

# QTc-Zeit-Verlängerung unter Amitriptylin in Kombination mit Ziprasidon

Detlef Degner, Göttingen, Eckart Rüter, Göttingen/München, Renate Grohmann und Alexander Becker, München

**Kardiale UAW unter Psychopharmaka stellen ein besonderes Risiko dar, insbesondere können QTc-Zeit-Verlängerungen zu vital bedrohlichen Komplikationen führen. Wir stellen eine 41-jährige Patientin mit einer schizoaffektiven Störung und zusätzlichen internistischen Risikofaktoren (unter anderem Adipositas, Hypothyreose, Fettstoffwechselstörung) vor, die unter der Kombinationsbehandlung von Amitriptylin mit Ziprasidon deutliche QTc-Zeit-Verlängerungen sowie weitere EKG-Veränderungen entwickelte. Nach Absetzen beider Substanzen normalisierten sich die QTc-Zeiten. Die Kasuistik zeigt die Relevanz von QTc-Zeit-Verlängerungen unter Psychopharmaka sowie spezifische Risikofaktoren auf.**

**Schlüsselwörter:** Amitriptylin, Ziprasidon, QTc, kardiale UAW

*Psychopharmakotherapie 2010;17:51–4.*

Dieser Fall wurde im Rahmen des AMSP-Programms (Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie) dokumentiert und bewertet. Er soll auf die klinische Bedeutung kardialer unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) sowohl unter Antidepressiva als auch Antipsychotika, speziell auch in Hinblick auf die zunehmende Anzahl von Kombinationsbehandlungen, aufmerksam machen und die Notwendigkeit einer intensiven interdisziplinären Zusammenarbeit (hier: Psychiatrie/Kardiologie) sowie eines konsequenten EKG-Monitorings unter einer psychopharmakologischen Medikation aufzeigen.

## Fallbericht

Eine 41-jährige Patientin mit der Diagnose einer schizodepressiven Störung (F 25.1 nach ICD-10), Ersterkrankung 1990, kam zur insgesamt 7. stationären Aufnahme. Bei der Patientin bestanden eine Adipositas (BMI 28,4 kg/m<sup>2</sup>), eine medikamentös behandelte Fettstoffwechselstörung und eine nicht ausreichend substituierte Hypothyreose. Kardiale Vorerkrankungen lagen nicht vor.

Als Vormedikation hatte die Patientin seit mindestens drei Jahren Amitriptylin, in retardierter Form (100 mg/Tag), Carbamazepin, retardiert (450 mg/Tag), Inegy<sup>®</sup> (Ezetimib + Simvastatin) zur Cholesterolsenkung, Levothyroxin 100 µg, sowie seit einigen Monaten Lorazepam (1,5 mg/Tag).

Die Laborparameter lagen im Normbereich, einschließlich der Elektrolyte, das Plasma-Cholesterol war mit 288 mg/dl erhöht (Referenzwert <240 mg/dl als Entscheidungsgrenze), das Gesamt-T4 (TT4) und freies T4 (fT4) lagen im unteren Referenzbereich bei regelrechtem TSH basal.

Das EKG zeigte am Tag 1 nach der stationären Aufnahme einen Sinusrhythmus und eine QTc-Zeit von 433 ms ohne weitere Auffälligkeiten.

## UAW-Verlauf (Tab. 1, Abb. 1)

Bei einer Kontroll-EKG-Untersuchung 8 Tage nach stationärer Aufnahme zeigte sich bei einer Tagesdosis von 275 mg Amitriptylin eine Verlängerung der QTc-Zeit auf 448 ms, die Patientin zeigte keine klinisch auffällige Problematik. Im weiteren Verlauf zeigte sich bei der Kombinationstherapie mit zu-

sätzlich Ziprasidon (max. 160 mg/Tag) am Tag 38 ein pathologisches EKG mit QTc 516 ms, Linksschenkelblock, AV-Block I<sup>o</sup>, T-Negativierungen (I, AVL, V5, V6).

Die QTc-Zeit stieg im weiteren Verlauf auf maximal 549 ms, eine klinische Symptomatik fand sich weiterhin nicht. Die Patientin erhielt zum Beginn der UAW vorübergehend, auf Anraten der Internisten, für 5 Tage additiv Kalium (als Brausetablette) und Magnesium oral. Nach Absetzen von Amitriptylin und Ziprasidon waren die QTc-Zeiten rückläufig, bei weiteren Kontrollen

*Dr. Detlef Degner, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Göttingen, Von-Siebold-Straße 5, 37075 Göttingen, E-Mail: ddegner@gwdg.de*

*Prof. Dr. Eckart Rüter, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Göttingen, Von-Siebold-Str. 5, 37075 Göttingen und Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München, Nussbaumstraße 7, 80336 München*

*Dr. Renate Grohmann, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München, Nussbaumstraße 7, 80336 München*

*Dr. Alexander Becker, Medizinische Klinik und Poliklinik I der Ludwig-Maximilians-Universität, Klinikum Großhadern, Marchioninistraße 15, 81377 München*

**Tab. 1. Medikation und EKG-Charakteristika der betrachteten Patientin im Verlauf**

	Substanz	Tagesdosis/mg	EKG
Vormedikation	Amitriptylin	100	
Tag 1	Amitriptylin	150	QTc 433 ms SR HF 85/min
Tag 8	Amitriptylin	275	QTc 448 ms
Tag 20	Amitriptylin Ziprasidon	275 20	
Tag 31	Amitriptylin Ziprasidon	275 160	
Tag 39	Amitriptylin Ziprasidon	275 160	QTc 516 ms LSB AV-Block I.°
Tag 41	Amitriptylin Ziprasidon > Paliperidon	100 6	
Tag 42	Amitriptylin >		QTc 549 ms LSB
Tag 43			QTc 544 ms
Tag 44	Paliperidon	6	QTc 505 ms SR
Tag 45	Paliperidon	6	QTc 508 ms
Tag 46	Paliperidon	6	QTc 467 ms
Tag 48	Paliperidon	6	QTc 385 ms
Tag 52	Paliperidon	6	QTc 448 ms
Tag 65	Paliperidon	6	QTc 432 ms
Tag 71	Paliperidon	9	QTc 409 ms
Tag 75	Entlassung		

SR: Sinusrhythmus; LSB: Linksschenkelblock;  
>: Wirkstoff abgesetzt

unter dem neu angesetzten Paliperidon schließlich nicht mehr verlängert. Während des gesamten Behandlungszeitraums wurde die Vormedikation (Carbamazepin retard, Lorazepam, Levothyroxin) bis zum Zeitpunkt der Entlassung fortgeführt. Der Carbamazepin-Spiegel im Serum zum Zeitpunkt des Beginns der UAW

lag bei 20,9 µmol/l (Referenz-Bereich: 17–47 µmol/l), der Amitriptylin-Spiegel im Serum (36 Stunden nach Absetzen von 275 mg/Tag) bei 311 nmol/l (Referenz-Bereich: 180–720 nmol/l).

Die Laborwerte inklusive Kalium, Creatinkinase und Troponin-T nach UAW-Beginn waren regelrecht.

In der Vorgeschichte war es 2005 unter einer damaligen Kombination von Amitriptylin (125 mg/Tag), Risperidon und Carbamazepin zu einem Anstieg der QTc-Zeit auf maximal 458 ms gekommen (Vorwert 12 Tage zuvor unter 100 mg/Tag Amitriptylin: QTc 411 ms). Nach Absetzen von Amitriptylin normalisierten sich damals die QTc-Zeiten.

### Weitere Diagnostik

Das Belastungs-EKG wurde wegen muskulärer Erschöpfung bei 75 Watt abgebrochen; es zeigte sich ein normaler Sinusrhythmus, keine Ischämiezeichen, keine Rhythmusstörungen.

### Einschätzung des aktuellen Falls

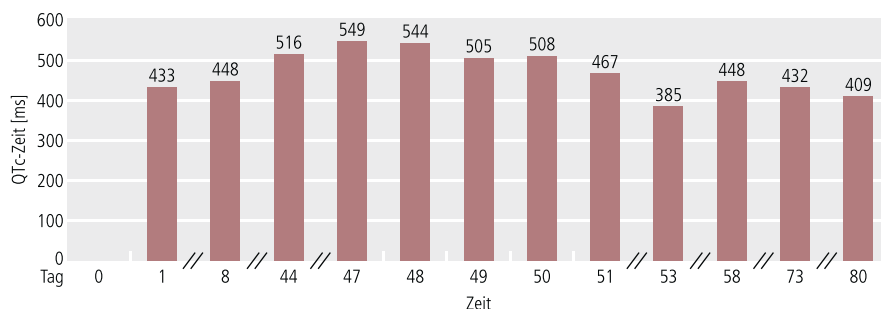
Einer medikamentöse UAW-Ursache der EKG-Veränderungen wurde im AMSP-Programm in Bezug auf Amitriptylin als „sicher“ (nach Reexposition 2005) und zusätzlich (möglicherweise im Sinne eines additiven Effektes) in Bezug auf Ziprasidon als „wahrscheinlich“ (projekteigene Definitionen) eingeschätzt. Bei Amitriptylin waren neben der früheren QTc-Verlängerung 2005 auch relativ hohe Serumkonzentrationen noch nach Absetzen der Substanz auffällig. Ob die Kombination mit Ziprasidon letztlich entscheidend für die EKG-Veränderungen war, bleibt unklar.

Relevant für die UAW waren daneben das weibliche Geschlecht sowie als Risikofaktoren eine Adipositas und eine vorbestehende Fettstoffwechselstörung (Hypercholesterolämie). Zusätzlich waren die Schilddrüsen-Hormonparameter trotz Substitution nicht optimal eingestellt, so dass möglicherweise bei niedrigen T<sub>4</sub>-Spiegeln ein retardierter Metabolismus vorlag.

### Diskussion

Antidepressiva und Antipsychotika haben einen grundsätzlichen Einfluss auf die kardiale Hämodynamik mit einer potenziellen organischen Schädigung (der Myokardstruktur), die zum Teil irreversibel sein kann, sowie auf das kardiale Reizleitungssystem. Störungen dieses Herzreizleitungssystems sind gekennzeichnet durch ein akutes Auftreten mit einer potenziell vital bedrohlichen Gefährdung des Patienten, zeigen aber keine strukturelle Schädigungen und sind grundsätzlich reversibel. Neben bradykarden Rhythmusstörungen (z. B. AV-Block II oder Sick-Sinus-Syndrom) sind tachykarde Rhythmusstörungen und ventrikuläre Rhythmusstörungen wegen der vitalen Bedrohung besonders gefürchtet, beispielsweise als „Torsade-Pointes-Tachykardie“ („Spitzenumkehrtachykardie“) [2] bei QT-Zeit-Verlängerungen. Die QT-Zeit, definiert als Beginn der Q-Zacke bis zum Ende der T-Welle im Oberflächen-EKG, ist frequenzabhängig. Zur Beurteilung der QT-Dauer sollte daher die frequenzkorrigierte QTc-Zeit nach Bazett nach folgender Formel errechnet werden:  $QTc = QT / \sqrt{RR}$ . Als obere Grenze gelten für Männer bis 440 ms, für Frauen bis 460 ms. Eine QTc-Zeit, als Surrogatmarker der Kammervulnerabilität, gilt ab 500 ms oder einer Zunahme um 60 ms als gefährlich [8]. Einfluss haben unter anderem das weibliche Geschlecht, das Alter, vorbestehende Rhythmusstörungen, kardiale Vorschädigungen sowie Elektrolyt- (Hypokaliämie, Hypomagnesiämie) und Metabolisierungsstörungen (z. B. Hypothyreose).

Herzrhythmusstörungen sind schwere, potenziell lebensbedrohliche UAW



**Abb. 1. QTc-Zeit im Verlauf**

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

zahlreicher Psychopharmaka. Neben einer unterschiedlichen Anzahl von Blockierungsbildern des Herzleitungssystems stellen Verlängerungen des QT-Intervalls ein besonderes Risiko in Form tachykarder Rhythmusstörungen (z. B. Torsade de Pointes [2] oder ventrikuläre Tachykardie) dar.

Goodnick et al. [6] stellen in einer Übersichtsarbeit von 2002 dar, dass es seit der Markteinführung von Psychopharmaka zwar umfangreiche Untersuchungen und Publikationen über die Hauptklassen (Antipsychotika, Antidepressiva, Lithium, Antikonvulsiva und Benzodiazepine) gegeben hätte, dass aber, nach Meinung der Autoren, Einzelmedikationen nicht gezielt untersucht worden und möglicherweise, durch den Einfluss der pharmazeutischen Industrie, Daten unveröffentlicht geblieben seien. Insgesamt gäbe es drei zeitlich unterschiedliche Phasen: als Sofortreaktion (in den ersten Minuten nach oraler oder parenteraler Applikation), nach kurzzeitigem (4 bis 12 Wochen) oder langfristigem Einsatz (6 Monate). In der Literatur richte sich bei Sofortreaktionen die größte Aufmerksamkeit auf Haloperidol, Droperidol, Pimozid und Trazodon, bei kurzzeitigem Gebrauch auf Thioridazin, Pimozid, Sertindol, Nortriptylin, Clomipramin und Doxepin und bei langfristigem Einsatz auf Clozapin, Olanzapin und Carbamazepin. Unter den Antidepressiva scheinen trizyklische Antidepressiva (TZA; Imipramin, Amitriptylin und Doxepin) mit QT-Dauer-Verlängerungen assoziiert zu sein.

Unter den sonstigen Antidepressiva gibt es Einzelberichte über Torsades de Pointes unter Mirtazapin, für selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) fand sich in umfangreichen Untersuchungen kein Anhalt für einen Einfluss auf die QTc-Zeit. Desgleichen scheinen Lithium, Antikonvulsiva und Benzodiazepine sich nur sehr geringfügig auf QTc-Zeiten auszuwirken.

Schmid et al. [13] erfassen im Rahmen des AMSP-Projekts im Zeitraum 1993 bis 2000 insgesamt 122 565 überwachte Patienten. Darunter kam es nur in 68 Fällen (0,055 %) zu schweren kardialen UAW, unter Antidepressiva (aus-

schließlich unter TZA) bei 0,03 %. Aktuelle AMSP-Daten aus den Jahren 2001 bis 2007 zeigten bei insgesamt 25 917 überwachten Patienten insgesamt 19 UAW-Fälle mit einer pathologischen QTc-Zeit-Verlängerung (>500 ms). Ziprasidon wurde in zwei Fällen, Amitriptylin in einem Fall angeschuldigt.

In der vorliegenden Literatur gibt es umfangreiche Berichte über QTc-Zeit-Verlängerungen sowohl unter konventionellen Antipsychotika [4, 17] als auch unter atypischen Präparaten [5, 14]. Auch unter Antidepressiva ist ein solcher Effekt zu beobachten. In Rahmen einer aktuellen, naturalistischen Studie fanden Ramos-Rios et al. [12] bei insgesamt 6 % aller stationären psychiatrischen Patienten (n=171) eine QTc-Strecken-Verlängerung.

Alvarez und Pahissa [1] gaben die Häufigkeit von QTc-Zeit-Verlängerungen (>456 ms) bei psychiatrischen Patienten mit 8 % an. In ihrer aktuellen Übersichtsarbeit beschrieben sie als häufigste Risiko-Psychopharmaka TZA, Thioridazin, Droperidol und Olanzapin. Prädiktoren seien ein höheres Lebensalter (>65 Jahre) und die jeweilige Dosis des angeschuldigten Antipsychotikums. Torsades-de-Pointes-Fälle seien überwiegend unter Thioridazin, Haloperidol, Ziprasidon, Olanzapin und TZA beschrieben worden, das kardiale Risikoprofil von Ziprasidon und Olanzapin werde derzeit umfangreich evaluiert.

Van Noord und Mitarbeiter [15] ermittelten in einem Teilprojekt der sogenannten Rotterdam-Studie unter 3 377 Männern und 4 845 Frauen (>55 Jahre) insgesamt 813 Studienteilnehmer (9,9 %) mit QTc-Verlängerungen bei einer Follow-up-EKG-Untersuchung, davon nahmen 492 (zu 74,4 % Frauen) Psychopharmaka. Im Rahmen ihrer prospektiven Kohorten-Studie bestätigten sie QTc-Zeit-Verlängerungen als einen Klasseneffekt unter TZA.

Die Arbeitsgruppe von Harrigan [7] dagegen fand in einer prospektiven randomisierten Studie bei keinem der mit sechs unterschiedlichen Antipsychotika (Haloperidol, Thioridazin, Ziprasidon, Quetiapin, Olanzapin oder Risperidon) behandelten Patienten eine eindeu-

tige Überschreitung der QTc-Zeit über 500 ms. Die stärksten QTc-Intervall-Verlängerungen wurden unter Thioridazin (300 mg/Tag, n=30) ermittelt.

Die Problematik der QTc-Zeit-Verlängerung war nach der Markteinführung von Sertindol evident und stand zumindest zeitweise im Fokus des Interesses. Inzwischen gibt es replizierte Daten mit eindeutiger Signifikanz mit einer umfangreichen Datenlage. Alvarez und Pahissa [1] stellten fest, dass die Ergebnisse bezüglich Sertindol und dem erhöhten Risiko einer QTc-Zeit-Verlängerung eindeutig und signifikant seien, allerdings im Gesamtkontext der anderen Antipsychotika betrachtet werden müssten. Komossa und Mitarbeiter [9] haben in einer Cochrane-Analyse Sertindol mit anderen Atypika bei schizophrenen Patienten verglichen. Insgesamt zeigten sich unter Sertindol weniger EPS, aber mehr kardiale UAW und sexuelle Funktionsstörungen.

Grundsätzlich gelten antipsychotische und antidepressive Substanzen als sichere Therapieoptionen [5, 10, 11]. Allerdings hat die Identifikation von Risikopatienten einen hohen Stellenwert [18]. Relevant sind internistische Vorerkrankungen, wie sie auch die hier vorgestellte Patientin aufwies. Zhang et al. [16] betonten die Bedeutung der Komorbidität besonders bei älteren Patienten.

Der vorliegende Fall unterstreicht die Notwendigkeit regelmäßiger EKG-Kontrollen bei Gabe von TZA und den meisten Antipsychotika, die Beobachtung eventueller (internistischer) Risikofaktoren und die sorgfältige Abwägung einer psychopharmakologischen Kombinationstherapie mit potenziellen pharmakodynamischen, aber auch pharmakokinetischen Risiken [10]. Darpö [3] betont zu Recht, dass die Arzneimittelüberwachung bezüglich potenzieller kardialer Risiken unzureichend ist („room for improvement“).

#### **QTc interval prolongation associated with psychopharmacological treatment with amitriptyline and ziprasidone**

Cardiac adverse events during psychopharmacological treatment are a strong risk factor for patients,

especially alterations of QTc time which can lead to serious and life-threatening complications.

The authors report a case of a 41 years old woman suffering from a schizoaffective disorder. She had risk factors, e. g. obesity, hypothyroidism and increased cholesterin levels. During the treatment with amitriptyline in combination with ziprasidone we observed QTc interval prolongations without clinical signs. After discontinuation of both drugs the QTc time normalised. This case report demonstrates the clinical relevance of QTc interval alterations associated with drug therapy and shows specific risk factors.

**Key words:** Amitriptyline, ziprasidone, QTc, cardiac ADR

#### Literatur:

- Alvarez PA, Pahissa J. QT alterations in psychopharmacology: proven candidates and suspects. *Curr Drug Saf* 2009; Epub ahead of print.
- Aström-Lilja C, Odeberg JM, Ekman E, et al. Drug-induced torsades de pointes: a review of the Swedish pharmacovigilance database. *Pharmacoevidenciol Drug Saf* 2008;17:587–92.
- Darpö B. Detection and reporting of drug-induced proarrhythmias: room for improvement. *Eurospace* 2007;9(Suppl 4):23–36.
- Ginwalla M, Biblo LA, Paydak H. Torsades de pointes following intravenous haloperidol administration in a patient with complete heart block. *WMJ* 2009;108:48–50.
- Glassman AH, Bigger JT jr. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsades de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry* 2001;158:1774–82.
- Goodnick PJ, Jerry J, Parra F. Psychotropic drugs and the ECG: focus on the QTc interval. *Expert Opin Pharmacother* 2002;3:478–98.
- Harrigan P, 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;24:62–9.
- Johnson JN, Ackerman MJ. QTc: how long is too long? *Br J Sports Med* 2009;43:657–62.
- Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schwarz S, et al. Sertindole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2:CD006752.
- Pacher P, Kecskemeti V. Cardiovascular side effects of new antidepressants and antipsychotics: new drugs, old concerns? *Curr Pharm Des* 2004;10:2463–75.
- Pardo Cabello AJ, González Contreras LG, Manzano Gamero MV, et al. Prevalence of fatal adverse drug reactions in hospitalized patients. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2009;47:596–602.
- Ramos-Rios R, Arrojo-Romero M, Paz-Silva E, et al. QTc interval in a sample of long-term schizophrenia inpatients. *Schizop Res* 2009; Epub ahead of print.
- Schmid C, Grohmann R, Engel RR, et al. Cardiac adverse effects associated with psychotropic drugs. *Pharmacopsychiatry* 2004;37(Suppl 1):S65–9.
- Taylor D. Ziprasidone in the management of schizophrenia: the QT interval issue in context. *CNS Drugs* 2003;17:423–30.
- Van Noord C, Strauss SM, Sturkenboom MC, et al. Psychotropic drugs associated with corrected QT interval prolongation. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29:9–15.
- Zhang M, Holman CD, Price SD, et al. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study. *BMJ* 2009;338a:2752.
- Zareba W, Lin DA. Antipsychotic drugs and QT interval prolongation. *Psychiatr Q* 2003;74:291–306.
- Zopf Y, Rabe C, Neubert A, et al. Risk factors associated with adverse drug reactions following hospital admission: a prospective analyses of 907 patients in two Germany university hospitals. *Drug Saf* 2008;31:789–98.

## Termine

**27. Februar bis 2. März 2010**

**München**

**18th EPA Congress European Psychiatric Association**

Information:

<http://www2.kenes.com/epa/pages/home.aspx>

**17. bis 20. März 2010**

**Sao Paulo (Brasilien)**

**4th Biennial Conference of the International Society for Bipolar Disorders (ISBD)**

Information:

<http://www.isbd2010.org/>

**18. bis 20. März 2010**

**Prag (Tschechische Republik)**

**International Congress on Epilepsy, Brain and Mind**

Information:

<http://www.epilepsy-brain-mind2010.eu>

**10. bis 17. April 2010**

**Toronto (Ontario, Canada)**

## Kongresse · Symposien · Workshops

**62th AAN – Annual Meeting of the American Academy of Neurology**

Information:

<http://www.aan.com/>

**15. bis 16. April 2010**

**Bern (Schweiz)**

**VIII. Internationales Schizophrenie-symposium Bern**

Information:

<http://www.upd/unibe.ch>

**28. April bis 1. Mai 2010**

**Wiesbaden**

**50. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie**

Information:

E-Mail: [weil@congrex.com](mailto:weil@congrex.com)

<http://www.congrex.de/epilepsie2010>

**22. bis 27. Mai 2010**

**New Orleans (USA)**

**APA Annual Meeting**

Information:

<http://www.psych.org>

**28. bis 30. Mai 2010**

**Baden-Baden**

**126. Wanderversammlung**

Information:

E-Mail: [weil@congrex.com](mailto:weil@congrex.com)

**6. bis 10. Juni 2010**

**Hong Kong (China)**

**CINP World Congress 2010**

Information:

E-Mail: [cinp2010@congrex.com](mailto:cinp2010@congrex.com)

<http://www.cinp2010.com>

**21. bis 25. September 2010**

**Mannheim**

**83. DGN-Jahreskongress**

**Neurowoche 2010**

**24. bis 27. November 2010**

**Berlin**

**DGPPN-Kongress 2010**

Diese und weitere Veranstaltungstermine

finden Sie auf unserer Website:

<http://www.ppt-online.de>