

Kardiale Nebenwirkungen bei Therapie mit Ziprasidon und Olanzapin

Ein naturalistischer Vergleich

Markus Opgen-Rhein, Rainer Opgen-Rhein, Michael Riedel und Norbert Müller, München

Ein plötzlicher exzessiver Anstieg oder eine kritisch verlängerte QT_c-Zeit kann mit malignen Herzrhythmusstörungen, Torsades de Pointes und plötzlichem Herztod assoziiert sein. Unter den atypischen Antipsychotika wurde eine Verlängerung der QT_c-Zeit vor allem bei Sertindol und Ziprasidon beschrieben und kritisch diskutiert. Zur Einschätzung der klinischen Relevanz wurde eine Vergleichsuntersuchung von Ziprasidon und Olanzapin, welches nur einen geringen Einfluss auf die QT_c-Zeit hat, unter naturalistischen Bedingungen vorgenommen. Im Rahmen einer retrospektiven Studie wurden die elektrokardiographischen Aufzeichnungen von 71 Patienten, die in Hinblick auf Kombinationstherapien und Begleitmedikation keinen Einschränkungen unterlagen, vermessen. 61 Patienten wurden nicht monotherapeutisch behandelt. Mit Ziprasidon behandelte Patienten wiesen eine signifikant längere QT_c-Zeit gegenüber den Olanzapin-behandelten Patienten auf. Es zeigte sich allerdings kein Unterschied zwischen Ziprasidon und Olanzapin in Hinblick auf das Auftreten eines verlängerten QT_c-Intervalls (QT_c-Intervall > 440 ms). Eine Verlängerung des QT_c-Intervalls wurde vor allem bei Frauen und im höheren Lebensalter beobachtet. In keinem Fall wurden maligne Herzrhythmusstörungen beobachtet. Vor der Verordnung eines Antipsychotikums sollte das individuelle Risikoprofil des Patienten in Hinblick

auf die zu erwartenden Nebenwirkungen berücksichtigt werden.

Schlüsselwörter: QT_c-Zeit, Olanzapin, Ziprasidon

Psychopharmakotherapie 2008;15:61–6.

Atypische Antipsychotika stellen heute bei der Behandlung der Schizophrenie die Therapie der ersten Wahl dar. Dies ist der besseren Verträglichkeit der atypischen Antipsychotika, besonders in Hinblick auf extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen, zu verdanken. Allerdings traten in den letzten Jahren andere unerwünschte Wirkungen stärker in den Fokus des Interesses, dazu gehören Gewichtszunahme [17], Hyperglykämie [14, 16], metabolisches Syndrom [12] und kardiale Nebenwirkungen [10]. Eine therapieassoziierte Verlängerung des QT-Intervalls im Oberflächen-EKG kann bei exzessiver Verlängerung in Einzelfällen zu lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen vom Typ der Torsade de Pointes und zum plötzlichen Herztod führen [5]. Untersuchungen haben gezeigt, dass das Antipsychotikum Thioridazin das höchste Risiko für eine verlängerte QT_c-Zeit aufweist [6], aber auch für Pimozid [7], Sertindol [3, 19] und Ziprasidon [5, 6] wurden Verlängerungen der QT_c-Zeit beschrieben. In Zulassungsstudien zeigte sich unter Therapie mit Ziprasidon eine Verlängerung des QT_c-Intervalls von 20,3 ms gegenüber dem Ausgangswert [4], während in anderen Therapiestudien das Ausmaß der QT-Verlängerung mit 6 bis 11 ms geringer ausfiel [9]. Obwohl bis heute kein Fall von Torsade de Pointes beschrieben wurde, der durch atypische Antipsychotika ausgelöst wurde, wird

dieses Risiko immer wieder als Argument gegen die Verschreibung dieser Antipsychotika angeführt. In einer retrospektiven naturalistischen Studie vergleichen wir die Auswirkungen der Einnahme von Ziprasidon beziehungsweise Olanzapin auf die QT_c-Zeit, wobei die Komedikation keinen Einschränkungen unterlag.

Physiologische Grundlagen

Die QT-Zeit im EKG ist definiert als Intervall zwischen Beginn des QRS-Komplexes (repräsentiert die Ventrikeldepolarisation) und dem Ende der T-Welle (ST-Zeit, repräsentiert die Ventrikelrepolarisation). Die Depolarisation wird durch einen raschen Einstrom von Natriumionen durch selektive Natriumkanäle ausgelöst. An der Repolarisation sind Natrium-, Calcium-, und Kaliumionen beteiligt. Eine zentrale Rolle spielt der Ausstrom von Kaliumionen aus der Zelle durch den Rapid-Rectifier-Kaliumkanal (I_{Kr}) und den Slow-Rectifier-Kaliumkanal (I_{Ks}). Der meist an einer medikamenteninduzierten QT_c-Zeitverlängerung beteiligte Kaliumkanal ist der Rapid-Rectifier-Kaliumkanal (I_{Kr}) [2]. Medikamente, die den I_{Kr}-Kanal blockieren, können Torsade de Pointes und plötzlichen Herztod bei scheinbar gesunden Erwachsenen auslösen [20].

Markus Opgen-Rhein, Dr. med. Michael Riedel, Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Norbert Müller, Psychiatrische Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität, Nussbaumstr. 7, 80336 München, E-Mail: norbert.mueller@med.uni-muenchen.de
Rainer Opgen-Rhein, Ludwig-Maximilians-Universität, Institut für Statistik, Akademiestraße 1, 80799 München

Aufgrund der Frequenzabhängigkeit der myokardialen Erregungsrückbildung (die Repolarisationsdauer verkürzt sich mit zunehmender Herzfrequenz und nimmt bei langsamer Frequenz zu) muss eine Frequenzkorrektur des gemessenen QT-Werts erfolgen, um eine Vergleichbarkeit der Werte bei unterschiedlicher Herzfrequenz zu gewährleisten [13]. Hierzu wird die QT_c -Zeit als frequenzkorrigierte QT-Zeit, meist mit Hilfe der Bazett-Formel ($QT_c = QT/\sqrt{RR}$) berechnet. Eine Verlängerung der QT_c -Zeit liegt – unter Außerachtlassung geschlechtsspezifischer Unterschiede – vor, wenn die QT_c -Zeit 440 ms überschreitet. Für die QT_c -Zeit existieren jedoch keine gesicherten Grenzwerte. Die QT_c -Zeit ist kein statischer Wert, sie unterliegt verschiedensten Einflussfaktoren (Tab. 1).

Tab. 1. Risikofaktoren für Verlängerung der QT_c -Zeit [1, 7, 18]

Physiologische zirkadiane Schwankungen: Sympathikus-/Parasympathikustonus
Weibliches Geschlecht
Zunehmendes Alter
Kardiovaskuläre Erkrankungen
Elektrolytveränderungen: Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Hypokalziämie
Genetische Faktoren: z. B. kongenitales LQT-Syndrom (LQTS)
Pharmakokinetische Faktoren: Metabolisierungs- und Ausscheidungsstörungen
Medikamentenwechselwirkungen

Methodik

Die Studie wurde retrospektiv an stationär behandelten Patienten der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt. Die Rekrutierung erfolgte anhand Durchsicht der Krankenakten stationärer Patienten aus den Jahrgängen 2002 bis 2005. Es wurden insgesamt 71 Patienten, darunter 43 Männer und 28 Frauen eingeschlossen. Das Durchschnittsalter betrug 40,1 Jahre (Männer: 36,3 Jahre, Frauen: 46,0 Jahre). Einschlusskriterium war eine medikamentöse Therapie mit Ziprasidon oder mit Olanzapin. Die gleichzeitige Einnahme beider Medikamente war ein Ausschlusskriterium. Für die Begleitmedikation wurde keine Be-

schränkung auferlegt, die Zusatzmedikation wurde erfasst und dokumentiert. In die Ziprasidon-Gruppe wurden 35 Patienten eingeschlossen, 22 Männer und 13 Frauen. Das Durchschnittsalter war 37,5 Jahre (Männer: 35,5 Jahre, Frauen: 40,7 Jahre). In die Olanzapin-Gruppe wurden 36 Patienten eingeschlossen, darunter 21 Männer und 15 Frauen. Ihr Durchschnittsalter betrug 42,7 Jahre (Männer: 37,1 Jahre, Frauen: 50,5 Jahre). Altersunterschiede wurden bei der Auswertung berücksichtigt.

Die während des stationären Aufenthalts im Rahmen der klinischen Routine durchgeführten EKG-Aufzeichnungen der Patienten wurden vermessen. Die erhaltenen QT_c -Zeiten wurden in Abhängigkeit von der Dosierung der Studienmedikation dokumentiert. Die Messung der QT- bzw. der QT_c -Zeit erfolgte computergestützt durch ein vollautomatisches 12-Kanal-EKG-Gerät, zusätzlich wurde eine manuelle Kontrolle der gemessenen Werte durchgeführt. Die Bewertung der EKGs erfolgte durch einen in der EKG-Auswertung geübten Arzt der Klinik unter Supervision der kardiologischen Abteilung der Medizinischen Klinik Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München. Die QT_c -Zeit wurde mit Hilfe der Bazett-Formel berechnet. Insgesamt wurden 190 EKG-Aufzeichnungen dokumentiert und vermessen. Wenn vorhanden, wurde eine Baseline-Messung, das heißt eine Bestimmung der QT_c -Zeit vor Einnahme

von Ziprasidon bzw. Olanzapin, durchgeführt. Insgesamt konnten 40 Baseline-Messungen (Männer: 23, Frauen: 17) analysiert werden.

In der Ziprasidon-Gruppe wurden 102 EKG-Aufzeichnungen vermessen, 23 waren Baseline-Messungen (Männer: 15, Frauen: 8), 79 Messungen (Männer: 51, Frauen: 28) erfolgten unter Medikation.

In der Olanzapin-Gruppe wurden 88 EKG-Aufzeichnungen vermessen, 17 waren Baseline-Messungen (Männer: 8, Frauen: 9), 71 Messungen (Männer: 37, Frauen: 34) erfolgten unter Medikation.

Zielgröße in der Studie war die Länge der QT_c -Zeit, Variablen in der Auswertung waren die Art der Medikation (keine Medikation, Ziprasidon, Olanzapin), die Dosis, das Geschlecht und das Alter der Patienten.

Die statistische Auswertung der Messergebnisse erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Statistik der Ludwig-Maximilians-Universität München. An statistischen Methoden wurden der t-Test zum Mittelwertvergleich, der Chi-Quadrat-Test und Regressionsanalysen eingesetzt.

Ergebnisse

In die statistische Auswertung wurden die Daten aller in die Studie eingeschlossener Patienten einbezogen. Die Patienten erhielten vielfach Medika-

Tab. 2. Mittlere QT_c -Zeit der untersuchten Gruppen

Gruppe	Anzahl der Patienten	Anzahl der EKG-Messungen	Mittelwert der QT_c -Zeit [ms]
Ziprasidon	35	102	409,5
– behandelt	12	79	410,3
– unbehandelt	23	23	406,8
Olanzapin	36	88	400,5
– behandelt	19	71	399,4
– unbehandelt	17	17	404,9
Unbehandelt	40	40	406,0

Tab. 3. t-Test: Mittelwertvergleich der verschiedenen Gruppen

Gruppe	Gruppe	t	p-Wert
Ziprasidon behandelt	Olanzapin behandelt	3,258	0,001
Ziprasidon behandelt	Ziprasidon unbehandelt		0,451
Olanzapin behandelt	Olanzapin unbehandelt		0,433

mentenkombinationen, Psychopharmaka und Internistika. 33 Patienten in der Ziprasidon-Gruppe und 28 Patienten in der Olanzapin-Gruppe erhielten zumindest ein weiteres Medikament. Es wurden zunächst die Mittelwerte der QT_c-Zeiten der einzelnen Gruppen berechnet und mit Hilfe des t-Tests verglichen. Anschließend wurde der Einfluss der Medikation, der Dosis, sowie des Alters und des Geschlechts der Patienten auf das mittlere QT_c-Intervall statistisch untersucht.

Der Mittelwert der QT_c-Zeit ohne Studienmedikation betrug 406,0 ms, und zwar 406,8 ms vor Behandlung mit Ziprasidon und 404,9 ms vor Behandlung mit Olanzapin. Die Mittelwerte beider Gruppen unterschieden sich nicht signifikant. Nach Beginn der Medikation stieg die QT_c-Zeit in der Ziprasidon-Gruppe im Mittel auf 410,3 ms, die mittlere QT_c-Zeit in der Olanzapin-Gruppe betrug 399,4 ms. Beide Gruppen unterschieden sich signifikant im mittleren QT_c-Intervall ($p = 0,001$) (Tab. 2 und 3). Im Vergleich der beiden Behandlungsgruppen gegenüber dem jeweiligen Ausgangswert zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der QT_c-Zeit (Tab. 3).

Ein QT_c-Intervall, das 440 ms überschreitet, gilt als klinisch auffällig. Mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests wurde untersucht, ob das Auftreten auffälliger QT_c-Zeiten abhängig von der Therapie war. Unter Medikation mit Ziprasidon ließen sich acht auffällige EKG-Aufzeichnungen bei fünf verschiedenen Patienten registrieren, unter Medikation mit Olanzapin zwei bei zwei verschiedenen Patienten. Unter Medikation mit Ziprasidon war die Zahl auffälliger EKGs (8 EKGs) höher als statistisch erwartet (5,4 EKGs); signifikant war diese Abweichung nicht ($\chi = p = 0,20$). Es ließ sich kein Zusammenhang zwischen auffälligen QT_c-Zeiten (QT_c > 440 ms) und der Behandlungsmethode feststellen (Tab. 4).

Im nächsten Schritt wurde der Einfluss der Dosierung von Olanzapin und Ziprasidon auf die QT_c-Zeit mittels Regressionsanalyse untersucht. Die Regressionsanalyse wurde für bei-

Tab. 4. Anzahl der auffälligen QT_c-Zeiten (erwartete Fallzahl)*; Schwellenwert > 440 ms

QT _c auffällig	Ziprasidon	Olanzapin	Ausgangswert
Ja	8 (5,4)	2 (4,86)	3 (2,7)
Nein	71 (73,6)	69 (66,1)	37 (37,2)

* Annahme, dass das Auftreten erhöhter QT_c-Werte unabhängig von der Behandlungsmethode ist

Tab. 5. Mittelwerte der QT_c-Zeiten [ms] in Abhängigkeit vom Geschlecht

Geschlecht	Ziprasidon	Olanzapin	Ausgangswert
Männlich	405,82	398,08	402,61
Weiblich	418,46	400,79	410,59

de Medikamente getrennt durchgeführt. Zunächst wurden die QT_c-Zeiten in Abhängigkeit der Dosierung betrachtet, ohne darauf einzugehen, ob sich in der einzelnen Person eine Veränderung der QT_c-Zeit mit der Dosis ergab. Für das Medikament Ziprasidon ergab sich eine äußerst geringe Abhängigkeit der QT_c-Zeit von der Dosierung. In diesem Modell führte eine Dosissteigerung von 10 mg zu einer Verlängerung der QT_c-Zeit um 0,497 ms. Diese Abhängigkeit für Ziprasidon lag mit einem p -Wert = 0,065 unterhalb des gesetzten Signifikanzniveaus ($p = 0,05$). Für Olanzapin ließ sich keine Abhängigkeit der QT_c-Zeit von der Höhe der Dosierung feststellen.

Im nächsten Modell wurde die Veränderung des QT_c-Intervalls, in Abhängigkeit von der Dosierung, für die einzelne Person untersucht. Es wurden nur Patienten in die Analyse miteinbezogen, bei denen mehrere Messungen der QT_c-Zeit bei unterschiedlicher Dosierung vorlagen. Als Basiswert der einzelnen Person diente die QT_c-Zeit ohne Studienmedikation, wenn dieser nicht verfügbar war, die QT_c-Zeit unter der niedrigsten Dosierung. Es ergaben sich weder für Ziprasidon ($p = 0,77$), noch für Olanzapin

($p = 0,126$) Hinweise für eine Abhängigkeit der QT_c-Zeit von der Dosierung für den einzelnen Patienten.

In der Untersuchungspopulation lagen die QT_c-Zeiten der Frauen (Mittelwert: 409,16 ms) signifikant höher als die der Männer (Mittelwert: 402,58 ms) (p -Wert = 0,039). Der Einfluss des Geschlechts auf die QT_c-Zeit wurde in Abhängigkeit der Medikation ausgewertet (Tab. 5).

Mit Ziprasidon behandelte Frauen (Mittelwert: QT_c = 418,46 ms) hatten eine signifikant längere QT_c-Zeit als mit Ziprasidon behandelte Männer (Mittelwert: 405,82 ms [$p = 0,011$]). Ein Vergleich der QT_c-Zeiten innerhalb desselben Geschlechts zeigte, dass mit Ziprasidon behandelte Frauen (Mittelwert QT_c = 418,46 ms) eine signifikant höhere QT_c-Zeit aufwiesen als mit Olanzapin behandelte Frauen (Mittelwert QT_c = 400,79 ms [$p = 0,002$]). Bei Männern war dieser Unterschied nur tendenziell nachweisbar ($p = 0,063$). Die QT_c-Zeiten mit Ziprasidon behandelte Männer (Mittelwert: 405,82 ms) lagen über denen mit Olanzapin behandelte Männer (Mittelwert: 398,08 ms). In der Ausgangsmessung war der Unterschied in der QT_c-Zeit zwischen Män-

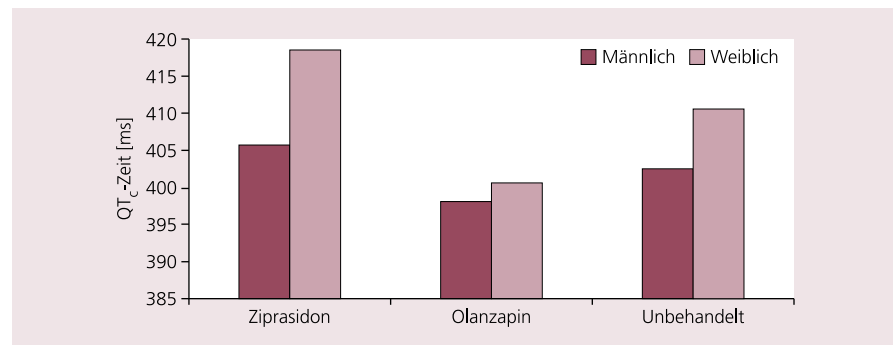


Abb. 1. QT_c-Zeit in Abhängigkeit von Medikation und Geschlecht

nen und Frauen statistisch nicht signifikant ($p = 0,252$) (Abb. 1).

In der Gesamtpopulation der Studie stieg die QT_c -Zeit, unabhängig von der Medikation, in Abhängigkeit vom Alter der Patienten ($p = 0,00338$). Der Regressionskoeffizient für das Alter betrug 0,3423. Pro 10 Lebensjahre nahm das QT_c -Intervall also um 3,423 ms zu. Im Folgenden wurde der Einfluss des Alters auf die QT_c -Zeit getrennt für eine Medikation mit Ziprasidon und Olanzapin betrachtet. Mit Ziprasidon nahm die QT_c -Zeit mit dem Alter signifikant zu ($p = 0,00004$). Der Regressionskoeffizient betrug 0,8. Mit Olanzapin ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter und QT_c -Zeit nachweisen ($p = 0,1137$).

Kasuistiken

Zur Illustration der Befunde werden zwei Kasuistiken dargestellt, die typisch für das komplexe Bedingungsgefüge zur verlängerten QT_c -Zeit sind.

Patient 1: 26 Jahre, männlich. Diagnosen: paranoide Schizophrenie, lymphoblastisches T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom; Größe 170 cm, Gewicht 58 bis 65 kg.

Es wurden insgesamt vier EKGs unter einer Medikation mit Ziprasidon aufgezeichnet, ein EKG war mit einem QT_c -Intervall von > 440 ms auffällig. Der Patient erhielt als Medikation Ziprasidon 80 mg, Benperidol 2 mg, Biperiden 4 mg, Diazepam 5 mg, Pantoprazol 40 mg, Allopurinol 100 mg, Pirenzepin 50 mg, Acetylcystein 600 mg und Amphotericin B 10 mg Lutschtabletten 4 Stück. Die QT_c -Zeit betrug 381 ms. Nach Dosissteigerung von Ziprasidon auf 120 mg und einer Erweiterung der Medikation um Mirtazapin 30 mg und um Amitriptylin ret. 75 mg betrug die QT_c -Zeit 445 ms. Die QT_c -Zeit wurde im Verlauf kontrolliert und normalisierte sich unter Beibehaltung der Medikation wieder. Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Ziprasidon und der einmaligen Verlängerung der QT_c -Zeit über 440 ms ließ sich aufgrund der Vielzahl der eingesetzten Medikamente schwer verifizieren. Gerade auch trizyklische Antidepressiva wie Amitriptylin

stehen im Verdacht, die QT_c -Zeit zu verlängern.

Patient 2: 48 Jahre, weiblich, paranoide Schizophrenie, Hydrozephalus internus ohne Hirndruckzeichen, inkompletter Linksschenkelblock im EKG.

Die Patientin wurde mit einer Monotherapie aus Olanzapin 20 mg behandelt. Es lagen zwei EKG-Aufzeichnungen vor. Die QT_c -Zeiten lagen bei 431 ms, bei einer zweiten Messung drei Wochen später bei 460 ms. Bei der Patientin lag ein inkompletter Linksschenkelblock vor, der die Beurteilbarkeit der QT_c -Zeit im Oberflächen-EKG zumindest erschwerte. In diesem Fall schien ein Zusammenhang zwischen Medikation und QT_c -Zeit zu bestehen. Um diesen Zusammenhang zu verifizieren wäre eine EKG-Aufzeichnung ohne Medikation nötig gewesen. Diese lag allerdings nicht vor, so dass auch hier ein ursächlicher Zusammenhang nicht nachgewiesen werden konnte.

Diskussion

In dieser Studie wurde die Auswirkung der atypischen Antipsychotika Ziprasidon und Olanzapin auf das QT_c -Intervall im Oberflächen-EKG in einer naturalistischen Studie verglichen. Wir analysierten retrospektiv EKG-Aufzeichnungen von Patienten unserer Klinik. Eine psychopharmakologische Kombinationsbehandlung ist im klinischen Alltag sehr häufig. Kombinationsbehandlungen führen zu Medikamenteninteraktionen, Veränderungen in der Proteinbindung, Hemmung oder Beschleunigung der Metabolisierung. So blockieren trizyklische Antidepressiva den Natriumkanal im Myokard und verlangsamen so die Depolarisierung, sie erweitern den QRS-Komplex und verlängern das QT-Intervall [5]. Atypische Antipsychotika verlangsamen die Repolarisierung über Hemmung des Kaliumkanals I_{Kr} [8]. Es besteht die Sorge, dass sich unerwünschte Wirkungen auf das QT-Intervall addieren und so die Gefahr steigt, maligne Herzrhythmusstörungen zu entwickeln. In einer von Harrigan et al. durchgeführten Studie wurde die Auswirkung von sechs verschiedenen

Antipsychotika in Monotherapie auf das QT_c -Intervall in Abwesenheit und Anwesenheit eines metabolischen Inhibitors getestet. Für alle sechs getesteten Antipsychotika ließ sich in Abwesenheit und Anwesenheit eines metabolischen Inhibitors eine Verlängerung des QT_c -Intervalls nachweisen. Ziprasidon führte zu einer mittleren Erhöhung der QT_c -Zeit um 15,9 ms, Olanzapin zu einer mittleren Erhöhung um 1,7 ms gegenüber Baseline [6]. In unserem Patientenkollektiv führte die Medikation mit Ziprasidon zu einer Verlängerung des QT_c -Intervalls im Mittel um 4,3 ms gegenüber dem mittleren QT_c -Intervall der Baseline-Messungen des Gesamtkollektivs. Die Medikation mit Olanzapin führte hingegen zu einer Verkürzung des QT_c -Intervalls von im Mittel 6,6 ms. Diese Abweichungen waren statistisch allerdings nicht signifikant. Es ließ sich jedoch ein signifikanter Unterschied zwischen der mit Ziprasidon und der mit Olanzapin behandelten Gruppen nachweisen ($p = 0,001$). Hinsichtlich des Auftretens auffälliger QT_c -Werte (Schwellenwert 440 ms), die mit einem erhöhten Risiko für maligne Herzrhythmusstörungen einhergehen, unterschieden sich Ziprasidon und Olanzapin in unserer Studie nicht signifikant. Ob bei einer höheren Fallzahl der numerische Unterschied Signifikanz erreicht hätte, muss offen bleiben. Weder Olanzapin noch Ziprasidon konnte bis heute eindeutig ein Fall von Torsade de Pointes oder maligner Herzrhythmusstörungen zugeordnet werden [6]. Eine Abhängigkeit der QT_c -Zeit von der Dosierung der Medikamente ließ sich in unserem Kollektiv nicht nachweisen. Der Einfluss des Geschlechts auf die QT_c -Zeit – weibliches Geschlecht als Risikofaktor für ein verlängertes QT_c -Intervall – ließ sich in unserer Patientenpopulation hingegen beobachten. Dieser Effekt war unter Behandlung mit Ziprasidon besonders ausgeprägt und statistisch signifikant. Mit Ziprasidon behandelte Frauen (Mittelwert $QT_c = 418,46$ ms) hatten eine signifikant längere QT_c -Zeit als mit Ziprasidon behandelte Männer (Mittelwert $QT_c = 405,82$ ms [$p = 0,011$]).

Im Alter nimmt das QT_c-Intervall zu. Es ließ sich für die Gesamtpopulation eine Verlängerung der QT_c-Zeit in Abhängigkeit vom Alter nachweisen ($p = 0,00338$; Regressionskoeffizient = $0,3423$). Bei Behandlung mit Ziprasidon war dieser Zusammenhang stärker ausgeprägt ($p = 0,00004$, Regressionskoeffizient = $0,8$).

Antipsychotische Medikation scheint das Risiko eines plötzlichen Herztods und ventrikulärer Herzrhythmusstörungen zu erhöhen [10, 15]. Ein verlängertes QT_c-Intervall ist ein Risikofaktor für das Auftreten solcher kardialer Ereignisse [11]. Ziprasidon zeigte in unserer Studie gegenüber Olanzapin einen stärkeren Effekt auf das QT_c-Intervall. Neben der direkten Auswirkung der Medikation auf die QT-Zeit sollte jedoch bedacht werden, dass die Gefahr, plötzliche kardiale Ereignisse zu entwickeln, beispielsweise auch durch eine koronare Herzkrankheit erhöht wird. Risikofaktoren für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit sind unter anderem Übergewicht, Hyperglykämie und Diabetes mellitus. Olanzapin kann zu einer signifikanten Gewichtszunahme führen. Auch über eine Assoziation von Olanzapin und Hyperglykämie wird berichtet [14], desgleichen über eine erhöhte Inzidenz von Diabetes [16]. Ziprasidon scheint hingegen nicht zu einer Gewichtszunahme zu führen [17] und auch in Hinblick auf das Auftreten eines metabolischen Syndroms das geringere Risiko zu haben. Die Auswahl des geeigneten Antipsychotikums zur Behandlung einer psychischen Störung in Hinblick auf QT_c-Zeitveränderungen und mögliche kardiale Ereignisse, wie plötzlicher Herztod, sollte also in Abwägung des Risikoprofils des einzelnen Patienten und des Nebenwirkungsprofils des Antipsychotikums erfolgen.

Die Aussagekraft der Studie wird limitiert durch die geringe Fallzahl. Ein weiteres Problem waren die EKG-Aufzeichnungen. Da die Untersuchung retrospektiv durchgeführt wurde, konnten nur in der klinischen Routine aufgezeichnete Kontroll-EKGs zur Auswertung herangezogen werden; nicht für alle Patienten lag eine Baseline-Mes-

sung vor, auch erfolgten die Aufzeichnungen nicht in konstanten Abständen oder bei Dosissteigerung der Medikation. Zudem divergierte die Zahl der aufgezeichneten EKGs von Patient zu Patient und zwischen den beiden Medikamentengruppen stark. Dadurch kann es zu einer Verzerrung der errechneten Ergebnisse kommen. Die multiple Zusatzmedikation, hier zur Darstellung der klinischen Realität bewusst in Kauf genommen, erschwert zusätzlich die Interpretation der Ergebnisse.

Schlussfolgerung

Der Unterschied von Ziprasidon und Olanzapin hinsichtlich einer Veränderung der QT_c-Zeit war in unserer Studie gering ausgeprägt. Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der Applikation eines Studienmedikaments und der QT_c-Zeitänderung war aufgrund der zahlreichen Begleitmedikation nur schwer herstellbar, da Medikamenteninteraktionen die Interpretation der Befunde erschwerten. Die weit verbreitete Sorge, maligne Herzrhythmusstörungen durch Gabe von Ziprasidon auszulösen, wird durch unsere Ergebnisse nicht bestärkt. Hinsichtlich der Auslösung kritischer QT_c-Zeiten unterschieden sich beide Pharmaka in unserer Studienpopulation nicht signifikant. Im Einzelfall sollten Vor- und Nachteile jedes Medikaments gegeneinander abgewogen werden. Ziprasidon schien vor allem im Alter und bei Frauen die QT_c-Zeit zu verlängern. Ein direkter Einfluss von Olanzapin auf die QT_c-Zeit war nicht gegeben. Im klinischen Alltag sollte vor Verabreichung von Neuroleptika eine Familienanamnese zum Ausschluss eines kongenitalen LQT-Syndroms durchgeführt werden. Es sollte vor Therapiebeginn ein EKG aufgezeichnet werden, um bereits vorhandene QT_c-Zeitveränderungen auszuschließen. Ebenso sollte eine Blutentnahme stattfinden, um Elektrolytveränderungen, insbesondere eine Hypokaliämie zu erkennen. Ziel einer medikamentösen Therapie sollte eine psychopharmakologische Monotherapie sein, diese ist aber in der Klinik nicht immer realisierbar. In

der Kombinationsbehandlung scheinen sich Ziprasidon und Olanzapin hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf das EKG nur gering zu unterscheiden.

Cardiac adverse reactions under therapy with ziprasidone and olanzapine: a naturalistic comparison

Atypical antipsychotics are nowadays the therapy of choice in the treatment of psychiatric disorders. This is mainly due to the lower adverse reactions, especially in terms of extrapyramidal motoric side effects. However, in the last years, other adverse reactions became the focal point of interest, e.g. weight increase, hyperglycaemia, metabolic syndrome and cardiac side effects. An abrupt rise in the QTc-interval, as well as a critically prolonged QTc-interval is associated with ventricular arrhythmia, torsade de pointes and sudden death. Among the atypical antipsychotics these adverse reactions were discussed mainly for sertindole and ziprasidone. In addition to side effects of drugs, risk factors for a prolongation of QTc-intervals are (among others) female sex, older age, electrolyte changes (e.g. hypokalaemia) and genetic factors (e.g. congenital LQT syndrome).

To assess the clinical relevance, a naturalistic comparison of ziprasidone and olanzapine, of which the latter has only a small influence on the QTc-interval, was conducted. Within a retrospective study, the ECG measurements of 71 inpatients (43 male and 28 female) were analysed. The mean age of the patients was 40.1 years. No restrictions were imposed in terms of combination therapy or comedication.

Our study revealed a significantly larger QTc-time of patients treated with ziprasidone compared to the group treated with olanzapine (p -value: 0.001). However, no significant difference was found for the occurrence of prolonged QTc-intervals (QTc-interval >440 ms). A longer QTc interval was mainly observed for female patients and for higher age. In the ziprasidone group, female patients (mean QTc = 418.46 ms) had a significant larger QTc interval than male patients (mean QTc = 405.82 ms, p -value = 0.011). If only female patients are taken into view, we found a significant larger QTc-interval for the patients treated with ziprasidone (mean QTc = 418.46 ms) compared to the olanzapine group (mean QTc = 400.79 ms, p -value = 0.002). For all patients, the QTc-time increased significantly with age (p -value 0.00338). Under medication of ziprasidone this age effect was highly significant (p -value 0.00004) with a regression coefficient of 0.8 . For the olanzapine group, no significant relation between age and QTc-interval was found (p -value 0.1137).

Our naturalistic study revealed a stronger effect of ziprasidone compared to olanzapine on the length of the QTc-interval. Especially the risk factors "older age" and "female sex" seem to increase the effect of ziprasidone on the QTc-interval. Altogether, no significant difference of both groups was found with respect to their potential to cause critical QTc-intervals larger than 440 ms. Neither under medication of ziprasidone nor olanzapine malignant cardiac arrhythmia were observed.

Keywords: QT_c interval, olanzapine, ziprasidone

Literatur

- Bendar MM, Harrigan EP, Anziano RJ, Camm AJ, et al. The QT interval. *Progress Cardiovasc Dis* 2001;43(Suppl 1):1–45.
- DuBuske LM. Second generation antihistamines: the risk of ventricular arrhythmias. *Clin Ther* 1999;21:281–95.
- Eckardt L, Breithardt G, Haverkamp W. Electrophysiologic characterization of the antipsychotic drug sertindole in a rabbit heart model of torsade de pointes: Low torsadogenic potential despite QT prolongation. *J Pharmacol Exp Therapeutics* 2002;300:64–71.
- FDA briefing document for Zeldex capsules (Ziprasidon). New York, NY: Pfizer Inc., 2000:116.
- Glassmann AH, Bigger T Jr. Antipsychotic drugs: Prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry* 2001;158:1174–82.
- Harrigan EP, Miceli JJ, Anziano R, Watsky E, 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.
- Haverkamp W, Deuschle M, et al. Antipsychotikainduzierte QT-Verlängerung. *Nervenarzt* 2005;77:276–88.
- Haverkamp W, Haverkamp F, Breithardt G. Medikamentenbedingte QT-Verlängerung und Torsade de Pointes. *Dtsch Arztebl* 2002;99: A1972–9.
- Haverkamp W, Naber D, Maier W, et al. Elektrokardiographische Effekte und kardinale Sicherheit von Ziprasidon. Ergebnisse der ZEISIG-Studie (Ziprasidon experience in schizophrenia in Germany/Austria). *Nervenarzt* 2003;74(Suppl 2):178.
- Hennessy S, Bilker WB, Knauss JS, Margolis DJ, et al. Cardiac arrest and ventricular arrhythmia in patients taking antipsychotic drugs: cohort study using administrative data. *BMJ* 2002;325:1070.
- Jindal R, MacKenzie EM, Baker GB, Yeragani VK. Cardiac risk and schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 2005;30:393–5.
- Lieberman JA. Metabolic changes associated with antipsychotic use. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004;6(Suppl 2):8–13.
- Malik M. Problems of heart rate correction in assessment of drug-induced QT interval prolongation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:411–20.
- Mir S, Taylor D. Atypical antipsychotics and hyperglycaemia. *Int Clin Psychopharmacol* 2001;16:63–74.
- Ray W, Meredith S, Thapa PB, Meador KG, et al. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:1161–7.
- Sernyak MJ, Leslie DL, Alarcon RD, Losonczy MF, et al. Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002;159:561–6.
- Taylor DM, Mc Askill R. Atypical antipsychotics and weight gain – a systematic review. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101:416–32.
- Vieweg WVR, M.D. New generation antipsychotic drugs and QTc interval prolongation. *Prim Care Comp J Clin Psychiatry* 2003;5:205–15.
- Welch R, Chue P. Antipsychotic agents and QT changes. *J Psychiatry Neurosci* 2000;25:154–60.
- Witchel HJ, Hancox JC. Familial and acquired long QT syndrome and the cardiac rapid delayed rectifier potassium current. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000;27:753–66.

Termine

Kongresse · Symposien · Workshops

3. bis 8. Mai 2008

Washington, D.C. (USA)
161st APA Annual Meeting

Information:

<http://www.psych.org>

13. bis 16. Mai 2008

Nizza (Frankreich)
European Stroke Conference

Information:

<http://www.eurostroke.eu>

11. bis 14. Juni 2008

Mannheim
1. Deutscher Suchtkongress

Information:

E-Mail: info@akmcongress.com<http://www.suchtkongress08.de>

22. bis 25. Juni 2008

Marburg
1st International Epilepsy Colloquium
Symposium on the Mesial Temporal
Lobe Epilepsies

Information:

<http://www.international-epilepsy-colloquium.com>

13. bis 17. Juli 2008

München
XXVI. CINP Congress
50th anniversary of the CINP

Information:

<http://www.cinp2008.com>

26. bis 31. Juli 2008

Chicago (USA)
International Conference on
Alzheimer's Disease 2008

Information:

<http://www.alz.org/icad>

23. bis 26. August 2008

Madrid (Spanien)
EFNS 2008
Information:
<http://www.efns.org/efns2008>

30. August bis 3. September 2008

Barcelona (Spanien)
21st ECNP Congress

Information:

<http://www.ecnp.eu>

10. bis 13. September 2008

Hamburg
81. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie mit Fortbildungsakademie

Information:

<http://www.dgn2008.de>

20. bis 25. September 2008

Prag (Tschechien)
XIV. World Congress of Psychiatry

Information:

<http://www.wpa-prague2008.cz>

21. bis 25. September 2008

Berlin
8th European Congress on Epileptology

Information:

<http://www.epilepsyberlin2008.org>Diese und weitere Veranstaltungstermine
finden Sie auf unserer Website:<http://www.ppt-online.de>