

# Konzentrationsabhängige QT-Zeit-Verlängerung bei Citalopram-Intoxikation und Einflussgrößen auf die Citalopram-Konzentration im klinischen Alltag

## Fallbericht und Ergebnisse eines therapeutischen Drug-Monitorings (TDM) unter naturalistischen Bedingungen

Stefan Unterecker, Bodo Warrings, Jürgen Deckert und Bruno Pfuhlmann, Würzburg

**Einführung:** Citalopram (CIT) ist als selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) ein weit verbreitetes Antidepressivum. Im Vergleich zu klassischen Antidepressiva wie Trizyklika gilt es als sicherer bei therapeutischen Dosen, insbesondere aber auch bei Überdosierung. In letzter Zeit wurden jedoch auch EKG-Veränderungen bei hochdosiertem CIT beschrieben

**Patienten und Methoden:** Wir berichten über den Fall einer 46-jährigen Patientin, die in suizidaler Absicht 1400 mg CIT einnahm. Innerhalb der ersten 23 stationären Behandlungstage wurde an acht Tagen eine EKG-Untersuchung und an elf Tagen eine Messung des Serumspiegels von CIT durchgeführt. Eine parallele Bestimmung von Serumspiegel und QTc-Intervall erfolgte zu sechs verschiedenen Messzeitpunkten, für die eine Korrelationsanalyse durchgeführt wurde. Darüber hinaus wurden retrospektiv 163 TDM-Analysen von CIT während eines 3-Jahresintervalls von 2008 bis 2010 in einer unselektierten Stichprobe von Patienten in einem klinischen Standardsetting untersucht, um mehr Informationen über den Zusammenhang zwischen Dosis und Serumspiegel von CIT sowie über den Einfluss von Geschlecht und Alter auf die dosiskorrigierten Serumkonzentrationen zu gewinnen.

**Ergebnisse:** Im Fall der Intoxikation korrelierte das QTc-Intervall im EKG signifikant mit dem Serumspiegel von CIT ( $r=0,943$ ;  $p<0,005$ ). Auch zwölf Tage nach der Ingestion lag der Serumspiegel noch über der oberen Schwelle des therapeutischen Bereichs (110 ng/ml). Das QTc-Intervall war erst am sechsten Tag zum ersten Mal unter 500 ms. Die retrospektive Auswertung der TDM-Analysen von CIT bei 163 Patienten zeigte eine signifikante Korrelation der Dosis von CIT mit den Serumspiegeln ( $r=0,484$ ;  $p<0,000$ ), wobei eine große Spannweite der Serumspiegel auf jeder Dosisstufe vorlag. Sowohl Alter als auch Geschlecht hatten einen signifikanten Einfluss auf den Serumspiegel von CIT, wobei Frauen über 60 Jahre den höchsten und Männer bis 60 Jahre den niedrigsten dosiskorrigierten Blutspiegel aufwiesen (ANOVA:  $p<0,000$ ).

**Diskussion:** Obwohl CIT bezüglich kritischer Nebenwirkungen als sicheres Antidepressivum eingestuft wird, können überhöhte Serumspiegel zu potenziell gefährlichen EKG-Veränderungen führen, deren Ausmaß nach den Beobachtungen des Fallberichts auch mit dem Serumspiegel des Medikaments korreliert. Aufgrund einer großen Spannweite der Serumspiegel auf allen Dosisniveaus und EKG-Veränderungen bei erhöhtem Blut-

spiegel sind sowohl TDM als auch EKG-Kontrollen auch im üblichen Dosisbereich empfehlenswert.

**Schlüsselwörter:** Citalopram, Intoxikation, therapeutisches Drug-Monitoring, QT-Intervall

*Psychopharmakotherapie* 2012;19: 123–8.

Citalopram (CIT) gehört zur Gruppe der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), die eine weit verbreitete Antidepressiva-Klasse darstellen. Bis zur Entwicklung von Escitalopram war Citalopram der selektivste Serotonin-Wiederaufnahmehemmer. Citalopram hat eine Eliminationshalbwertszeit von etwa 33 Stunden und wird in der Leber bevorzugt über CYP2C19 und nachgeordnet über CYP3A4 und CYP2D6 zu Desmethyl-Citalopram und Didesmethyl-Citalopram verstoffwechselt, deren klinischer Effekt allerdings vernachlässigbar zu sein scheint [2]. Obwohl SSRI bei Intoxikationen im Vergleich zu trizyklischen Antidepressiva oder Monoaminooxidasehemmern grundsätzlich als sicherer gelten [5, 11, 16, 19], stellt Citalopram zusammen mit seinem S-Enantiomer Escitalopram eines der fünf am häufigsten verschriebenen Antide-

Dr. med. Stefan Unterecker, Dr. med. Bodo Warrings, Prof. Dr. med. Jürgen Deckert, Priv.-Doz. Dr. med. Bruno Pfuhlmann, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Universitätsklinikum Würzburg, Fuchsleinstraße 15, 97080 Würzburg, E-Mail: Unterecker\_S@klinik.uni-wuerzburg.de

pressiva dar, die in ungefähr 80 % einen positiven Antidepressivum-Befund nach einem Suizid erklären [4].

Elektrokardiographische Auffälligkeiten wie Veränderungen des QRS-Kurvenverlaufs und QT-Zeit-Verlängerungen sind für Patienten mit einer Citalopram-Überdosierung gut bekannt [3, 8, 14, 23, 24] und Fälle tödlicher Citalopram-Intoxikation wurden bereits beschrieben [20]. Andererseits wird angenommen, dass in der Mehrzahl der Fälle einer Citalopram-Überdosierung nicht mit ernstesten Komplikationen gerechnet werden muss [9, 16] und dass das häufigste ernste Symptom einer Intoxikation mit Citalopram ein Krampfanfall, also ein nichtkardiales Ereignis ist [7, 30]. Während eine Verlängerung des QT-Intervalls in Abhängigkeit von der *eingenommenen Dosis* bereits bekannt ist [3, 24] und bereits ein Modell für die Verlängerung der QT-Zeit mit einer linearen Abhängigkeit des herzratenkorrigierten QT-Intervalls vom vorhergesagten Citalopram-Blutspiegel entwickelt wurde [6], wurde eine *direkte Korrelation* zwischen Serumkonzentration von Citalopram und Verlängerung der QT-Zeit bisher nicht beschrieben. Anhand des vorliegenden Fallberichts einer Citalopram-Intoxikation mit wiederholten Messungen des Blutspiegels von Citalopram und zeitlich parallelen multiplen EKG-Ableitungen über einen Zeitraum von 23 Tagen nach der Einnahme dieses Antidepressivums wurde zum ersten Mal der Zusammenhang zwischen Serumspiegel und Verlängerung des QT-Intervalls an einem Individuum überprüft.

In Anlehnung an Reis et al. [27] sollte darüber hinaus für eine Stichprobe von mit Citalopram behandelten Patienten in einem naturalistischen Setting überprüft werden, inwieweit sich auch unter normalen bis hochnormalen Dosen von Citalopram überhöhte Serumspiegel einstellen und somit möglicherweise ein erhöhtes Risiko für EKG-Veränderungen besteht und welche Alters- und Geschlechtssubgruppen diesbezüglich möglicherweise besonders gefährdet sind.

## Patienten und Methoden

Zunächst berichten wir über den Fall einer 46-jährigen Patientin, die unter einer schweren depressiven Episode litt, ohne dass es eine Vorgeschichte für Suizidversuche gab. Sie nahm in suizidaler Absicht 70 Tabletten Citalopram à 20 mg sowie 10 Tabletten Opipramol à 50 mg ein. Etwa 16 Stunden nach Einnahme wurde die Patientin am Universitätsklinikum Würzburg stationär aufgenommen. Sie war mäßiggradig agitiert, jedoch wach und vollständig orientiert. Auffassung, Merkfähigkeit, Gedächtnis und Konzentrationsvermögen waren leicht reduziert. Abgesehen von einer Ataxie lagen keine neurologischen Herdzeichen oder Ausfallserscheinungen vor. Die Vitalparameter waren im Verlauf stabil mit einem leicht erhöhten Blutdruck von 145/90 mm Hg und einer Herzfrequenz von 83/min.

Pathologische Laborparameter ergaben sich bei Aufnahme für Magnesium mit 0,6 mmol/l (Referenzbereich 0,7–1,05 mmol/l), welches sich nach Substitution auf Werte im unteren Normbereich stabilisierte. Insbesondere der Kaliumwert war stets innerhalb des Normbereichs, ebenso die Laborwerte von Natrium, Calcium, Phosphat und Chlorid. Creatinin, glomeruläre Filtrationsrate, Harnstoff, Harnsäure, Cholinesterase, Bilirubin, Alanin-Aminotransferase (ALT, syn. GPT), Glutamatdehydrogenase (GLDH), alkalische Phosphatase, Lactatdehydrogenase, Amylase und Lipase waren ebenfalls innerhalb des Normbereichs. Leicht erhöht waren Gamma-Glutamyltransferase (GGT) mit Werten bis 61 U/l (Tag 2) und Aspartat-Aminotransferase (AST, syn. GOT) mit Werten bis 42 U/l sowie Creatininkinase mit einem Maximalwert von 386 U/l. Darüber hinaus litt die Patientin bei Aufnahme an einer leichten Anämie mit einem Hämoglobinwert von 11,1 g/dl und einer Erythrozytenzahl von 3,51 Millionen pro  $\mu$ l.

Die Patientin wurde für neun Tage auf einer Intensivstation mit Monitor überwacht. Im Rahmen der klinischen Routine wurden mit dem Einverständnis der Patientin über einen Zeitraum von

23 Tagen wiederholt EKG-Ableitungen und Bestimmungen des Citalopram-Serumspiegels durchgeführt.

Ferner evaluierten wir retrospektiv unsere TDM-Datenbank von Januar 2008 bis Dezember 2010 und identifizierten sämtliche Blutspiegelmessungen von Citalopram. Falls mehrere Citalopram-Spiegelmessungen bei einem Patienten stattfanden, wurde die jeweils letzte Messung herangezogen, um das Problem des multiplen Einschlusses einzelner Patienten zu umgehen. Anschließend wurden Dosis und Serumspiegel mittels Spearman's Rho korreliert und der Zusammenhang zwischen Alter bzw. Geschlecht der Patienten und dosiskorrigiertem Citalopram-Serumspiegel untersucht. Hierzu wurde auch eine Varianzanalyse (ANOVA) berechnet mit dosiskorrigiertem Blutspiegel als abhängiger Variable und einer Kombination der Variablen Geschlecht x Alter als Faktor, um einen möglichen additiven Effekt dieser Variablen auf den Serumspiegel zu analysieren.

Die Serumspiegel von Citalopram wurden mittels HPLC (High performance liquid chromatography) im TDM-Labor des psychiatrischen Universitätsklinikums Würzburg bestimmt [25]. Das Labor führt regelmäßige interne und externe Qualitätskontrollmaßnahmen einschließlich der Teilnahme an einem Ringversuchsprogramm (Cardiff Bioanalytical Services, The Cardiff Medic Center, Cardiff, UK) durch, im Rahmen derer keine Beanstandungen vorkamen.

## Ergebnisse

### Zusammenhang zwischen Serumspiegel und EKG-Veränderungen im Fall der CIT-Intoxikation

Der erste gemessene Serumspiegel von Citalopram ungefähr 29 Stunden nach Einnahme von 1 400 mg lag bei 1 231 ng/ml und somit etwa zehnfach über der oberen Schwelle des therapeutischen Referenzbereichs von 50 bis 110 ng/ml [13]. Die Blutspiegel von Citalopram sanken nur langsam ab und waren erst 23 Tage nach der Einnahme des Medikaments nicht mehr nachweisbar (**Abb. 1**). Die errechnete Elimina-

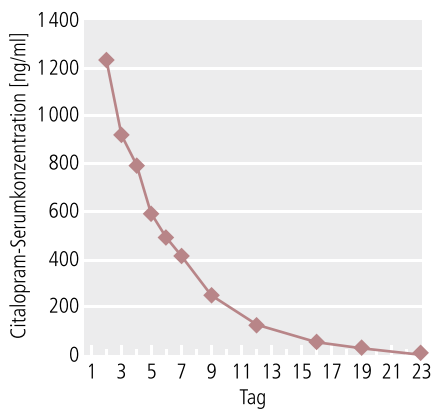


Abb. 1. Serumspiegel von Citalopram von Tag 1 bis Tag 23

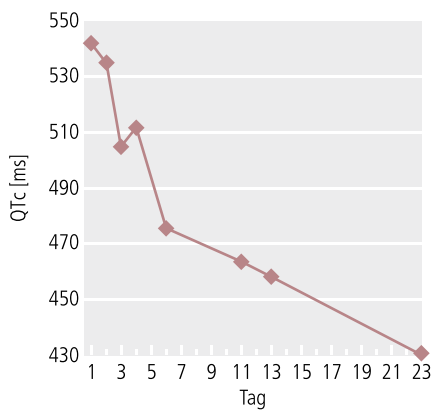


Abb. 2. QTc-Intervall von Tag 1 bis Tag 23

tionshalbwertszeit von Citalopram lag nach dieser Überdosierung bei ungefähr 80 Stunden. Aufgrund des verlangsamten Abfalls der Citalopram-Serumkonzentration wurde eine CYP2D6-Genotypisierung durchgeführt, im Rahmen derer CYP2D6\*3, -\*4, -\*5, -\*6, -\*9, -\*10 und -\*41 negativ ausfielen und sich somit kein Hinweis auf einen genetisch bedingten Status eines Poor Metabolizers ergab.

Unmittelbar nach Aufnahme im Krankenhaus etwa 16 Stunden nach Einnahme von Citalopram wurde das erste EKG geschrieben. In diesem zeigte sich eine QT-Zeit in Ableitung II von 440 ms, was nach Frequenzkorrektur (Bazett) einem QTc-Intervall von 541,6 ms entsprach. In den folgenden drei Wochen wurden wiederholt EKG-Untersuchungen durchgeführt, bei denen sich dann ein langsamer, aber kontinuierlicher Abfall der QTc-Zeit bis auf 430,3 ms am Tag 23 zeigte (Abb. 2).

Während der gesamten Beobachtungszeit wurden acht EKG-Untersuchungen

durchgeführt und 11-mal Serumspiegel von Citalopram gemessen. Eine parallele Bestimmung von Serumspiegel und QTc-Intervall innerhalb von 24 Stunden erfolgte zu sechs verschiedenen Messzeitpunkten. In fünf Fällen wurden Blutspiegelmessung und EKG am selben Tag durchgeführt, in einem Fall wurde das EKG am Nachmittag des Vortags der morgendlichen Blutspiegelmessung abgeleitet. Somit konnten aus sechs Datenpaaren ein Spearmans-Rho-Korrelationskoeffizient errechnet werden (Abb. 3). Die Korrelation zwischen Citalopram-Serumspiegel und QTc-Zeit war statistisch signifikant ( $p < 0,005$ ) und es ergab sich ein sehr hoher Korrelationskoeffizient von  $r = 0,943$ .

#### Zusammenhang zwischen Dosis, Alter, Geschlecht und Serumspiegel in der retrospektiven Evaluation des TDM von Citalopram

Die Korrelation zwischen Citalopram-Tagesdosis und Citalopram-Serumspiegel war signifikant ( $r = 0,484$ ;  $p < 0,000$ ), obwohl sich bei den jeweiligen Dosen eine große interindividuelle Spannweite des Citalopram-Spiegels von unterhalb des therapeutischen Bereichs ( $< 50$  ng/ml) bis über dem therapeutischen Bereich ( $> 110$  ng/ml) nachweisen ließ (Abb. 4).

Abbildung 5 zeigt den dosiskorrigierten Citalopram-Serumspiegel in Relation zu Alter und Geschlecht und macht deutlich, dass insbesondere ältere weibliche Patienten häufig einen erhöhten dosiskorrigierten Citalopram-Serumspiegel aufbauen. Der Vergleich der mittleren dosiskorrigierten Serumspiegel von Citalopram in Abhängigkeit von Geschlecht und Alter mittels ANOVA ergab ein signifikantes Ergebnis ( $p < 0,000$ ), wobei sich Männer bis 60 Jahren ( $1,985 \pm 1,138$  [ng/ml]/[mg/d]) von Frauen über 60 Jahren ( $3,764 \pm 2,167$  [ng/ml]/[mg/d]) am meisten unterschieden.

#### Diskussion

In unserem Fallbericht einer Citalopram-Intoxikation wurden der Citalopram-Spiegel und die QTc-Zeit über

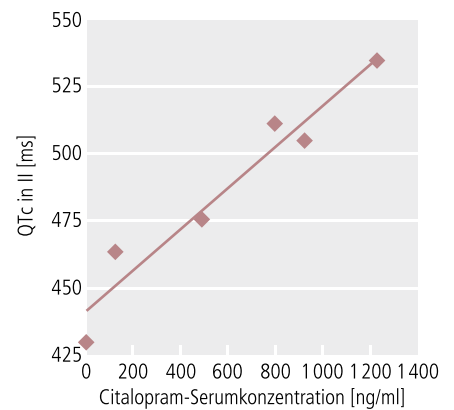


Abb. 3. Serumspiegel von Citalopram und korrespondierendes QTc-Intervall (n=6, Spearmans Rho  $r = 0,943$ ;  $p < 0,005$ )

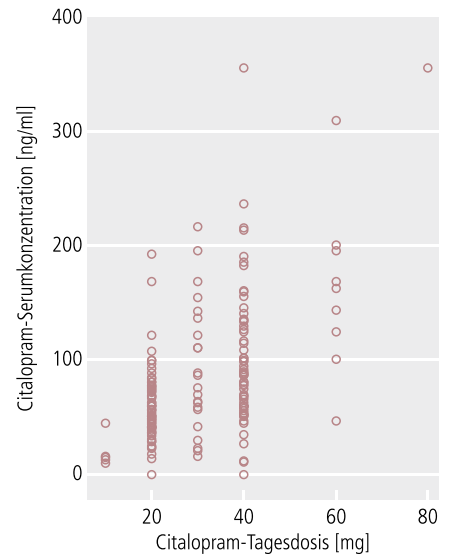
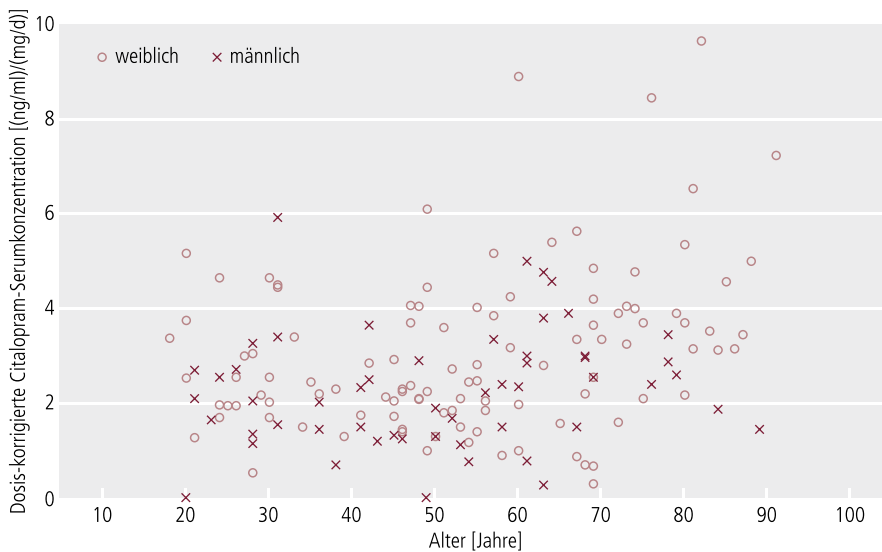


Abb. 4. Zusammenhang zwischen Citalopram-Tagesdosis und Citalopram-Serumspiegel (n=163, Spearmans Rho  $r = 0,484$ ;  $p < 0,000$ )

drei Wochen hinweg beobachtet, bis das Medikament vollständig eliminiert war, wobei sich für sechs Messzeitpunkte eine Parallelbestimmung innerhalb von 24 Stunden ergab. Ähnlich wie die Ergebnisse von Pedersen et al. [22], die eine hoch signifikante Korrelation zwischen Amitriptylin- und Nortriptylin-Blutspiegel und QTc-Zeit bei 14 mit Amitriptylin intoxikierten Patienten berichteten, konnten unsere Ergebnisse erstmals einen deutlichen Zusammenhang zwischen Blutspiegel von Citalopram und Verlängerung der QTc-Zeit nachweisen. Die verzögerte Eliminationshalbwertszeit von Citalopram, die sich bei unserem Fall zeigte, ent-



**Abb. 5. Zusammenhang zwischen dosiskorrigiertem Citalopram-Serumspiegel und Alter des jeweiligen Patienten in Abhängigkeit vom Geschlecht (weiblich: n=108, Spearmans Rho r=0,295; p<0,002; männlich: n=54, Spearmans Rho r=0,237; p<0,084)**

spricht den Ergebnissen von Jimmink et al. [15], nach denen hohe Blutspiegel von Citalopram zu einer Erschöpfung der metabolischen Abbauege führen, was einen reduzierten Citalopram-Metabolismus zur Konsequenz hat. Ein Zusammenhang zwischen EKG-Veränderungen und Citalopram-Serumspiegel wurde bisher nur von Friberg et al. [6] untersucht. In dieser Studie wurde das EKG nach Überdosierungen von Citalopram über bis zu 100 Stunden überwacht und der Blutspiegel von Citalopram durch ein hypothetisches Effekt-Kompartiment vorhergesagt. Dabei konnte gezeigt werden, dass EKG-Veränderungen nach einer Citalopram-Intoxikation über mehrere Tage anhalten und sich parallel zum Abfall des Serumspiegels von Citalopram normalisieren, allerdings ohne dass eine direkte Korrelation zwischen den beiden Maßen bestimmt wurde.

Bei der Interpretation unserer Ergebnisse muss die gleichzeitige Überdosierung der Patientin mit Citalopram und *Opipramol* berücksichtigt werden. Dessen Serumkonzentration wurde nicht bestimmt, da hierzu keine validierte Messmethodik in unserem TDM-Labor existiert. Auch wenn *Opipramol* im Vergleich zu Citalopram in weit geringerem Ausmaß überdosiert war (2,5-fach versus 35-fach), kann nicht ausgeschlossen werden, dass *Opipramol* zur Verlänge-

rung des QTc-Intervalls zumindest beigetragen hat, da es ebenfalls für solche EKG-Veränderungen bekannt ist [29]. Die Möglichkeit eines solchen Einflusses würde aber die beobachtete Korrelation zwischen Citalopram-Serumspiegel und QTc-Zeitverlängerung nicht entkräften.

Außerdem wäre neben der Untersuchung des CYP2D6-Genotyps besonders eine CYP2C19-Genotypisierung interessant gewesen, für die leider keine Möglichkeit bestand.

Der präsentierte Fallbericht steht in Übereinstimmung mit Angaben in der Literatur [12, 15], wonach trotz einer hohen Sicherheit der Substanzklasse der SSRI, im Vergleich mit trizyklischen Antidepressiva oder irreversiblen MAO-Hemmern, Citalopram zu ernsthaften EKG-Veränderungen führen kann, wenn es in überdosierter Menge eingenommen wird. Insbesondere ist eine Überdosierung mit Citalopram assoziiert mit einer signifikanten Verlängerung der QT-Zeit, was ein engmaschiges EKG-Monitoring erforderlich macht [14]. Nach Einnahme hoher suprathérapeutischer Mengen von über 1000 mg wird eine kardiale Überwachung zumindest über die ersten 13 Stunden hinweg empfohlen und zusätzlich die Applikation von Aktivkohle, wenn Dosen über 600 mg eingenommen wurden [1]. Während Personne

et al. [24] annahmen, dass EKG-Auffälligkeiten nur bei Einnahme von über 600 mg Citalopram auftreten, führte nach einem Fallbericht von Catalano et al. [3] auch eine Dosis von 400 mg zu einer QTc-Verlängerung (457 ms) bei einer herzgesunden jungen Frau. Im Gegensatz dazu hatte ein therapeutischer Langzeiteinsatz von Citalopram im Höchstdosisbereich (60 mg/Tag) keine Auswirkung auf das QTc-Intervall [26]. Die pathophysiologischen Mediatoren der QTc-Verlängerung durch Citalopram könnten in einer Blockade des HERG-Kanals [31] und einem geringen Chinidin-artigen Effekt, der auf eine konzentrationsabhängige Hemmung des Natriumstroms und eine Hemmung des L-Typ-Calciumkanals zurückgeht, begründet sein [10, 21, 28].

Im Herbst 2011 wurden „Rote-Hand-Briefe“ [17, 18] veröffentlicht, die dosisbezogenen Kontraindikationen für die Einnahme von Citalopram und Escitalopram definieren. Nach einem Stufenplanverfahren hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) am 15. März die Zulassung für Arzneimittel mit einer Wirkstoffstärke von 60 mg Citalopram mit Wirkung zum 30. April 2012 widerrufen [32].

Unser Fallbericht zeigt allerdings, dass trotz hochsignifikanter Korrelation zwischen Dosis und Serumspiegel von Citalopram klinisch relevante EKG-Effekte erst bei Serumspiegeln auftreten, die weit oberhalb der üblicherweise durch therapeutische Dosen erreichten Spiegel liegen. Es gibt aber sowohl aus unserer retrospektiven Evaluation von TDM-Daten zum Citalopram als auch aus der Literatur [27] heraus den Befund einer hohen interindividuellen Varianz des Spiegels bei jeder Dosisstufe, so dass die Dosis ein nur eingeschränkt aussagefähiger Parameter für die Einschätzung des Auftretens von unerwünschten Arzneimittelwirkungen wie EKG-Veränderungen ist. Zudem scheinen unseren Ergebnissen zufolge Alter und Geschlecht einen Einfluss auf den Serumspiegel auszuüben, der sich auch additiv auswirken kann, so dass es Risikopopulationen wie ältere weibliche Patienten gibt, die bei gleicher Dosis deut-

lich höhere Blutspiegel aufbauen als jüngere Männer. Die Vorgabe, die Dosis auf 40 mg zu begrenzen [17, 32], gibt also keine Sicherheit, dass nicht einzelne Patienten immer noch potenziell toxische Blutspiegel entwickeln können. Im Dosisbereich von 40 bis 80 mg hatten vier Patienten Serumspiegel über dem Alert-Level von 220 ng/ml [13]. Zusammenfassend zeigt unser Fallbericht eine Korrelation zwischen dem Serumspiegel des Antidepressivums Citalopram und einer Verlängerung des QTc-Intervalls, wobei eine klinisch gravierende Verlängerung vor allem bei Blutspiegeln weit über dem therapeutischen Bereich (50–110 ng/ml) auftritt. Da jedoch die bei einer gegebenen Tagesdosis resultierenden Serumspiegel interindividuell sehr verschieden sein können und unter anderem auch deutlich von Alter und Geschlecht beeinflusst werden, sind neben regelmäßigen EKG-Kontrollen auch bei therapeutischen Citalopram-Dosen Serumspiegelkontrollen mittels TDM zur Maximierung der Behandlungssicherheit empfehlenswert.

#### Interessenkonflikte

SU erhielt Reisekostenerstattungen von Astra Zeneca, Pfizer und Janssen. BW erhielt Vortragshonorare von ResMed Germany. JD erhielt Vortragshonorare von Janssen, Bristol-Myers Squibb, Wyeth, Lundbeck, AstraZeneca und Pfizer und finanzielle Unterstützung einer Studie von Medice. BP erhielt Vortragshonorare von AstraZeneca, Janssen und Pfizer.

#### Concentration-dependent QT-interval prolongation after citalopram intoxication and factors influencing citalopram concentration in everyday clinical practice

**Introduction:** Citalopram (CIT) is a widely used antidepressant which acts by a selective serotonin reuptake inhibition. It is considered to be safer than tricyclic antidepressants at therapeutic levels, but also with respect to intoxications. Recently, ECG-changes in patients with high dosed CIT were described.

**Methods:** We report the case of a 46-year-old woman, who ingested in suicidal intention 1,400 mg CIT. During the following first period of inpatient treatment, an ECG was performed on eight days and a determination of the serum level of CIT on eleven days. At six times both ECG and serum level determination were performed, so that a correlation analysis could be assessed. Furthermore, retrospectively 163 TDM-analyses of CIT during a 3-years period from 2008 to 2010 were

evaluated in an unselected sample of patients in a standard clinical setting to examine the correlation between dose and serum level and influence of sex and age on dose-corrected serum concentrations.

**Results:** The QTc interval correlated significantly with the serum level of CIT after intoxication ( $r=0.943$ ;  $p<0.005$ ). Even 12 days after ingestion the serum level of CIT still was above the upper threshold of the recommended therapeutic range (110 ng/ml). The QTc interval on the sixth day for the first time was below 500 ms.

The retrospective analysis of CIT-TDM data in 163 patients showed a significant correlation of CIT dose and CIT serum level ( $r=0.484$ ;  $p<0.000$ ) with a wide range of serum levels at every dose. Both age and sex had a significant influence on serum level of CIT with females above 60 years having the highest and males unto 60 years the lowest dose-corrected serum level (ANOVA:  $p<0.000$ ).

**Discussion:** Although CIT is estimated as a safe antidepressant regarding serious adverse effects, toxic doses can lead to potentially hazardous ECG-changes which according to our findings correlate strongly with the serum level of the drug. Because of a wide range of serum levels at every dose and ECG-changes in patients with elevated blood levels performance of both TDM and ECG is recommendable even in patients with normal dosages.

**Key words:** Citalopram, therapeutic drug monitoring, intoxication, QT-interval

#### Literatur

- Baranchuk A, Simpson CS, Methot M, Gibson K, et al. Corrected QT interval prolongation after overdose of escitalopram, morphine, oxycodone, zopiclone and benzodiazepines. *Can J Cardiol* 2008;24:38–40.
- Brøsen K, Naranjo CA. Review of pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction studies with citalopram. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001;11:275–83.
- Catalano G, Catalano MC, Epstein MA, Tsambiras PE. QTc interval prolongation associated with citalopram overdose: a case report and literature review. *Clin Neuropharmacol* 2001;24:158–62.
- Drasch G, Dahlmann F, von Meyer L, Roeder G, et al. Frequency of different anti-depressants associated with suicides and drug deaths. *Int J Legal Med* 2008;122:115–21.
- Flanagan RJ. Fatal toxicity of drugs used in psychiatry. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2008;23:43–51.
- Friberg LE, Isbister GK, Duffull SB. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of QT interval prolongation following citalopram overdoses. *Br J Clin Pharmacol* 2005;61:177–90.
- Glassman AH. Citalopram toxicity [letter]. *Lancet* 1997;350:818.
- Grundemar L, Wohlfart B, Lagerstedt C, Bengtsson F, et al. Symptoms and signs of severe citalopram overdose [letter]. *Lancet* 1997;349:1602.
- Hale AS. Citalopram is safe [letter]. *Br Med J* 1998;316:1825.
- Hamplová-Peichlová J, Krůšek J, Paclt I, Slavíček J, et al. Citalopram inhibits L-type calcium channel current in rat cardiomyocytes in culture. *Physiol Res* 2002;51:317–21.
- Hawton K, Bergen H, Simkin S, Cooper J, et al. Toxicity of antidepressants: rates of suicide relative to prescribing and non-fatal overdose. *Br J Psychiatry* 2010;196:354–8.
- Hayes BD, Klein-Schwartz W, Clark RF, Muller AA, et al. Comparison of toxicity of acute overdoses with citalopram and escitalopram. *J Emerg Med* 2010;39:44–8.
- Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, Conca A, et al. AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2011. *Pharmacopsychiatry* 2011;44:195–235.
- Isbister GK, Bowe SJ, Dawson A, Whyte IM. Relative toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004;42:277–85.
- Jimink A, Caminada K, Hunfeld NG, Touw DJ. Clinical toxicology of citalopram after acute intoxication with the sole drug or in combination with other drugs: overview of 26 cases. *Ther Drug Monit* 2008;30:365–71.
- Kelly CA, Dhaun N, Laing WJ, Strachan FE, et al. Comparative toxicity of citalopram and the newer antidepressants after overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004;42:67–71.
- Lundbeck GmbH. Rote-Hand-Brief vom 31.10.2011 zu Citalopram (Cipramil®): Zusammenhang von Cipramil® (Citalopramhydrobromid/Citalopramhydrochlorid) mit dosisabhängiger QT-Intervall-Verlängerung. <http://www.bfarm.de/DE/Pharmakovigilanz/stufenplanverf/Liste/stp-citalopram.html>.
- Lundbeck GmbH. Rote-Hand-Brief vom 05.12.2011 zu Cipralextm (Escitalopram): Zusammenhang von Escitalopram (Cipralextm) mit dosisabhängiger QT-Intervall-Verlängerung. <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/20111205.pdf>.
- Noord C van, Straus SM, Sturkenboom MC, Hofman A, et al. Psychotropic drugs associated with corrected QT interval prolongation. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29:9–15.
- Öström M, Eriksson A, Thorson J, Spigset O. Fatal overdose with citalopram. *Lancet* 1996;348:339–40.
- Pacher P, Ungvari Z, Nanasi PP, Furst S, et al. Speculations on difference between tricyclic and selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants on their cardiac effects. Is there any? *Curr Med Chem* 1999;6:469–80.
- Pedersen OL, Gram LF, Kristensen CB, Møller M, et al. Overdosage of antidepressants: clinical and pharmacokinetic aspects. *Eur J Clin Pharmacol* 1982;23:513–21.
- Personne M, Persson H, Sjöberg G. Citalopram toxicity. *Lancet* 1997;350:518–9.
- Personne M, Sjöberg G, Persson H. Citalopram overdose: review of cases treated in Swedish hospitals. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997;35:237–40.
- Pfuhlmann B, Gerlach M, Burger R, Gonska S, et al. Therapeutic drug monitoring of tricyclic antidepressants in everyday clinical practice. *J Neural Transm Suppl* 2007;72:287–96.
- Rasmussen SL, Overo KF, Tanghøj P. Cardiac safety of citalopram: prospective trials and re-

- rospective analyses. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:407–15.
27. Reis M, Aamo T, Spigset O, Ahlner J. Serum concentrations of antidepressant drugs in a naturalistic setting: compilation based on a large therapeutic drug monitoring database. *Ther Drug Monit* 2009;31:42–56.
  28. Slavicek J, Paclt I, Hamplová J, Kittnar O, et al. Antidepressant drugs and heart electrical field. *Physiol Res* 1998;47:297–300.
  29. Unverir P, Atilla R, Karcioglu O, Topacoglu H, et al. A retrospective analysis of antidepressant poisonings in the emergency department: 11-year experience. *Hum Exp Toxicol* 2006;25:605–12.
  30. Waring WS, Gray JA, Graham A. Predictive factors for generalized seizures after deliberate citalopram overdose. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66:861–5.
  31. Witchel HJ, Pabbathi VK, Hofmann G, Paul AA, et al. Inhibitory actions of the selective serotonin re-uptake inhibitor citalopram on HERG and ventricular L-type calcium currents. *FEBS Lett* 2002;512:59–66.
  32. BfArM. Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel, Stufe II. Citalopram (oder dessen Derivate) und dosisabhängige QT-Intervall-Verlängerung: Änderungen und Ergänzungen in den Produktinformationen, Negatives Nutzen-Risiko-Verhältnis der 60mg-Stärke (Bescheid vom 15. März 2012). [http://www.bfarm.de/SharedDocs/1\\_Downloads/DE/Pharmakovigilanz/stufenplverf/citalopram\\_bescheid.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.bfarm.de/SharedDocs/1_Downloads/DE/Pharmakovigilanz/stufenplverf/citalopram_bescheid.pdf?__blob=publicationFile)

## PPT – Bücherforum

### Therapy-Resistant Schizophrenia

Von Helio Elkis und Herbert Y. Meltzer (Hrsg.). S. Karger AG, Basel 2010.

**Reihe: Advances in Biological Psychiatry, Band 26. VIII, 198 Seiten, 5 Abbildungen, 14 Tabellen. Gebunden. 62,- Euro.**

Das von Elkis und Meltzer herausgegebene Buch zu Therapieresistenz bei Patienten mit einer Schizophrenie ist ein wichtiger und längst überfälliger Beitrag zu einer in der klinischen Praxis häufig auftretenden therapeutischen Herausforderung und Problematik. Über sechs der insgesamt zwölf Kapitel werden dem Leser zunächst theoretische Hintergründe des Konzepts der Therapieresistenz erläutert und neurobiologische Grundlagen dargestellt. In den anderen sechs Beiträgen wird die aktuelle Studienlage zu verschiedenen therapeutischen Vorgehensweisen, vor allem zu Clozapin, bei Patienten mit Therapieresistenz zusammengefasst. Auch nichtmedikamentöse Behandlungsmöglichkeiten wie die Elektrokampftherapie und transkranielle Ma-

gnestimulation werden mit eingeschlossen.

Besonders begrüßenswert ist die Diskussion des Unterschieds von Therapieresistenz und einem chronischen Erkrankungsverlauf. Die von Elkis und Meltzer vertretene Definition von Therapieresistenz, nämlich ein Nichtansprechen auf zwei verschiedene Nicht-Clozapin-Antipsychotikabehandlungen, wird strikt von Erkrankungsverläufen mit wiederkehrenden und chronifizierenden Symptomen abgegrenzt, was die Notwendigkeit und Wichtigkeit einer leitlinienbasierten Therapie bei Schizophreniepatienten unterstreicht. Verschiedene Experten der Schizophrenieforschung haben zu diesem Buch beigetragen und die einzelnen Kapitel verfasst. Durch diese Einzelbeiträge kommt es leider mehrfach zu Überschneidungen und inhaltlichen Wiederholungen, was den sonst stringenten Aufbau des Buchs schmälert. Zudem wäre es wünschenswert gewesen, wenn mehr Hintergründe zu psychotherapeutischen und besonders soziotherapeutischen Interventionsstrategien dargestellt worden wären. Der Abschnitt zur kognitiv-behavioralen Therapie konzentriert sich fast ausschließlich auf

eine einzige kontrollierte Studie, Daten zu soziotherapeutischen Maßnahmen wie Arbeits- oder Ergotherapie werden nicht diskutiert. Auch wenn die Datenlage zu verschiedenen innovativen Behandlungsansätzen in der Schizophrenieforschung – wie die Augmentation mit Omega-3-Fettsäuren oder antiinflammatorischen Substanzen bei Patienten mit Therapieresistenz – noch ausbaufähig sind, wäre eine Einschätzung der Relevanz solcher Vorgehensweisen durch die Experten dieses Buchs interessant gewesen. Zusammengefasst kann gesagt werden, dass „Therapy-Resistant Schizophrenia“ einen sehr guten Überblick über Hintergründe und etablierte Therapiemaßnahmen bei Therapieresistenz bietet. Vor allem Daten zu Clozapin und verschiedenen Augmentationsstrategien werden ausführlich dargestellt, was dem Kliniker ein strukturiertes therapeutisches Vorgehen erleichtern kann. Somit stellt das Buch eine wertvolle Ergänzung zur Literatur der Behandlung schizophrener Patienten dar.

*Prof. Dr. Michael Riedel,  
Rottweil  
Dr. Rebecca Schennach,  
München*