 26, Supplement 1, 23–30
- Rüther RGE: *Unerwünschte Wirkungen von Psychopharmaka: Ergebnisse der AMÜP-Studie*. Springer, Berlin Heidelberg 1994
- Salvaggio A, Periti M, Miano L, Tavanelli M, Marzorati D (1991): Body mass index and liver enzyme activity in serum. *Clin chem* 37, 720–723

- Schäfer H (1997): Post-Approval Drug Research: Objectives and Methods. *Pharmacopsychiatry* 30, 4–8
- Schatzberg AF, Nemeroff CB: The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology. American Psychiatric Pub, Washington London 2009
- Schimmelpfeng-Schütte VR (2004): Recht auf Behandlung und Off-Label-Use in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). *MedR* 22, 655–659
- Schmidt H: Pharmakologie und Toxikologie: für Studium und Praxis. Schattauer, Stuttgart 2007
- Schneider K: Klinische Psychopathologie. Georg Thieme, Stuttgart New York 2007
- Schott H, Tölle R: Geschichte der Psychiatrie: Krankheitslehren, Irrwege, Behandlungsformen. C.H.Beck, München 2006
- Seeman MV (2004): Gender Differences in the Prescribing of Antipsychotic Drugs. *Am J Psychiatry* 161, 1324–1333
- Sherlock S, Dooley J: Diseases of the Liver and Biliary System: Eleventh Edition. Blackwell Publishing, Oxford 2008
- Shpaner A, Li W, Ankoma-Sey V, Botero RC (2008): Drug-induced liver injury: hepatotoxicity of quetiapine revisited. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 20, 1106–1109
- Smith S (2010): Gender differences in antipsychotic prescribing. *Int Rev Psychiatry* 22, 472–484
- Stahl SM (2003): Describing an atypical antipsychotic: receptor binding and its role in pathophysiology. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 5, 9–13
- Tecott LH, Sun LM, Akana SF, Strack AM, Lowenstein DH, Dallman MF, Julius D (1995): Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT_{2C} serotonin receptors. *Nature* 374, 542–546
- Temple R (2006): Hy's law: predicting serious hepatotoxicity. *Pharmacoepidem Drug Safe* 15, 241–243
- Thomas L: Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. TH-Books, Frankfurt 1998
- Thummel KE, Kunze KL, Shen DD (1997): Enzyme-catalyzed processes of first-pass hepatic and intestinal drug extraction. *Advanced Drug Delivery Reviews* 27, 99–127

- Tillmann B: Anatomie; 2. Auflage. Springer, Heidelberg 2010
- Toerring-Jettenbach AG zu, Issels R-D: Hepatologie, Gallenwege, Pankreas; In: Schaps K-P, Kessler O, Fetzner U (Hrsg.) Innere Medizin; Springer, Berlin Heidelberg 2007, 147–173
- Tschoner A, Engl J, Laimer M, Kaser S, Rettenbacher M, Fleischhacker WW, Patsch JR, Ebenbichler CF (2007): Metabolic side effects of antipsychotic medication. *International Journal of Clinical Practice* 61, 1356–1370
- Van Hoof VO, De Broe ME (1994): Interpretation and Clinical Significance of Alkaline Phosphatase Isoenzyme Patterns. *Crit Rev Clin Lab Sci* 31, 197–293
- Vestal RE, Kornhauser DM, Shand DG (1980): Active uptake of propranolol by isolated rabbit alveolar macrophages and its inhibition by other basic amines. *J Pharmacol Exp Ther* 214, 106–111
- Wachtler F: Histologie: Lehrbuch der Zytologie, Histologie und mikroskopischen Anatomie des Menschen, 7. Auflage. Facultas Maudrich, Wien 2005
- Warnes TW (1972): Alkaline phosphatase. *Gut* 13, 926–937
- Warnes TW, Hine P, Kay G (1977): Intestinal alkaline phosphatase in the diagnosis of liver disease. *Gut* 18, 274–278
- Welsch U, Sobotta J: Lehrbuch Histologie: Zytologie, Histologie, mikroskopische Anatomie ; mit 21 Tabellen. 2. Auflage. Elsevier Urban & Fischer, München Jena 2006
- Whitfield JB, Pounder RE, Neale G, Moss DW (1972): Serum γ -glutamyl transpeptidase activity in liver disease. *Gut* 13, 702–708
- Widmann J-J, Cotran RS, Fahimi HD (1972): Mononuclear phagocytes (kupffer cells) and endothelial cells. *J Cell Biol* 52, 159–170
- Wirshing DA, Wirshing WC, Kysar L, Andrew M, Goldstein D, Pashdag J, Mintz J, Marder SR (1999): Novel antipsychotics: Comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiatry* 60, 358–363
- Wright TM, Vandenberg AM (2007): Risperidone- and quetiapine-induced cholestasis. *Ann Pharmacother* 41, 1518–1523
- Wroblewski DH, Schmickler M (2005): Bewertung von SUSARs. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsf - Gesundheitsschutz* 48, 459–463
- Zanger UM, Turpeinen M, Klein K, Schwab M (2008): Functional pharmacogenetics/genomics of human cytochromes P450 involved in drug biotransformation. *Anal Bioanal Chem* 392, 1093–1108

DANKSAGUNG

Ich danke allen voran meinem Betreuer und Doktorvater Prof. Dr. med. Detlef Degner für die Vergabe des interessanten Promotionsthemas, die fachliche Betreuung und Unterstützung bei der Anfertigung meiner Arbeit. Besonders möchte ich mich dafür bedanken, dass er mir die Möglichkeit gab, Ergebnisse dieser Arbeit auf dem Kongress der AGNP in München im September 2015 vorzustellen.

Weiterhin möchte ich mich bei Frau Dr. med. Renate Grohmann bedanken, die als eine der Mitbegründerinnen des AMSP jederzeit für Fragen zur Verfügung stand und mir sehr bei der Aufarbeitung der Daten weiterhalf.

Bei der medizinischen Statistik der Universitätsmedizin Göttingen möchte ich mich für die fachliche Beratung bei der statistischen Aufarbeitung meiner Daten bedanken