

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie-Innenstadt
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Möller

Veränderungen der QTc-Zeit im Rahmen der Klinischen Routinebehandlung
schizophrener Patienten mit Neuroleptika

Dissertation
Zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
An der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Veronika Maria Heid
aus
Fürstenfeldbruck
Jahr 2006

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Ronald Bottlender

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Ellen Hoffmann

Mitbetreuung durch den
Promovierten Mitarbeiter: Dr. Marcus Sievert

Dekan: Prof. Dr. med. Dietrich Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 14. 12. 2006

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	3
1.1	Einführung in das Thema	3
1.2	Erregungsphysiologie des Herzens	4
1.2.1	Grundlagen der elektrischen Erregungsausbreitung am Herzen	4
1.2.2	Das Elektrokardiogramm	5
1.3	Das QT-Intervall	7
1.3.1	Definition und Bedeutung	7
1.3.2	Messung, Bewertung und Korrektur	9
1.3.3	Einflussfaktoren	12
1.4	Fragestellung	15
2	Patientenkollektiv- und Methode	17
2.1	Patientengut	17
2.2	Methodik	17
2.2.1	Erfassung der Patientendaten	17
2.2.2	Angaben zum EKG-Gerät	19
2.3	Statistische Aufarbeitung	20
3	Ergebnisse	21
3.1	Deskriptive Darstellung	21
3.1.1	Patientenstruktur	21
3.1.2	Medikation	21
3.1.2.1	Neuroleptische Therapie	21
3.1.2.2	Medikamentöse Begleittherapie	27
3.1.3	Faktoren mit Einfluss auf das QTc-Intervall	28
3.1.4	QTc-Zeiten und Herzfrequenzen	29
3.2	Medikamentenwirkung auf QTc-Zeiten und Herzfrequenzen	30
3.2.1	Typika versus Atypika	31
3.2.2	Kombinationen zwischen Typika und Atypika	32
3.2.3	Verschiedene Neuroleptika im Vergleich	33
3.2.4	Einfluss der Komedikation auf das QTc-Intervall	35

4	Diskussion	36
4.1	Ergebnisse im Literaturvergleich	36
4.1.1	Präparate aus der Klasse der Typika	37
4.1.1.1	Haloperidol.....	37
4.1.1.2	Perazin.....	40
4.1.2	Präparate aus der Klasse der Atypika.....	41
4.1.2.1	Amisulprid.....	41
4.1.2.2	Olanzapin	42
4.1.2.3	Quetiapin	45
4.1.2.4	Ziprasidon.....	48
4.1.2.5	Clozapin	51
4.1.2.6	Risperidon	53
4.2	Abschließende Bemerkung	56
5	Pathophysiologischer Mechanismus.....	57
6	Limitierung der Studie	60
7	Schlussfolgerungen für die Praxis	61
8	Zusammenfassung.....	64
9	Abkürzungsverzeichnis	67
10	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	68
11	Literaturverzeichnis	69
12	Danksagung	75
13	Lebenslauf.....	76

1 Einleitung

1.1 Einführung in das Thema

Seit Zulassung der ersten neuroleptischen Präparate in den 60er Jahren wurden im Laufe der Zeit immer wieder unterschiedliche Nebenwirkungen thematisiert. Neuroleptika oder Antipsychotika gehören zu der pharmakologischen Gruppe der Psychopharmaka. Die bedeutendste Indikation für eine neuroleptische Therapie sind Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises. Die Diagnosestellung einer Schizophrenie erfolgt nach dem psychopathologischen Befund und wird üblicherweise nach ICD-10 klassifiziert.

Berücksichtigt werden einerseits Positivsymptome wie Wahnvorstellungen, Halluzinationen, Ich-Erlebnis-Störungen oder formale Denkstörungen, andererseits Negativsymptome wie Apathie, Affektverflachung, sozialer Rückzug, sprachliche Verarmung oder eine katatone Symptomatik. Eine organische Genese der Symptome muss vorher ausgeschlossen sein. Zur Sicherung der Diagnose ist ein Bestehen der Symptomatik über mindestens vier Wochen erforderlich (Möller et al).

Durch die Einführung von Neuroleptika in die Therapie der schizophrenen Erkrankungen konnten entscheidende Behandlungsfortschritte erzielt werden. Die älteren oder typischen Antipsychotika zeigen überwiegend eine Reduktion der Positivsymptomatik, während eine Therapie mit neueren Neuroleptika (sog. Atypika) zusätzlich eine bessere Wirkung auf die Negativsymptomatik aufweist. Trotz der vielen Vorteile können unter einer neuroleptischen Therapie auch erhebliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen auftreten. Beim Einsatz klassischer Neuroleptika kommt es bevorzugt zu Störungen des extrapyramidalmotorischen Systems. Früh dyskinesien, Spätd dyskinesien oder das medikamenteninduzierte Parkinson-Syndrom stellen in diesem Zusammenhang für die Patienten eine große Belastung dar. Atypische Präparate besitzen ein sehr viel günstigeres Nebenwirkungsprofil als klassische Substanzen bei ähnlich guter Wirksamkeit auf die Positivsymptomatik. Eine antipsychotische Pharmakotherapie mit atypischen Substanzen zeichnet sich insbesondere durch eine bessere extrapyramidalmotorische Verträglichkeit aus und trägt auf diese Weise entscheidend zur Verbesserung der Compliance bei (Kreutzkamp 2003, Holzbach 2003, Baggai 2004).

Weitere Begleiterscheinungen hängen vom pharmakologischen Profil der Substanz ab. Es werden anticholinerge, antihistaminerge und antiadrenerge Effekte beobachtet. Die antidopaminerge Wirkung der Neuroleptika kann zu einem Anstieg des Prolaktinspiegels im

Serum führen. Mit einer erhöhten Prolaktinkonzentration können klinische Symptome wie Amenorrhö, Galaktorrhö, erektile Dysfunktion oder Gynäkomastie assoziiert sein.

Zudem kann eine neuroleptische Therapie eine erhebliche Gewichtszunahme begünstigen. Dieser Aspekt und das diabetogene Potential vieler Antipsychotika stellen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen dar (Baggai 2004).

Es ist seit Längerem bekannt, dass einige antipsychotische Medikamente die elektrische Aktivität am Herzen beeinflussen können. Durch Störung der Erregungsrückbildung können lebensbedrohliche Arrhythmien ausgelöst werden. Im EKG zeigt sich diese Veränderung und die damit verbundene potentielle Gefährdung in einer Verlängerung des QT-Intervalls (Baggai 2004).

In der Literatur wurden in diesem Zusammenhang bereits einige Todesfälle dokumentiert (Glassman und Bigger 2001).

Eine Reihe von Pharmaka aus unterschiedlichen Medikamentenklassen zeigen eine Beeinflussung der QT-Zeit. Dieser Aspekt und darüber hinaus die Tatsache, dass durch eine Kombinationstherapie mit unterschiedlichen Neuroleptika potenzierende Effekte auftreten können, sind in der klinischen Praxis von großer Bedeutung. Hierbei sollte insbesondere dem Einfluss einer adjuvanten Therapie Aufmerksamkeit gewidmet werden. Bisher existieren allerdings nur wenige Studien, die diese entscheidenden Gesichtspunkte in ihrer Untersuchung berücksichtigen.

Vor diesem Hintergrund soll in der vorliegenden Arbeit die Auswirkung einer antipsychotischen Pharmakotherapie auf die Länge des QT-Intervalls unter klinischen Alltagsbedingungen dargestellt werden.

1.2 Erregungsphysiologie des Herzens

1.2.1 Grundlagen der elektrischen Erregungsausbreitung am Herzen

Im Herz sind morphologisch und funktionell zwei Typen von Muskelfasern zu unterscheiden. Die Fasern der Arbeitsmuskulatur und die Fasern des Erregungsbildungs- und Leitungssystems. Zu dem Erregungsbildungs- und Leitungssystem zählen der Sinusknoten, der Atrioventrikularknoten, das His-Bündel, die Bündelschenkel und die Purkinjefäden. Im

Gegensatz zur Skelettmuskulatur besitzt das Herz die Eigenschaft der Autorhythmie.

Das Aktionspotential der Herzmuskelzellen beginnt ausgehend vom Ruhepotential mit einer raschen Depolarisation. Der Depolarisation schließt sich eine Umpolarisation über den Nullwert hinaus an, die schließlich in die Repolarisationsphase übergeht. Hier wird zwischen einer initialen Phase, einer Plateauphase und der abschließenden Repolarisation zurück zum Ruhepotential differenziert. An dem Erregungsablauf sind eine Reihe von Ionenströmen beteiligt.

Der schnelle Natrium-Einwärtsstrom bewirkt den raschen Aufstrich des Aktionspotentials. Eine sich anschließende erhöhte Leitfähigkeit bestimmter Kalium-Kanäle leitet die initiale Phase der Repolarisation ein. Es folgt die Öffnung von spannungsabhängigen Kalzium-Kanälen (L-Typ). Diese Permeabilitätssteigerung führt zu einem depolarisierenden langsamen Kalzium-Einwärtsstrom. Einwärtsgerichteter Kalzium-Strom und auswärtsgerichteter Kalium-Strom halten sich die Waage. Es kommt zur Ausbildung eines Plateaus. In der Schlussphase der Repolarisation sinkt die Permeabilität für Kalzium-Ionen, die Permeabilität für Kalium-Ionen steigt. Hierbei ist eine spezifische Subpopulation von Kalium-Kanälen ("Rapidly activating delayed rectifier potassium current" oder IKr) von Bedeutung. Diese werden bereits bei der Depolarisation aktiviert, öffnen sich allerdings verzögert. Ein Wiederanstieg der Kalium-Ruhe-Leitfähigkeit trägt in dieser letzten Phase zusätzlich zur Repolarisation bei.

Charakteristisch für die Erregungsbildung in einer Schrittmacherzelle ist die vom maximalen diastolischen Potential ausgehende langsame Depolarisation bis zum Erreichen eines Schwellenpotentials. Dieser Mechanismus hat die Auslösung einer neuen Erregung zu Folge (Schmidt, Thews und Lang 2000, Viehweg 2002, Keating und Sanguinetti 2001).

1.2.2 Das Elektrokardiogramm

Mit dem EKG werden Potentialdifferenzen zwischen definierten Körperstellen in Abhängigkeit von der Zeit graphisch aufgezeichnet. Die erfassten Spannungsänderungen sind Folge des Erregungsablaufs im Herzen. Das Standard-Oberflächen EKG umfasst drei Extremitätenableitungen nach Einthoven, drei Extremitätenableitungen nach Goldberger und sechs Brustwandableitungen nach Wilson. Abbildung 1 zeigt einen typischen Kurvenverlauf in einer Extremitätenableitung nach Einthoven.

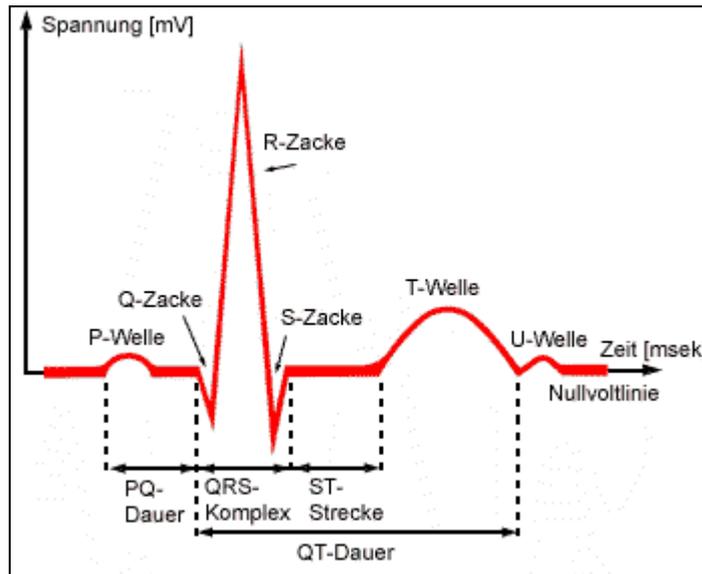


Abb.1: Physiologischer elektrokardiographischer Kurvenverlauf in einer Extremitätenableitung nach Einthoven

(Abb. aus www.m-ww.de/enzyklopaedie/diagnosen_therapien/ekg.html; (Medicine Worldwide))

Die P-Welle ist Ausdruck der Erregungsausbreitung über den linken und rechten Vorhof. Auf die P-Welle folgt die PQ-Strecke. Sie signalisiert die vollständige Vorhoferregung. Das PQ-Intervall wird als Überleitungszeit bezeichnet. Seine Dauer sollte eine Spanne von 0,12 bis 0,2 sec nicht überschreiten. Die Repolarisationswelle der Atrien kommt in der EKG-Kurve nicht zum Tragen, sie fällt mit der Anfangsschwankung des Kammerteils zusammen. Der Kammerteil umfasst Depolarisation und Repolarisation der Ventrikel:

Der QRS-Komplex ist Ausdruck der Erregungsausbreitung in den Kammern. Er setzt sich aus Q-, R- und S-Zacke zusammen und sollte nicht länger als 0,1 sec andauern. An die QRS-Gruppe schließt sich die ST-Strecke an. In der ST-Strecke stellt sich analog zur PQ-Strecke im Vorhofteil die vollständige Erregung der Ventrikel dar. Auf die ventrikuläre Erregung folgt die Repolarisation der Kammern, die sich im EKG in der T-Welle widerspiegelt.

Im Standard-Oberflächen EKG wird üblicherweise mit einer Verstärkung des Signals von 1 mV/cm und einer Schreibgeschwindigkeit von 50 mm/sec aufgezeichnet (Schmidt, Thews und Lang 2000, Viehweg 2002).

1.3 Das QT-Intervall

1.3.1 Definition und Bedeutung

Die QT-Zeit ist ein im EKG messbares Zeitintervall. Es beschreibt die Zeitspanne der Depolarisation und der Repolarisation im Myokard. Im EKG beinhaltet dieser Parameter den QRS-Komplex, die ST-Strecke und die T-Welle. Definitionsgemäß beginnt das QT-Intervall mit der Q-Zacke und endet mit Abschluss der T-Welle. Werte zwischen 350 und 450 msec bei Frauen bzw. 350 und 430 msec bei Männern sind als normal zu betrachten (Piepho 2002). Bei Werten von mehr als 450 msec wird ein besorgniserregender Bereich erreicht. Die Länge des QT-Intervalls korreliert umgekehrt mit der Herzfrequenz. Bei Frequenzsteigerung nimmt seine Dauer ab. Dies steht im Zusammenhang mit einer stärkeren Verkürzung der Diastole im Verhältnis zur Systole bei höheren Herzfrequenzen.

Die Bedeutung der QT-Zeit in der klinischen Praxis erklärt sich durch ihren prädiktiven Charakter. Die Länge dieses Parameters ist ein nützlicher Wert bei der Einschätzung des Arrhythmie-Risikos der Patienten.

Eine erhöhte QT-Zeit resultiert normalerweise aus einer verzögerten oder verlängerten Repolarisationsphase. Es entstehen gehäuft spontane Depolarisationen, sogenannte frühe depolarisierende Nachpotentiale. Diese können den depolarisierenden Kalziumstrom im Arbeitsmyokard reaktivieren. Änderungen in der Funktion der IKr-Kanäle können eine zusätzliche Heterogenität der Repolarisation im Myokard bewirken. Diese uneinheitliche Erregungsrückbildung ergibt sich aus der unterschiedlichen Sensitivität der einzelnen Myozyten auf eine veränderte IKr-Funktion. Erreichen die Potentiale ein bestimmtes Niveau kann eine repetitive Impulsbildung, eine getriggerte Aktivität resultieren. Eine besondere Form sind die Torsade de Pointes- oder Spitzenumkehr-Tachykardien. Charakteristisch für diese polymorphe ventrikuläre Arrhythmie ist ein verlängertes QT-Intervall und ein pathognomonisches elektrokardiographisches Bild (siehe Abb.2).

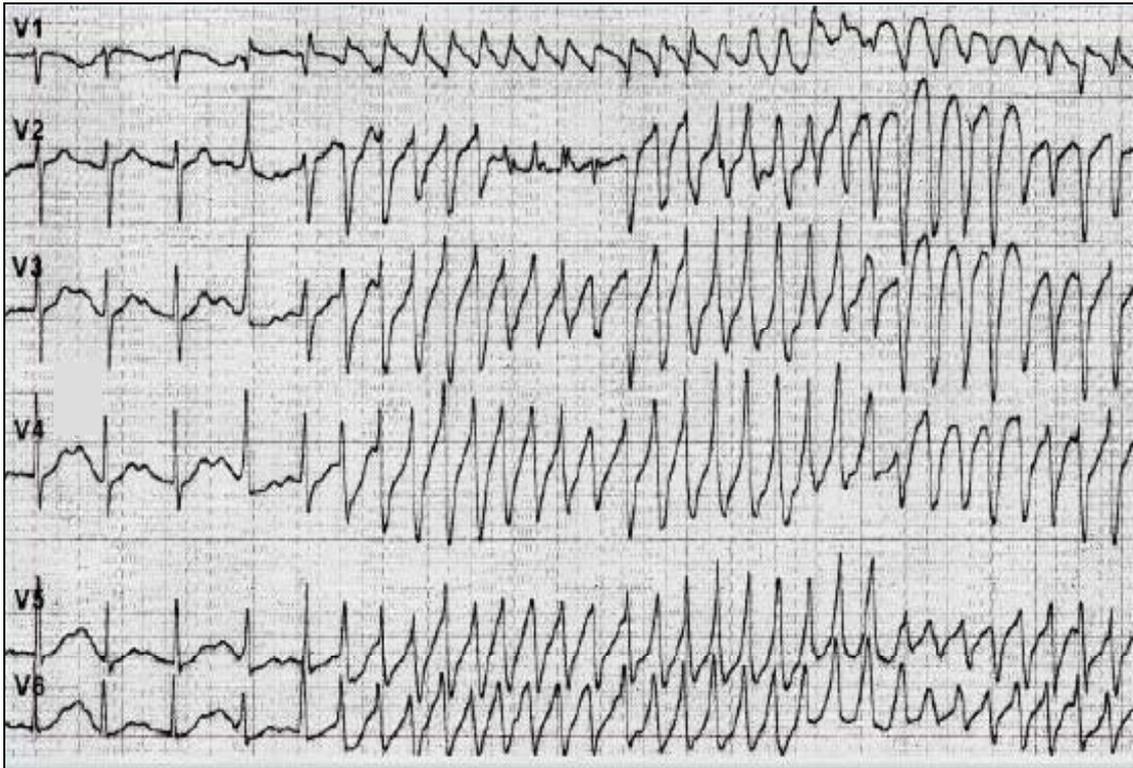


Abb. 2: Elektrokardiographisches Bild von Torsade de Pointes Arrhythmien

(Abb. aus Haverkamp et al, Medikamentenbedingte QT-Verlängerung und Torsade de Pointes, *Dtsch Arztebl* 2002; 99: A1972-1979 (Heft 28-29))

Typisch sind wechselnde Undulationen des QRS-Komplexes um die isoelektrische Linie. Torsade de Pointes können spontan sistieren oder in Kammerflimmern degenerieren und somit zum Tode führen. Diese Arrhythmie kann mit klinischen Symptomen wie Schwindel, Palpitationen oder Synkopen mit Bewusstseinsverlust assoziiert sein.

Allerdings bestehen auch in den verschiedenen Schichten des gesunden Herzens Unterschiede in der Repolarisationsgeschwindigkeit. So zeigen beispielsweise epikardiale Zellen eine kurze, Myozyten dagegen eine lange Aktionspotentialdauer. Diese physiologische Heterogenität im kardialen Erregungsablauf erzeugt im Normalfall keine Arrhythmien (Haverkamp et al 2002, Taylor 2003, Zareba und Lin 2003, Thiemes Innere Medizin 1999, Kitayama et al 1999, Zarate und Patel 2001).

1.3.2 Messung, Bewertung und Korrektur

Die Messung des QT-Intervalls wird durch eine Reihe von Faktoren erschwert:

Unter bestimmten Umständen, beispielsweise bei Hypokaliämie kann im EKG auf die T-Welle eine U-Welle folgen. In diesem Fall werden sie als pathologische U-Wellen bezeichnet. Diese weisen eine der T-Welle ähnliche Amplitude auf. Physiologische U-Wellen zeigen eine niedrigere Amplitude und können im EKG, im Gegensatz zu pathologischen U-Wellen von der T-Welle klar abgegrenzt werden. Physiologische U-Wellen werden häufig im EKG junger Menschen beobachtet (Viskin et al 2003).

Die Morphologie der T-Welle kann durch weitere Störungen im Erregungsablauf des Herzens verändert sein. So treten im Rahmen komplexer Repolarisationsstörungen TU-Verschmelzungswellen oder doppelgipflige T-Wellen auf. Die exakte Bestimmung des QT-Intervalls wird dadurch erschwert.

Des Weiteren variiert die Dauer des QT-Intervalls in Abhängigkeit von der jeweils betrachteten EKG-Ableitung. Um eine genaue Messung der QT-Zeit zu erzielen ist auch auf die Wahl ausreichend schneller Papiervorschübe zu achten (Taylor 2003, Zareba und Lin 2003).

Neben den Schwierigkeiten bei der Messung ergeben sich zusätzlich Probleme bei der Bewertung der individuellen QT-Zeiten.

Es existiert keine exakte Definition von normalen und pathologischen QT-Werten. Es bestehen lediglich Richtlinien. Viele intraindividuelle Einflussfaktoren auf die Länge des QT-Intervalls, wie beispielsweise die Tageszeit, erschweren eine genaue Beurteilung. Medikamenteninduzierte QT-Zeit Veränderungen könnten infolgedessen falsch beurteilt werden.

Bei der Untersuchung von medikamentösen Effekten auf das EKG sollte die Aufzeichnung zum Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration bzw., je nach Studie, nach Erreichen des "Steady-State"-Plateaus erfolgen. Dabei sollten neben der Konzentration des Pharmakons, die Konzentrationen der aktiven Metabolite in der Analyse berücksichtigt werden.

In einem späteren Abschnitt der Arbeit, unter Punkt 1.3, wird auf die zum Teil erheblichen

individuellen Unterschiede in der Metabolisierungskapazität und der Metabolisierungsgeschwindigkeit verschiedener Pharmaka eingegangen. Diese sind bei der Einschätzung des Medikamenteneffekts auf die Länge des QT-Intervalls von großer Bedeutung.

Bei einer Beurteilung von medikamenteninduzierten QT-Zeit Veränderungen sollten die genannten Aspekte in die Überlegungen miteinbezogen werden. (Ponti et al 2000)

Die Frequenzabhängigkeit der myokardialen Erregungsausbreitung betrifft, wie bereits unter Punkt 1.2. erwähnt, auch das QT-Intervall. Um QT-Zeiten bei verschiedenen Herzfrequenzen bewerten zu können, muss daher eine mathematische Korrektur erfolgen. Es existieren verschiedene Formeln, die den gemessenen Absolutwert des QT-Intervalls und die Herzfrequenz berücksichtigen. Am häufigsten wird die Korrekturformel nach Bazett angewendet. Bei dieser Korrektur wird der Quotient aus QT-Zeit und Wurzel des RR-Intervalls in Sekunden gebildet.

$$QTc = \frac{\text{QT-Dauer}}{\sqrt{\text{RR-Abstand (s)}}}$$

Abb.3: Frequenzkorrektur der QT-Zeit nach Bazett

(Abb. erstellt nach Haverkamp et al, Medikamentenbedingte QT-Verlängerung und Torsade de pointes, *Dtsch Ärztebl* 2002; 99: A1972-1979 (Heft 28-29), Tabelle1)

Das RR-Intervall ist als zeitlicher Abstand zweier aufeinanderfolgender R-Zacken in Sekunden definiert. Liegt jedoch eine Arrhythmie vor, sollte das mittlere RR-Intervall aus drei bis fünf aufeinanderfolgenden Schlägen zur Berechnung herangezogen werden.

Die frequenzkorrigierte QT-Zeit wird als QTc-Zeit (c steht für das englische "corrected") bezeichnet. Die Bazett-Formel ist darauf ausgelegt, QT-Zeiten bei einer Herzfrequenz von 60 Schlägen/Minute zu korrigieren. Daher liefert sie nur in einem schmalen Frequenzbereich von 60-100 Schlägen/Minute valide Werte. Bei Herzfrequenzen außerhalb dieses Intervalls ist die exakte Berechnung der QTc-Zeit nicht möglich. Bei Frequenzen unter 60 Schlägen/Minute

erfolgt eine Unterkorrektur, bei Frequenzen oberhalb von 100 Schlägen/Minute wird überkorrigiert (Haverkamp et al 2002).

Dennoch findet die Bazett-Formel in der klinischen Praxis bei der Berechnung von QTc-Zeit Veränderungen große Verwendung. Viele Patienten weisen eine Ruhfrequenz von 55-75 Schlägen/Minute auf. Damit liegt die Herzfrequenz im optimalen Referenzbereich. Allerdings treten im Rahmen einer medikamentösen Therapie nicht selten Brady- oder Tachykardien als unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf. In diesem Fall würde die Anwendung der Bazett-Korrekturformel falsche Werte liefern. So könnte ein herzfrequenzbeschleunigendes Medikament ohne Einfluss auf die QT-Zeit infolge der bereits erwähnten Überkorrektur eine QTc-Zeit Verlängerung vortäuschen. Im Gegenzug könnte einem herzfrequenzverlangsamenden, aber QTc-Zeit verlängerndem Medikament infolge der Unterkorrektur kein sichtbarer Effekt auf das QTc-Intervall nachgewiesen werden (Taylor 2003, Zareba und Lin 2003). Des Weiteren ist die Berechnung einer frequenzkorrigierten QT-Zeit bei Patienten mit bestehendem Schenkelblock nicht möglich.

Neben der Bazett-Korrektur existieren eine Reihe weiterer Formeln, beispielsweise die Berechnung der QTc-Zeit nach Fridericia, Framingham oder Hodges. Diese Formeln wurden in der Hoffnung entwickelt, den eingeschränkten Anwendungsbereich der Bazett-Formel umgehen zu können. Allerdings wird in der klinischen Praxis alternativ zur Korrektur nach Bazett nur die Berechnung der QTc-Zeit nach Fridericia zunehmend häufiger verwendet. Der Unterschied der beiden Formeln besteht darin, dass in der Korrektur nach Fridericia anstelle der Wurzel aus dem RR-Intervall die dritte Wurzel aus dieser Zeit gebildet wird. Diese Berechnung bewirkt bei höheren Herzfrequenzen und bei stärkeren Frequenzschwankungen eine geringere Fehlkorrekturrate. Dennoch wird die Formel eingeschränkt angewendet, da zur Berechnung der QTc-Zeit nach der Fridericia-Korrektur elektronische Rechner oder Nomogramme notwendig sind (Haverkamp et al 2002).

Die in diesem Kapitel erläuterten Probleme bei der Messung und bei der frequenzbezogenen Korrektur der QT-Zeit sollten bei der Beurteilung von medikamentösen Einflüssen auf das QTc-Intervall berücksichtigt werden. Bisher existiert weder eine renommierte Methode für die Messung der QTc-Zeit, noch für die einheitliche Bewertung von medikamentinduzierten QTc-Zeit Veränderungen (Taylor 2003).

1.3.3 Einflussfaktoren

Im folgenden Abschnitt werden Faktoren mit nachweisbarer Wirkung auf das QTc-Intervall erläutert:

➤ Tageszeit:

Die Länge der QTc-Zeiten variiert in Abhängigkeit von der Tageszeit. Messungen ergaben verlängerte QTc-Zeiten von bis zu 20 msec in der Nacht. Diesen Unterschied führt man auf Änderungen des sympathischen und parasympathischen Tonus in Abhängigkeit von der Tagesrhythmik zurück. Empirisch hat sich erwiesen, dass sich akute kardiale Geschehen, wie beispielsweise Myokardinfarkte, häufig in den frühen Morgenstunden manifestieren. Es existieren Hinweise, dass diese tagesspezifisch erhöhte Inzidenz auf die nächtlich bedingten Tonusänderungen des autonomen Nervensystems zurückzuführen sind (Viehweg 2002).

➤ Weibliches Geschlecht:

Bei Frauen ist die Inzidenz von QTc-Zeit Verlängerungen bedeutend höher, als bei Männern. Interessanterweise ergaben postnatale Messungen keinen geschlechtsspezifischen Unterschied. Erst mit Beginn der Pubertät war bei Männern eine Verkürzung der QTc-Zeit nachweisbar. Diese blieb bis zur Mitte der sechsten Lebensdekade bestehen. Angesichts dieses Zeitverlaufs wird ein Zusammenhang zwischen der Höhe des Plasmaspiegels der androgenen Hormone und der Länge des QTc-Intervalls vermutet. Auch eine geschlechtsspezifische unterschiedliche Dichte von Kalium-Kanälen im Myokard könnte zu dieser Diskrepanz beitragen. In Studien hat sich des Weiteren eine Korrelation zwischen der Länge der QTc-Zeit und den Phasen des menstruellen Zyklus ergeben. Die Dauer des QTc-Intervalls ist während der ersten Phase des Zyklus, der sog. folliculären Phase am längsten (Viehweg 2002, Haverkamp et al 2000).

➤ Alter und kardiale Vorerkrankungen:

Ältere Patienten weisen häufiger als Jüngere ein verlängertes QTc-Intervall auf. Ein Erklärungsansatz für diesen Unterschied könnte die Polymedikation und die erhöhte Inzidenz einer koronaren Herzkrankheit im Alter sein. Gleichzeitig zeigen Patienten mit kardialen Vorerkrankungen verlängerte QTc-Intervalle. Klinisch signifikante Bradykardien, höhergradige AV-Blockierungen, myokardiale Hypertrophien, akute oder

chronische myokardiale Ischämien, Arrhythmien in der Vorgeschichte oder andere kardiale Erkrankungen sind prädisponierende Faktoren für kardiale Arrhythmien. Bereits bestehende EKG-Veränderungen wie beispielsweise pathologische U-Wellen oder QTc-Zeit Verlängerungen sollten zu großer Vorsicht vor kardialen Komplikationen veranlassen (Viehweg 2000, Appleby et al 2000).

➤ Elektrolytstörungen und endokrine Dysbalance:

Insbesondere Hypokaliämien und Hypomagnesiämien können sich in verlängerten QTc-Intervallen und somit in Form von Arrhythmien klinisch manifestieren. Eine Abnahme der Plasma-Kalium-Konzentration reduziert die Permeabilität von Kalium-Kanälen am Herzen. Auf diese Weise vermindert sich der hyperpolarisierende Einfluss des Kaliums auf das Membranpotential. Die Repolarisation wird verzögert. Diese Aspekte führen zu einem stimulierenden Effekt auf die heterotope Automatieentwicklung im ventrikulären Erregungsleitungssystem. Herzrhythmusstörungen können die Folge sein. Eine diuretische Therapie, eine mangelhafte Zufuhr mit der Nahrung oder enterale Verluste können eine Hypokaliämie verursachen. Kardiale Rhythmusstörungen und Tachykardien bis zum Kammerflimmern können ebenso aus einer Hypomagnesiämie resultieren. Häufig ist ein Magnesiummangel Folge einer Malabsorption, enteraler bzw. renaler Verluste oder eines mangelhaften Magnesiumgehalts der Nahrung. Eine Hypokaliämie geht oftmals mit einer Hypomagnesiämie einher.

Endokrine Funktionsstörungen, wie ein Diabetes mellitus oder eine Hypothyreose führen über eine Beeinflussung des Elektrolythaushaltes oder über die frühzeitige Manifestation kardiovaskulärer Krankheiten zu einem erhöhten Risiko, kardiale Arrhythmien zu entwickeln (Shen 1999, Haverkamp et al 2002, Appleby et al 2000, Hatta et al 2000).

➤ Pharmakokinetik und Pharmakodynamik:

Es existieren pharmakokinetische Faktoren, die bei der klinischen Manifestation von Arrhythmien eine Rolle spielen. Hierzu zählen Ausscheidungs- und Metabolisierungsstörungen. So kann je nach Eliminationsmechanismus des Pharmakons eine Störung der renalen bzw. hepatischen Funktion zu einer Kumulation der Substanz führen. Dabei können exzessive Plasmakonzentrationen erreicht werden, in deren Folge sich die kardialen Effekte der Medikamente potenzieren können. Gleiches gilt für Intoxikationen oder Überdosierungen.

Individuelle Unterschiede in der Metabolisierungskapazität zeigen ebenso einen Einfluss

auf die Plasmakonzentration des Pharmakons. So können manche Menschen aufgrund ihrer genetischen Veranlagung bestimmte Stoffe nur langsam metabolisieren. Somit können selbst bei therapeutischer Dosierung erhöhte Plasmakonzentrationen auftreten. Es existieren eine Reihe von Pharmaka mit Einfluss auf die Länge des QTc-Intervalls. Viele unterschiedliche Medikamentengruppen sind betroffen. Häufig haben nur einzelne Vertreter der verschiedenen Klassen einen QTc-Zeit verlängernden Effekt. Eine risikoreiche Konstellation liegt einerseits bei der Einnahme mehrerer Pharmaka mit QTc-Zeit verlängernder Wirkung, andererseits bei der Blockierung des Abbaus eines QTc-Zeit verlängernden Medikaments vor. So können Inhibitoren bestimmter Isoenzyme des hepatischen Zytochrom-P450-Systems, insbesondere des Isoenzym CYP3A4, die Plasmakonzentrationen QTc-Intervall verlängernder Substanzen unvorhersehbar erhöhen. Dabei müssen diese Medikamente selbst keinen Einfluss auf das QTc-Intervall aufweisen. Einige Medikamente sind in der Lage den spannungsregulierten Kaliumkanal IKr direkt zu hemmen. Dieser Kanal besitzt einen großen Zugang zu der zentralen Pore, durch die die Kalium-Ionen strömen. Diese morphologische Spezifität liefert einen Erklärungsansatz für die chemische Vielfalt der Substanzen mit Wirkung auf diesen Kanal. Infolge der Interaktion mit dem Kanal können diese Pharmaka die Repolarisation im Myokard beeinflussen und zu einer Verlängerung des QTc-Intervalls führen (siehe Abschnitt 5). Weitere Medikamente, beispielsweise Diuretika verursachen Elektrolytstörungen und können auf diese Weise zu pharmakodynamischen Interaktionen führen (Viehweg 2002, Haverkamp et al 2002, Haverkamp et al 2000).

➤ Angeborenes QT-Syndrom:

Bei diesem Syndrom liegt eine angeborene Prädisposition für Verlängerungen der QTc-Zeit vor. Inzwischen sind Mutationen in mehreren Genen, die Kalium- oder Natriumkanäle kodieren bekannt. Die Inzidenz des angeborenen QT-Syndroms beläuft sich auf 1/5000 Geburten. Bei diesen Patienten werden klassischerweise ventrikuläre Tachykardien, bevorzugt vom Typ der Torsade de Pointes beobachtet. Unbehandelt versterben 71 Prozent vor Erreichen des 15. Lebensjahrs. Die Gabe QTc-Zeit verlängernder Medikamente ist bei diesem Krankheitsbild kontraindiziert (Viehweg 2002, Zareba und Lin 2003).

1.4 Fragestellung

Die Verlängerung der Aktionspotentialdauer und somit der QTc-Zeit im EKG ist bei einigen kardial wirksamen Substanzen, wie beispielsweise bei Antiarrhythmika von therapeutischer Bedeutung. Pathologische Verlängerungen der QTc-Zeit können dabei als unerwünschte Arzneimittelwirkung auftreten. Bei diesen Medikamenten ist der Effekt seit längerem bekannt. In den letzten Jahren zeigte sich, dass auch Pharmaka mit nichtkardiovaskulärem Wirkungsprofil in therapeutischer Dosierung eine Verlängerung des QTc-Intervalls verursachen können. Von dieser unerwünschten Arzneimittelwirkung sind eine Reihe von Substanzen und Substanzgruppen betroffen (Haverkamp et al 2002).

Einige antipsychotisch wirksame Arzneimittel zeigen bedeutsame Veränderungen der QTc-Zeit. 1996 wurde Sertindol, ein neueres atypisches Neuroleptikum, in den Vereinigten Staaten aufgrund seiner kardiovaskulären Nebenwirkungen nicht zugelassen. Im Juli 2000 erließ die amerikanische "Food and Drug Administration" eine "Black Box"-Warnung für den therapeutischen Gebrauch von Thioridazin (Melleril®). Grund war eine pathologische Verlängerung des QTc-Intervalls. Thioridazin wurde mit dem Auftreten von Torsade de Pointes Tachykardien und plötzlichen Todesfällen in Verbindung gebracht (U.S. Food and Drug Administration, 7. Juli 2000). Im September 2000 wurde eine ähnliche Warnung für das Neuroleptikum Mesoridazin herausgegeben. Dosisabhängige Verlängerungen der QTc-Zeit und drei Fälle von tachykarden Herzrhythmusstörungen waren unter antipsychotischer Therapie aufgetreten (Glassman und Bigger 2001).

Angesichts dieser Entwicklung ist die Untersuchung von Neuroleptika, bezüglich ihres Potentials QTc-Intervall Verlängerungen zu induzieren, von großer Bedeutung. Es existieren eine Reihe von Studien, die die Wirkung der Neuroleptika auf die QTc-Zeit unter genau definierten experimentellen Bedingungen beobachten. Über die Wirkung der Neuroleptika auf das QTc-Intervall unter klinischen Alltagsbedingungen fehlen jedoch noch viele Erkenntnisse. Unter diesem Aspekt wurden in der folgenden Arbeit EKGs von 383 schizophrenen Patienten (ICD-10/F 20) untersucht. Alle Patienten wurden unter klinischen Routinebedingungen behandelt. Dabei stellten sich folgende Fragen:

- Existieren bei einer Therapie mit typischen bzw. atypischen Neuroleptika unterschiedliche Effekte auf die QTc-Zeit?
- Ergibt die Analyse der verschiedenen Kombinationen typischer und atypischer Präparate einen Unterschied?
- Welche neuroleptischen Präparate induzieren eine QTc-Zeit Verlängerung?
- Hat eine adjuvante Therapie einen Einfluss auf das QTc-Intervall?

2 Patientenkollektiv- und Methode

2.1 Patientengut

An der Psychiatrischen Klinik der LMU München wurden alle stationär aufgenommenen Patienten aus den Jahren 2001 bis einschließlich Oktober 2002 mit der Diagnose Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis selektiert. Das Kollektiv umfasste insgesamt 549 Patienten. Dabei konnten die Krankenakten von 383 Patienten ausgewertet werden. Für die Nichtberücksichtigung von Patienten im Rahmen dieser Untersuchung sind im Wesentlichen drei Gründe anzuführen:

- Der Patient wurde nur wenige Tage stationär behandelt, ein aktuelles EKG wurde nicht abgeleitet. Dies war bei 14 Patienten der Fall.
- Der Patient wurde zum Zeitpunkt der EKG-Aufzeichnung nicht neuroleptisch therapiert. Diesem Punkt waren 127 Patienten zu zuordnen.
- 25 der 549 Patienten nahmen an einer Studie teil. Demzufolge waren die verabreichten Medikamentendosen aus den Krankenakten nicht ersichtlich.

Die Zahl der weiblichen Patienten betrug 198, die Zahl der Männlichen 185. Es wurden keine Ausschlusskriterien zur Aufnahme in die vorliegende Untersuchung gestellt. Des Weiteren wurde keine Altersgrenze festgesetzt.

2.2 Methodik

2.2.1 Erfassung der Patientendaten

Für die vorliegende Untersuchung wurden die Patientendaten aus den hochstandardisierten Krankenakten erhoben. Die Auswertung der Patientenakten erfolgte nach verschiedenen Beurteilungskriterien. Dabei wurden zunächst allgemeine Angaben des Patienten dokumentiert. Die Medikamentenanamnese, Laborparameter und EKG-Daten wurden für jeden Patienten zum Zeitpunkt der Ableitung der EKGs erhoben. Das Ziel der Auswahl der Kriterien war es, nach deren Zusammenstellung, eine Aussage über die Relevanz der verschiedenen Gesichtspunkte auf die Beeinflussung der QTc-Zeit unter neuroleptischer Therapie treffen zu können.

Die Krankenakten der Patienten wurden zunächst nach klinischen Aspekten ihrer Anamnese evaluiert. Dabei waren insbesondere Risikofaktoren für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen und bereits vorhandene kardiale Erkrankungen von Interesse.

Die Patienten wurden auf folgende Kriterien geprüft:

- Allgemeine internistische Vorerkrankungen
Hierunter sind beispielsweise Erkrankungen der Schilddrüse, Hyperlipidämien oder ein Diabetes mellitus zu nennen
- Kardiale Vorerkrankungen
Aufgeführt werden arterieller Hypertonus, Koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen und vaskuläre Erkrankungen
- Drogenabusus
Von großer Bedeutung hinsichtlich der Genese kardiovaskulärer Krankheiten ist hierbei ein Nikotinabusus.
- Alter
- Geschlecht

Bei den Patienten wurden jeweils zwei 12-Kanal-Ruhe-EKGs ausgewertet. Die EKGs sind in diesem Zusammenhang als “Steady State“-EKGs zu werten. In dieser Studie lag dabei der Fokus auf den Ergebnissen, die durch Auswertung der Daten des ersten aufgezeichneten EKGs unter “Steady State“-Bedingungen gewonnen wurden. Die Daten des darauffolgenden zweiten EKGs wurden zur Validierung der Ergebnisse herangezogen. Auf diese Weise sollte eine Reproduzierbarkeit gewährleistet werden.

Bei jedem der beiden EKGs wurden QTc-Zeit und Herzfrequenz dokumentiert. Des Weiteren wurden alle zum Zeitpunkt der EKG-Aufzeichnung verabreichten Medikamente in der Datenanalyse berücksichtigt. Insbesondere Medikamente mit nachgewiesenem Einfluss auf die QTc-Zeit waren für unsere Untersuchung relevant. Die Liste dieser Medikamente wurde dem Artikel “Medikamentenbedingte QT-Verlängerung und Torsade de Pointes“, von W.Haverkamp, F.Haverkamp und G.Breithardt, erschienen im Deutschen Ärzteblatt

2002;99:A1977 (Heft 28-29) entnommen. Auch eine antidepressive Begleittherapie wurde registriert.

Bei der Dokumentation der verabreichten Medikamente wurden die einzelnen Neuroleptika gesondert aufgeführt. Während der Ableitung der EKGs wurden einigen Patienten bis zu drei Neuroleptika gleichzeitig verabreicht. Bei der neuroleptischen Therapie wurden für jedes Neuroleptikum verabreichte Dosis, Blutspiegel, falls in der Krankenakte aufgeführt und Dauer der Medikamenteneinnahme erfasst.

Neben den angeführten Kriterien wurden eine Reihe von Laborparametern, mit möglichem Einfluss auf die Erregungsbildung des Herzens berücksichtigt (siehe Abschnitt 1.3.3). So wurden Kalium-, Natrium-, Kalzium- und Magnesiumspiegel, falls in den Akten dokumentiert, in die Untersuchung miteinbezogen. Auf pathologische Werte des TSH (Thyreostimulierendes Hormon) und der Schilddrüsenhormone L-Trijodthyronin (T3) und L-Thyroxin (T4) wurde ebenfalls geachtet.

Die gesamten Daten wurden in dem Programm SPSS für Windows, Release 11.0.1, Standard Version, erfasst und ausgewertet. Zu diesem Zweck wurde eine Eingabemaske mit den bereits oben genannten Variablen erstellt. Zusätzlich zu den angegebenen Punkten wurde für jeden Patienten die Identifikationsnummer, das Geburtsdatum und das Körpergewicht bei stationärer Aufnahme und Entlassung dokumentiert. Die zuletzt genannten Variablen hatten für die Datenauswertung keine Bedeutung.

2.2.2 Angaben zum EKG-Gerät

Die Elektrokardiographien wurden in der Klinik für Psychiatrie der LMU München im Rahmen der klinischen Routinediagnostik aufgezeichnet. Der Elektrokardiograph ist ein Gerät vom Typ MAC®VU der Firma Marquette Electronics, Inc.. Für die Auswertung der einzelnen EKGs wurde ein computergestütztes Analyseprogramm verwendet (Software-Version 001FA des MAC VU Ruhe EKG Basis-Programmes mit der Hi-Res Option Software-Version 001BA).

Die untersuchten Elektrokardiogramme wurden mit der Schreibgeschwindigkeit 50 mm/sec aufgezeichnet. Das QT-Intervall wurde mit der Bazett-Korrekturformel (siehe Punkt 1.3.2) für die Herzfrequenz korrigiert.

2.3 Statistische Aufarbeitung

In die Auswertungen wurden die Daten von 383 Patienten und Patientinnen einbezogen, die in den Jahren 2001 bis einschließlich Oktober 2002 an der Psychiatrischen Klinik der LMU München aufgrund einer schizophreniformen Störung behandelt wurden.

Die stetigen Merkmale werden anhand von Mittelwert (\bar{x}), Minimalwert (MIN), Maximalwert (MAX), Median (MED) und Standardabweichung (STA) verglichen.

Bei den dichotomen und gruppierten Merkmalen erfolgt der Vergleich durch Angabe der Häufigkeit der jeweiligen Möglichkeiten.

Mit Hilfe des t-Tests für unabhängige Stichproben und der univariaten Varianzanalyse werden statistisch signifikante Unterschiede untersucht.

Das Signifikanzniveau wurde mit $p \leq 0,05$ festgelegt.

3 Ergebnisse

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der statistischen Auswertung der erhobenen Patientendaten bezüglich des Einflusses einer neuroleptischen Therapie auf die Länge des QTc-Intervalls dargestellt. Des Weiteren wird auf den Aspekt der Komedikation unter antipsychotischer Therapie eingegangen.

3.1 Deskriptive Darstellung

3.1.1 Patientenstruktur

Das Durchschnittsalter der untersuchten Patienten betrug 40 Jahre, wobei der jüngste Patient 19 Jahre und der älteste Patient 94 Jahre alt war.

Die Zahl der weiblichen Patienten lag bei 198, entsprechend 51,7 Prozent. Die Männer waren mit einer Zahl von 185, entsprechend 48,3 Prozent vertreten.

Von den 383 Patienten wiesen 88 (23 %) eine allgemeine internistische Vorerkrankung auf. Bei lediglich 17 Patienten (4,4 %) war in der Anamnese ein Hinweis auf eine kardiale Erkrankung zu eruieren.

3.1.2 Medikation

Im folgenden Abschnitt werden die einzelnen Medikamente, sowie deren therapeutische Kombinationen hinsichtlich ihrer Häufigkeiten betrachtet.

3.1.2.1 Neuroleptische Therapie

Während der stationären Therapie wurden bei Ableitung der zwei EKGs einige Patienten mit bis zu drei neuroleptischen Präparaten gleichzeitig behandelt. In diesem Zusammenhang ist einerseits die Häufigkeit einer neuroleptischen Monotherapie, einer Zweierkombination und einer Dreierkombination, andererseits die Häufigkeit der einzelnen Pharmaka und ihrer Kombinationen von Interesse.

3.1.2.1.1 Neuroleptische Monotherapie

Bei Aufzeichnung des ersten EKGs wurden von 383 Patienten 14,6 Prozent rein neuroleptisch, d.h. ohne jegliche Begleitmedikation therapiert. Von diesen 383 Patienten wurde bei 212 Personen ein zweites EKG registriert. Der Anteil einer antipsychotischen Monotherapie lag hier bei 16,5 Prozent

3.1.2.1.1.1 Häufigkeit von Typika und Atypika

Zur weiteren Klassifikation der neuroleptischen Behandlung wurden zunächst diejenigen Patienten betrachtet, die ausschließlich mit einem Antipsychotikum behandelt wurden. Dabei war das Verhältnis von konventionellen zu innovativen Neuroleptika in der antipsychotischen Therapie von Bedeutung. Unter diesem Aspekt wurden sowohl Patienten mit neuroleptischer Monotherapie, als auch Patienten mit zusätzlicher Medikation, beispielsweise Antidepressiva, in die Auswertung einbezogen.

Die Analyse der Daten ergab bei beiden EKGs einen bevorzugten Einsatz von atypischen Präparaten in der neuroleptischen Therapie:

Bei Aufzeichnung des ersten EKGs wurden 258 der insgesamt 383 Patienten mit nur einem Neuroleptikum behandelt. In 22,1 Prozent der Fälle wurden die Patienten mit einem Typikum, in 77,9 Prozent der Fälle mit einem Atypikum therapiert.

Beim zweiten EKG trat dieser Unterschied noch deutlicher hervor. 141 von 258 Patienten erhielten eine Therapie mit nur einem Neuroleptikum. Von diesen war bei 14,2 Prozent eine Psychopharmakotherapie mit einem typischen, bei 85,8 Prozent eine Medikation mit einem atypischen Neuroleptikum die primäre Therapieform.

3.1.2.1.1.2 Häufigkeit der verschiedenen neuroleptischen Präparate und Beschreibung der Dosierung

In der Beurteilung der einzelnen Neuroleptika wurden die acht am häufigsten verordneten Substanzen (Amisulprid, Clozapin, Haloperidol, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon, Ziprasidon, Perazin) berücksichtigt. Des Weiteren findet unter diesem Punkt die Dosierung der verschiedenen Präparate in der neuroleptischen Therapie Erwähnung.

Die atypischen Neuroleptika Risperidon (Risperidal®) und Amisulprid (Solian®) wurden zu

Beginn der stationären antipsychotischen Behandlung am häufigsten verordnet. Im Gegensatz dazu waren die Präparate Haloperidol (Haldol®) und Olanzapin (Zyprexa®), ebenso wie Clozapin (Leponex®) und Quetiapin (Seroquel®), weitaus seltener Therapie der Wahl. (siehe Abb.4)

Alle untersuchten Substanzen wurden in der üblichen oralen Erhaltdosis appliziert. Die einzelnen durchschnittlichen Dosierungen in unserer Studie, sowie die aktuell empfohlenen Tagesdosen sind für die erwähnten Präparate in Tabelle 1 dargestellt.

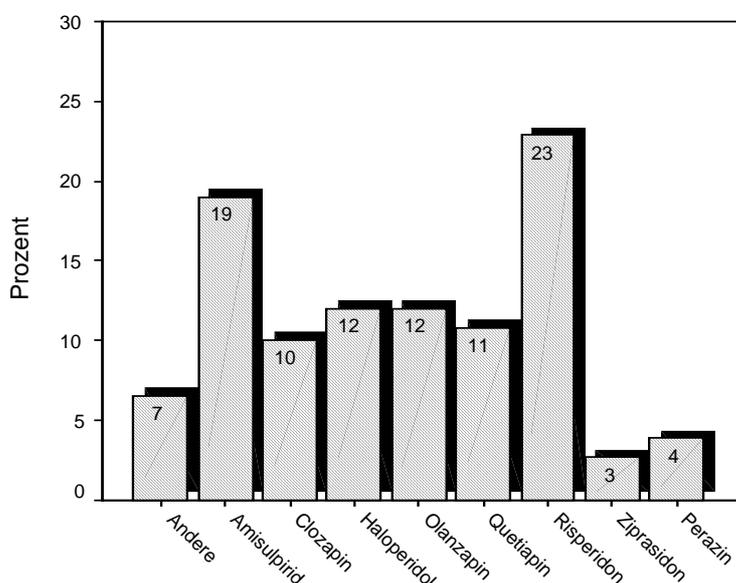


Abb.4: Häufigkeit der untersuchten neuroleptischen Präparate bei Aufzeichnung des 1.EKGs

Wurden die Patienten längere Zeit antipsychotisch therapiert, zeigte sich eine Präferenz von atypischen Präparaten. Die beiden klassischen Neuroleptika Haloperidol und Perazin (Taxilan®) wurden verglichen zum ersten EKG wesentlich seltener verordnet.

Das Atypikum Risperidon hingegen war primärer Bestandteil der neuroleptischen Psychopharmakotherapie. Weitere bevorzugt eingesetzte Antipsychotika waren Clozapin, Amisulprid und Quetiapin. (siehe Abb.5).

Bei Analyse der Daten konnten in Bezug auf die durchschnittlichen Medikamentendosen höhere Werte als zu Beginn der neuroleptischen Therapie verzeichnet werden. Dennoch lagen die mittleren Tagesdosen der untersuchten Psychopharmaka, mit Ausnahme von Ziprasidon

(Zeldox®), im empfohlenen Dosisbereich (siehe Tabelle 1).

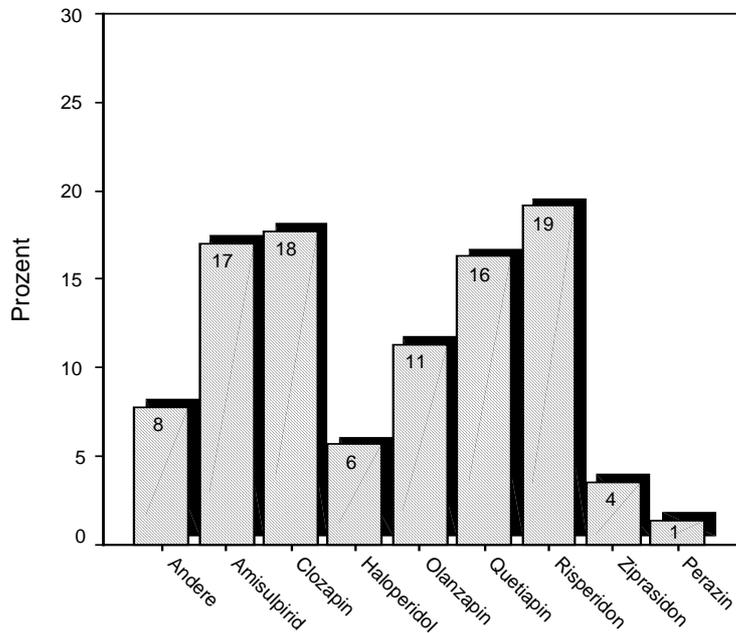


Abb.5: Häufigkeit der untersuchten neuroleptischen Präparate bei Aufzeichnung des 2.EKGs

Neuroleptische Präparate	Durchschnittliche Tagesdosis (mg), 1.EKG	Durchschnittliche Tagesdosis (mg) 2.EKG	Übliche orale Erhaltungsdosis (mg/Tag)
Amisulprid	485,7	540	50-1200 p.o.
Clozapin	245,7	295	12,5-450 p.o.
Haloperidol	9,9	10,4	1,5-20 p.o.
Olanzapin	16,2	18,1	5-20 p.o.
Quetiapin	475	628,3	150-900 p.o.
Risperidon	4	4,2	2-6 p.o.
Ziprasidon	111,4	333	40-160
Perazin	273	700	75-600 p.o., Tageshöchstdosis 800

Tabelle 1: Durchschnittliche Dosierung der verschiedenen neuroleptischen Präparate, 1. und 2. EKG

(Quelle der Erhaltungsdosen: Therapietabellen (Therapie psychiatrische Erkrankungen), Nr. 25, Juni 2004; Westermayer Verlag; Karow Th, Lang-Roth R, Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie 2004, Eigenverlag)

3.1.2.1.2 Kombinationen in der Therapie mit zwei Neuroleptika

Von den insgesamt 383 Patienten wurden zu Beginn der stationären Behandlung 111 Patienten mit einer Kombination aus zwei neuroleptischen Präparaten therapiert. Auch hier war eine mögliche Komedikation kein Ausschlusskriterium. Dabei wurden zunächst die verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten für typische und atypische Neuroleptika bezüglich ihrer Häufigkeit betrachtet.

3.1.2.1.2.1 Kombinationen in der Therapie mit Typika und Atypika

Die Analyse der neuroleptischen Therapie bei Aufzeichnung des ersten EKGs ergab eine deutliche Präferenz für den kombinierten Einsatz eines typischen und eines atypischen Präparats. Deutlich seltener wurden die Patienten mit zwei klassischen oder zwei innovativen Neuroleptika antipsychotisch behandelt (siehe Tabelle 2).

	Häufigkeit	Prozent
Typikum+Typikum	35	31,5
Typikum+Atypikum	58	52,3
Atypikum+Atypikum	18	16,2
Gesamt	111	100,0

Tabelle 2: Häufigkeit von Typika und Atypika in der Therapie mit zwei Neuroleptika, 1. EKG

Die Beobachtung des weiteren Verlaufs bestätigte diesen Trend. Die Daten zeigten, dass auch bei längerer stationärer Behandlung die Kombination aus einem typischen und einem atypischen Präparat die häufigste Therapieform darstellte. Allerdings wurden verglichen zu den Ergebnissen des ersten EKGs wesentlich mehr Patienten mit einer Kombination aus zwei atypischen Substanzen behandelt (siehe Tabelle 3).

	Häufigkeit	Prozent
Typikum+Typikum	7	11,7
Typikum+Atypikum	34	56,7
Atypikum+Atypikum	19	31,7
Gesamt	60	100,0

Tabelle 3: Häufigkeit von Typika und Atypika in der Therapie mit zwei Neuroleptika,
2. EKG

3.1.2.1.2.2 Kombinationen der einzelnen Neuroleptika

Eine Beurteilung der Häufigkeit verschiedener Präparatkombinationen erwies sich aufgrund der Vielzahl an Kombinationsmöglichkeiten bei einer gleichzeitig großen Auswahl an unterschiedlichen neuroleptischen Substanzen aus statistischer Sicht als schwierig.

Zu Beginn der stationären Behandlung war die Kombination von Haloperidol und Levomepromazin (Neurocil®) die am häufigsten gewählte Option. Eine Therapie mit den Neuroleptika Haloperidol und Clozapin oder Haloperidol und Perazin kam seltener zum Einsatz (siehe Tabelle 4).

Im weiteren Verlauf der Psychopharmakotherapie wurden die verschiedenen Präparate bevorzugt in anderer Weise kombiniert. Betrachtet man bei Aufzeichnung des zweiten EKGs die Therapieschemata, so fällt auf, dass die Neuroleptika Haloperidol und Quetiapin in der antipsychotischen Therapie die bevorzugte Kombination darstellten. Weniger Patienten wurden mit den Substanzen Haloperidol und Risperidon oder Amisulprid und Clozapin behandelt (siehe Tabelle 4).

Kombinationen in der neuroleptischen Therapie, 1.EKG	Häufigkeit	Kombinationen in der neuroleptischen Therapie, 2.EKG	Häufigkeit
Haloperidol +Levomepromazin	11 (9,9%)	Haloperidol+Quetiapin	5 (8,3%)
Haloperidol+Clozapin	10 (9%)	Haloperidol+Risperidon	4 (6,7%)
Haloperidol+Perazin	9 (8,1%)	Amisulprid+Clozapin	4 (6,7%)

Fallzahl 1.EKG: N=111; Fallzahl 2.EKG: N=60;

Tabelle 4: Neuroleptische Präparate in der Kombinationstherapie

3.1.2.1.3 Kombinationen in der Therapie mit drei Neuroleptika

Die Ergebnisse der Analyse einer Therapie mit drei Neuroleptika haben sich als statistisch nicht aussagekräftig herausgestellt. Mit einer Dreierkombination wurden nur wenige Patienten therapiert. Beim ersten EKG war dies bei 14 von 383 Patienten der Fall. Im weiteren Verlauf der antipsychotischen Therapie wurde bei 11 der insgesamt 212 Patienten eine Kombination aus drei verschiedenen neuroleptischen Präparaten verordnet.

3.1.2.2 Medikamentöse Begleittherapie

Unter diesem Punkt sollen die häufigsten Komedikationen während der stationären neuroleptischen Behandlung dargestellt werden.

3.1.2.2.1 Antidepressive Komedikation

Wie bereits unter Punkt 2.2.1 erwähnt, wurde bei Erfassung der Patientendaten eine antidepressive Begleittherapie dokumentiert. Dies ist insofern von Bedeutung, da viele Substanzen aus der Klasse der Antidepressiva eine Beeinflussung des elektrischen Erregungsablaufs am Herzen aufweisen. Im Folgenden werden die Ergebnisse kurz erläutert.

Bei Aufzeichnung des ersten EKGs erhielten von insgesamt 383 Patienten 62 eine adjuvante antidepressive Therapie. Dies entspricht einem Anteil von 16,2 Prozent. Im weiteren stationären Behandlungsverlauf nahm die Häufigkeit einer antidepressiven Komedikation zu. So demonstrierte die Analyse der Daten bei Ableitung des zweiten EKGs eine zusätzliche

antidepressive Behandlung in 23,6 Prozent der Fälle (N = 212).

3.1.2.2.2 Medikation mit QTc-Zeit verlängerndem Effekt

Des Weiteren waren für diese Untersuchung Medikamente mit nachweisbarem Einfluss auf die QTc-Zeit von Interesse. Die einzelnen Medikamentengruppen wurden dabei nicht differenziert behandelt. Neuroleptika wurden unter diesem Aspekt allerdings ausgeschlossen. Die verschiedenen Präparate mit Induktion einer QTc-Zeit Verlängerung wurden hierbei einem Artikel von Haverkamp et al entnommen (Haverkamp W, Haverkamp F, Breithardt G, Medikamentenbedingte QT-Verlängerung und Torsade de pointes, *Dtsch Ärztebl* 2002; 99: A1972-1979 (Heft 28-29))

Zu Beginn der antipsychotischen Therapie konnte bei 76 der insgesamt 383 Patienten (19,8 %) eine Komedikation mit Wirkung auf das QTc-Intervall dokumentiert werden. Bei Betrachtung des weiteren Therapieregimes wurden deutlich mehr Patienten mit einer adjuvanten QTc-Zeit beeinflussenden Medikation therapiert (28,3 %).

3.1.3 Faktoren mit Einfluss auf das QTc-Intervall

Wie bereits unter Punkt 1.3.3 ausführlich beschrieben, konnten bei der Literaturrecherche Risikofaktoren für die Entstehung einer QTc-Zeit Verlängerung identifiziert werden. Soweit in den Krankenakten dokumentiert, wurden die einzelnen Parameter bei Erhebung der Daten registriert. Bei Auswertung der Patientendaten wurde der Einfluss der Risikofaktoren auf die Länge des QTc-Intervalls auf Signifikanz getestet.

Von den genannten Einflussfaktoren wurden Alter, Geschlecht, kardiale Vorerkrankungen, Elektrolytstörungen (Kalium- und Magnesiumwert) und Schilddrüsenwerte (TSH, basale Sekretion, L-Trjodthyronin, L-Thyroxin) bei Erstellung der Eingabemaske berücksichtigt. Des Weiteren fanden, sofern in der Krankengeschichte erfasst, Ausscheidungs- und Metabolisierungsstörungen sowie Erkrankungen der Schilddrüse oder ein Diabetes mellitus unter der Variabel "somatische Vorerkrankungen" Erwähnung. Ein angeborenes QT-Syndrom war bei keinem der 383 Patienten bekannt.

Eine statistische Prüfung der Daten auf mögliche signifikante Beeinflussung der QTc-Zeit erwies sich oftmals als schwierig, da die entsprechenden Parameter im Rahmen der

Routinediagnostik häufig nicht erfasst wurden.

Eine Kontrolle der Magnesiumkonzentration im Serum, sowie der T3- und T4-Werte wurde bei sehr wenigen Patienten angeordnet. Der TSH-Wert wurde bei Aufnahme des ersten EKGs bei immerhin 127 von 383 Patienten registriert. Die Testung mit der bivariaten Korrelationsanalyse ergab jedoch keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Länge der QTc-Zeit ($p < 0,05$). Ausscheidungs- und Metabolisierungsstörungen, Erkrankungen der Schilddrüse und ein Diabetes mellitus wurden nicht bzw. selten gefunden. Bei Prüfung des Alters und des Kaliumspiegels ergab sich in der bivariaten Korrelationsanalyse nur bei Letzterem, bei Ableitung des ersten EKGs ein signifikanter Einfluss ($p = 0,016$) auf die Länge des QTc-Intervalls.

Bei beiden EKGs betrug die mittlere Kaliumserumkonzentration jeweils 4 mmol/l (Normbereich 3,6-5,2 mmol/l, Thiemes Innere Medizin 1999).

Eine signifikante Wirkung von kardialen Vorerkrankungen auf die Länge der QTc-Zeit konnte in dieser Studie mit dem t-Test für unabhängige Stichproben nicht nachgewiesen werden ($p < 0,05$).

Allerdings zeigte sich bei Prüfung der QTc-Zeit beeinflussenden Wirkung des Geschlechts der Patienten mit dem t-Test für unabhängige Stichproben für beide EKGs ein signifikanter Zusammenhang ($p < 0,05$). Dabei konnte beim ersten EKG ein höchstsignifikanter Einfluss des Geschlechtes auf die Länge der QTc-Zeit registriert werden ($p < 0,001$). Die Analyse der elektrokardiographischen Daten ergab dabei für Frauen ein erhöhtes Risiko pathologische QTc-Zeiten zu entwickeln.

3.1.4 QTc-Zeiten und Herzfrequenzen

Bei Analyse der pathologischen QTc-Zeiten wurde in dieser Studie ein Grenzwert von 450 msec festgesetzt (Viehweg 2002). Geschlechtsspezifische Unterschiede wurden in diesem Zusammenhang allerdings nicht berücksichtigt.(siehe Kapitel 1.3.1).

Bei Ableitung des ersten EKGs traten bei 11 von 383 Patienten, entsprechend 2,9 Prozent, QTc-Zeiten ≥ 450 msec auf. Die Kaliumwerte im Serum lagen hierbei im Normbereich (3,6-4,8 mmol/l). Bei fünf der 11 Patienten war eine Komedikation mit Einfluss auf das QTc-

Intervall zu eruieren (Clomipramin, Amitryptilin, Venflafaxin, Valproinsäure, Lithium). Allerdings waren in diesem Fall, die pathologischen QTc-Zeiten nicht mit einem bestimmten neuroleptischen Präparat in Verbindung zu bringen.

Die durchschnittlichen QTc-Zeiten betragen hier 411,3 msec. Dabei lag das Minimum (MIN) bei 366 msec und das Maximum (MAX) bei 483 msec bei einer Fallzahl N von insgesamt 383 Patienten.

Der Mittelwert der Herzfrequenzen belief sich auf 81 Schläge pro Minute (MIN=44 ; MAX=131; STA=16,8)

Bei Ableitung des zweiten EKGs wurden bei 13 von 212 Patienten (6,1 %) pathologische QTc-Zeiten registriert. Nur bei einem der 13 Patienten konnte dabei eine Kaliumserumkonzentration (3,5 mmol/l) im unteren Grenzbereich festgestellt werden, bei den übrigen 12 Patienten lag diese im Referenzbereich (3,6-4,6 mmol/l). In diesem Zusammenhang ist zudem auffällig, dass sechs der 13 Patienten mit dem atypischen Neuroleptikum Clozapin therapiert wurden. Eine Begleitmedikation mit QTc-Zeit beeinflussendem Effekt konnte ebenfalls bei sechs der 13 Patienten eruiert werden (Chloralhydrat, Lithium, Clomipramin).

Im Vergleich zu den Werten im ersten EKG waren die mittleren QTc-Intervalle hier um 3,6 msec länger. Das Minimum betrug 365 msec, das Maximum 503 msec. Ebenso konnten bei Auswertung der Daten des zweiten EKGs durchschnittlich höhere Herzfrequenzen festgestellt werden. Der Mittelwert lag bei 81,4 Schlägen pro Minute (MIN=45, MAX=142, STA=16,9). Es wurden die elektrokardiographischen Daten von 212 Patienten ausgewertet.

Bei Analyse der QTc-Zeiten fiel bei beiden EKGs auf, dass in dieser Studie das Kriterium "weibliches Geschlecht" zur Entwicklung pathologischer QTc-Werte prädisponierte. (Frauenanteil an pathologischen QTc-Zeiten, 1.EKG : 72,7 %, Frauenanteil an pathologischen QTc-Zeiten, 2.EKG: 69,2 %)

3.2 Medikamentenwirkung auf QTc-Zeiten und Herzfrequenzen

Die verschiedenen Therapieschemata wurden bezüglich ihrer Häufigkeit in dieser Studie im Kapitel 3.1.2 ausführlich erörtert. In diesem Abschnitt der Arbeit sollen Zusammenhänge zwischen der neuroleptischen Therapie und der Länge der QTc-Zeit dargestellt werden.

3.2.1 Typika versus Atypika

Zunächst wurden typische und atypische Neuroleptika auf ihr Potential, eine QTc-Zeit Verlängerung zu induzieren, geprüft. An erster Stelle stand im Vergleich Typikum versus Atypikum die Beurteilung bei neuroleptischer Monotherapie. Die Ergebnisse werden im Folgenden für beide EKGs erläutert.

Die Prüfung auf Signifikanz erfolgte mit dem t-Test für unabhängige Stichproben. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt.

Bei keinem der beiden dokumentierten EKGs konnte ein signifikanter Unterschied bei Prüfung des Potentials typischer und atypischer Neuroleptika QTc-Zeit Verlängerungen zu induzieren, nachgewiesen werden. Allerdings muss erwähnt werden, dass hierbei die Fallzahlen stark variieren (siehe Kapitel 3.1.2.1.1. Neuroleptische Monotherapie).

Die mittlere Länge des QTc-Intervalls im ersten EKG war bei Behandlung mit einem typischen Präparat im Schnitt um 3,3 msec niedriger als bei Therapie mit einem atypischen Präparat. (siehe Tabelle 5/6)

Bei weiterer stationärer Therapie stiegen die durchschnittlichen QTc-Werte an. Allerdings variierten im zweiten EKG die mittleren QTc-Zeiten bei einer Therapie mit atypischen Neuroleptika verglichen zu einer Therapie mit typischen Substanzen nur um 1,1 msec. (siehe Tabelle 5/6)

	1.EKG	2.EKG
Fallzahl (N)	57	20
Mittlere QTc-Zeit (msec)	408,7	413,4
Standardabweichung (STA)	18,6	16,4
Minimaler QTc-Wert (msec)	375	395
Maximaler QTc-Wert (msec)	460	465

Tabelle 5: Durchschnittliche QTc-Zeiten bei typischen Präparaten

	1.EKG	2.EKG
Fallzahl (N)	201	121
Mittlere QTc-Zeit (msec)	412	414,5
Standardabweichung (STA)	17,6	19,8
Minimaler QTc-Wert (msec)	370	365
Maximaler QTc-Wert (msec)	471	471

Tabelle 6: Durchschnittliche QTc-Zeiten bei atypischen Präparaten

3.2.2 Kombinationen zwischen Typika und Atypika

Im folgenden Kapitel soll die Wirkung der verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten typischer und atypischer Antipsychotika auf die Länge des QTc-Intervalls getestet werden. Die Prüfung auf Signifikanz erfolgte mit der univariaten Varianzanalyse. Bei einem $p < 0,05$ wurde ein Unterschied als signifikant angenommen.

In dieser Studie wurden jeweils zwei typische Präparate, zwei atypische Präparate, sowie die Kombination aus Typikum und Atypikum auf ihr Potential, eine QTc-Zeit Verlängerung zu induzieren, geprüft. Allerdings muss hier wiederum darauf hingewiesen werden, dass die Fallzahlen der drei Gruppen zum Teil stark differieren (siehe Kapitel 3.1.2.1.2.

Kombinationen in der Therapie mit zwei Neuroleptika). Dabei wurden insbesondere beim zweiten EKG nur wenige Patienten mit einer Kombination aus zwei typischen Neuroleptika therapiert.

Zunächst wurden die verschiedenen Kombinationen bei Ableitung des ersten EKGs getestet. Bei Betrachtung der Therapie mit zwei typischen Neuroleptika und der Therapie mit einem typischen und einem atypischem Neuroleptikum fand sich kein signifikanter Unterschied in der QTc-Zeit beeinflussenden Wirkung. Allerdings ergab die statistische Prüfung zweier Atypika versus zweier Typika einen höchstsignifikanten unterschiedlichen Effekt auf die Länge des QTc-Intervalls ($p = 0,001$). Dabei lagen die mittleren Werte der QTc-Zeit bei einer Therapie mit zwei typischen Präparaten um 17 msec niedriger als bei einer Therapie mit zwei atypischen Präparaten. Ein höchstsignifikantes Ergebnis resultierte ebenso aus dem Vergleich zweier Atypika mit der Kombination aus einem typischen und einem atypischen Neuroleptikum ($p = 0,001$). Auch bei letzterer Therapieoption ergab sich, verglichen zu einer Behandlung mit zwei atypischen Neuroleptika eine niedrigere durchschnittliche QTc-Zeit (14,3 msec), (siehe Tabelle 7).

	Typikum+Typikum	Typikum+Atypikum	Atypikum+Atypikum
Fallzahl (N)	35	58	18
Mittlere QTc-Zeit (msec)	408,2	410,9	425,2
Standardabweichung (STA)	13,9	19,3	22,5
Minimaler QTc-Wert (msec)	381	366	402
Maximaler QTc-Wert (msec)	447	465	483

Tabelle 7: Mittlere QTc-Zeiten in der Kombinationstherapie mit zwei Neuroleptika, 1. EKG

Wurden im weiteren Verlauf der stationären Behandlung die verschiedenen Kombinationen auf Signifikanz geprüft, ließ sich zu keinem Zeitpunkt bei keiner Kombination ein diskriminierende Einfluss auf die Länge des QTc-Intervalls feststellen.

3.2.3 Verschiedene Neuroleptika im Vergleich

In diesem Abschnitt der Arbeit sollen die verschiedenen Vertreter der Klasse der Neuroleptika auf mögliche Induktion einer QTc-Zeit Verlängerung getestet werden. Die Prüfung auf Signifikanz erfolgte mit der univariaten Varianzanalyse. Dabei wurden die entsprechenden Zufallsfaktoren in der Analyse berücksichtigt (siehe Kapitel 3.1.3). Des Weiteren wurde die Korrektur nach Bonferroni angewendet. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgesetzt.

In unserer Untersuchung wurden insgesamt acht verschiedene neuroleptische Präparate getestet (Amisulprid, Clozapin, Haloperidol, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon, Ziprasidon, Perazin). Weitere seltener verordnete Substanzen wurden unter dem Begriff "Andere" zusammengefasst. Bei der statistischen Beurteilung der Ergebnisse muss wiederum eine zum Teil stark variierende Patientenzahl bei den einzelnen Neuroleptika berücksichtigt werden. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Datenanalyse dargestellt.

Bei Prüfung der Daten für das erste EKG fiel ein signifikanter Unterschied beim Vergleich der Neuroleptika Clozapin und Risperidon auf ($p = 0,04$). Die mittlere QTc-Zeit belief sich bei einer Behandlung mit Clozapin auf 420,2 msec (N=26; STA=17,5 msec; MIN=383 msec; MAX=447msec), bei einer Behandlung mit Risperidon auf 407 msec (N=59; STA=14,2; MIN=382 msec; MAX=456 msec), (siehe Abb.6).

Die mittlere Tagesdosis betrug unter Therapie mit Clozapin 245,7 mg. Risperidon wurde im Durchschnitt in einer Dosis von 4 mg/Tag verordnet (siehe Tabelle 1). Bei dieser Analyse wurde jedoch nur das Geschlecht als Kovariate berücksichtigt. Bei zusätzlicher Einbeziehung des Kalium-Spiegels im Serum ließ sich diese Signifikanz nicht bestätigen.

Die Prüfung der weiteren neuroleptischen Präparate ergab kein signifikantes Ergebnis.

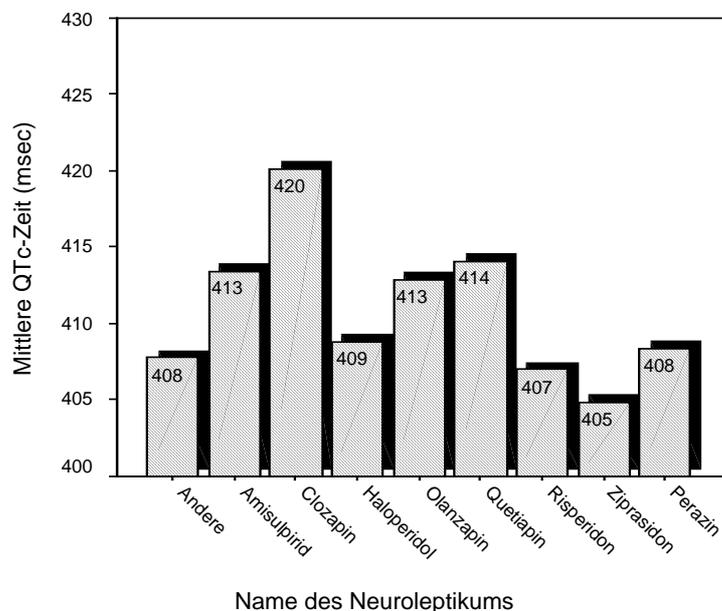


Abb.6: Mittlere QTc-Zeiten der verschiedenen neuroleptischen Präparate im ersten EKG

Beim Vergleich der verschiedenen Substanzen bei Ableitung des zweiten EKGs konnte der Nachweis eines signifikanten diskriminierenden Einflusses auf die Länge der QTc-Zeit nicht erbracht werden. Geschlecht und Kaliumwert im Serum wurden bei der Auswertung der Daten berücksichtigt.

3.2.4 Einfluss der Komedikation auf das QTc-Intervall

In der vorliegenden Arbeit wurde sowohl der Effekt einer antidepressiven Begleittherapie, als auch einer adjuvanten Therapie mit Medikamenten mit QTc-Zeit beeinflussender Wirkung analysiert. Der Einfluss des Kaliumspiegels und des Geschlechts wurde in der Auswertung berücksichtigt.

Die Analyse der Daten ergab bei dem Neuroleptikum Amisulprid einen signifikanten Einfluss des Kaliumspiegels, bei dem Neuroleptikum Risperidon eine signifikante Wirkung des Geschlechts auf die QTc-Zeit. Bei diesen beiden Präparaten erfolgte die Prüfung auf Signifikanz mit der univariaten Varianzanalyse, bei allen weiteren Neuroleptika mit dem t-Test für unabhängige Stichproben. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgesetzt.

In dieser Untersuchung fand sich bei dem neuroleptischen Präparat Amisulprid ein signifikanter Einfluss einer antidepressiven adjuvanten Therapie (Doxepin, Amitryptilin, Clomipramin, Paroxetin, Venflafaxin und Mirtazapin) auf die Länge des QTc-Intervalls. Dabei resultierte eine mittlere QTc-Zeit von 421,6 msec (N = 8); ($p = 0,044$). Patienten ohne antidepressive Komedikation zeigten einen deutlich niedrigeren durchschnittlichen QTc-Wert von 411,9 msec (N = 41). Bei der statistischen Bewertung dieses Ergebnisses muss die stark variierende Fallzahl beachtet werden.

Des Weiteren ließ sich bei der Analyse des Effekts einer Komedikation mit Wirkung auf das QTc-Intervall bei dem Neuroleptikum Clozapin ein diskriminierender Einfluss auf die Länge der QTc-Zeit feststellen ($p = 0,047$). Paradoxerweise entwickelten in diesem Fall Patienten ohne Komedikation (N = 20) höhere QTc-Werte (424,8 msec) als Patienten mit Komedikation (404,8 msec). Möglicherweise ist dieser Befund durch die unterschiedliche Größe beider Vergleichsgruppen erklärbar.

4 Diskussion

Das wesentliche Risiko einer pathologischen QTc-Zeit Verlängerung besteht, wie bereits erwähnt, in der potentiellen Auslösung ventrikulärer Tachykardien vom Typ der Torsade de Pointes mit möglicherweise letalem Ausgang. Verschiedene Studien zeigen eine Korrelation zwischen der Inzidenz des plötzlichen Herztodes und einer antipsychotischen Medikation.

Ray et al konnten in einer epidemiologischen Studie für Patienten mit einer neuroleptischen Therapie im mittleren Dosisbereich im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ein 2,39-fach erhöhtes Risiko, einen plötzlichen Herztod zu erleiden, nachweisen. Bestand zusätzlich eine kardiovaskuläre Erkrankung, erhöhte sich das Risiko auf das 3,53-fache. Allerdings beurteilte diese Studie nicht neuere atypische Präparate wie Risperidon, Olanzapin und Quetiapin (Ray et al 2001, Glassman und Bigger 2001).

In einer weiteren Studie verglichen Hennessy et al über 95 000 antipsychotisch therapierte Patienten (Clozapin, Risperidon, Haloperidol oder Thioridazin) mit einer Kontrollgruppe von 7541 Patienten mit der Diagnose Psoriasis vulgaris und einer Kontrollgruppe von 21 545 Patienten mit der Diagnose Offenwinkelglaukom. Das untersuchte Kollektiv wies ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko gegenüber den nicht-neuroleptisch therapierten Patienten auf, ventrikuläre Arrhythmien zu generieren oder an einem plötzlichen Herztod zu versterben (Hennessy et al 2002, Zareba und Lin 2003).

Diese Studienergebnisse legen nahe, dass eine QTc-Zeit Verlängerung mit möglicher Folge von Torsade de Pointes Tachykardien mit potentieller Letalität eine ernst zu nehmende Nebenwirkung der neuroleptischen Therapie darstellt

4.1 Ergebnisse im Literaturvergleich

Im folgenden Abschnitt der Arbeit werden die Ergebnisse dieser Studie im internationalen Literaturvergleich diskutiert.

4.1.1 Präparate aus der Klasse der Typika

4.1.1.1 Haloperidol

In dieser Studie zeigte sich für das typische Neuroleptikum Haloperidol kein erhöhtes Risiko QTc-Zeit Verlängerungen zu induzieren. Die mittleren QTc-Zeiten betragen bei einer Fallzahl von 31 Patienten lediglich 408,8 msec. Dabei lag der individuell maximale Wert bei 447 msec, also unter der als pathologisch zu definierenden Grenze von 450 msec (siehe Abschnitt 3.1.4). Die Analyse der Daten ergab bei Aufzeichnung des ersten EKGs eine mittlere Behandlungsdosis von 9,9 mg/Tag, die übliche Erhaltungsdosis liegt bei 1,5-20 mg/Tag p.o. (siehe Punkt 3.1.2.1.1.2, Tabelle 1). Das durchschnittliche Lebensalter der Patienten unter neuroleptischer Behandlung mit Haloperidol lag bei 40 Jahren.

Die Literaturrecherche ergab weitgehend übereinstimmende Resultate bezüglich der Auslösung pathologischer QTc-Zeiten unter antipsychotischer Therapie mit Haloperidol.

Die Pharmafirma Pfizer untersuchte im Rahmen einer randomisierten Studie die relative Wirkung von sechs Neuroleptika (Thioridazin, Ziprasidon, Quetiapin, Risperidon, Olanzapin und Haloperidol) auf die Länge der QTc-Zeit (Pfizer Study 054. Pfizer, Inc. Report of Ziprasidone Clinical Pharmacology Protocol. Rockville, MD; FDA Center for Drug Evaluation and Research Division of Cardiorrenal Drug Products Consultation; June 14, 2000). Junge schizophrene Patienten mit niedrigem kardiovaskulärem Risikoprofil wurden mit diesen Neuroleptika in maximal zugelassener Dosierung, Thioridazin ausgenommen, antipsychotisch therapiert. Eine vorbestehende Medikation wurde über sieben Tage ausgeschlichen. Vor Ableitung des "Baseline"-EKGs wurde den Patienten über eine Dauer von fünf Tagen ein Placebo verabreicht. EKGs wurden zu Studienbeginn, während Dosissteigerung und nach Erreichen des "Steady State" registriert.

Für Haloperidol ergab sich in Bezug zum Ausgangswert die geringste mittlere QTc-Zeit Verlängerung (Berechnung der QTc-Zeit nach der Bazett-Korrekturformel). Sie betrug 4,7 msec. Darüber hinaus wurde im "Steady State" der Prozentsatz der Patienten mit einer individuellen QTc-Verlängerung ≥ 60 msec bestimmt. Dieser Aspekt war von Interesse, da QTc-Zeit Verlängerungen in dieser Größenordnung ein deutliches Risiko für die Entstehung von Tachykardien vom Typ der Torsade de Pointes darstellen. Die Studienergebnisse demonstrieren bei einer Therapie mit Haloperidol nur bei 4 Prozent der Patienten (N = 20)

einen solchen Anstieg. Eine Veränderung der QTc-Zeit um mehr als 75 msec wurde bei keinem der Patienten registriert.

Ein Aspekt dieser Studie beurteilte die Auswirkung der verschiedenen Neuroleptika auf die Werte der QTc-Zeit im EKG in Anwesenheit eines spezifischen metabolischen Inhibitors. In diesem Fall evozierte Haloperidol nach Applikation von Paroxetin bzw. Ketokonazol eine mittlere QTc-Zeit Verlängerung von 8,9 msec.

Die Datenanalyse dieser großangelegten Studie ergab für Haloperidol kein erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil. Ergebnisse dieser Studie werden in Tabelle 8 dargestellt (Mediview Bericht 2000, Zareba und Lin 2003, Glassman und Bigger 2001, Piepho 2002, Czekalla et al 2001).

Neuroleptikum	QTc Intervall (msec)					Inhibitor
	"Baseline"-EKG	Veränderung im "Steady State"		Veränderung mit Inhibitor		
	Mittelwert	Mittelwert	95 % KI	Mittelwert	95 % KI	
Ziprasidon (N=31)	402,1	20,3	14,2-26,4	20	13,7-26,2	Ketokonazol
Risperidon (N=20)	396,3	11,6	7,4-15,8	3,2	-4,7-11,1	Paroxetin
Olanzapin (N=24)	397,9	6,8	0,8-12,7	5,3	-0,1-10,7	Fluvoxamin
Quetiapin (N=27)	398	14,5	9,5-19,5	19,7	14,3-25,0	Ketokonazol
Thioridazin (N=30)	395,9	35,6	30,5-40,7	28	21,6-34,5	Paroxetin
Haloperidol (N=20)	394,7	4,7	-2,0-13,3	8,9	1,9-15,9	Paroxetin/ Ketokonazol

Tabelle 8: Wirkung von sechs neuroleptischen Präparaten auf das QTc-Intervall (Bazett-Korrektur) nach einer Studie der Firma Pfizer für die " U.S. Food and Drug Administration

(Tabelle erstellt nach Glassman AH, Bigger JTh, Jr.; Antipsychotic Drugs: Prolonged QTc Interval, Torsade de Pointes, and Sudden Death, *Am J Psych* 2001; 158: 11: 1778, Table 2)

Die Ergebnisse der Studie der Firma Pfizer stimmen weitgehend mit denen der vorliegenden Arbeit überein. Allerdings wurden in dieser Studie die Patienten nicht mit der maximal zugelassenen täglichen Dosis therapiert. Die verwandten Tagesdosen sind in Tabelle 1 aufgelistet. Somit kann ein QTc-Zeit verlängernder Effekt bei Tagesdosen oberhalb der üblichen Erhaltungsdosis nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. In diesem Zusammenhang sind darüber hinaus die Erkenntnisse einer Studie von Taylor und einer bereits älteren Studie

von Sharma et al von Interesse. Auch diese Autoren postulieren, dass Haloperidol bei oraler Applikation in üblicher Tagesdosis nur einen geringen QTc-Zeit verlängernden Effekt aufweist:

Taylor berichtet über Ergebnisse, denen zufolge Haloperidol in niedriger (≤ 5 mg/Tag) bzw. mittlerer (5-20 mg/Tag, siehe Punkt 3.1.2.1.1.2, Tabelle 1) Dosierung keine pathologischen Veränderung der QTc-Zeit hervorrief. Allerdings konnte Haloperidol sowohl in höherer Dosierung (>50 mg/Tag) als auch in Überdosis QTc-Zeit Prolongationen und ventrikuläre Tachykardien vom Typ der Torsade de Pointes induzieren. Laut Taylor prädisponiert insbesondere eine intravenöse Applikation des Präparats zu pathologischen Veränderungen des QTc-Intervalls im EKG. Dieser Effekt ist insbesondere bei hochdosierter intravenöser Therapie sehr stark ausgeprägt. Allerdings konnte Haloperidol bereits bei niedrigerdosierter intravenöser Therapie mit QTc-Werten von über 500 msec in Verbindung gebracht werden. Bei intramuskulärer Anwendung evozierte Haloperidol einen mittleren Anstieg der QTc-Zeit von 15 msec (Taylor 2003).

Ebenso weist eine Studie von Sharma et al auf den Zusammenhang einer parenteralen antipsychotischen Therapie mit Haloperidol und dem Auftreten von Torsade de Pointes Tachykardien hin. Die Autoren untersuchten im Zeitraum von Dezember 1994 bis November 1995 intensivpflichtige Patienten. Diesen wurde Haloperidol intravenös appliziert. Insgesamt entwickelten 8 von 223 Patienten (3,6 %) Torsade de Pointes Tachykardien:

63 der 223 Patienten erhielten über einen Zeitraum von 24 Stunden 35 mg Haloperidol. Torsade de Pointes Tachykardien traten hierbei mit einer Inzidenz von 11,1 Prozent auf (7 von 63 Probanden). Nur in einem Fall konnten bei einer Tagesdosis von weniger als 35 mg Torsade de Pointes Tachykardien registriert werden (Sharma et al 1998).

Für den Einsatz von Haloperidol im klinischen Alltag kommt des Weiteren dem Einfluss der Komedikation auf die QTc-Zeit eine besondere Bedeutung zu. Wie unter Abschnitt 2.2.1 erwähnt, wurde in der vorliegenden Arbeit sowohl der Effekt einer antidepressiven als auch einer weiteren QTc-Zeit beeinflussenden Komedikation analysiert. Im Falle von Haloperidol konnte dabei kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung pathologischer QTc-Werte festgestellt werden.

Harrigan et al kommen in einer kürzlich veröffentlichten Studie zu gleichlautenden

Ergebnissen.

Die Autoren verglichen den Effekt von sechs verschiedenen neuroleptischen Präparaten (Haloperidol, Thioridazin, Ziprasidon, Quetiapin, Olanzapin, Risperidon) auf die QTc-Zeit. Die Wirkung der Neuroleptika wurde sowohl bei neuroleptischer Monotherapie als auch in Anwesenheit eines metabolischen Inhibitors beurteilt. Harrigan et al untersuchten insgesamt ein Kollektiv von 183 Patienten. Die mittleren QTc-Zeiten im "Baseline"-EKG lagen zwischen 377,4 und 395,9 msec. Die Referenz-EKGs wurden im "Steady-State" registriert.

Haloperidol wurde in dieser Studie bei 27 Probanden in einer Tagesdosis von 15 mg appliziert (übliche Erhaltungsdosis 1,5-20 mg/Tag p.o., siehe Punkt 3.1.2.1.1.2, Tabelle 1). Im Vergleich zum "Baseline"-EKG wurde eine Verlängerung der QTc-Zeit um durchschnittlich 7,1 msec dokumentiert. Ein geringerer Anstieg wurde nur im Falle von Olanzapin und Quetiapin beobachtet. In Anwesenheit der metabolischen Inhibitoren Ketokonazol (CYP3A4) und Paroxetin (CYP2D6) waren, verglichen zur neuroleptischen Monotherapie keine relevanten Unterschiede zu eruieren (N = 20). Sowohl bei alleiniger Therapie mit Haloperidol als auch bei zusätzlicher Applikation der metabolischen Inhibitoren wies kein Patient QTc-Zeiten von >500 msec auf (Harrigan et al 2004).

Auch Glassman und Bigger schätzen die Häufigkeit, mit der Haloperidol verglichen mit dem Neuroleptikum Thioridazin Torsade de Pointes Tachykardien induziert, als eher gering ein. Bei einer Untersuchung des plötzlichen Herztodes in Finnland konnten 61 Prozent der dokumentierten Todesfälle auf eine Therapie mit Thioridazin zurückgeführt werden. Haloperidol wurde nur mit einem Anteil von 13 Prozent in Zusammenhang gebracht. Allerdings war in dieser Statistik Haloperidol in keinem Fall das einzige involvierte Medikament. Bei allen im Zusammenhang mit Haloperidol dokumentierten Todesfällen lag eine Kombinationstherapie vor (Glassman und Bigger 2001).

Den Berichten in der Literatur zufolge ist dennoch bei parenteraler Applikation des Präparats, sowie bei Hochdosierung des Medikaments Vorsicht geboten (Sharma et al 1998; Taylor 2003).

4.1.1.2 Perazin

Perazin zeigte in dieser Studie keinen signifikanten Einfluss auf die Länge der QTc-Zeit. Die

mittlere QTc-Zeit im ersten EKG belief sich auf 408,4 msec. Die durchschnittliche Tagesdosis lag bei 273 mg/Tag (übliche Erhaltungsdosis 75-600 p.o./Tag, siehe Punkt 3.1.2.1.1.2, Tabelle 1). Eine Komedikation hatte im Falle von Perazin keine signifikante Wirkung auf das QTc-Intervall.

Die Literaturrecherche ergab keinen Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen der Therapie mit dem typischen Neuroleptikum Perazin und dem Auftreten von Veränderungen des QTc-Intervalls im EKG.

4.1.2 Präparate aus der Klasse der Atypika

4.1.2.1 Amisulprid

In der vorliegenden Arbeit konnte dem Neuroleptikum Amisulprid im Vergleich zu den weiteren Präparaten kein erhöhtes Potential für eine Verlängerung des QTc-Intervalls nachgewiesen werden. Mit diesem atypischen Präparat wurden in dieser Studie 49 Patienten therapiert. Das Durchschnittsalter betrug 34 Jahre. Hierbei wurden mittlere QTc-Zeiten von 413,4 msec registriert. Der minimale Wert lag bei 378 msec, der maximale Wert bei 471 msec (siehe Abschnitt 3.1.4). Dabei traten nur in zwei Fällen QTc-Werte von ≥ 450 msec auf. In der antipsychotischen Therapie mit Amisulprid wurden die Patienten mit den aktuell empfohlenen Tagesdosen monotherapeutisch behandelt (durchschnittlich 485,7 mg/Tag, siehe Abschnitt 3.1.2.1.1.2, Tabelle 1).

In der Literatur finden sich nahezu ausnahmslos übereinstimmende Angaben.

Lediglich Taylor berichtet über Daten von 11 klinischen Studien, deren Ergebnisse zufolge Amisulprid in 3,5 Prozent der Fälle eine QTc-Zeit Verlängerung hervorrief. Bei einem Prozent der 296 mit Amisulprid therapierten Patienten konnte eine Verlängerung von mehr als 60 msec gegenüber dem Ausgangswert registriert werden (Taylor 2003).

In einer 2001 veröffentlichten prospektiven klinischen Studie kommen Agelink et al jedoch zu anderen mit unseren Befunden korrespondierenden Resultaten. Die Autoren untersuchten 51 schizophrene Patienten. Diese wurden im Durchschnitt für 14,1 Tage mit Amisulprid 400 mg/Tag (N = 12), Olanzapin 20 mg/Tag (N = 13), Sertindol 12 mg/Tag (N = 13) oder Clozapin 100 mg/Tag (N = 13) antipsychotisch therapiert (übliche Erhaltungsdosis 50-1200

mg/Tag p.o., siehe Punkt 3.1.2.1.1.2, Tabelle 1). Für Amisulprid konnten Agelink et al eine nicht signifikante Verkürzung der QTc-Zeit um im Mittel 5,9 msec bezogen auf den Ausgangswert (405 msec) nachweisen (Agelink et al 2001).

Von Interesse sind des Weiteren die Ergebnisse einer Untersuchung von Rein, Coulouvrat und Dondey-Nouvel über das Nebenwirkungsprofil von Amisulprid bei Kurz- und Langzeitbehandlung. Die Autoren verglichen Amisulprid mit den Neuroleptika Risperidon und Haloperidol. Die Datenanalyse ergab für Amisulprid bei einer Tagesdosis von 200-1200 mg keinen klinisch relevanten Effekt auf die kardiale Funktion (Rein et al 2000).

In dieser Studie war bei antipsychotischer Kombinationstherapie mit Amisulprid und diversen Antidepressiva (Doxepin, Amitryptilin, Clomipramin, Paroxetin, Venflafaxin und Mirtazapin) ein signifikanter Einfluss auf die kardialen Erregungsabläufe, siehe Abschnitt 3.2.4, nachweisbar. Hierbei betrug die mittlere QTc-Zeit 421,6 msec. In diesem Zusammenhang fanden sich bei antidepressiver Therapie mit den Präparaten Clomipramin (471 msec) und Venflafaxin (456 msec) pathologische QTc-Werte. Allerdings können insbesondere bei dem Antidepressivum Clomipramin bereits in monotherapeutischer Applikation Veränderungen der QTc-Zeit auftreten.

Über die Wirkung adjuvant verabreichter Antidepressiva auf das QTc-Intervall fanden sich keine Angaben in der Literatur.

Bisher existieren nur wenige Daten über das Risiko, unter einer antipsychotischen Pharmakotherapie mit Amisulprid Verlängerungen der QTc-Zeit zu entwickeln. Allerdings lassen sowohl die Ergebnisse dieser Studie, als auch die Erkenntnisse der internationalen Literatur für Amisulprid in monotherapeutischer Verabreichung ein geringes kardiovaskuläres Risikoprofil vermuten.

4.1.2.2 Olanzapin

Die Analyse der Daten ergab für Olanzapin keinen QTc-Zeit verlängernden Effekt. Olanzapin wurde zu Beginn der stationären Therapie bei 31 Patienten eingesetzt. Das Durchschnittsalter lag hier bei 45 Jahren. Nur bei einem der mit Olanzapin behandelten Patienten konnte ein QTc-Wert von 450 msec festgestellt werden. Die durchschnittlichen QTc-Zeiten lagen bei 412,9 msec.

In diesem Punkt stimmen die Resultate dieser Studie mit den in der Literatur beschriebenen Daten überein.

Unter diesem Aspekt ist die bereits unter 4.1.1.1 erläuterte Studie der Pharmafirma Pfizer von Interesse. In dieser Untersuchung evozierte Olanzapin (N = 24) eine mittlere Verlängerung der QTc-Zeit von 6,8 msec bezogen auf den Wert des "Baseline"-EKGs (397,9 msec). Demnach zeigten Olanzapin und Haloperidol das geringste Potential aller untersuchten Präparate, Veränderungen der QTc-Zeit zu induzieren (siehe Tabelle 8). Bei Betrachtung der individuellen Anstiege der QTc-Intervalle vom Ausgangswert um ≥ 60 msec konnte für Olanzapin, entsprechend dem Ergebnis von Haloperidol, ein Prozentsatz von 4 eruiert werden. Bei keinem Patienten wurde unter der Einnahme von Olanzapin eine QTc-Veränderung ≥ 75 msec im "Steady State" registriert. Bekamen die Probanden zusätzlich zur antipsychotischen Medikation Fluvoxamin, ein Antidepressivum aus der Gruppe der selektiven Serotonin-Reuptake-Hemmer (SSRI), als metabolischen Inhibitor verabreicht, resultierte eine mittlere QTc-Zeit Verlängerung von 5,3 msec. Verglichen mit den anderen Neuroleptika war der Effekt einer spezifischen Hemmung des Stoffwechselweges auf die Länge der QTc-Zeit nur im Falle von Risperidon geringer ausgeprägt (Mediview Bericht 2000, Zareba und Lin 2003, Glassman und Bigger 2001, Piepho 2002, Czekalla et al 2001).

Somit lassen auch die Erkenntnisse der genannten Studie im Falle von Olanzapin ein eher geringes kardiovaskuläres Risikoprofil vermuten. Allerdings wurden die Patienten der vorliegenden Studie unter neuroleptischer Therapie mit Olanzapin nicht mit der maximal zugelassenen Dosis therapiert. Die orale durchschnittliche Tagesdosis betrug, wie in der klinischen Praxis üblich, nicht mehr als 20 mg. Interessanterweise konnte auch in dieser Untersuchung kein QTc-Zeit verlängernder Effekt bei adjuvanter antidepressiver Therapie oder bei Behandlung mit bekanntermaßen QTc-Zeit beeinflussenden Medikamenten dokumentiert werden (siehe Kapitel 3.2.4).

Zu ähnlichen Ergebnissen kommen Harrigan et al in ihrer bereits unter Kapitel 4.1.1.1 erwähnten Studie. Die Wirkung von Olanzapin auf das QTc-Intervall wurde bei 24 Probanden in einer Dosierung von 20 mg/Tag untersucht (Übliche Erhaltungsdosis 5-20 mg/Tag p.o., siehe Punkt 3.1.2.1.1.2, Tabelle 1). Bei Ableitung des "Baseline"-EKGs konnte eine mittlere QTc-Zeit von 387,6 msec registriert werden. Diese stieg im Durchschnitt während einer neuroleptischen Monotherapie mit Olanzapin um 1,7 msec an. Folglich zeigte Olanzapin von

den untersuchten Neuroleptika den geringsten Effekt auf die QTc-Zeit. Bei gleichzeitiger Applikation des metabolischen Inhibitors Fluvoxamin (CYP1A2) konnte kein relevanter Unterschied in der Beeinflussung des QTc-Intervalls beobachtet werden. Unter keinen Umständen traten QTc-Zeiten > 500 msec auf (Harrigan et al 2004).

Czekalla et al analysierten EKG-Daten von 2 700 schizophrenen Patienten, die im Rahmen von vier klinischen Studien erhoben wurden. In diesen doppelblinden Untersuchungen wurden die Probanden über eine Therapiedauer von sechs bis acht Wochen mit verschiedenen Dosen des atypischen Neuroleptikums Olanzapin, mit einem Placebo oder mit Haloperidol bzw. Risperidon behandelt. Insgesamt wurden 1 342 Patienten mit Olanzapin therapiert. Auch diese Autoren kommen aufgrund ihrer Erhebungen zu der Erkenntnis, dass Olanzapin keinen relevanten Einfluss auf das QTc-Intervall aufweist:

Die Inzidenz von maximalen QTc-Zeiten ≥ 450 msec bei Aufnahme des "Baseline-EKGs" betrug 1,7 Prozent. Bei Betrachtung des Prozentsatzes der Individuen mit QTc-Intervallen ≥ 450 msec (1,9 %) während der antipsychotischen Therapie ergaben sich vergleichbare Werte. Des Weiteren konnten unter Behandlung mit Olanzapin bei keinem Patienten QTc-Zeiten >500 msec registriert werden.

Drei der vier Studien befassten sich mit der Untersuchung eines möglichen Dosiseffekts von Olanzapin auf die Länge der QTc-Zeit.

Bei einer dieser Studien trat bei einer täglichen Dosis von $15 \pm 2,5$ mg eine signifikante Verlängerung der QTc-Zeit bezogen auf das "Baseline-EKG" auf. Dieses statistisch signifikante Ergebnis wurde jedoch durch die Resultate einer weiteren der drei Studien relativiert:

Eine antipsychotische Pharmakotherapie mit Olanzapin ergab in dieser Untersuchung bei einer Dosis von 15 mg /Tag eine statistisch signifikante Verkürzung der QTc-Zeit im EKG (Czekalla et al 2001).

Czekalla et al und Taylor erwähnen eine Studie, die sich mit der Untersuchung des QTc-Intervalls unter dem Einfluss antipsychotischer Medikation in isolierten Katzen-Herzen beschäftigt. Olanzapin evozierte in einer Konzentration von 310 ng/ml einen Anstieg der QTc-Zeit von 7 Prozent. In einer höheren Konzentration (3 100 ng/ml) wurde eine

Verlängerung von 26 Prozent beobachtet. Folglich hatte Olanzapin in diesem Tiermodell trotz suprathérapeutischer Plasmakonzentration nur einen geringen Effekt auf die QTc-Zeit.

Beim Menschen werden bei therapeutischer Dosierung (5-20 mg/Tag p.o., siehe Punkt 3.1.2.1.1.2, Tabelle 1) deutlich geringere Plasmakonzentrationen erreicht (durchschnittlich 24,5 ng/ml). Zu diesem Ergebnis kam laut Czekala et al eine Studie von Drici et al über die Wirkung von Neuroleptika in isolierten Katzenherzen, in deren Rahmen die Daten von 10 519 Probanden analysiert wurden (Czekalla et al 2001, Taylor 2003).

Die hier erläuterten Studienergebnisse stützen die Erkenntnisse dieser Untersuchung, denen zufolge Olanzapin bei einer täglichen Dosis zwischen 5 und 20 mg keinen klinisch relevanten Effekt auf das QTc-Intervall aufweist. In bezug auf die Auswirkung einer Komedikation kommen insbesondere die Pharmafirma Pfizer, sowie Harrigan et al zu ähnlichen Resultaten.

4.1.2.3 Quetiapin

In der vorliegenden Arbeit wurden 28 Patienten mit dem Atypikum Quetiapin therapiert. Hierbei waren die Patienten im Schnitt 41 Jahre alt. Die Auswertung der elektrokardiographischen Daten ergab für Quetiapin durchschnittliche QTc-Zeiten von 414,1 msec. Die niedrigste gemessene QTc-Zeit betrug 370 msec. Der Maximalwert lag bei 452 msec. Nur ein Patient wies eine QTc-Zeit von ≥ 450 msec auf. Auch für Quetiapin konnte im Vergleich zu den weiteren untersuchten Neuroleptika kein statistisch signifikanter Einfluss auf die Länge des QTc-Intervalls eruiert werden. Während der neuroleptischen Therapie erhielten die Patienten Quetiapin in einer täglichen Dosierung von im Schnitt 475 mg. Dies entspricht der üblichen oralen Erhaltungsdosis (150-900 mg p.o./Tag, siehe Punkt 3.1.2.1.1.2, Tabelle 1).

Taylor berichtet über zwei ältere klinische Studien, deren Analysen zufolge sich die Wirkung von Quetiapin auf das QTc-Intervall nicht signifikant von einem Placebo unterschied. Die durchschnittliche Veränderung der QTc-Zeit lag zwischen 2 und 8 msec (Taylor 2003).

In diesem Kontext ist erneut die unter Abschnitt 4.1.1.1 beschriebene Studie von Harrigan et al zu erwähnen. Die Autoren berichten, dass im Falle von Quetiapin bei Therapie mit der aktuell empfohlenen Tagesdosis von 150-900 mg keine relevante Verlängerung des QTc-Intervalls nachzuweisen war. Ebenso evozierte die Applikation eines metabolischen Inhibitors

(Ketokonazol) keine bedeutende Veränderung des QTc-Wertes. Es wurden keine QTc-Zeiten > 500 msec registriert (Harrigan et al 2004).

Die Resultate der Studien von Taylor, bzw. Harrigan et al stimmen mit den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung überein. Die Analyse der Daten dieser Arbeit ergab bei einer zusätzlichen antidepressiven Therapie, bzw. bei einer Therapie mit Substanzgruppen, die das QTc-Intervall beeinflussen können, keinen signifikanten QTc-Zeit verlängernden Effekt (siehe Abschnitt 3.1.4). Hier ist festzustellen, dass in dieser Studie unter einer antipsychotischen Therapie mit Quetiapin nur wenige Patienten eine Begleitmedikation erhielten. So war lediglich bei 7 von 28 Probanden eine adjuvante antidepressive Therapie, bei 8 von 28 Probanden eine QTc-Zeit beeinflussende Medikation zu eruieren. Diese Tatsache muss bei der statistischen Bewertung berücksichtigt werden.

Zu anderer Erkenntnis kommt die bereits beschriebene Studie der Pharmafirma Pfizer (siehe Tabelle 8), sowie eine 2002 veröffentlichte Untersuchung von Furst et al. Wiederum ist im Falle der erstgenannten Studie zu beachten, dass Patienten in der vorliegenden Untersuchung mit deutlich niedrigeren Tagesdosen behandelt wurden:

Quetiapin zeigte in der Untersuchung der Firma Pfizer (N = 27) nach den Neuroleptika Thioridazin und Ziprasidon das drittgrößte Potential, eine Verlängerung des QTc-Intervalls zu induzieren (siehe Tabelle 8). Der durchschnittliche Effekt auf die QTc-Zeit betrug im "Steady-State" 14,5 msec. Die Applikation des metabolischen Inhibitors Ketokonazol evozierte eine mittlere QTc-Zeit Verlängerung von 19,7 msec.

11 Prozent der Individuen mit QTc-Zeit Veränderungen von 60 msec wurden mit Quetiapin antipsychotisch therapiert. Ein Anstieg ≥ 75 msec konnte bei Behandlung mit Quetiapin jedoch nicht beobachtet werden (Mediview Bericht 2000, Zareba und Lin 2003, Glassman und Bigger 2001, Piepho 2002, Czekalla et al 2001).

In der Literatur finden sich zudem Hinweise, dass Quetiapin bei Blockierung der Metabolisierung das QTc-Intervall im EKG verlängern kann. Furst et al beschreiben den Fall einer 46 Jahre alten schizophrenen Patientin, die mit Quetiapin 800 mg/Tag (übliche Erhaltungsdosis 150-900 mg/Tag p.o., siehe Punkt 3.1.2.1.1.2, Tabelle 1) und Sertralin 100 mg/Tag behandelt wurde. Aufgrund einer Dyslipidämie bekam die Patientin als Komedikation den HMG-CoA-Reduktasehemmer Lovastatin in einer Dosis von 10 mg/Tag

verschrieben. Bei einer EKG-Routinekontrolle war das QTc-Intervall mit einem Wert von 569 msec deutlich pathologisch verlängert. Die Patientin hatte am Tag der EKG-Ableitung die doppelte Dosis des Lipidsenkers eingenommen. Eine primäre Erkrankung kardialer Genese war nicht zu eruieren. Des Weiteren bestanden keine Elektrolytstörungen. Ebenso waren aus der Vorgeschichte keine pathologischen EKGs bekannt. Die Dosisreduktion von Lovastatin auf 5 mg täglich bewirkte eine Normalisierung des pathologischen Parameters innerhalb von 24 Stunden.

Furst et al führen den hohen QTc-Wert auf eine Interaktion im Stoffwechsel von Quetiapin und Lovastatin zurück. Beide Präparate werden über das Isoenzym CYP 3A4 des hepatischen Zytochrom-P 450-Systems metabolisiert. Lovastatin fungiert als kompetitiver Inhibitor an diesem Enzym. Diese Wechselwirkung hatte eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Quetiapin zur Folge. Das Antidepressivum Sertralin wird ebenfalls über das Isoenzym CYP 3A4 metabolisiert. Laut Furst et al ist eine Beteiligung von Sertralin dennoch unwahrscheinlich. Die Therapie mit Sertralin bestand bei der von Furst et al beschriebenen Patientin bereits über längere Zeit. Klinische Komplikationen waren bei der Patientin bis zu diesem Zeitpunkt jedoch nicht aufgetreten (Furst et al 2002, Shen 1999).

Allerdings handelt es sich bei dieser Krankengeschichte um einen Einzelfall. In dieser Studie wurden die Daten von 28 Patienten verglichen. Nur in einem Fall trat ein QTc-Wert von über 450 msec auf. Dennoch sollten aufgrund des erwähnten Berichtes von Furst et al sowie der Ergebnisse der Studie der Firma Pfizer in der klinischen Praxis unter neuroleptischer Therapie mit Quetiapin regelmäßige elektrokardiographische Kontrollen durchgeführt werden.

Des Weiteren werden in der Literatur Verlängerungen der QTc-Zeit unter neuroleptischer Therapie mit Quetiapin im Zusammenhang mit Überdosierungen beschrieben.

Gajwani et al berichten über einen 19 jährigen schizophrenen Patienten, bei dem nach einem Suizidversuch mit Quetiapin (9 600 mg) ein QTc-Wert von 581 msec gemessen worden war. Als Komedikation erhielt der Patient Clonazepam und Fluvoxamin, ein kompetitiver Inhibitor des CYP 3A4-Isoenzym. Folglich lag bei diesem Patienten eine besonders risikoreiche Konstellation vor. Die Anwesenheit von Fluvoxamin konnte den Plasmaspiegel von Quetiapin zusätzlich erhöhen. Gajwani et al schließen eine gleichzeitig bestehende Elektrolytdysbalance als potenzierenden Effekt nicht aus (Gajwani et al 2000).

Auch Fernandes und Marcil schildern einen Todesfall infolge einer Überdosierung von Quetiapin. Bei diesem Patienten wurde post mortem ein Plasmaspiegel von 18 300 ng/ml gemessen (Referenzwert im "Steady State": 100-1 000 ng/ml). Der Patient hatte keine weiteren Medikamente in Überdosis eingenommen. Aus der Krankengeschichte des Patienten waren ein länger bestehender arterieller Hypertonus und eine kardiale Rhythmusstörung bekannt. Des Weiteren war bei einem früheren Suizidversuch mit Risperidon bereits eine pathologische QTc-Zeit von 496 msec dokumentiert worden. Die Komedikation bestand aus Felodipin 10 mg/Tag, Sertralin 100 mg/Tag, Buspiron 20 mg/Tag und Haloperidol Dekanoat 20 mg i.m. alle 2 Wochen. Die Autoren vermuten, dass in diesem Fall die kardiovaskulären Vorerkrankungen entscheidend zu dem letalen Ausgang beigetragen haben. Eine Medikamenteninteraktion als potenzierenden Faktor halten sie jedoch für wenig wahrscheinlich (Fernandes und Marcil 2002).

Bezüglich des Potentials von Quetiapin in Überdosierung pathologische QTc-Zeiten zu induzieren, können in dieser Studie keine Aussagen gemacht werden. Wie bereits erwähnt wurden die Patienten mit der üblichen oralen Erhaltungsdosis therapiert.

Trotz der zuletzt genannten Fallberichte ist, übereinstimmend mit Angaben in der Literatur (Furst et al 2002, Taylor 2003), das Potential von Quetiapin in therapeutischer Dosierung QTc-Zeit Verlängerungen zu induzieren als eher gering einzustufen. Dennoch können unter neuroleptischer Therapie mit Quetiapin in Hochdosierung pathologische QTc-Zeiten auftreten.

4.1.2.4 Ziprasidon

In dieser Studie trat unter neuroleptischer Therapie mit Ziprasidon keine signifikante Verlängerung der QTc-Zeit auf. In diesem Punkt stimmen die Ergebnisse dieser Untersuchung mit den in der Literatur beschriebenen Daten nicht überein. Allerdings war in dem Kollektiv die Zahl der mit Ziprasidon therapierten Patienten (N = 7) verglichen zu den anderen Neuroleptika sehr gering. Die statistische Aussagekraft der Ergebnisse muss folglich differenziert beurteilt werden. Die Analyse der Daten ergab für eine neuroleptische Therapie mit Ziprasidon eine mittlere QTc-Zeit von 404,9 msec. Der minimale Wert belief sich auf 372 msec, der Maximalwert auf 424 msec. Die Patienten wurden mit einer täglichen Dosis von 111,4 mg behandelt (übliche orale Erhaltungsdosis 40-160 mg/Tag, siehe Punkt 3.1.2.1.1.2, Tabelle 1). Aufgrund der bereits erwähnten niedrigen Fallzahl wurde in der vorliegenden

Arbeit der Einfluss einer Komedikation auf das QTc-Intervall nicht auf Signifikanz getestet.

Unter diesem Aspekt sind erneut die Daten der bereits mehrfach erwähnten Studie der Pharmafirma Pfizer von Interesse. Ziprasidon (N = 31) evozierte eine mittlere Verlängerung der QTc-Zeit von 20,3 msec. Ein höherer Wert wurde nur unter neuroleptischer Therapie mit Thioridazin registriert (siehe Tabelle 8). In 21 Prozent der Fälle traten individuelle Verlängerungen der QTc-Zeit von mehr als 60 msec auf. Drei Prozent der Probanden entwickelten im "Steady State" eine QTc-Prolongation ≥ 75 msec. Piepho hält im Falle eines Anstieges der QTc-Zeit um mehr als 60 msec ein engmaschiges "Monitoring" der Patienten für unerlässlich. Angesichts dieser Studienergebnisse sollte insbesondere unter einer Therapie mit Ziprasidon eine genaue Untersuchung und Beobachtung der Patienten erfolgen (Piepho 2002).

In der Studie der Firma Pfizer trat bei zusätzlicher Applikation eines Inhibitors des Isoenzym CYP 3A4 (Ketokonazol) eine mittlere Veränderung der QTc-Zeit von 20,0 msec auf. Die Anwesenheit von Ketokonazol hatte folglich nur einen geringfügigen Einfluss auf das QTc-Intervall (Mediview Bericht 2000, Zareba und Lin 2003, Glassman und Bigger 2001, Piepho 2002, Czekalla et al 2001).

Aufgrund der beschriebenen Ergebnisse hatte die FDA im Falle des Neuroleptikums Ziprasidon Bedenken, dieses Präparat zu lizenzieren (Herxheimer und Healy 2002).

Unter neuroleptischer Monotherapie mit Ziprasidon (N = 31) konnte in der Studie von Harrigan et al eine mittlere Verlängerung der QTc-Zeit von 15,9 msec beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.1.1.1). Höhere Werte traten nur unter Therapie mit Thioridazin (30,1 msec) auf. Ziprasidon wurde in einer Tagesdosis von 160 mg appliziert (40-160 mg/Tag p.o., siehe Punkt 3.1.2.1.1.2, Tabelle 1). Die durchschnittlichen QTc-Zeiten waren bei Ableitung des "Baseline"-EKGs nicht pathologisch (389,4 msec). Eine relevante Veränderung der QTc-Werte in Anwesenheit eines metabolischen Inhibitors (Ketokonazol) konnte auch im Falle von Ziprasidon nicht eruiert werden. QTc-Zeiten > 500 msec wurden ebenfalls nicht registriert (Harrigan et al 2004).

In der Literatur findet sich ein Fall, bei dem unter Therapie mit Ziprasidon bereits in therapeutischer Dosierung (160 mg/Tag) verlängerte QTc-Zeiten auftraten (40-160 mg/Tag p.o., siehe Punkt 3.1.2.1.1.2, Tabelle 1). Bei dieser Patientin waren aus der langjährigen

Krankengeschichte die Diagnose einer affektiven Psychose und einer Persönlichkeitsstörung vom Borderline-Typ, sowie ein apoplektischer Insult infolge eines "Toxic-Shock-Syndroms" bekannt. Als Medikation erhielt die Patientin Ziprasidon, Amitryptilin, Lamotrigin, Fluoxetin und Clonazepam. Aufgrund der zusätzlichen diuretischen Therapie musste bei der Patientin Kalium substituiert werden. Bei dieser Patientin wurden im EKG deutlich pathologische QTc-Werte im Bereich von 680-720 msec gemessen. Kardiale Arrhythmien traten nicht auf. Der Autor hält in diesem Fall eine vorbestehende massive Hypokaliämie und -magnesiämie als potenzierenden Effekt für sehr wahrscheinlich. Nach i.v. Applikation von Kalium und Magnesium normalisierten sich sowohl die Plasmakonzentrationen der Elektrolyte, als auch die QTc-Zeiten im EKG (Teich 2003).

House betrachtet den kardialen Einfluss von Ziprasidon, selbst in Hochdosierung, als nicht so dramatisch wie allgemein vertreten. Er berichtet über eine 38 jährige Patientin, die nach einer Dosis von 4 020 mg Ziprasidon grenzwertige QTc-Zeiten von 445msec und eine geringfügige Überleitungsstörung entwickelte. Das kardiale Monitoring zeigte einen Sinusrhythmus. Als zusätzliche Symptome traten hämodynamische Instabilität, Diarrhoe und Harnverhalt auf. Es wurden keine weiteren Medikamente in Überdosis eingenommen. Auch der Genuss von Alkohol wurde verneint. Die Elektrolytwerte lagen im Normbereich. In diesem Fall ist der kardiale Effekt von Ziprasidon nicht exakt zu beurteilen. Viele Faktoren, wie Komedikation oder internistische Vorerkrankungen könnten bei dieser Patientin den klinischen Verlauf beeinflusst haben:

Die Patientin wurde mit einer Vielzahl von unterschiedlichen Pharmaka therapiert. Die Medikation bestand aus Quetiapin, Gabapentin, Venflafaxin, Metformin, Rofecoxib und Pravastatin. Einige dieser Präparate, wie beispielsweise Quetiapin oder Venflafaxin, können QTc-Zeit Verlängerungen induzieren.

Des Weiteren sind als internistische Diagnosen Adipositas, Diabetes mellitus und eine Hypercholesterinämie zu nennen. Ein Diabetes mellitus kann über die Beeinflussung des Elektrolythaushaltes zu QTc-Zeit Veränderungen prädisponieren. Des Weiteren können die drei genannten internistischen Diagnosen zu einer frühzeitigen Manifestation von kardiovaskulären Erkrankungen führen und auf diese Weise ebenfalls einen Risikofaktor für die Entwicklung eines medikamenteninduzierten QT-Syndroms darstellen (siehe Abschnitt 1.3.3), (House 2002).

Taylor folgert allerdings aus seinen Recherchen, dass eine Therapie mit Ziprasidon eindeutig QTc-Zeit Verlängerungen evozieren kann. Seiner Meinung nach müssen jedoch in diesem Zusammenhang weitere Einflussfaktoren auf die kardiale Mortalität berücksichtigt werden. Im Rahmen einer antipsychotischen Pharmakotherapie treten häufig Adipositas oder ein Diabetes mellitus als unerwünschte Arzneimittelwirkung auf. Sowohl Adipositas, als auch ein Diabetes mellitus sind Risikofaktoren für die Genese kardiovaskulärer Erkrankungen. Taylor verweist auf mehrere Literaturstellen, denen zufolge unter einer Therapie mit Ziprasidon die Inzidenz dieser Erkrankungen deutlich niedriger zu sein scheint. Laut Taylor sollte dieser entscheidende Vorteil im Nebenwirkungsprofil von Ziprasidon gegen das potentielle Risiko einer QTc-Zeit Verlängerung abgewogen werden. Dennoch rät Taylor, bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für die Entwicklung eines medikamenteninduzierten QT-Syndroms, eine antipsychotische Pharmakotherapie mit Ziprasidon zu vermeiden oder in diesen Fällen ein engmaschiges "Monitoring" durchzuführen (Taylor 2003).

Angesichts dieser Erkenntnisse sollte unter antipsychotischer Therapie mit Ziprasidon ein ausführliches kardiales „Monitoring“ erfolgen. Es ist nochmals darauf hinzuweisen, dass das Ergebnis dieser Studie aufgrund der kleinen Fallzahl nur eine geringe statistische Aussagekraft aufweist.

4.1.2.5 Clozapin

Die Analyse der Ergebnisse zeigte für Clozapin im Vergleich zu Risperidon einen signifikanten Einfluss auf das QTc-Intervall ($p = 0,044$). Bei Berücksichtigung des Kalium-Spiegels im Plasma konnte diese Signifikanz jedoch nicht mehr nachgewiesen werden (siehe Punkt 3.2.3). 26 Patienten erhielten das atypische Neuroleptikum Clozapin als primäre Therapieoption. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 42 Jahren. Die Patienten entwickelten dabei durchschnittliche QTc-Zeiten von 420,2 msec. Der kleinste Wert lag bei 383 msec, der größte bei 447 msec. Im Vergleich zu den elektrokardiographischen Daten unter antipsychotischer Therapie mit Risperidon wurden bei den Patienten im Mittel deutlich niedrigere QTc-Zeiten dokumentiert. Die durchschnittlichen Werte betragen hier 407 msec. Die Patienten wurden in der vorliegenden Studie mit einer durchschnittlichen Tagesdosis von 245,7 mg therapiert (übliche Erhaltungsdosis 12,5-450 p.o., siehe Punkt 3.1.2.1.1.2, Tabelle 1). Patienten mit einer QTc-Zeit beeinflussenden Komedikation wiesen überraschenderweise signifikant kürzere QTc-Werte als diejenigen ohne adjuvante Therapie auf. Paradoxerweise

prädisponierte somit das Kriterium „keine QTc-Zeit verlängernde Komedikation“ zu höheren QTc-Werten. Ein möglicher Effekt des Kaliumspiegels oder des Geschlechts auf dieses Ergebnis ist ausgeschlossen. Möglicherweise ist dieser Befund durch die unterschiedliche Größe beider Vergleichsgruppen erklärbar (siehe Punkt 3.2.4.).

Agelink et al kommen aufgrund ihrer Erhebungen zu ähnlichen Resultaten. Sie berichten im Rahmen einer prospektiven klinischen Studie (siehe 4.1.2.1) über eine nicht-signifikante Verlängerung der QTc-Zeit unter antipsychotischer Pharmakotherapie mit Clozapin bei einer täglichen Dosis von 100 mg (N = 13), (übliche Erhaltungsdosis 12,5-450 mg/Tag p.o., siehe Punkt 3.1.2.1.1.2, Tabelle 1). Bei zwei der 13 Probanden wurde eine Verlängerung der QTc-Zeit von ≥ 10 Prozent verglichen zum “Baseline“-EKG registriert. Keiner der 13 untersuchten Patienten wies einen individuellen Anstieg der QTc-Zeit von >75 msec auf (Agelink et al 2001).

Ebenso folgern Cohen et al aus ihren Ergebnissen, dass unter antipsychotischer Therapie QTc-Zeit Verlängerungen mit höherer Prävalenz als in einer gesunden Vergleichsgruppe auftreten. Sie untersuchten in einer Studie 56 schizophrene Patienten und verglichen die gewonnenen Daten mit den Resultaten einer Kontrollgruppe bestehend aus 53 gesunden Probanden. 21 der insgesamt 56 Patienten erhielten Clozapin in einer täglichen Dosis von 300-500 mg. Bei keinem der Probanden war eine kardiale Vorerkrankung bekannt. Es bestand keine Zusatzmedikation.

In dieser Untersuchung induzierte Clozapin bei 71,4 % der behandelten Patienten Verlängerungen der QTc-Zeit (Cohen et al 2001).

Eine weitere Studie befasst sich mit elektrokardiographischen Anomalien bei Patienten unter antipsychotischer Therapie mit Clozapin. Kang et al analysierten die Daten von 61 Patienten. Bei diesen Patienten wurde ein “Baseline“-EKG, ein EKG während Dosissteigerung und ein EKG bei Erreichen einer Erhaltungsdosis von 400 mg Clozapin täglich registriert. 44 der insgesamt 61 Patienten erhielten bereits zu Beginn der Datenerhebung eine antipsychotische Pharmakotherapie. Patienten unter Behandlung mit Pimozid (Orap®), Thioridazin (Melleril®), Antidepressiva, β -Blocker oder Diuretika wurden aus dem Kollektiv ausgeschlossen. Die Inzidenz von neu aufgetretenen elektrokardiographischen Anomalien unter einer Therapie mit Clozapin betrug 24,5 Prozent.

Bei zwei Patientinnen evozierte die antipsychotische Therapie mit Clozapin eine Verlängerung der QTc-Zeit. Allerdings wurde bei einer der Patientinnen bereits ein pathologisches "Baseline-EKG" dokumentiert. Die zweite Patientin entwickelte während der Phase der Dosissteigerung einen pathologischen QTc-Wert von 533 msec. Nach Erreichen der Erhaltungsdosis normalisierte sich die QTc-Zeit (430 msec) wieder. Kardiale Arrhythmien konnten nicht beobachtet werden. Bei keiner der beiden Patientinnen bestand während der Therapie mit Clozapin eine Komedikation.

Am häufigsten traten in dieser Studie unspezifische Veränderungen der T-Welle auf. Kang et al folgern aus dieser Beobachtung, dass Clozapin die Repolarisation am Herzen beeinflussen kann. Die Mehrzahl der elektrokardiographischen Anomalien wurden während der Phase der Dosissteigerung dokumentiert und zeigten einen benignen klinischen Verlauf (Kang et al 2000).

Die erläuterten Berichte, sowie die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit müssen bei antipsychotischer Therapie mit Clozapin zur Vorsicht vor kardialen Komplikationen veranlassen. Bei Beachtung der unter Abschnitt 7 dargestellten Aspekte kann dennoch das Risiko für die Induktion pathologischer QTc-Werte minimiert werden.

4.1.2.6 Risperidon

In der vorliegenden Untersuchung konnte für das atypische Neuroleptikum Risperidon kein erhöhtes Potential für die Entwicklung eines medikamenteninduzierten QT-Syndroms eruiert werden. Risperidon wurde in der vorliegenden Arbeit bei einer Fallzahl von 59 Patienten als primäre Therapieform in der stationären neuroleptischen Behandlung eingesetzt. Dabei betrug das Durchschnittsalter unter Therapie mit Risperidon 38 Jahre. Die Patienten erhielten Risperidon in einer oralen täglichen Dosis von 4 mg. Dies entspricht der aktuell empfohlenen Richtdosis (2-6 mg/Tag p.o., siehe Punkt 3.1.2.1.1.2, Tabelle 1). Bei Auswertung der Daten konnten bei den Patienten mittlere QTc-Zeiten von 407 msec registriert werden. Dabei wies ein Proband einen QTc-Wert von mehr als 450 msec auf. Das Maximum lag bei 457 msec.

Auch Harrigan et al kommen zu dem Resultat, dass die Therapie mit Risperidon nicht zur Entwicklung pathologischer QTc-Werte prädisponiert.

Der Einfluss von Risperidon auf das QTc-Intervall wurde in ihrer Studie bei 25 Patienten in

einer Tagesdosis von 6-8 mg, bei 20 Patienten in einer täglichen Dosierung von 16 mg untersucht (übliche Erhaltungsdosis 2-6 mg/Tag p.o., siehe Abschnitt 3.1.2.1.1.2, Tabelle 1). Im “Baseline“-EKG wurden mittlere QTc-Werte von 387,7 msec dokumentiert. Im Falle der niedrigeren Tagesdosis konnten Verlängerungen der QTc-Zeit von im Durchschnitt 3,9 msec verzeichnet werden. Bei Applikation in einer täglichen Dosierung von 16 mg wurde ein mittlerer Anstieg von 3,6 msec registriert. Der metabolische Inhibitor Paroxetin (CYP2D6) zeigte nur einen unwesentlichen Einfluss auf das QTc-Intervall. QTc-Zeiten >500 msec konnten nicht beobachtet werden (Harrigan et al 2004).

In diesem Zusammenhang sind erneut die Ergebnisse der Studie der Firma Pfizer relevant. Risperidon induzierte im “Steady State” eine mittlere QTc-Zeit Verlängerung von 11,6 msec. Die Applikation von Paroxetin, ein Inhibitor des Stoffwechselweges von Risperidon, hatte nur einen geringfügigen Einfluss auf die Dauer des QTc-Intervalls. Die durchschnittliche Veränderung betrug im Bezug auf das “Baseline“-EKG 3,2 msec (siehe Tabelle 8). Risperidon induzierte in nur vier Prozent der Fälle einen individuellen Anstieg der QTc-Intervalle vom Ausgangswert um mehr als 60 msec. Eine Veränderung ≥ 75 msec konnte bei keinem der Probanden beobachtet werden (Mediview Bericht 2000, Zareba und Lin 2003, Glassman und Bigger 2001, Piepho 2002, Czekalla et al 2001).

Diese Erkenntnisse sind insofern von besonderem Interesse, da auch in der vorliegenden Arbeit aus der Prüfung der Wirkung einer Komedikation auf das QTc-Intervall kein signifikantes Ergebnis resultierte.

Dennoch finden sich in der Literatur auch Hinweise auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil von Risperidon.

So berichten Nandagopal et al in diesem Zusammenhang über einen 46 jährigen schizophrenen Patienten, der infolge eines akuten psychotischen Zustandes mit Risperidon in einer Dosierung von zwei mg pro Tag stationär behandelt wurde. Im weiteren Verlauf erhielt der Patient aufgrund der fortbestehenden Agitation und einer Tachykardie zusätzlich Haloperidol und Lorazepam in einer einmaligen Dosis von fünf beziehungsweise zwei mg. Ein zwei Stunden später abgeleitetes EKG demonstrierte eine pathologische QTc-Zeit von 504 msec und eine Sinustachykardie. Bei diesem Patienten waren keine kardiovaskulären Vorerkrankungen bekannt. Ebenso war bei keinem vorhergehenden EKG ein verlängertes QTc-Intervall dokumentiert worden. Elektrolytwerte im Serum, sowie kardiale und hepatische

Enzyme lagen im Referenzbereich. Die Schilddrüsenfunktion war nicht eingeschränkt. Aufgrund des auffälligen EKGs wurden Haloperidol und Risperidon abgesetzt. Der Patient erhielt als weitere antipsychotische Therapie das atypische Neuroleptikum Quetiapin. In den folgenden Tagen normalisierten sich QTc-Zeit und Herzfrequenz. Die Autoren ziehen in diesem Fall einen synergistischen Effekt von Risperidon und Haloperidol in Betracht (Nandagopal et al 2003).

Allerdings handelt es sich hierbei um eine einzelne Krankengeschichte. In der vorliegenden Studie wurde der Effekt von Risperidon an 59 Patienten unter klinischen Alltagsbedingungen getestet. Zur weiteren Beurteilung von Risperidon hinsichtlich der Induktion von pathologischen QTc-Werten in therapeutischer Dosierung sind die Erkenntnisse einer Studie von Titier et al relevant.

Die Autoren untersuchten *in vivo* und *in vitro* die myokardiale Bindungskapazität von Risperidon und seinem aktiven Metaboliten 9-Hydroxyrisperidon. Die Daten dieser Studie demonstrierten für beide Substanzen eine höhere Affinität zum Myokard als zu Plasmaproteinen. Des Weiteren schien die Konzentration von Risperidon und 9-Hydroxyrisperidon im Myokard höher als in anderen Geweben zu sein. Laut Titier et al birgt eine Akkumulation der beiden Substanzen im Herzen das Risiko einer erhöhten kardiovaskulären Toxizität. Einigen Studien zufolge können Risperidon und 9-Hydroxyrisperidon spezifische Kalium-Kanäle im Herzen blockieren und somit über eine Verzögerung der Repolarisation zur Genese von kardialen Arrhythmien beitragen (siehe Kapitel 1.3.1 und 5). In diesem Zusammenhang berichten die Autoren über die Ergebnisse einer Studie von Adamantidis et al. In dieser Untersuchung zeigte Risperidon einen dosisabhängigen Einfluss auf die Dauer des Aktionspotentials. Allerdings evozierte Risperidon in einer myokardialen Konzentration von 0,1 μM (Referenzwert bei therapeutischer Plasmakonzentration 0,03 μM) nur eine geringfügige Veränderung im kardialen Erregungsablauf (Titier et al 2002).

Die zuletztgenannten Daten stützen die Ergebnisse dieser Studie. Unter klinischen Alltagsbedingungen und im therapeutischen Dosisbereich führt Risperidon zu keinen signifikanten QTc-Zeit Verlängerungen.

Empirische Beobachtungen kommen zu derselben Erkenntnis. Risperidon bewirkte sowohl im klinischen Gebrauch als auch nach den Ergebnissen diverser Studien in therapeutischer

Dosierung nur selten eine Prolongation der QTc-Zeit. In der erwähnten Studie von Titier et al wird darauf hingewiesen, dass Risperidon in höherer Gewebekonzentration allerdings das Aktionspotential verlängern und somit die Genese von frühen Nachpotentialen induzieren kann. Im klinischen Alltag werden hohe Konzentrationen im Falle einer Überdosierung oder in Anwesenheit eines metabolischen Inhibitors erreicht. Dennoch hat den Erkenntnissen der vorliegenden Studie zufolge auch eine adjuvante Therapie keinen Einfluss auf die Entwicklung pathologischer QTc-Werte. Einschränkungen der renalen und hepatischen Ausscheidungsfunktion können allerdings die Plasmakonzentration des Medikaments deutlich erhöhen. Dieser Aspekt ist insbesondere bei älteren Patienten zu beachten. Titier et al empfehlen bei Risikopersonen zur Vermeidung von kardiovaskulären Komplikationen die Erstellung eines genauen Medikamentenprofils.

4.2 Abschließende Bemerkung

Psychotische Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis korrelieren mit einer sehr niedrigen Lebensqualität der Betroffenen. Meltzer et al erwähnen einen Bericht über eine 20 jährige Nachbetreuung schizophrener Patienten in Island mit Erstdiagnose einer Schizophrenie in den Jahren 1966/1967. Die Auswertung der Daten ergab für diese Zeitspanne eine Mortalitätsrate von 22 Prozent. In neun Prozent der Fälle waren Suizidhandlungen die Todesursache. Die Patienten zeigten deutliche Schwierigkeiten, ein ausgefülltes und produktives Leben zu führen. Bei 95 Prozent der Patienten wurde ein Rückzug aus dem sozialen Leben dokumentiert.

Unter diesem Gesichtspunkt betrachtet, konnten insbesondere durch die modernen atypischen Präparate deutliche Fortschritte in der medikamentösen Therapie der Schizophrenie verzeichnet werden (siehe Kapitel 1.1). Eine optimierte antipsychotische Pharmakotherapie führt bei den Betroffenen zu einem Absinken der Mortalitätsrate bei gleichzeitig deutlicher Steigerung der Lebensqualität. Durch Anpassung der neuroleptischen Behandlung an das individuelle Risikoprofil des Patienten können unerwünschte Arzneimittelwirkungen, wie beispielsweise eine pathologische Verlängerung der QTc-Zeit vermieden bzw. minimiert werden. Auf diese Weise kann auch eine rezidivprophylaktische Therapie mit höherer Erfolgsquote und geringerem Arzneimittelrisiko durchgeführt werden (siehe auch Abschnitt 7), (Baggai 2004, Meltzer et al 2002)

5 Pathophysiologischer Mechanismus

Im folgenden Abschnitt der Arbeit wird auf die Genese von abnormen Veränderungen der QTc-Zeit aus pathophysiologischer Sicht eingegangen.

Auf zellulärer Ebene scheint ein bestimmter Kalium-Kanal bei der Entstehung von Veränderungen der QTc-Zeit eine entscheidende Rolle zu spielen. Dieser "Rapidly activating delayed rectifier potassium current" oder IKr ist während des kardialen Aktionspotentials zusammen mit einem weiteren spezifischen Kalium-Kanal ("Slowly activating delayed rectifier potassium current") hauptverantwortlich für die Beendigung der Plateauphase und Einleitung der endgültigen Repolarisation (siehe Punkt 1.2.1), (Keating und Sanguinetti 2001, Escande 2000, Thomas et al 2003, Haverkamp et al 2000). Eine Blockade dieses Kanals führt folglich zu einer verlängerten Repolarisation. Dies äußert sich im Oberflächen EKG in einem Anstieg der QTc-Zeit (Ponti et al 2000).

Bezüglich dieses Aspekts hat insbesondere die Erforschung der angeborenen Form des QT-Syndroms viel zum Verständnis von kardialen Arrhythmien infolge medikamenteninduzierter QTc-Zeit Verlängerungen beigetragen. Keating und Sanguinetti berichten über Studien, deren Ergebnissen zufolge eine Untereinheit des IKrs von dem sogenannten "human ether-a-go-go-related gene" (HERG) kodiert wird. Inzwischen hat sich erwiesen, dass viele Medikamente diese kardialen HERG Kalium-Kanäle mit hoher Spezifität blockieren. Die molekulare Struktur der Kanäle scheint bei dieser Wechselwirkung die entscheidende Rolle zu spielen:

Die zentrale Pore des HERG-Kanals ist wesentlich größer als die Pore anderer spannungsregulierter Kalium-Kanäle. Auf diese Weise können auch größere Substanzen mit diesem Kanal interagieren.

Des Weiteren enthält ein Segment des Kanals zwei aromatische Reste, die in das Innere der Pore hineinragen und aromatische Pharmaka binden können. Die Reste bilden mit den aromatischen Resten von weiteren Untereinheiten dieses Ionenkanals einen variablen Rezeptor, der sich Medikamenten unterschiedlicher therapeutischer und struktureller Klassen anpassen kann.

Die genannten morphologischen Besonderheiten prädisponieren den HERG Kalium-Kanal zu Interaktionen mit diversen Medikamenten. (Keating und Sanguinetti 2001)

Kongsamut et al untersuchten in einer Studie die Affinität von sieben Neuroleptika (Sertindol, Pimozid, Thioridazin, Ziprasidon, Quetiapin, Risperidon und Olanzapin) zum kardialen HERG Kalium-Kanal und bestimmten zu diesem Zweck die spezifischen IC 50 Werte (IC 50 = Diejenige Konzentration einer Substanz, bei der die Aktivität des Kanals (bzw. des Enzyms) um 50 Prozent eingeschränkt ist). Alle Neuroleptika zeigten eine dosisabhängige Hemmung des Kalium-Kanals, allerdings in deutlich differierendem Ausmaß:

Die Autoren registrierten in ihrer Studie für die Neuroleptika Olanzapin und Quetiapin die höchsten, für die Neuroleptika Sertindol und Pimozid die niedrigsten IC 50 Werte. Die Ergebnisse für die antipsychotischen Präparate Risperidon, Ziprasidon und Thioridazin lagen im mittleren Bereich. Kongsamut et al verglichen diese Ergebnisse mit den Affinitäten der einzelnen Substanzen zu ihren Zielrezeptoren Dopamin D₂ und 5-HT_{2A}. Aufgrund ihrer Datenanalyse kamen Kongsamut et al zu der Erkenntnis, dass Präparate mit einer niedrigen Affinität zu ihren Zielrezeptoren, wie beispielsweise Pimozid, Thioridazin oder Sertindol eine hohe Affinität zu den HERG Kalium-Kanälen aufweisen. Interessanterweise ergab der Vergleich dieser Studienergebnisse mit den klinischen Daten der bereits mehrfach erwähnten Studie der Firma Pfizer (siehe Abschnitt 4.1.1.1) einen Zusammenhang. Das Verhältnis von gesamter Plasmakonzentration der Neuroleptika Thioridazin, Ziprasidon, Quetiapin, Risperidon und Olanzapin zu den spezifischen HERG IC 50 Werten schien mit den beobachteten QTc-Zeit Veränderungen der Pfizer-Studie zu korrelieren. So zeigten Thioridazin oder Ziprasidon mit relativ hoher Affinität zu IKr, entsprechend längere QTc-Zeiten als Präparate mit niedrigerer Affinität (Quetiapin und Olanzapin). Allerdings ließ sich diese Beobachtung bei Berücksichtigung der freien Plasmakonzentrationen nicht mehr bestätigen. Die Ursachen für diese Diskrepanz sind unklar (Kongsamut et al 2002).

Keating und Sanguinetti postulieren eine genetische Prädisposition für die Entwicklung des medikamenteninduzierten QT-Syndroms. Studienergebnissen zufolge können kardiale Arrhythmien mit bestimmten Mutationen oder genetischen Polymorphismen eines im Rahmen des angeborenen QT-Syndroms betroffenen Gens assoziiert sein (Keating und Sanguinetti 2001).

Haverkamp et al weisen ebenso auf eine erhöhte Sensitivität von nicht symptomatischen Trägern einer Mutation in einem Kalium- oder Natrium-Kanal kodierenden Gen gegenüber medikamenteninduzierten Veränderungen der QTc-Zeit hin (Haverkamp et al 2000).

Witchel und Hancox, sowie weitere Autoren halten insbesondere eine Hypokaliämie für einen relevanten Risikofaktor. Eine niedrige extrazelluläre Kaliumkonzentration beeinträchtigt die Aktivität von HERG Kalium-Kanälen und kann somit die Entwicklung pathologischer QTc-Zeiten evozieren. Des Weiteren erwähnen diese Autoren einen Fallbericht, dem zufolge ein Chinidin induziertes QT-Syndrom durch die Gabe von Kalium erfolgreich therapiert wurde (Witchel et al 2003, Tie et al 2000, Witchel und Hancox 2000).

Laut Imran et al stellt auch eine bestehende Hypomagnesiämie ein Risiko für medikamenteninduzierte QTc-Zeit Verlängerungen dar. Sie berichten über einen Patienten, der infolge einer antipsychotischen Therapie QTc-Zeiten von 470 msec entwickelte. Alle Elektrolytwerte waren im Normbereich. In diesem Fall normalisierten sich die pathologischen QTc-Intervalle durch die Applikation von Magnesium. Die Autoren halten einen membranstabilisierenden Effekt auf das kardiomyozytische Aktionspotential für wahrscheinlich. Des Weiteren weisen sie darauf hin, dass Magnesium die Aktivität des kardialen HERG Kalium-Kanals beeinflussen kann (Imran et al 2003).

Witchel und Hancox halten in diesem Zusammenhang sowohl in der Neuentwicklung von Medikamenten, als auch bei bereits zugelassenen Medikamenten, eine Überprüfung der Interaktion der Substanzen mit IKr oder HERG für sehr relevant (Witchel und Hancox 2000).

6 Limitierung der Studie

Ein limitierender Faktor dieser Untersuchung ist die Tatsache, dass es sich um eine Studie ohne randomisiertes Patientenkollektiv handelt. Es kann somit nicht ausgeschlossen werden, dass zusätzliche Faktoren die im Rahmen der klinischen Routinediagnostik erhobenen Messungen beeinflusst haben. Aus der Literatur bekannte Risikofaktoren für ein medikamenteninduziertes QT-Syndrom wurden jedoch, sofern in den Krankenakten registriert, berücksichtigt (siehe Punkt 3.1.3).

Eine weitere Schwierigkeit bei der zugrundeliegenden Datenerfassung stellte die zum Teil nicht ausreichende Dokumentation einiger in dieser Studie untersuchten Variablen dar. So sind einige Laborparameter, wie Kalziumspiegel, Magnesiumspiegel und Schilddrüsenwerte oftmals nicht erfasst worden. Auch der Blutspiegel der verabreichten Neuroleptika wurde in den Krankenakten häufig nicht registriert. Dies erklärt sich aus der Tatsache, dass im Rahmen der klinischen Routinediagnostik in vielen Fällen nicht die gesamten Laborwerte überprüft werden. Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass sich die Ergebnisse dieser Studie auf eine orale antipsychotische Therapie beziehen. Folglich können die Aussagen nicht für Patienten mit parenteraler neuroleptischer Behandlung generalisiert werden.

Trotz der genannten Probleme sind Erkenntnisse über die QTc-Zeit verlängernde Wirkung von neuroleptischen Präparaten in der klinischen Praxis für die antipsychotische Therapie von äußerster Relevanz. Unter diesem Aspekt hat die Analyse von Daten einer repräsentativen Patientengruppe unter Alltagsbedingungen eine höhere Aussagekraft als eine Untersuchung bei hochselektiertem Patientenkollektiv.

7 Schlussfolgerungen für die Praxis

Wie die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sowie die Angaben in der Literatur aufzeigen, ist es in diesem Zusammenhang von Bedeutung, einige grundlegende Aspekte in der pharmakologischen Therapie zu beachten und somit durch die entsprechende Therapiestrategie die Gefahr eines medikamenteninduzierten QT-Syndroms zu minimieren:

In der klinischen Praxis sollten Präparate mit nachgewiesenem Effekt auf die QTc-Zeit mit Vorsicht eingesetzt, jedoch nicht grundsätzlich vermieden werden. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die Häufigkeit des Auftretens von QTc-Zeit Verlängerungen oftmals überschätzt wird. Dennoch sollte der behandelnde Arzt mit den pharmakologischen Eigenschaften der Neuroleptika und somit mit dem Profil ihrer unerwünschten Arzneimittelwirkungen vertraut sein. Insbesondere über die Problematik des medikamenteninduzierten QT-Syndroms und die Charakteristika dieser Nebenwirkung sollte der Arzt im Bilde sein. Des Weiteren sollten sich Kliniker regelmäßig über die jeweils aktuelle Liste, der in diesem Zusammenhang betroffenen Medikamente informieren.

In jedem Fall ist von jedem antipsychotisch zu behandelnden Patienten, eine sorgfältige Eigen- und Familienanamnese zu erheben, da bestimmte Faktoren das Risiko eines neuroleptikainduzierten QT-Syndroms erhöhen (siehe Punkt 1.3.3). Von Interesse sind hierbei insbesondere Symptome, die im Zusammenhang mit QTc-Zeit Verlängerungen bzw. mit Tachykardien vom Typ der Torsade de Pointes auftreten können (siehe Abschnitt 1.3.1). Familiär gehäufte Fälle eines plötzlichen Herztodes sollten erfasst werden. Risikofaktoren für die Genese von kardiovaskulären Erkrankungen, wie beispielsweise Adipositas, Hyperlipidämie, Hypertonie, Nikotinabusus oder Diabetes mellitus müssen ebenfalls beachtet werden.

Unter diesem Gesichtspunkt ist das erhöhte Risiko von Frauen für die Entwicklung pathologischer QTc-Zeiten zu erwähnen (siehe Punkt 3.1.3). Weibliches Geschlecht prädisponierte in dieser Studie zur Entwicklung von verlängerten QTc-Intervallen.

Ein weiterer relevanter Aspekt in der Praxis ist die Einhaltung der empfohlenen Richtdosen der einzelnen Substanzen. Wie die Erkenntnisse der vorliegenden Arbeit demonstrieren, kann durch die Gabe der Präparate in therapeutischer Dosierung oftmals das Risiko einer pathologischen QTc-Zeit Verlängerung minimiert werden. Angaben in der Literatur zufolge

tritt insbesondere bei Hochdosistherapie diese unerwünschte Nebenwirkung auf.

Hier sind ebenfalls potenzielle Medikamenteninteraktionen von Interesse. Zwar zeigt den Daten dieser Studie die Komedikation bei allen Neuroleptika mit Ausnahme von Amisulprid und Clozapin keine ausgeprägte Wirkung auf die QTc-Zeit, allerdings ist bei polytherapierten, älteren Patienten dennoch Vorsicht vor kardialen Komplikationen geboten. Speziell bei der Einnahme mehrerer Medikamente mit QTc-Zeit verlängerndem Effekt ist eine Entwicklung eines medikamenteninduzierten QT-Syndroms nicht sicher auszuschließen. Wie die Erkenntnisse dieser Studie zeigen, sollte insbesondere im Rahmen einer adjuvanten antidepressiven Therapie ein regelmäßiges elektrokardiographisches "Monitoring" erfolgen. Eine risikoreiche Konstellation liegt ebenso bei Behandlung mit Medikamenten vor, die zu einer Kumulation der gefährdenden Substanz führen. Bei hepatischer oder renaler Insuffizienz muss die Dosis des Neuroleptikums entsprechend angepasst werden. Dieser Aspekt ist wiederum insbesondere bei der neuroleptischen Therapie älterer Patienten zu beachten.

Zum Ausschluss elektrokardiographischer pathologischer Veränderungen sollte ein "Baseline"-EKG registriert werden. Vorbestehende QTc-Zeit Veränderungen sind unter diesem Gesichtspunkt entsprechend relevant. Im Falle einer QTc-Zeit von 450 msec oder mehr, sollte eine antipsychotische Therapie mit einem potentiell QTc-Zeit verlängerndem Präparat möglichst vermieden werden. Das "Baseline"-EKG sollte auch im Laufe der Therapie einen Anhaltspunkt für mögliche QTc-Zeit Verlängerungen bieten und auf diese Weise eine Einschätzung des Medikamenteneffekts ermöglichen.

Vor Einleitung einer antipsychotischen Therapie sollten bei den Patienten relevante Laborparameter (siehe Punkt 1.3.3) kontrolliert und bestehende Elektrolytdysbalancen korrigiert werden. Wie die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, sind hierbei insbesondere die Kaliumwerte von Interesse (siehe Abschnitt 3.1.3). Während der gesamten Behandlungsdauer, v.a. bei Langzeitbehandlungen, sollten regelmäßige Kontrollen des Serum-Kaliumspiegels durchgeführt werden. Im Falle einer diuretischen Therapie sind kaliumsparende Präparate zu bevorzugen. Treten im Verlauf der Therapie Situationen mit bedeutsamem Kaliumverlust, wie beispielsweise Diarrhoe oder gehäuftes Erbrechen auf, sollte der Patient einen Arzt aufsuchen.

Entwickelt der Patient im Rahmen der neuroleptischen Therapie Symptome, die auf ein medikamenteninduziertes QT-Syndrom hinweisen, wie beispielsweise Palpitationen, Schwindelattacken oder Synkopen (siehe Punkt 1.3.1) sollte eine elektrokardiographische

Kontrolle der QTc-Zeit erfolgen. Des Weiteren empfiehlt es sich, in diesem Fall den Kalium-Serumspiegel zu überprüfen. Bei pathologischen QTc-Zeiten oder bei einem Anstieg des Intervalls um mehr als 25 Prozent verglichen zum "Baseline"-EKG, sollte selbst bei asymptomatischen Patienten das Präparat abgesetzt werden.

Es ist ratsam, die Patienten über das proarrhythmische Risiko des Neuroleptikums, sowie über die spezifischen Symptome, die im Zusammenhang mit einer verlängerten QTc-Zeit auftreten können, zu informieren.

Den meisten Patienten kann bei Beachtung der genannten Aspekte eine optimierte Psychopharmakotherapie zur Verfügung gestellt werden. Viskin et al berichten über Studienergebnisse, denen zufolge 96 Prozent der untersuchten Patienten mit ventrikulären Tachykardien vom Typ der Torsade de Pointes mindestens einen Risikofaktor (siehe Abschnitt 1.3.3) für die Genese pathologischer QTc-Zeiten aufwiesen (Viskin et al 2003).

Insofern ist zur Vermeidung von kardialen Komplikationen die Erstellung eines individuellen Risikoprofils bezüglich der Entwicklung eines medikamenteninduzierten QT-Syndroms von äußerster Relevanz (Haverkamp et al 2002, Zareba und Lin 2003, Meltzer et al 2002, Fayek 2001, Yap und Camm 2000).

Des Weiteren zeigen die Erkenntnisse der vorliegenden Studie, dass unter klinischen Alltagsbedingungen nur in Einzelfällen pathologische QTc-Werte auftreten.

8 Zusammenfassung

Die retrospektiv gestaltete Studie beinhaltet Daten von 383 Patienten, die in den Jahren 2001 bis einschließlich Oktober 2002 aufgrund einer Erkrankung des schizophrenen Formenkreises an der Psychiatrischen Klinik der LMU München stationär behandelt wurden.

Eine medikamentenbedingte Verlängerung der QTc-Zeit im EKG und in diesem Zusammenhang dokumentierte Todesfälle haben in den vergangenen Jahren viel Aufmerksamkeit erregt. Diese Studie untersucht das Risiko von Patienten im klinischen Alltag unter einer antipsychotischen Therapie mit verschiedenen neuroleptischen Präparaten, eine Verlängerung der QTc-Zeit zu entwickeln.

Die Neuroleptika wurden ausschließlich oral, sowie in therapeutischer Dosierung (siehe Tabelle 1) appliziert.

Aus der Literatur bekannte Risikofaktoren für die Genese von pathologischen QTc-Werten wurden in dieser Untersuchung berücksichtigt. Einen signifikanten Einfluss auf die Länge des QTc-Intervalls zeigten die Höhe des Kaliumspiegels und das Geschlecht. Dabei prädisponierte ein niedriger Kaliumspiegel, sowie weibliches Geschlecht zu pathologischen Veränderungen der QTc-Zeit. Weitere Laborparameter, kardiale Vorerkrankungen, sowie andere Risikofaktoren hatten keinen Effekt auf die QTc-Zeit, beziehungsweise lieferten aufgrund der geringen Fallzahl keine validen Daten. Bei jedem Patienten wurden im Rahmen dieser Studie insgesamt zwei routinemäßig durchgeführte EKGs im "Steady State" analysiert, wobei die Ergebnisse des zweiten EKGs zur Konsolidierung der Daten herangezogen wurden.

Bei Betrachtung der neuroleptischen Medikation in der Monotherapie fiel ein bevorzugter Einsatz von atypischen Präparaten auf. Zu Beginn der stationären Therapie erhielten die meisten Patienten Risperidon beziehungsweise Amisulprid als primäre Therapieoption. Im weiteren Behandlungsverlauf wurden Risperidon oder Clozapin bevorzugt.

Im Falle einer Kombinationstherapie wurden v.a. Substanzen aus der Klasse der Typika und Atypika zusammen eingesetzt.

Bei Betrachtung der Komedikation waren eine antidepressive Begleittherapie und eine Zusatzmedikation mit Wirkung auf die QTc-Zeit von Interesse. Die Häufigkeit einer

adjuvanten antidepressiven Medikation nahm im Behandlungsverlauf zu (1. EKG: 16,2 %, 2. EKG: 23,6 %). Eine QTc-Zeit beeinflussende Medikation konnte bei Aufzeichnung des zweiten EKGs bei über einem Viertel der Patienten registriert werden (28,3 %). Bei Auswertung der Daten ließ sich im Falle von Amisulprid ein signifikanter Einfluss einer adjuvanten antidepressiven Therapie (Doxepin, Amitryptilin, Clomipramin, Paroxetin, Venflafaxin und Mirtazapin) auf das QTc-Intervall feststellen. Die durchschnittlichen QTc-Zeiten lagen bei 421,6 msec (N = 8). Patienten ohne begleitende antidepressive Therapie entwickelten im Schnitt deutlich niedrigere QTc-Werte (411,9 msec; N = 41). Auch unter antipsychotischer Therapie mit Clozapin zeigte eine QTc-Zeit beeinflussende Komedikation einen signifikanten Effekt auf das QTc-Intervall. Paradoxe Weise prädisponierte in diesem Fall das Kriterium „keine QTc-Zeit beeinflussende Medikation“ zu höheren QTc-Werten.

Die Analyse der Daten ergab im Therapieverlauf eine nicht signifikante Verlängerung der durchschnittlichen QTc-Zeiten:

Bei Aufzeichnung des ersten EKGs lagen die mittleren Werte bei 411,3 msec. Bei Beurteilung der EKG-Parameter bei länger dauerndem stationären Aufenthalt konnten mittlere QTc-Zeiten von 414,9 msec registriert und somit ein Anstieg von 3,6 msec verzeichnet werden.

Beim Vergleich des Risikos der Induktion von QTc-Zeit Verlängerungen konnte in dieser Studie zwischen typischen und atypischen Neuroleptika kein signifikanter Unterschied eruiert werden. Allerdings wurden bei einer Therapie mit atypischen Präparaten durchschnittlich höhere QTc-Werte als bei einer Therapie mit Typika registriert.

In diesem Zusammenhang war des Weiteren die Wirkung einer neuroleptischen Kombinationstherapie mit zwei verschiedenen Präparaten auf die QTc-Zeit von Interesse. Im ersten EKG konnten bei einer Psychopharmakotherapie mit zwei atypischen Substanzen verglichen zu einer Therapie mit zwei typischen Substanzen höchstsignifikant höhere Werte der QTc-Zeit verzeichnet werden ($p = 0,001$). Gleiches gilt im Vergleich zu einer Kombination aus einem Typikum und einem Atytikum ($p = 0,001$). Die mittleren QTc-Zeiten betragen bei einer Therapie mit zwei konventionellen Neuroleptika 408,2 msec (N = 35), bei einer Therapie mit zwei innovativen Präparaten 425,2 msec (N = 18) und bei einer Therapie mit einem konventionellen und einem innovativen Neuroleptikum 410,9 msec (N = 58).

In dieser Studie wurden aus der Klasse der Neuroleptika die Präparate Amisulprid (Solian®),

Clozapin (Leponex®), Haloperidol(Haldol®), Olanzapin (Zyprexa®), Quetiapin (Seroquel®), Risperidon (Risperdal®), Ziprasidon (Zeldox®) und Perazin (Taxilan®) auf ihr Risikoprofil bzgl. der Entwicklung eines medikamenteninduzierten QT-Syndroms geprüft. Ein signifikanter Unterschied konnte bei Analyse der QTc-Werte der Neuroleptika Risperidon und Clozapin festgestellt werden:

Bei Patienten unter antipsychotischer Therapie mit Clozapin wurden unter Berücksichtigung der Kovariate “Geschlecht” signifikant höhere QTc-Zeiten als bei Patienten unter antipsychotischer Therapie mit Risperidon dokumentiert ($p = 0,04$). Die durchschnittlichen Werte lagen im Falle von Clozapin bei 420 msec ($N = 26$), im Falle von Risperidon bei 407 msec ($N = 59$). Diese Signifikanz war allerdings bei Einbeziehung des Faktors “Kaliumspiegel im Serum” in die Auswertung nicht mehr nachweisbar.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass bei einer Therapie mit Clozapin verlängerte QTc-Werte auftreten können. Im Falle der Präparate Olanzapin und Amisulprid ist das Risiko dieser unerwünschten Arzneimittelwirkung zu vernachlässigen. Auch die Neuroleptika Haloperidol und Risperidon zeigen bei oraler Applikation und in üblicher therapeutischer Dosierung einen geringen Einfluss auf das QTc-Intervall. Für Ziprasidon ergab sich bei dem selektierten Patientengut dieser Studie kein signifikanter Effekt auf die Dauer der QTc-Zeit. Im Literaturvergleich finden sich jedoch Hinweise, denen zufolge Verlängerungen der QTc-Zeit unter einer antipsychotischen Pharmakotherapie mit Ziprasidon auftreten können (siehe Abschnitt 4.1.2.4). In diesem Zusammenhang sollte bei der Beurteilung der Ergebnisse dieser Studie, die geringe Fallzahl von Patienten unter neuroleptischer Therapie mit Ziprasidon berücksichtigt werden. Für das Neuroleptikum Quetiapin konnte in dieser Untersuchung ebenfalls kein signifikanter Einfluss auf die Länge des QTc-Intervalls eruiert werden. Die Literaturrecherche ergab jedoch, dass Quetiapin insbesondere in Hochdosistherapie, sowie infolge von Medikamenteninteraktionen Verlängerungen der QTc-Zeit induzieren kann (siehe Kapitel 4.1.2.3).

9 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
bzw.	beziehungsweise
cm	Zentimeter
d.h.	das heißt
EKG	Elektrokardiogramm
et al	et alteri
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
l	Liter
MAX	Maximum
MIN	Minimum
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmol	Millimol
msec	Millisekunde
mV	Millivolt
μ M	mikromolar
N	Fallzahl
ng	Nanogramm
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
p.o.	per os
sec	Sekunde
sog.	sogenannt
STA	Standardabweichung
Tab.	Tabelle
v.a.	vor allem

10 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

ABBILDUNGSVERZEICHNIS:

Abb.1: Physiologischer elektrokardiographischer Kurvenverlauf in einer Extremitätenableitung nach Einthoven	6
Abb. 2: Elektrokardiographisches Bild von Torsade de Pointes Arrhythmien.....	8
Abb.3: Frequenzkorrektur der QT-Zeit nach Bazett.....	10
Abb.4: Häufigkeit der untersuchten neuroleptischen Präparate bei Aufzeichnung des 1.EKGs.....	23
Abb.5: Häufigkeit der untersuchten neuroleptischen Präparate bei Aufzeichnung des 2.EKGs.....	24
Abb.6: Mittlere QTc-Zeiten der verschiedenen neuroleptischen Präparate im ersten EKG ...	34

TABELLENVERZEICHNIS:

Tabelle 1: Durchschnittliche Dosierung der verschiedenen neuroleptischen Präparate, 1. und 2. EKG.....	24
Tabelle 2: Häufigkeit von Typika und Atypika in der Therapie mit zwei Neuroleptika, 1. EKG.....	25
Tabelle 3: Häufigkeit von Typika und Atypika in der Therapie mit zwei Neuroleptika, 2. EKG.....	26
Tabelle 4: Neuroleptische Präparate in der Kombinationstherapie.....	27
Tabelle 5: Durchschnittliche QTc-Zeiten bei typischen Präparaten	32
Tabelle 6: Durchschnittliche QTc-Zeiten bei atypischen Präparaten.....	32
Tabelle 7: Mittlere QTc-Zeiten in der Kombinationstherapie mit zwei Neuroleptika, 1. EKG.....	33
Tabelle 8: Wirkung von sechs neuroleptischen Präparaten auf das QTc-Intervall (Bazett-Korrektur) nach einer Studie der Firma Pfizer für die “ U.S. Food and Drug Administration.....	38

11 Literaturverzeichnis

Agelink MW, Majewski T, Wurthmann C et al, Effects of newer atypical antipsychotics on autonomic neurocardiac function: a comparison between amisulpride, olanzapine, sertindole and clozapine, *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 8-13

Appleby L, Shaw J, Amos T, Sudden unexplained death in psychiatric in-patients, *The British Journal of Psychiatry* 2000; 176: 405-406

Baggai ThC, Schattauer 2004, Schizophrenie: Besonderheiten in der Therapie mit atypischen Neuroleptika: 1. Metabolische Veränderungen

Baggai ThC, Schattauer 2004, Schizophrenie: Besonderheiten in der Therapie mit atypischen Neuroleptika: 4. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Benkert O, Hippus H, Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie, 2003, Springer Verlag

Burton S, Heslop K, Harrison K et al, Ziprasidone Overdose, *Am J Psychiatry* 2000; 152: 837

Cohen H, Loewenthal U, Matar M et al, Association of autonomic dysfunction and clozapine, *The British Journal of Psychiatry* 2001, 179: 167-171

Coulouvrat C, Dondey-Nouvel L, Safety of amisulpride (Solian): a review of 11 clinical studies, *Int Clin Psychopharmacol* 1999 Jul; 14 (4):209-218

Czekalla J, Beasley ChM, Dellva MA, Analysis of the QTc Interval During Olanzapine Treatment of Patients With Schizophrenia and Related Psychosis, *J Clin Psych* 2001, 62:3: 191-198

Czekalla J, Kollack-Walker S, Beasley ChM, Cardiac Safety Parameters of Olanzapine: Comparison With Other Atypical and Typical Antipsychotics, *J Clin Psych* 2001; 62 (suppl 2): 35-40

Escande D, Pharmacogenetics of cardiac K⁺ channels, *Eur J Pharmacol* 2000; 410: 281-287

- Fayek M, Kingsbury StJ, Zada J et al**, Psychopharmacology: Cardiac Effects of Antipsychotic Medications, *Psychiatr Serv* 2001; 52: 607-609
- Fernandes PP, Marcil WA**, Death Associated With Quetiapine Overdose, *Am J Psychiatry* 2002, 159: 12
- Furst BA, Champion KM, Pierre JM et al**, Possible Association of QTc Interval Prolongation with Co-Administration of Quetiapine and Lovastatin, *Biol Psychiatry* 2002; 51:264-265
- Gajwani P, Pozuelo L, Tesar GE et al**, QT Interval Prolongation Associated With Quetiapine (Seroquel®) Overdose, *Psychosomatics* 2000; 41: 63-65
- Glassman AH, Bigger JTh, Jr.**, Antipsychotic Drugs: Prolonged QTc-Interval, Torsade de Pointes, and Sudden Death, *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1774-1782
- Harrigan EP, Miceli JJ, Anziano R et al**, A Randomized Evaluation of the Effects of Six Antipsychotic Agents on QTc, In the Absence and Presence of Metabolic Inhibition, *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24, 1: 62-69
- Hatta K, Takahashi T, Nakamura H et al**, Prolonged QT interval in acute psychotic patients, *Psychiatry Research* 2000; 94: 279-285
- Hatta K, Takahashi T, Nakamura H et al**, The Association Between Intravenous Haloperidol and Prolonged QT Interval, *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21, 3: 257-261
- Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ et al**, The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-arrhythmic drugs: clinical and regulatory implications, *Eur Heart J* 2000; 21: 1216-1231
- Haverkamp W, Haverkamp F, Breithardt G**, Medikamentenbedingte QT-Verlängerung und Torsade de pointes, *Dtsch Arztebl* 2002; 99: A1972-1979 (Heft 28-29)
- Hennessy S, Bilker WB, Knauss JS et al**, Cardiac arrest and ventricular arrhythmia in patients taking antipsychotic drugs: cohort study using administrative data, *BMJ* 2002; 325:1070-1074

Herxheimer A, Healy D, Arrhythmias and sudden death in patients taking antipsychotic drugs, *BMJ* 2002; 325: 1253-1254

Holzbach R, Die Akutbehandlung der Schizophrenie, *psychoneuro* 2003; 29 (11): 525

House M, Overdose of Ziprasidone, *Am J Psychiatry* 2002; 159:1061-1062

Imran N, Rampes H, Rosen St, Antipsychotic induced prolongation of QTc interval treated with magnesium, *J of Psychopharm* 2003; 17 (3): 346-349

Kang UG, Kwon JS, Ahn YM et al, Electrocardiographic Abnormalities in Patients Treated With Clozapine, *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 6: 441-446

Karow Th, Lang-Roth R, Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie 2004, Eigenverlag

Keating MT, Sanguinetti MC, Molecular and Cellular Mechanisms of Cardiac Arrhythmias, *Cell* 2001; Vol 104: 569-580

Kitayama H, Kiuchi K, Nejima J et al, Long-term treatment with antipsychotic drugs in conventional doses prolonged QTc dispersion, but did not increase ventricular tachyarrhythmias in patients with schizophrenia in the absence of cardiac disease, *Eur Clin Pharmacol* 1999; 55: 259-262

Kongsamut S, Kang J, Chen XL et al, A comparison of the receptor binding and HERG channel affinities for a series of antipsychotic drugs, *Eur J Pharmacol* 2002; 450:37-41

Kreutzkamp B, Moderne Behandlungsstrategien mit Atypika, *Psychopharmakotherapie* 2003; 4: 169/170

Medicine Worldwide, www.m-ww.de/enzyklopaedie/diagnosen_therapien/ekg.html

Mediview Bericht basierend auf einer CME/CE Audiokonferenz; Pfizer Study 054. Pfizer, Inc. Report of Ziprasidone Clinical Pharmacology Protocol. Rockville, MD; FDA Center for Drug Evaluation and Research Division of Cardiorenal Drug Products Consultation; June 14, 2000

Meltzer HY, Davidson M, Glassman AH et al, Assessing Cardiovascular Risks Versus

Clinical Benefits of Atypical Antipsychotic Drug Treatment, *J Clin Psych* 2002; 63 (suppl 9):25-29

Möller HJ, Laux G, Deister A, Psychiatrie und Psychotherapie, Duale Reihe, Georg Thieme Verlag Stuttgart 2001, S. 148/149

Nandagopal JJ, Craig JM, Lippmann St, QTc-Prolongation: Possible Association With Risperidone and/or Haloperidol, *Psychosomatics* 2003; 44 (6):521

Piepho RW, Cardiovascular Effects of Antipsychotics Used in Bipolar Illness, *J Clin Psych* 2002; 63 (suppl 4): 20-23

Pollak PT, Zbuk K, Quetiapine fumarate overdose: Clinical and pharmacokinetic lessons from extreme conditions, *Clin Pharmacol Ther* 2000 Jul; 68(1): 92-97

Ponti F De, Poluzzi E, Montanaro N, QT-interval prolongation by non-cardiac drugs: Lessons to be learned from recent experience, *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 1-18

Ray WA, Meredith S, Thapa PB et al, Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death, *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 1161-1167

Rein W, Coulovrat C, Dondoy-Nouvel L, Safety profile of amisulpride in short- and long-term use, *Acta Psychiatr Scand* 2000; 400: 23-27

Schmidt RF, Thews G, Lang F, Physiologie des Menschen, 28. Auflage (2000), Springer Verlag: 472-478/ 484-485

Sharma ND, Rosman HS, Padhi ID et al, Torsade de Pointes Associated With Intravenous Haloperidol in Critically Ill Patients, *Am J Cardiol* 1998; 81: 2: 238-240

Shen WW, The Metabolism of Atypical Antipsychotic Drugs: An Update, *Annals of Clinical Psychiatry* 1999; Vol.11, No.3

Silbernagel St, Lang F, Taschenatlas der Pathophysiologie 1998, Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York: 124-129

Spina E et al, Metabolic drug interactions with new psychotropic agents, *Fundamental & Clinical Pharmacology* 2003; 17: 517-538

- Taylor D**, Ziprasidone in the Management of Schizophrenia, The QT Interval Issue in Context, *CNS Drugs* 2003;17 (6):423-430
- Taylor DM**, Antipsychotics and QT-prolongation, *Acta Psychiatr Scand* 2003; 107: 85/86
- Teich J**, Side Effects of Ziprasidone, *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1355-1356
- Therapietabellen** (Therapie psychiatrische Erkrankungen), Nr. 25, Juni 2004; Westermayer Verlag
- Thiemes Innere Medizin**, Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York 1999: 1240
- Thomas D, Wu K, Kathöfer S et al**, The antipsychotic drug chlorpromazine inhibits HERG potassium channels, *The British Journal of Pharmacology* 2003; 139: 567-574
- Tie H, Walker BD, Valenzuela SM et al**, The heart of psychotropic drug therapy, *The Lancet* 2000; Vol. 355: 1825
- Titier K, Déridet E, Moore N**, In Vivo and in Vitro Myocardial Binding of Risperidone and 9-Hydroxyrisperidone, *Toxicology and Applied Pharmacology* 2002; 180: 145-149
- Trenton AJ, Currier GW, Zwemer FL**, Fatalities Associated with Therapeutic Use and Overdose of Atypical Antipsychotics, *CNS Drugs* 2003; 17 (5): 307-324
- Viehweg WVR**, Mechanism and Risks of Electrocardiographic QT Interval Prolongation When Using Antipsychotic Drugs, *J Clin Psych*, 2002, 63 (suppl 9): 18-24
- Viskin S, Justo D, Halkin A et al**, Long QT Syndrome Caused By Noncardiac Drugs, *Progress in Cardiovascular Disease* 2003; 45, 5: 415-427
- Witchel HJ, Hancox JC**, Familial And Acquired Long QT Syndrome And The Cardiac Rapid Delayed Rectifier Potassium Current, *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 2000; 27: 753-766
- Witchel HJ, Hancox JC, Nutt DJ**, Antipsychotics, HERG and sudden death, *The British Journal of Psychiatry* 2003; 182: 171-172
- Yap YG, Camm J**, Risk of torsade de pointes with non-cardiac drugs, *BMJ* 2000; 320: 1158-

1159

Zarate CA, Patel J, Sudden Cardiac Death and Antipsychotic Drugs, Do We Know Enough?, *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58:1168-1171

Zareba W, Lin DA, Antipsychotic Drugs And QT-Interval Prolongation, *Psychiatric Quarterly* Fall 2003; 74, 3: 291-306

12 Danksagung

Ich bedanke mich sehr herzlich bei PD Dr. med. Bottlender für die Überlassung des Themas, für die Unterstützung bei der Literaturrecherche, die stets verfügbare und immer freundliche Betreuung und seine Hilfe bei der Fertigstellung der Arbeit. Er nahm sich immer Zeit für mich und hat mir durch sein Engagement sehr geholfen.

13 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Veronika Maria Heid
Familienstand	ledig
Geburtsdatum /-ort	3. Juni. 1980, Fürstenfeldbruck

Schulbildung

1986-1990	Grundschule Phillipp-Weiß, Fürstenfeldbruck
1990-1999	Graf-Rasso-Gymnasium, Fürstenfeldbruck Abitur (Note: 1,6)

Akademische Ausbildung

11 / 1999	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
09 / 2001	Ärztliche Vorprüfung (Note: 2,0)
08 / 2002	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Note: 2,0)
04 / 2004 – 07 / 2004	Fertigstellung der Dissertation Besuch zusätzlicher Kurse - Differentialdiagnosen in der Inneren Medizin - Tropenmedizinische Diagnostik - EKG-Kurs mit praktischen Übungen
03 / 2005	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Note: 1,6)
04 / 2005 – 03 / 2006	Praktisches Jahr
04 / 2006	Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Note: 1,0)
04 / 2006	Abschluss des Studiums der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München (Note: 1,49)

Praktische Erfahrung

13.1 Famulaturen

02 / 2002 – 03 / 2002	Hämatologie und Onkologie, Krankenhaus München-Schwabing, Prof. Dr. Dr. Ch. Nerl
-----------------------	---

09 / 2002 – 10 / 2002	Anästhesie und Intensivmedizin, Kreisklinik Fürstenfeldbruck, Priv. Doz. Dr. K. Eisler
02 / 2003 – 03 / 2003	Thoraxchirurgie, Royal Brompton Hospital, London, Mr. P. Goldstraw
02 / 2004 – 04 / 2004	Gynäkologie und Geburtshilfe, Machame Lutheran Hospital, Moshi, Tansania, Dr. Kitange
08 / 2004 – 09 / 2004	Neurologie und Psychiatrie, Praxis Dr. B. Höcherl, Fürstenfeldbruck

13.2 Praktisches Jahr

04 / 2005 – 06 / 2005	Anästhesie und Intensivmedizin, Zentralkrankenhaus Bozen, Italien, Dr. G. Accinelli
06 / 2005 – 08 / 2005	Anästhesie und Intensivmedizin, Klinikum Großhadern, Prof. Dr. Dr. h.c. K. Peter
08 / 2005 – 11 / 2005	Chirurgie, Cliniques Universitaires St. Luc de Louvain, Brüssel, Belgien, Prof. Dr. A. Kartheuser
11 / 2005 – 03 / 2006	Innere Medizin (Internistische Intensivstation), Krankenhaus München - Harlaching, Dr. C. Peckelsen