

Unerwünschte kardiovaskuläre Wirkungen von Psychopharmaka

Pathophysiologie und Risikominimierung

Katharina Wenzel-Seifert, Regensburg, Claus-Peter Ostermeier, Werneck, Nagia Ben Omar und Ekkehard Haen, Regensburg, für die Arbeitsgemeinschaft Arzneimitteltherapie bei psychiatrischen Erkrankungen (AGATE e. V.)

Kardiotoxische Nebenwirkungen, vor allem Herzrhythmusstörungen, Reizüberleitungsstörungen, Myokarditis und Myokardiopathien, treten im Vergleich zu kardiovaskulären Wirkungen, insbesondere zur orthostatischen Hypotension, unter Therapie mit Psychopharmaka selten auf, können aber zu plötzlichen Todesfällen führen. Die meisten dieser Effekte lassen sich über den Wirkungsmechanismus der Arzneimittel erklären. Orthostatische Hypotension und kompensatorische Reflextachykardie sind vor allem auf einen peripheren α_1 -adrenergen Rezeptorantagonismus zurückzuführen. Supraventrikuläre Tachykardien liegen zudem zahlreiche weitere Mechanismen zugrunde: eine antagonistische Wirkung an muskarinergen Acetylcholinrezeptoren, die Hemmung der Wiederaufnahme von Noradrenalin und Dopamin aus dem synaptischen Spalt und die Hemmung der Monoaminoxidase (MAO) – speziell in Kombination mit anderen noradrenergen und dopaminergen Substanzen. Letztere können zudem moderate und transiente Blutdruckanstiege, aber auch schwere hypertensive Reaktionen bewirken. Bradyarrhythmien werden durch Blockade von spannungsabhängigen $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Kanälen bzw. im Falle von Lithium von HCN(Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated)-Kanälen hervorgerufen. Durch Arzneistoffe induzierte Repolarisationsstörungen

mit Verlängerung des frequenzkorrigierten QT-Intervalls (QTc) sind Folge der Blockade von K^+ -Auswärtsströmen, die als „rapid delayed rectifier K^+ currents“ bezeichnet und durch sogenannte HERG(Human ether-à-go-go-related gene)-Ionenkanäle ermöglicht werden.

Bradykarde und ventrikuläre Herzrhythmusstörungen treten insgesamt selten auf. Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren haben jedoch ein deutlich höheres Risiko. Zu diesen Faktoren zählen vor allem kardiovaskuläre Vorerkrankungen, Alter über 65 Jahre, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, hohe Wirkstoffkonzentrationen der Psychopharmaka und Kombinationen mehrerer potenziell kardiotoxischer Arzneimittel. Neben einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung und der Abklärung kardiovaskulärer Begleiterkrankungen sollten zur Risikominimierung vor und unter Therapie Blutdruck-, Herzfrequenz- bzw. EKG-Kontrollen sowie Elektrolytkontrollen erfolgen. Es ist empfehlenswert, die Kalium- und Magnesiumkonzentrationen im Blut im hochnormalen Bereich zu halten und gegebenenfalls vor allem Magnesium zu substituieren. Zudem sollte bei Risikopatienten die Behandlung durch therapeutisches Drug-Monitoring überwacht werden.

Schlüsselwörter: Psychopharmaka, Kardiotoxizität, kardiovaskuläre Wirkungen, QTc, Myokarditis, Hyper-

tonus, Hypotension, plötzlicher Herztod

Psychopharmakotherapie
2013;20:148–57.

Der Begriff Kardiotoxizität umfasst direkte toxische Effekte von Arzneistoffen auf Herzmuskel, Reizleitungssystem, Koronararterien, Endokard und Herzklappen sowie indirekte Effekte, wie thrombotische Ereignisse und Herzinsuffizienz aufgrund eines arteriellen Hypertonus oder einer pulmonalen Hypertonie.

Kardiotoxische Nebenwirkungen können zu plötzlichen Todesfällen führen, bei denen der spezifische verantwortliche Mechanismus nicht selten unbekannt bleibt. Die Europäische Gesellschaft für Kardiologie definiert den plötzlichen Herztod als natürlichen durch kardiale Ursachen verursachten Tod mit plötzlichem Bewusstseinsverlust innerhalb einer Stunde nach Beginn akuter Symptome. Auch wenn eine vorbestehende Herzerkrankung bekannt sein sollte, sind Zeitpunkt und Art des Eintritts des Todes stets unerwartet. Dem Herzstillstand gehen meist ventrikuläre Tachyarrhythmien mit Übergang in Kammerflattern und -flimmern voraus. Es kommen jedoch auch

Dr. med. Katharina Wenzel-Seifert, Nagia Ben Omar, Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ekkehard Haen, Klinische Pharmakologie am Lehrstuhl mit Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Regensburg, Universitätsstraße 84, 93053 Regensburg, E-Mail: katharina.wenzel-seifert@klinik.uni-regensburg.de

Dr. med. Claus-Peter Ostermeier, Krankenhaus für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatische Medizin Schloss Werneck, Balthasar-Neumann-Platz 1, 97440 Werneck

andere Ursachen, zum Beispiel Aortenruptur oder Lungenembolie infrage [66]. Die häufigsten dem plötzlichen Herztod zugrunde liegenden Erkrankungen bzw. Ursachen sind koronare Herzerkrankung, Kardiomyopathien, Long-QT- und Brugada-Syndrom, Herzvitien, Wolff-Parkinson-White-Syndrom, Sick-Sinus-Syndrom und Medikamente oder Drogen.

Die Inzidenz plötzlicher kardialer Todesfälle liegt in der Normalbevölkerung bei ungefähr 0,1% [84]. Im Vergleich dazu wurden in großen epidemiologischen Studien für mit Psychopharmaka behandelte Patienten zum Teil deutlich höhere Risiken gefunden:

- Antipsychotika: 3-fach höheres Risiko [84]
- Trizyklische Antidepressiva (TZA): ungefähr 1,7-faches Risiko (95%-Konfidenzintervall [KI] 1,14–2,50)
- Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI): 1,21-faches Risiko (95%-KI 1,00–1,47)

Im Gegensatz dazu war die Therapie mit einem Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) oder Mirtazapin nicht mit einem signifikant höheren Risiko assoziiert [92]. Allerdings ist die Interpretation der Ergebnisse dieser Studien dadurch eingeschränkt, dass es kaum möglich ist, den Einfluss der psychiatrischen Grunderkrankungen dieser Patienten auszuschließen.

Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) vieler Psychopharmaka (**Tab. 1**) lassen sich an ihrem spezifischen Rezeptorbindungsprofil (α_1 -adrenerge Rezeptoren, muskarinerge Acetylcholinrezeptoren) oder an ihren Wechselwirkungen mit bestimmten Ionenkanälen ablesen. In dieser Übersichtsarbeit soll der Fokus auf der Pathophysiologie und möglichen, sich daraus ableitenden Präventionsstrategien zur Risikominimierung liegen. Ausgehend von den wichtigsten kardiovaskulären und kardiotoxischen Effekten werden die dazu führenden pathophysiologischen Mechanismen, die betroffenen Arzneistoffe und die Präventionsmöglichkeiten dargestellt. Obwohl es

Glossar

Brugada-Syndrom

Seltene, erbliche Erkrankung. Eine genetische Veränderung der Ionenkanäle begünstigt den plötzlichen Herztod bereits im Jugendalter.

Sick-Sinus-Syndrom

Gruppe von Herzrhythmusstörungen, die auf einer Fehlfunktion des Sinusknoten beruhen.

Wolff-Parkinson-White-Syndrom

Herzrhythmusstörung ausgelöst durch kreisende Erregung zwischen Vorhöfen und Kammern. Wird ausgelöst durch eine zusätzliche Leitungsbahn mit höherer Leitungsgeschwindigkeit als der des AV-Knoten.

sich bei den Wirkungen auf den Vasotonus nicht um direkte kardiotoxische Effekte handelt, werden diese aufgrund des Pathomechanismus und ihrer quantitativen Bedeutung einbezogen. Die koronare Herzerkrankung, der hauptsächlich metabolische Störungen zugrunde liegen, ist dagegen nicht Gegenstand dieser Übersichtsarbeit.

Hypotension und orthostatische Synkope

Inzidenz

Eine orthostatische Hypotonie tritt unter Therapie mit Psychopharmaka bei 75% der Patienten auf und ist damit die häufigste auftretende kardiovaskuläre Nebenwirkung [52]. Sie ist definiert als ein beim Aufstehen aus der liegenden Position auftretender Abfall des systolischen Blutdrucks um ≥ 20 mmHg oder unter 90 mmHg und geht meist mit Schwindel einher. In seltenen Fällen kann es zu einer neuro-kardiogenen Synkope kommen, bei der das vegetative Nervensystem nicht zur vasokonstriktiven Gegenregulation in der Lage ist [52].

Pathophysiologisch sind Orthostase und Synkope auf die Inhibition α_1 -adrenerger Rezeptoren zurückzuführen, über die die periphere Kontraktion arterieller Widerstandsgefäße erfolgt. Daher lässt sich das Risiko für das Auf-

treten einer orthostatischen Hypotonie an der Affinität des Psychopharmakons zum α_1 -adrenergen Rezeptor ablesen. Am häufigsten treten orthostatische Hypotension und Synkopen unter Therapie mit niedrig potenten klassischen Antipsychotika, den sogenannten atypischen Antipsychotika Clozapin (Hypotension 25%, Synkopen 6%), Quetiapin (7%, 1%), Risperidon (5%, 0,2%) und Olanzapin (3%, 0,2%) und mit trizyklischen Antidepressiva auf [29, 47].

Risikofaktor

Antihypertensiva-Behandlung

Bei der Mehrzahl der Patienten ist die orthostatische Hypotension lediglich transient [52]. Besondere Vorsicht ist bei Patienten geboten, die aufgrund eines arteriellen Hypertonus mit Antihypertensiva behandelt werden. Hierbei kann es zu additiven hypotensiven Wirkungen kommen, insbesondere bei der Kombination mit Arzneistoffen, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) hemmen, welches bei Blutdruckabfällen eine wichtige Rolle in der Gegenregulation spielt.

Risikofaktor Alter

Bei orthostatischer Hypotonie kommt es über die Aktivierung von auf Dehnungsreize reagierenden Mechano-Rezeptoren, den Barorezeptoren, im Aortenbogen und im Sinus caroticus meist zu kompensatorischer Reflextachykardie. Ein hoher Blutdruck führt zur gesteigerten Aktivität der Barorezeptoren und aktiviert über die Nervi glossopharyngeus und vagus den Nucleus tractorius und konsekutiv die kaudale ventrolaterale Medulla. Dies führt wiederum zur Hemmung der rostralen ventralen Medulla, dem zentralen Kern zur Regulation des Sympathikotonus. Im Gegensatz dazu bewirkt ein niedriger Blutdruck über die Hemmung des Barorezeptor-Reflexes die Aktivierung des Sympathikotonus und zudem über den Nucleus ambiguus die Deaktivierung des Parasympathikus. Daher sind ältere Patienten, insbesondere mit *Parkinson-Syndrom* oder mit *Lewy-Körper-Demenz*, bei denen die Sensitivität des Barorezeptors abnimmt, und Diabeti-

Tab. 1. Kardiovaskuläre und kardiotoxische Nebenwirkungen von Psychopharmaka

UAW	Pathophysiologie	Arzneistoffe mit erhöhtem Risiko	Arzneistoffe mit geringem oder gar keinem Risiko
Orthostatische Hypotension	<ul style="list-style-type: none"> • α_1-adrenerger Rezeptor-Antagonismus 	<ul style="list-style-type: none"> • Fast alle klassischen Antipsychotika • Clozapin (9 %)² • Quetiapin (7 %)² • Risperidon (5 %)² • Olanzapin (5 %)² • TZA • Reboxetin 	<ul style="list-style-type: none"> • Agomelatin • SSRI • Bupropion • Venlafaxin • Duloxetin • Carbamazepin • Lamotrigin • Valproinsäure • Fluspirilen
Arterieller Hypertonus	<ul style="list-style-type: none"> • Blockade der Wiederaufnahme von Noradrenalin • MAO-Hemmung 	<ul style="list-style-type: none"> • Bupropion • Duloxetin • Venlafaxin • Atomoxetin • Methylphenidat • Tranylcypromin 	<ul style="list-style-type: none"> • Agomelatin • SSRI • TZA • Alle Antipsychotika • Carbamazepin • Lamotrigin • Valproinsäure
Supraventrikuläre Tachykardie	<ul style="list-style-type: none"> • Anticholinerge Wirkungen (+)¹ • Blockade von α_1-adrenergen Rezeptoren (Reflex tachykardie bei Orthostase) (+)¹ • Blockade der Wiederaufnahme von Noradrenalin • MAO-Hemmung 	<ul style="list-style-type: none"> • TZA (v.a. Amitriptylin, Clomipramin, Doxepin, Imipramin, Maprotilin, Nortriptylin, Opipramol, Trimipramin) • Niedrig potente Antipsychotika (Chloprothixen, Levomepromazin, Perphenazin, Promethazin, Thioridazin, Trifluoperazin) • Biperiden • SSRI • Bupropion • Venlafaxin • Reboxetin • Clozapin (25 %)² • Quetiapin (7 %)² • Risperidon (5 %)² • Olanzapin (3 %)² • Methylphenidat • Atomoxetin • Tranylcypromin 	<ul style="list-style-type: none"> • Agomelatin • Lamotrigin • Potente klassische Antipsychotika • Carbamazepin • Lamotrigin • Valproinsäure • Ziprasidon (1 %)²
Bradykarde Rhythmusstörungen	<ul style="list-style-type: none"> • Blockade von $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$-Kanälen • Blockade von HCN-Kanälen 	<ul style="list-style-type: none"> • Amisulprid • TZA • SSRI • Carbamazepin • Lithium 	<ul style="list-style-type: none"> • Agomelatin • Bupropion • Duloxetin • Venlafaxin • Maprotilin • Mirtazapin • Moclobemid • Lamotrigin • Valproinsäure
Verlängerung der QTc/TdP	<ul style="list-style-type: none"> • Hemmung von HERG-Kanälen 	<ul style="list-style-type: none"> • Klassische Antipsychotika <ul style="list-style-type: none"> – Thioridazin – Pimozid – Droperidol – Haloperidol – Chlorpromazin – Levomepromazin • Ziprasidon • Amitriptylin • Citalopram, Escitalopram • Methadon 	<ul style="list-style-type: none"> • Aripiprazol • Olanzapin • Agomelatin • Sertralin • Bupropion
Myokarditis, Myokardiopathie		<ul style="list-style-type: none"> • Clozapin 	<ul style="list-style-type: none"> • Alle übrigen

¹ (+): Eventuell Kombination mehrerer Wirkungsmechanismen; ² Häufigkeit des Auftretens der UAW bezogen auf die Gesamtzahl aller behandelten Patienten [29]; UAW: Unerwünschte Arzneimittelwirkung; TdP: Torsade de pointes; QTc: frequenzkorrigiertes QT-Intervall

ker, bei denen sehr häufig eine vegetative Dysfunktion vorliegt, besonders gefährdet [60, 78, 82].

Auch unter Therapie mit SSRI, insbesondere Fluoxetin, wurde vor allem bei älteren Patienten über orthostatische

Hypotension und Synkopen berichtet [63]. Für Fluoxetin und Citalopram – aber auch für Imipramin, Clomipramin,

Desipramin, Amitriptylin und Maprotilin – wurde in In-vitro-Studien gezeigt, dass sie in der glatten Gefäßmuskulatur ähnlich wie die Dihydropyridine (z. B. Amlodipin und Felodipin) direkt spannungsabhängige Ca^{2+} -Kanäle vom L-Typ hemmen, dadurch zur Vasodilatation führen und den Effekt der Antihypertensiva verstärken können [63].

Hypertension

Im Vergleich zu hypotensiven Reaktionen treten Blutdruckanstiege wesentlich seltener auf. Pathophysiologisch liegt dieser UAW eine Aktivierung des Sympathikus mit einer noradrenergen Reaktion zugrunde, sodass alle Arzneistoffe, die eine Hemmung der Noradrenalin- oder Dopaminwiederaufnahme aus dem synaptischen Spalt bewirken, potenziell dazu führen können.

Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer

Im Falle der SNRI Venlafaxin und Duloxetin werden häufig (1–10%) zu meist moderate und transiente Blutdruckanstiege zu Beginn der Therapie, in Einzelfällen aber auch kritische hypertensive Reaktionen (Duloxetin 0,1–1%) beobachtet. Das eher seltene Auftreten von kritischen hypertensiven Reaktionen bei diesen Arzneistoffen ergibt sich aus deren Wirkprofil: Venlafaxin und Duloxetin zeigen eine deutlich höhere Potenz für die Hemmung der Wiederaufnahme von Serotonin als für die von Noradrenalin, sodass erst hohe Konzentrationen zu noradrenergen Reaktionen führen [80, 98].

Bupropion

Der Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer (NDRI) Bupropion hat eine zehnfach höhere Affinität für präsynaptische Noradrenalin- und Dopamintransporter als für die Serotonintransporter. Unter Therapie mit Bupropion werden daher häufig systolische Blutdruckanstiege von durchschnittlich 5 bis 7 mmHg, vereinzelt aber auch bei Patienten, die nicht unter einer arteriellen Hypertonie litten, schwerere hypertensive Reaktionen beobachtet. Andererseits besteht unter Bupropion nur ein geringes Risiko für das Auftreten einer orthostatischen Hypotension [43, 72]. Sowohl für die SNRI als auch für Bupropion wird empfohlen, den Blutdruck vor und unter Therapie zu kontrollieren.

Atomoxetin, Reboxetin und Methylphenidat

Im letzten Jahr wurde im Rahmen eines Rote-Hand-Briefs vor der Kardiotoxizität von Atomoxetin (selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer) gewarnt [48]. In einer vom Hersteller vorgenommenen und bislang nicht veröffentlichten Metaanalyse hatte sich gezeigt, dass bei 6 bis 12% der mit Atomoxetin behandelten Kinder und Erwachsenen Erhöhungen des Blutdrucks um mehr als 15 bis 20 mmHg und der Herzfrequenz um mehr als 20 Schläge pro Minute auftraten. Bei 15 bis 32% dieser Patienten persistierte dieser Effekt im weiteren Verlauf der Therapie oder nahm sogar zu. Eli Lilly hatte bereits 2003 eine Metaanalyse von fünf randomisierten und Placebo-kontrollierten Doppelblindstudien mit insgesamt 612 mit Atomoxetin behandelten Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen und 474 Kontrollen vorgenommen und veröffentlicht [97]. In allen Altersgruppen wurde ein geringer Anstieg der Herzfrequenz um durchschnittlich 2 bis 6 Schläge/Minute sowie des systolischen und diastolischen Blutdrucks um 2 bis 4 bzw. 1 bis 3 mmHg beobachtet [97].

In dem Rote-Hand-Brief zu Atomoxetin[®] wird daher empfohlen, bei allen Patienten vor Therapiebeginn durch eine sorgfältige Untersuchung und Anamnese das Vorliegen einer kardialen Erkrankung abzuklären. Sollten vor, aber auch unter der Behandlung Hinweise auf eine kardiale Erkrankung oder Vorerkrankung bestehen oder auftreten, muss umgehend ein Kardiologe konsultiert werden. Atomoxetin darf nicht bei Patienten mit schwerwiegenden kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Erkrankungen angewendet werden, wenn das Auftreten eines klinisch bedeutsamen Blutdruck- oder Herzfrequenz-Anstiegs (zum Beispiel ein

Blutdruckanstieg von 15 bis 20 mmHg oder eine Erhöhung der Herzfrequenz um 20 Schläge pro Minute) eine Verschlechterung des Zustands erwarten lässt. Bei allen Patienten sind vor der Behandlung, nach Beginn der Behandlung und unter Therapie mindestens alle sechs Monate sowie bei jeder Dosisanpassung Herzfrequenz und Blutdruck zu messen und zu protokollieren (z. B. in einer graphischen Darstellung), um mögliche klinisch relevante Erhöhungen zu erkennen [48]. Aus unserer Sicht sollten diese Vorsichtsmaßnahmen auch auf Methylphenidat, ein indirektes Sympathikomimetikum, das ähnlich wie die SNRI die Wiederaufnahme von Noradrenalin, aber auch von Dopamin in die Präsynapse hemmt, ausgeweitet werden. Methylphenidat führt in ähnlichem Ausmaß wie Atomoxetin zu meist transienten Anstiegen von Herzfrequenz und Blutdruck [64].

Die FDA (Food and Drug Administration) mahnt bereits seit 2009 zur Vorsicht und zu eingehenden kardialen Voruntersuchungen, bevor bei Kindern und Erwachsenen mit kardialen Vorerkrankungen eine Therapie mit Psychostimulanzien begonnen wird [26, 27]. Die Auswertung der dem Adverse Event Reporting System der FDA (AERS) gemeldeten Fallberichte weist darauf hin, dass insbesondere Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen (bei Kindern meist kongenital) unter Therapie mit Atomoxetin oder Methylphenidat ein erhöhtes Risiko für schwere unerwünschte kardiovaskuläre Wirkungen haben (ausführlichere Erörterung in [95]).

Für den hochselektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Reboxetin wird zwar, wie aufgrund des Wirkungsmechanismus zu erwarten ist, ein Anstieg der Herzfrequenz beschrieben, jedoch treten paradoxerweise eher orthostatische Reaktionen auf. Dies ließe sich damit erklären, dass der Anstieg der Konzentration von Noradrenalin im synaptischen Spalt zur Aktivierung zentralnervöser präsynaptischer α_2 -adrenerger Rezeptoren und damit zur Senkung des Sympathikotonus sowie zur Beeinträchtigung der Kontrolle des

Vasotonus über den Baroreflex führen kann [86].

Sinustachykardie

Anticholinerge Arzneistoffe

Über Reflextachykardien hinaus können Psychopharmaka mit hoher Affinität für *cholinerge Rezeptoren* zu Sinustachykardien führen. Am Herz bewirkt der Parasympathikus über muskarinerge Acetylcholinrezeptoren vom Typ M₂ eine Verlangsamung der Herzfrequenz (*negative Chronotropie*), der Erregungsleitung vom Sinusknoten zum AV-Knoten und im AV-Knoten selbst (*negative Dromotropie*) sowie eine Verringerung der Erregbarkeit von Kardiomyozyten (*negative Bathmotropie*). Die Aktivierung von M₂-Rezeptoren führt über G_i-Proteine zur Öffnung von K⁺-Kanälen (IK_{ACh}) im Sinus- und AV-Knoten und damit zum Kaliumausstrom aus den Zellen und zur Hyperpolarisation. Die dadurch bewirkte Negativierung des Membranpotenzials erschwert die Auslösung von Aktionspotenzialen. Anticholinerge Arzneistoffe heben diese Wirkungen auf und können daher zu Sinustachykardien führen. Ein besonders hohes anticholinerges Potenzial haben die tri- und tetrazyklischen Antidepressiva Amitriptylin, Clomipramin, Doxepin, Imipramin, Maprotilin, Nortriptylin, Opipramol, Trimipramin und die Antipsychotika Chlorprothixen, Clozapin, Levomepromazin, Olanzapin, Perphenazin, Promethazin, Thioridazin und Trifluoperazin. Hinzu kommen die auch sedierend wirkenden H₁-Rezeptorantagonisten der 1. Generation (Chlorphenamin, Clemastin, Dimenhydrinat, Dimetinden, Diphenhydramin, Doxylamin, Hydroxyzin, Meclozin, Oxomemazin und Triprolidin) sowie die primär als Anticholinergika bei Parkinson-Syndrom, extrapyramidal-motorischen Störungen oder Harninkontinenz eingesetzten Substanzen Benztropin, Biperiden, Darifenacin, L-Hyoscyamin, Metixen, Orphenadrin, Oxybutynin, Procyclidin, Propiverin, Scopolamin, Solifenacin, Tolterodin, Trihexyphenidyl, Trosipiumchlorid, aber auch Vertreter

anderer Arzneistoffgruppen wie Codein, Colchicin und Theophyllin [14, 16]. Es sollte darauf geachtet, dass sich bei Kombination mehrerer anticholinergischer Arzneistoffe deren anticholinerge Wirkungen addieren können, sodass auch moderat oder schwach wirkende anticholinerge Substanzen in Kombination zu deutlichen anticholinergen klinischen Wirkungen führen können. Bei Substanzen, die nicht nur anticholinerg wirken, sondern zusätzlich auch alpha₁-adrenerge Rezeptoren hemmen, ist das Risiko für Sinustachykardien besonders deutlich erhöht.

Hemmung der Noradrenalinwiederaufnahme

Tachykardien können aber auch durch Psychopharmaka, die die Wiederaufnahme von Noradrenalin aus dem synaptischen Spalt in die Präsynapse hemmen, hervorgerufen werden. Dazu zählen die auf die Noradrenalinwiederaufnahme wirkenden Arzneistoffe Reboxetin, Atomoxetin, Bupropion, Duloxetine [21], Venlafaxin [37], aber auch Methylphenidat und die Amphetamine sowie der irreversible Monoaminoxidase-Inhibitor Tranylcypromin, wenn er mit sympathikoton wirkenden Arzneistoffen kombiniert wird. Auch trizyklische Antidepressiva führen häufig nicht nur aufgrund ihrer anticholinergen Eigenschaften, sondern auch durch die Hemmung der Wiederaufnahme von Noradrenalin zu Sinustachykardien – im Falle von Intoxikationen auch zu ventrikulären Tachyarrhythmien [87]. Eine Tachykardie kann aber auch Symptom einer *Myokarditis* sein, die am häufigsten durch Clozapin ausgelöst werden kann (siehe unten).

Bradykardie und Reizleitungsstörungen

Einige Substanzen, zum Beispiel die TZA, können sowohl Reflextachykardien als auch bradykarde Rhythmusstörungen hervorrufen. Letztere treten aber deutlich seltener und zumeist bei Vorliegen kardialer, das Erregungsleitungssystem des Herzens beeinträchtigender Vorerkrankungen oder/und bei supra-

therapeutischen Wirkstoffkonzentrationen auf.

Bradykarde Herzrhythmusstörungen können durch unterschiedliche Wirkungsmechanismen hervorgerufen werden. Dazu gehören *cholinerge Wirkungen*, wie sie Acetylcholinesterasehemmer aufweisen, und die *Hemmung kardialer Natrium- und Calcium-Kanäle*. Bradykarde Arrhythmien treten unter Therapie mit Cholinesterasehemmern nur sehr selten auf [49]. Auch für SSRI (v. a. Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin und Citalopram) wurde mittels In-vitro-Studien gezeigt, dass sie in Konzentrationen im oberen therapeutischen Referenzbereich spannungsabhängige Natrium- und Calciumkanäle blockieren können [63]. Sie können dadurch zu meist milden und transienten Bradykardien, zum AV-Block 1. Grades und in seltenen Fällen, insbesondere in höheren Dosierungen, auch zu schwerwiegenderen Reizleitungsstörungen führen [11, 63]. Dabei haben ältere Patienten ein wesentlich höheres Risiko als Jüngere (2,4% versus 0,2%; [9, 79]). Auch trizyklische Antidepressiva und Carbamazepin können durch die Hemmung schneller Natriumkanäle ähnlich wie Klasse-IA-Antiarrhythmika (z. B. Chinidin) zur Membranstabilisierung und damit zur Verzögerung der Erregungsleitung im AV-Knoten und im His-Purkinje-System führen [39, 87]. Bei Patienten, deren EKG bereits vor Beginn der Therapie Hinweise auf Reizleitungsstörungen (verlängertes PR-Intervall, Herzschlenkelblock) aufwies, trat unter Therapie mit TZA in 9% der Fälle ein AV-Block 2. Grades auf, während Patienten ohne auffälliges EKG nur ein Risiko von 0,7% hatten [71].

Lithium

Unter Langzeittherapie mit Lithium sind häufig dosisabhängig EKG-Veränderungen – unspezifische Veränderungen der ST-Strecke, Inversionen der T-Welle, verlängerte PQ- und QT-Intervalle – zu beobachten und können als Prädiktoren für zu hohe Lithiumkonzentrationen angesehen werden [38]. Lithium führt bei Konzentrationen innerhalb des therapeutischen Re-

ferenzbereichs sehr selten und dann meist nur bei vorbestehenden Herzerkrankungen zu Bradyarrhythmien [85]. Bei toxischen Lithiumkonzentrationen treten Funktionsstörungen des Sinusknotens, AV-Block, Rechts- und Linkschenkelblock jedoch bei 6 bis 30% der Patienten auf [13, 59]. Das Schrittmacherpotenzial wird im Sinusknoten durch den Einstrom von Kalium- und Natriumionen durch spannungsabhängige Hyperpolarisations-aktivierte (Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated, HCN) Kanäle moduliert. HCN-Kanäle werden im Herzen zudem über β_1 -adrenerge-Rezeptoren aktiviert. Lithium kann sowohl HCN-Kanäle als auch den Natrium-Calcium-Austauscher direkt blockieren [7, 12]. Darüber hinaus können eine mit Lithium assoziierte Hypothyreose oder Hyperkalzämien (bei 10% der mit Lithium behandelten Patienten) zu Bradyarrhythmien beitragen [54, 61]. Insbesondere bei älteren Patienten ist die Prävalenz für eine Lithium-induzierte Hypothyreose mit 41,3% bei den Frauen und 12,6% bei den Männern (Kontrollen ohne Lithium 7,1%) sehr hoch [88].

Ventrikuläre Herzrhythmustörungen

In den letzten Jahren konzentrierten sich Erörterungen und Berichte über kardiotoxische Wirkungen von Psychopharmaka auf das Risiko verlängerter QTc-Intervalle, die im EKG auf eine verzögerte Repolarisation der Kardiomyozyten hinwiesen. Diese kann in einigen Fällen zum Auftreten ventrikulärer Tachyarrhythmien, sogenannter „Torsade de pointes“ (TdP) führen. Charakteristische Symptome sind Schwindel und Synkopen. In den meisten Fällen verlaufen TdP selbstlimitierend. Sie können aber auch in Kammerflimmern übergehen und zum plötzlichen Herztod führen [33, 34, 89, 96].

Long-QT-Syndrom

Man unterscheidet zwischen den *angeborenen* Long-QT-Syndromen (LQTS),

die zumeist durch Mutationen in verschiedenen kardialen für die Repolarisation des Aktionspotenzials verantwortlichen Ionenkanälen (z. B. KCNQ1 und HERG [Human ether-à-go-go-related gene]) verursacht werden, und dem *erworbenen* LQTS, das durch Arzneistoffe der unterschiedlichsten Substanzklassen hervorgerufen oder im Falle einer genetischen Prädisposition demaskiert werden kann. Dazu zählen – neben Kardiaka – vor allem Kaliumkanäle blockierende Antiarrhythmika der Klasse III (z. B. Sotalol), Antihistaminika der 1. Generation (Terfenadin), Gastroprokinetika (Domperidon), Antibiotika (Makrolide, Fluorchinolone, Trimethoprim/Sulfamethoxazol), Lokalanästhetika und auch Psychopharmaka [4, 20].

Für das erworbene, durch pharmakologische Substanzen ausgelöste QT-Syndrom wurden als molekulare Zielstruktur HERG-Kanäle identifiziert [57]. Es wird angenommen, dass die innere Pore dieser *Kaliumkanäle* größer ist als bei anderen Kaliumkanälen und daher darin Moleküle von Arzneistoffen gebunden werden können. Für die Interaktion dieser Moleküle mit HERG-Kanälen scheinen insbesondere zwei aromatische Seitenketten in der porennahen S6-Region verantwortlich zu sein: F656 (Phenylalanin) und Y652 (Tyrosin) [57]. Kürzlich wurde ein weiterer Wirkungsmechanismus identifiziert. Neben der direkten Blockade der HERG-Kanäle kann die Kanaldichte und damit die Aktivität auch durch die Hemmung des Transports der Kanaluntereinheiten von den Ribosomen zur Zellmembran (Trafficking) gehemmt werden [23]. So wurde zum Beispiel für Fluoxetin gezeigt, dass es über beide Mechanismen die Repolarisation von Kardiomyozyten inhibieren kann [67]. Dieser Mechanismus ist insofern von Bedeutung, als er durch die im Rahmen von Zulassungsstudien üblichen Screeningmethoden (in vitro: elektrophysiologische Untersuchungen oder Bindungsstudien an HERG-Kanäle-exprimierenden Zelllinien; in vivo: EKG-Studien in Versuchstieren) nicht erfasst wird [23, 36].

Länge des QT-Intervalls

Für die Länge des QTc-Intervalls gibt es keine Grenzwerte im eigentlichen Sinne. Da sich die Repolarisationsdauer mit zunehmender Herzfrequenz verkürzt, muss eine Frequenzkorrektur der möglichst manuell, in einer EKG-Ableitung mit gut abgrenzbaren T-Wellen gemessenen QT-Strecken erfolgen. Am häufigsten wird dafür eine Korrekturformel nach Bazett herangezogen ($QTc = QT\text{-Intervall} / \sqrt{RR\text{-Intervall}}$). Die Anwendung der Bazett-Formel ergibt jedoch nur in einem relativ engen Frequenzbereich von 60 bis 80 Schlägen/min valide Werte. Alternativ dazu wird daher bei Herzfrequenzen über 80 Schlägen/min die Korrekturformel nach Fridericia verwendet ($QTc = QT / RR^{1/3}$). Bei der Interpretation von QTc-Zeiten ist zudem zu beachten, dass die intraindividuelle Variabilität beträchtlich ist. Der mittlere QTc-Wert beträgt bei Gesunden etwa 400 ms. Bei Frauen wird ein maximaler Wert von 460 ms, bei Männern von 450 ms noch als normal betrachtet. Es erscheint uns aber nicht sinnvoll, geschlechtsspezifische Grenzwerte zu verwenden. Stattdessen sollte von einem geschlechtsbereinigten pathologischen Wert von >440 ms ausgegangen werden. Es muss zudem darauf hingewiesen werden, dass diesem Grenzwert keine gesicherten Daten zugrunde liegen [34]. Bei einem QTc-Intervall von über 500 ms wird von einem stark erhöhten Risiko für das Auftreten von TdP ausgegangen [34].

QTc-Intervall verlängernde Psychopharmaka

Da es bereits mehrere Übersichtsarbeiten gibt, in denen das Risiko einzelner Psychopharmaka oder Gruppen für QTc-Intervallverlängerungen und TdP diskutiert wird [33, 34, 89, 96], soll in dieser Arbeit nur ein Überblick gegeben und aktuelle Aspekte vorgestellt werden.

Klassische Antipsychotika

Die deutlichsten QTc-Verlängerungen treten in der Regel dosisabhängig unter Therapie mit Thioridazin, gefolgt

von Pimozid, Droperidol, Haloperidol, Chlorpromazin und Levomepromazin auf [62]. Aufgrund gehäuft auftretender TdP-Ereignisse nach intravenöser Applikation von Haloperidol wurde vom Hersteller die Fachinformation für die Injektionslösung von Haldol®-Janssen dahingehend geändert, dass diese nur noch zur intramuskulären Injektion angewendet werden sollte und bei intravenöser Injektion ein kontinuierliches EKG-Monitoring zur Erkennung einer QTc-Intervall-Verlängerung und schwerer Herzrhythmusstörungen durchgeführt werden muss [5]. Basis dieser Entscheidung waren Berichte über insgesamt 73 unter Therapie mit Haloperidol aufgetretene TdP-Fälle, die bis Juni 2005 an den Hersteller gemeldet worden waren. 15% dieser Fälle verliefen tödlich, 73% dieser Todesfälle ereigneten sich nach intravenöser Applikation [24]. Bei einer systematischen Literatursuche wurden 54 Fallberichte über TdP nach intravenöser Injektion von Haloperidol gefunden. Die betroffenen Patienten hatten kumulative Dosen von 5 mg bis 1540 mg erhalten. Bei 96% dieser Patienten war die QTc-Zeit nach dem Ereignis auf >450 ms verlängert, 97% der Patienten hatten zusätzliche Risikofaktoren [56]. In einer Fall-Kontroll-Studie über Patienten, die auf einer Intensivstation intravenös mit Haloperidol behandelt wurden, entwickelten acht Patienten (3,6%) 15 bis 220 Minuten nach der Injektion der letzten Dosis eine TdP. Sieben dieser Patienten hatten kumulative Dosen >36 mg bekommen (9–400 mg) [75]. In einer Kohortenstudie mit 1017 schizophrener Patienten wurde jedoch bereits mit 2 mg Haloperidol intravenös ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von TdP gefunden (relatives Risiko 1,29; 95%-KI 1,18–1,43; [62]). In einer Zusammenstellung von Fällen mit pathologischer QTc, TdP oder plötzlichen Todesfällen bei über 65-jährigen Patienten – fast 80% waren Frauen – war intravenös appliziertes Haloperidol mit 38% das am häufigsten angeschuldigte Psychopharmakon [90]. Ein gesichertes und im Vergleich zu anderen Psychopharmaka erhöhtes torsadogenes

Risiko besteht für Thioridazin, seinen aktiven Metaboliten Mesoridazin, Pimozid, Droperidol und Chlorpromazin [33, 83]. Insgesamt wird das Risiko des Auftretens von TdP unter Antipsychotika-Therapie jedoch als geringer eingeschätzt als bei Kardiaka [34].

Neuere Antipsychotika

Bei einer Analyse der Spontanberichte von TdP-Fällen an das AERS der FDA waren Ziprasidon, Haloperidol, Risperidon und Quetiapin die zwischen 2004 und 2007 am häufigsten gemeldeten Antipsychotika. Von insgesamt 1665 TdP-Fällen entfielen 113 auf Amiodaron, den Wirkstoff mit dem höchsten torsadogenen Risiko, 28 auf Ziprasidon, 19 auf Haloperidol, 17 auf Risperidon und 12 auf Quetiapin [65]. Für Sertindol wurde vielfach berichtet, dass die sehr häufigen (3,1%, [31, 33]) und ausgeprägten QTc-Verlängerungen nicht mit einem besonders hohen Risiko für TdP einhergehen. Für Clozapin wurden zwei TdP-Fälle publiziert, beide jedoch in Kombination mit zusätzlichen potenziell QTc-verlängernden Medikamenten [91]. Es ist jedoch zu beachten, dass Clozapin eine Myokarditis verursachen und dadurch die Sensitivität gegenüber anderen potenziell QTc-verlängernden Wirkstoffen erhöhen kann [32]. Für Olanzapin und Aripiprazol wurden bislang keine TdP-Fälle publiziert [2].

Insgesamt weisen die neueren Antipsychotika damit ein niedrigeres TdP-Risiko als die klassischen Antipsychotika auf. Es muss aber beachtet werden, dass QTc-Verlängerungen und das TdP-Risiko unter Polytherapie mit anderen Psychopharmaka, wie zum Beispiel Antidepressiva, deutlich zunehmen [73]. Patienten, die bekannte Risikofaktoren aufweisen, sollten vor und unter Therapie durch EKG- und Elektrolytkontrollen überwacht werden.

Antidepressiva

Signifikante QTc-Verlängerungen wurden für die trizyklischen Antidepressiva Amitriptylin, Nortriptylin, Desipramin und Imipramin sowie für Trazodon, Maprotilin, Mirtazapin und bei Über-

schreitung des therapeutischen Referenzbereichs (>1,2 mmol/l) auch für Lithium berichtet [31].

Im August 2011 warnte die FDA vor dosisabhängigen Verlängerungen des QTc-Intervalls unter Therapie mit Citalopram und begrenzte die maximale Tagesdosis auf 40 mg [25, 94]. Basis dieser Neubewertung von Citalopram waren diverse Berichte von TdP-Fällen unter Therapie mit Citalopram und eine von der Herstellerfirma in Auftrag gegebene randomisierte, doppelt-verblindete Cross-over-Studie mit 108 gesunden erwachsenen Probanden [28]. Dabei fanden sich im Vergleich zu den Ausgangs-EKGs unter 20 mg Citalopram (minimale Steady-State-Plasmakonzentration 36 ± 13 ng/ml) eine QTc-Verlängerung um 8,5 ms und unter 60 mg (minimale Steady-State-Plasmakonzentration 118 ± 48 ng/ml) um 18,5 ms [25]. Interessanterweise wurde, im Gegensatz zu den Zulassungsstudien, für die Herzfrequenzkorrektur neben den Methoden von Bazett und Fridericia eine recht aufwendige „individual based“ Korrektur des QT-Intervalls [18] verwendet, bei der für jeden Probanden mehrere Basiswerte gemessen und daraus in einem linearen Regressionsmodell ein Korrekturfaktor für die unter Citalopram gemessenen Werte ermittelt wurde. Dies mag eine Erklärung dafür sein, dass in den umfangreichen Zulassungsstudien keine signifikanten QTc-Veränderungen aufgefallen waren. Die Empfehlungen der FDA wurden mittlerweile auch von der deutschen Zulassungsbehörde sowohl für Citalopram als auch für Escitalopram übernommen [50, 51].

In einer britischen Querschnittsstudie wurden die elektronischen Krankenakten von 38397 mit Antidepressiva behandelten Patienten analysiert. Dabei fanden sich nur für Citalopram, Escitalopram und Amitriptylin signifikante dosisabhängige QTc-Verlängerungen, während Bupropion sogar QTc verkürzend wirkte [15].

Bei der Analyse der Spontanberichte von TdP-Fällen an das AERS der FDA waren Citalopram (12 Fälle), Fluoxetin (12), Paroxetin (11) und Mirtaza-

pin (10) die zwischen 2004 und 2007 am häufigsten gemeldeten Antidepressiva [65]. In der Literatur finden sich für Amitriptylin, Maprotilin, Doxepin, Clomipramin und Desipramin weitere Berichte über TdP-Fälle, die alle im Zusammenhang mit zusätzlichen Risikofaktoren auftraten [96]. Von den 88 TdP-Fällen, die dem schwedischen Pharmakovigilanzsystem SWEDIS (Swedish Drug Information System) gemeldet wurden, waren 10% auf die Therapie mit Citalopram in therapeutischer Dosierung zurückzuführen [6]. Wenn auch die Anzahl publizierter Fallberichte kein ausreichendes Maß für die Höhe des torsadogenen Risikos darstellt und bei der Meldung unerwünschter Arzneimittel-bedingter Wirkungen eine Bias zugunsten neuerer Wirkstoffe – wie beispielsweise Citalopram – besteht, lässt sich zumindest feststellen, dass es beim Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren oder bei Überdosierung auch unter Therapie mit SSRI, vor allem mit Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin und Paroxetin zu TdP kommen kann.

Methadon

Methadon hat ein relativ hohes, dosisabhängiges Risiko für QTc-Verlängerungen, die insbesondere bei niedriger Proteinbindung, zum Beispiel bei mangel- bzw. fehlernährten Tumor- und Suchtpatienten, ein ähnliches Ausmaß wie mit Sotalol erreichen können [69]. Bei Tagesdosen unter 100 mg Methadon werden keine oder nur geringe QTc-Verlängerungen beobachtet [30, 81]. TdP-Fälle sind meist mit höheren Dosierungen von Methadon und zusätzlichen Risikofaktoren assoziiert [46]. Das Risiko für QTc-Verlängerungen bzw. TdP steigt zudem bei Patienten, die zusätzlich Cocain konsumieren, das ebenfalls QTc verlängernd wirken kann [53]. Unter den an das AERS gemeldeten TdP-Fällen gehörte Methadon neben Amiodaron zu den am häufigsten angeschuldigten Arzneistoffen [65]. Das S-Enantiomer (Dextromethadon) von Methadon blockiert HERG-Kanäle 3,5-fach potenter als das R-Enantiomer Levomethadon, über das auch der an-

algetische Effekt vermittelt wird [22]. Daher besteht mit Levomethadon ein geringeres Risiko für QTc-Verlängerungen oder TdP als mit dem Racemat – vorausgesetzt, es wird nicht zu hoch dosiert.

Herzmuskelerkrankungen

Herzmuskelerkrankungen liegen vor allem bei älteren Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz infolge von arterieller Hypertonie und koronarer Herzerkrankung vor. Ein erhöhtes Risiko für Myokarditis und Kardiomyopathien wurde vor allem für Clozapin berichtet [52]. Bei einer Auswertung der Pharmakovigilanz-Datenbank der WHO entfielen 231 Fälle von Myokarditis auf Clozapin und 89 auf andere Antipsychotika [19]. Die Inzidenz lag dabei zwischen 0,7 und 1,2%. Die Myokarditis entwickelte sich im Durchschnitt 16 Tage nach Beginn der Medikation mit Clozapin. Bei 51,8% der Patienten kam es zur vollständigen Rückbildung, bei 14,7% verblieben Restschäden und 10,3% starben. Die übrigen Patienten konnten nicht nachverfolgt werden [32]. Nach Angaben des Herstellers liegt die Mortalität bei 23,5% [58]. Das Risiko einer Kardiomyopathie ist für mit Clozapin behandelte Patienten fünfmal höher als in der restlichen Bevölkerung. Die Erkrankung wird durchschnittlich nach 12 Monaten manifest (Bereich 2–36 Monate [44]). Es ist möglich, dass sich aus einer subklinisch verlaufenden Myokarditis eine dilatative Kardiomyopathie entwickelt. Insgesamt liegt die Mortalität der mit Clozapin assoziierten Kardiomyopathien bei 50% innerhalb der ersten fünf Jahre nach Auftreten [55]. Pathophysiologisch liegt der mit Clozapin assoziierten Myokarditis eine IgE-vermittelte Hypersensitivitätsreaktion zugrunde, die mit einer zeitgleich auftretenden peripheren Eosinophilie ($>4,0 \times 10^9/l$) und kardial mit eosinophilen Infiltraten einhergeht. Daher sollte die Therapie mit Clozapin abgebrochen werden, wenn die Anzahl der eosinophilen Granulozyten

über $3,0 \times 10^9/l$ steigt [40]. Die Angaben über die Inzidenz einer Eosinophilie unter Therapie mit Clozapin liegen zwischen 1 und 13% [40], wobei Frauen möglicherweise ein deutlich höheres Risiko als Männer haben (23 vs. 7%, [8]). Außer für Clozapin besteht auch für Lithium, Fluphenazin, Chlorpromazin, Haloperidol, Risperidon und möglicherweise auch Quetiapin [70] ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Myokarditis [19].

Klinisch manifestiert sich eine Myokarditis mit Fieber, Tachykardie, Brustschmerzen, Luftnot, grippeähnlichen Symptomen, Eosinophilie, erhöhten Konzentrationen an Creatin-Kinase (CK) und EKG-Veränderungen. Jedoch ist keines dieser Symptome oder Befunde pathognomonisch. Sogar der Gold-Standard, eine Myokardbiopsie, hat eine limitierte Sensitivität und Spezifität. Tachykardie, Müdigkeit und Fieber werden zu Beginn einer Therapie mit Clozapin sehr häufig beobachtet. Es ist aber möglich, dass Fieber ein Vorzeichen für den Beginn einer Myokarditis ist. Daher sollten Patienten, die innerhalb der ersten Wochen unter Clozapin Fieber entwickeln, sorgfältig untersucht und überwacht werden [52].

Risikominimierung

Risikofaktoren

Alle kardiovaskulären und kardiotoxischen Nebenwirkungen haben gemeinsam, dass sie bei Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren besonders häufig auftreten. Ventrikuläre Torsade-de-Pointes-Tachyarrhythmien treten fast immer nur auf, wenn mindestens ein zusätzlicher Risikofaktor vorliegt; in 75% der Fälle hatten die Patienten sogar zwei oder mehr Risikofaktoren [6, 41]. Dazu zählen:

- Lebensalter über 65 Jahre
- weibliches Geschlecht – aufgrund einer längeren QTc-Zeit haben Frauen ein doppelt so hohes Risiko für TdP
- kardiovaskuläre Vorerkrankungen
- genetische Disposition (Long-QT-Syndrom)
- Bradykardien
- AV-Blockierungen 2. und 3. Grades

- Elektrolytstörungen (*Hypokaliämie*, *Hypomagnesiämie*)
- hohe Plasmakonzentrationen aufgrund von Überdosierung
- Hemmung des Metabolismus durch die Begleitmedikation oder Nieren- und Leberinsuffizienz bzw. bei schneller Injektion des Pharmakons [34]

Darüber hinaus wurde über mehrere Fälle berichtet, bei denen eine TdP bei Vorliegen einer *Hypothyreose* auftrat [42, 76]. Die oben genannten Risikofaktoren treffen im weiteren Sinne auch für die übrigen *kardiotoxischen* Wirkungen zu (**Tab. 2**).

Aufgrund der Vielzahl von Psychopharmaka, die ein erhöhtes kardiotoxisches Risiko aufweisen – das gilt vor allem für Wirkstoffe, die potenziell die QTc-Zeit verlängern – ist es in der klinischen Praxis kaum vermeidbar, diese Arzneistoffe allein oder sogar in Kombination mit anderen ebenfalls kardiotoxisch wirkenden Arzneimitteln einzusetzen. In solchen Fälle muss das individuelle Risiko des Patienten sorgfältig abgewogen und durch die therapeutische Beeinflussung vermeidbarer Risiken, wie Hypokaliämie [45, 68, 93], Hypomagnesiämie [1, 10], Hypothyreose und den therapeutischen Referenzbereich überschreitende Plasmakonzentrationen der Arzneistoffe, reduziert werden [94, 96].

Ausgleich von Kalium- und Magnesiumdefiziten

Das Risiko für das Auftreten von TdP ist bereits bei Kaliumkonzentrationen im unteren Referenzbereich erhöht. Die Kaliumkonzentration sollte daher im hochnormalen Bereich (4,5–5 mmol/l) gehalten werden. Wenn dies durch eine magnesium- und kaliumreiche Ernährung nicht erreicht werden kann, sollten Magnesiumaspartat oder -citrat (10 mmol pro Tag) und Kaliumchlorid (20 bis 40 mmol pro Tag) verordnet werden. Es sollte aber auch darauf hingewiesen werden, dass Hypokaliämien und Hypomagnesiämien häufig zusammen auftreten – es liegen ihnen meist dieselben Ursachen zugrunde.

Beim Ausgleich von Kaliumdefiziten muss darauf geachtet werden, dass Hy-

Tab. 2. Risikofaktoren für das Auftreten schwerer kardiotoxischer Nebenwirkungen

Risikofaktor	Betroffene UAW	Stellenwert	Prävention
Lebensalter ≥ 65 Jahre	Alle	Sehr hoch	Häufigere EKG-Kontrollen
Kardiovaskuläre Vorerkrankungen	Alle	Sehr hoch	EKG-Kontrollen, kardiologisches Konsil
Weibliches Geschlecht	v. a. QTc, TdP	Hoch	–
Elektrolytstörungen (K ⁺ , Mg ²⁺)	Alle	Sehr hoch	Elektrolytkontrollen, Magnesiumsubstitution auch bei normalem Mg ²⁺ , K ⁺ hochnormal (>4,5 mmol/l)
Hohe Wirkstoffkonzentrationen	Alle	Hoch	Langsame Aufdosierung, TDM
Kardiotoxische Komedikation	Alle	Hoch	Sorgfältige Nutzen-Risiko-Analyse, TDM

TdP: Torsade de Pointes; QTc: frequenzkorrigiertes QT-Intervall

perkaliämien (>5,5 mmol/l) bereits bei Werten >6 mmol/l im EKG zu Zeichen verzögerter Erregungsausbreitung mit zeltförmig überhöhten T-Wellen, Verlängerung des PQ-Intervalls, Verbreiterung von QRS-Komplexen bis zu ventrikulären Tachykardien und Kammerflimmern führen können. Diese Gefahr besteht insbesondere bei zu schneller Kaliumsubstitution. Ab 6,5 mmol/l müssen in diesen Fällen Gegenmaßnahmen ergriffen werden (zum Beispiel Infusion von Glucose und Insulin) [74]. Daher darf nur in Fällen symptomatischer Hypokaliämien das Kaliumdefizit durch langsame intravenöse Infusion unter EKG-Monitoring und Kontrollen der Kaliumkonzentration im Serum ausgeglichen werden. Ab einer Kaliumkonzentration über 3,0 mmol/l sollte möglichst auf orale Substitution übergegangen werden [74].

Die Substitution von *Magnesium* ist unproblematischer, da Hypermagnesiämien nur nach zu schneller intravenöser Applikation oder bei Patienten mit deutlich eingeschränkter Nierenfunktion auftreten können und klinische Symptome – Erlöschen der Muskeleigenreflexe, Abfall von Blutdruck und Atemfrequenz – meist erst bei Serumkonzentrationen >2 mmol/l (>3,5 mg/dl) auftreten [74]. Magnesiumsulfat sollte jedoch niemals unverdünnt intravenös appliziert werden, da dies schmerzhaft ist und zur Gefäßsklerosierung führen kann [10].

Eine Magnesiumsubstitution ist bei Risikopatienten (kardiale Vorerkrankun-

gen, Mangelernährung, Alkoholismus) auch empfehlenswert, wenn keine Hypomagnesiämie vorliegt, da normale Serumkonzentrationen einen Magnesiummangel nicht ausschließen. Bei milden Hypomagnesiämien und fehlender klinischer Symptomatik reicht eine orale Zufuhr aus. Dabei ist darauf zu achten, dass Magnesiumsalze laxierend wirken und Durchfälle verursachen können. Falls die Kalium- oder Magnesiumdefizite durch Diuretika im Rahmen einer antihypertensiven Therapie verursacht wurde, bietet sich die Kombination mit einem ACE-Hemmer (z.B. Ramipril) bzw. Angiotensin-Rezeptorblocker an; bei schwerer Herz- oder Leberinsuffizienz sind auch Aldosteron-Rezeptorantagonisten eine Option [17].

Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung bei Therapie mit potenziell die QTc verlängernden Arzneistoffen Neben Elektrolytkontrollen und dem Ausgleich von Kalium- und Magnesiumdefiziten sind bei Patienten mit erhöhtem Risiko für TdP weitere Maßnahmen sinnvoll [34, 94, 96]. Diese Maßnahmen sind (außer den Punkten 5 und 6) auch zur Risikominimierung der anderen kardiotoxischen Wirkungen von Psychopharmaka empfehlenswert (**Tab. 2**):

- Vor Therapiebeginn und unter Steady-State-Bedingungen sollte neben *Kalium-* und *Magnesiumkontrollen* ein *EKG* aufgezeichnet werden. Bei Risikopatienten, nach Dosiserhöhung

oder Veränderungen in der Komedikation sind weitere EKG-Kontrollen notwendig.

- Die Arzneistoffe sollten *langsam* unter Beachtung von *Ausscheidungsstörungen* und der *Begleitmedikation* mit konkurrierenden Abbauwegen aufdosiert werden. Insbesondere bei Risikopatienten ist es sinnvoll, zusätzlich zu den EKG-Kontrollen die Möglichkeiten des therapeutischen Drug-Monitorings zu nutzen [35].
- Bei neu auftretenden Palpitationen, Schwindel, Synkopen und Krampfanfällen sollte an *Rhythmusstörungen* als Ursache gedacht werden!
- Bei Erkrankungen bzw. Behandlungen, die mit einem potenziellen *Kaliumverlust* einhergehen können (Diarrhö, Erbrechen, Diuretika, starkes Schwitzen, Mangelernährung bei Alkoholabusus oder Essstörungen), muss die Kaliumkonzentration kontrolliert werden. Die Serumkaliumkonzentration sollte im oberen therapeutischen Referenzbereich liegen!
- Bei Risikopatienten kann auch ohne Hypomagnesiämie eine zusätzliche orale *Magnesiumsubstitution* erwogen werden. Bei QTc-Intervallen, die den Grenzwert bereits überschreiten, sollte dies in jedem Fall erfolgen.
- Ist die QTc bei normalem Serumkaliumspiegel und normaler QRS-Dauer über 500 ms verlängert, sollte das Medikament auch beim Fehlen von Symptomen abgesetzt werden.

Fazit

Mit Ausnahme der orthostatischen Hypotension treten direkte kardiovaskuläre und kardiotoxische Wirkungen von Psychopharmaka im Vergleich zu extrapyramidalen, metabolischen oder hämatologischen Störungen relativ selten auf, können aber vor al-

lem im Falle von Torsade-de-Pointes-Tachyarrhythmien zum plötzlichen Herztod führen. Zudem ist es insbesondere für die kardiotoxischen Arzneimittelwirkungen kennzeichnend, dass das Psychopharmakon nur ein zum kardialen Ereignis führender Faktor ist. Bei den betroffenen Patienten liegen meist bereits kardiovaskuläre Grunderkrankungen und andere Risikofaktoren vor, wie höheres Lebensalter, Demenz, Rauchen oder Fehl- bzw. Mangelernährung. Daher ist es bei der Einschätzung der Kardiotoxizität von Psychopharmaka wichtig, diese Faktoren in die Nutzen-Risiko-Analyse mit einzubeziehen [52].

Interessenkonflikterklärung

KWS und NBO erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

CPO hat Vortragshonorare von Janssen-Cilag und Pfizer sowie Unterstützung für Kongressbesuche von Janssen-Cilag und Lilly erhalten.

EH hat Beraterhonorare von Janssen-Cilag und Novartis sowie Honorare für Vorträge oder Stellungnahmen von Novartis, Pfizer und Servier erhalten.

Cardiovascular adverse effects of psychotropic drugs: Pathophysiology and risk management

In comparison to cardiovascular adverse events, particularly orthostatic hypotension, psychotropic drug induced cardiotoxic side effects, e. g. cardiac conduction disorders, arrhythmias, myocarditis and cardiomyopathies are rare, but they can lead to sudden cardiac death. These effects can be explained by the mode of action of the drugs. Orthostatic hypotension and compensatory reflex tachycardia are caused by antagonism of peripheral α_1 -adrenergic receptors. In addition, supraventricular tachycardia can be induced by antagonism of muscarinic acetylcholine receptors, inhibition of norepinephrine and dopamine reuptake from synaptic cleft into the presynaptic cell and inhibition of monoamine oxidase – especially in combination with adrenergic and dopaminergic drugs. The latter can lead to moderate and transient elevations of blood pressure and in rarer cases to severe hypertensive reactions. Bradyarrhythmias often arise due to blockade of voltage-dependent sodium and calcium channels

or in case of lithium of hyperpolarization-activated cyclic-nucleotide-gated (HCN) channels. Drug-induced abnormalities of cardiac repolarization and prolongation of the heart rate corrected QT interval (QTc) are caused by blockade of the rapid delayed rectifier K^+ currents mediated by so called human ether-à-go-go-related gene (HERG) ion channels. Although bradycardic and ventricular arrhythmias are in general rare events, patients with additional risk factors, above all cardiovascular diseases, age over 65 years, hypokalemia, hypomagnesaemia, high blood concentrations of the drugs and concurrent prescription of potentially cardiotoxic drugs are at considerably higher risk.

Besides a thorough benefit risk assessment and identification of preexisting cardiovascular diseases it is recommended to monitor heart rate, blood pressure, the electrocardiogram (ECG) as well as potassium and magnesium blood concentrations before and during drug therapy for risk minimization. It is advisable to keep potassium and magnesium blood concentrations in the upper reference range. In addition, psychotropic drug therapy of risk patients should be accompanied by therapeutic drug monitoring.

Key words: cardiotoxicity, cardiovascular side effects, QTc, antidepressants, antipsychotics

Literatur

Das Literaturverzeichnis finden Sie im Internet (<http://www.ppt-online.de>) unter „Archiv“ → „Literatur“ als PDF-Datei sowie bei der HTML-Version dieses Beitrags.