

Rote-Hand-Briefe zu Citalopram und Escitalopram

Katharina Wenzel-Seifert und Ekkehard Haen, Regensburg*

Am 31. Oktober 2011 informierte die Firma Lundbeck, die das Originalpräparat des Wirkstoffs Citalopram unter dem Handelsnamen Cipramil® vertreibt, in einem Rote-Hand-Brief die Ärzte und Apotheker („Fachkreise“) über den Zusammenhang von Cipramil® (Citalopramhydrobromid/Citalopramhydrochlorid) mit Verlängerungen des herzfrequenzkorrigierten QT-Intervalls (QTc) im EKG und formulierte in diesem Zusammenhang neue Empfehlungen zur Anwendung von Cipramil® [1]:

1. Citalopram wird mit dosisabhängiger QT-Intervall-Verlängerung in Zusammenhang gebracht.
2. Die „Maximaldosis“ (gemeint ist hier sicher die empfohlene Tagesdosis) beträgt nun 40 mg täglich. Bei älteren Patienten und Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wird die Maximaldosis auf 20 mg pro Tag gesenkt.
3. Citalopram ist bei Patienten mit bekannter QT-Intervall-Verlängerung oder angeborenem Long-QT-Syndrom kontraindiziert.
4. Die gleichzeitige Anwendung von Citalopram mit anderen Arzneimitteln, die bekannterweise das QTc-Intervall verlängern, ist kontraindiziert.
5. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für eine Torsade-de-Pointes-(TdP-)Tachykardie, beispielsweise bei denen mit Herzinsuffizienz, einem kürzlich aufgetretenen Myokardinfarkt, Bradyarrhythmien oder einer aufgrund von Begleiterkrankungen oder Begleitmedikation bestehenden Neigung zu Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie, ist Vorsicht geboten.

Am 5. Dezember 2011 folgte ein im Wesentlichen inhaltsgleicher Rote-Hand-

Brief zu Escitalopram (Cipralex®) [2], der sich in den folgenden Punkten unterscheidet:

1. Die „Maximaldosis“ (gemeint ist auch hier sicher die empfohlene Tagesdosis) von 20 mg wurde zwar beibehalten, bei älteren Patienten und Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion jedoch auf 10 mg pro Tag gesenkt.
2. Ärzte und Apotheker wurden außerdem aufgefordert, Patienten anzuweisen, sofort einen Arzt aufzusuchen, wenn sie während der Einnahme von Escitalopram eine anormale Herzfrequenz oder einen anormalen Herzrhythmus feststellen.

Diese Neubewertung von Citalopram führte bei Ärzten und Patienten zu starker Verunsicherung und vielen Fragen, die jetzt in gleicher Weise für Escitalopram aufkommen werden. Wir möchten daher über die bislang vorliegenden Berichte und Befunde zum Risiko von Citalopram und Escitalopram für Verlängerungen des QTc-Intervalls und, wichtiger noch, TdP-Episoden informieren und Empfehlungen zum Umgang mit diesen weitverbreiteten Antidepressiva geben.

Rote-Hand-Briefe

Rote-Hand-Briefe sind Schreiben von Arzneimittelherstellern zur Information der „Fachkreise“ (nach Arzneimittelgesetz [AMG] sind dies Ärzte und Apotheker) über Arzneimittelrisiken. Die Verbände der Arzneimittelhersteller haben sich darauf geeinigt, ihrer Verpflichtung, wichtige Informationen zur Arzneimittelsicherheit zu verbreiten, auf diese Weise nachzukommen. Sie werden in Absprache mit den Zulassungsbehörden (es gibt zwei Zu-

lassungsbehörden in Deutschland: für Arzneimittel und Medizinprodukte das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte [BfArM], für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel das Paul-Ehrlich-Institut [PEI]) abgefasst. Der Kodex der Mitgliedsfirmen des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie (BPI) sagt dazu (§ 27):

„Die Mitgliedsfirmen sind verpflichtet, für Mitteilungen von neu erkannten schwerwiegenden Nebenwirkungen, Zurückziehungen fehlerhafter Chargen oder andere Informationen, die den Arzt und/oder Apotheker erreichen sollen, um eine Gefährdung des Patienten nach Möglichkeit auszuschließen, sowohl auf den Briefumschlägen als auch auf den Briefen das Symbol einer roten Hand mit der Aufschrift „Wichtige Informationen über ein Arzneimittel“ zu benutzen“ [3].

Rote-Hand-Briefe haben zunächst keinen administrativen Charakter. Sie dienen lediglich der Minimierung haftungsrechtlicher Folgen für den Hersteller. In den vorliegenden Fällen wird allerdings in den Schreiben bereits darauf hingewiesen, dass die Beipackzettel und die

**Ein Beitrag des Arzneimittelinformationsdiensts der AGATE (Arbeitsgemeinschaft Arzneimitteltherapie bei psychiatrischen Erkrankungen) unter Berücksichtigung von Diskussionsbeiträgen von Prof. Dr. med. Dr. phil. Günter Niklewski (Nürnberg), Dr. med. Claus-Peter Ostermeier (Werneck), Dr. Dieter Schön (Regensburg), Dr. med. Monika Singer (Agatharied) und Dr. med. Rainhold Waimer (Nürnberg)*

Dr. med. Katharina Wenzel-Seifert, Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ekkehard Haen, Klinische Pharmakologie, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Regensburg, Universitätsstraße 84, 93053 Regensburg, E-Mail: ekkehard.haen@klinik.uni-regensburg

Informationen für Fachkreise entsprechend überarbeitet werden. Im Falle von Citalopram wurde am 9. Januar 2012 von BfArM ein im AMG vorgeschriebenes „Stufenplanverfahren“ eingeleitet. Nach einem nun erforderlichen Informationsaustausch mit den Herstellern wird es höchstwahrscheinlich zu den bereits im Rote-Hand-Brief empfohlenen Änderungen in der Fachinformation und im Beipackzettel kommen. Diese Neufassungen geben dann eine Änderung des Zulassungsstatus wieder, über die sich Ärzte im Rahmen ihrer Therapiefreiheit zwar hinwegsetzen dürfen, sie behandeln dann aber „off-label“. Das heißt, die Ärzte müssen im Zweifelsfall nachweisen, dass ihre therapeutische Maßnahme medizinisch sinnvoll war und, ganz wichtig, dass sie die betroffenen Patienten sowohl über die bestehenden Risiken als auch den zu erwartenden Nutzen und mögliche Alternativen aufgeklärt haben.

Risiko für QTc-Verlängerung und Torsades de Pointes

Viele Pharmaka können zu einer Verlängerung der ventrikulären Repolarisationszeit – im EKG als eine Verlängerung des QTc-Intervalls erkennbar – und infolge zum Auftreten ventrikulärer Tachyarrhythmien, so genannter „Torsades de Pointes“ (TdP), führen. Charakteristische klinische Symptome der meist selbstlimitierenden TdPs sind Krampfanfälle, Schwindel und Synkopen. Sie können aber auch in Kammerflimmern übergehen und zum plötzlichen Herztod führen. Dosisabhängige Verlängerungen der QTc-Zeit sind insbesondere für Neuroleptika und trizyklische Antidepressiva bekannt, während SSRI bislang als unbedenklich galten [4–7]. Der Verlängerung der Repolarisationszeit von Kardiomyozyten liegt eine Bindung von Arzneistoffmolekülen an langsame Kaliumkanäle (IK₁) und damit eine Hemmung des Kaliumausstroms aus den Herzmuskelzellen zugrunde [8, 9]. Die Bindung an die Kanäle ist unspezifisch und betrifft Arzneistoffe unterschiedlichster chemischer Struktur. Sie lässt sich daher nicht einem, für einen

bestimmten Wirkstoff spezifischen Wirkungsmechanismus zuordnen.

Nach dem Glossar der AGATE [23] ist eine QTc-Verlängerung auf >470 ms bei Frauen, >450 ms bei Männern oder eine Zunahme um (geschlechtsunabhängig) >60 ms nach Behandlungsbeginn als schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) zu betrachten. Frauen haben nach gängiger Meinung ein höheres TdP-Risiko, weil sie durchschnittlich längere QTc-Intervalle aufweisen. Obwohl dies in der Literatur so gemacht wird, erscheint es daher aber nicht sinnvoll, den Grenzwert für Frauen höher als den für Männer anzusetzen. Es gibt Autoren, die keine geschlechtsspezifischen Grenzwerte angeben. Haverkamp & Deuschle sprechen zum Beispiel von einem geschlechtsbereinigten *pathologischen* Wert von >440 ms, weisen aber darauf hin, dass diesem Grenzwert keine gesicherten Daten zugrunde liegen [5]. Als „gefährlich“ (im Sinne von „drastisch“ erhöhtem Risiko für TdP) sehen diese Autoren für beide Geschlechter QTc-Intervalle >500 ms an [5].

Citalopram

Am 24. August 2011 warnte die amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde, die Food and Drug Administration (FDA), dass Citalopram in hoher Dosierung zur Verlängerung des QTc-Intervalls führen kann, und begrenzte die Maximaldosis von Citalopram auf 40 mg pro Tag [10]. Oberhalb dieser Dosierung seien nach klinischen Studien bei der Therapie von Depressionen keine stärkeren erwünschten Wirkungen mehr zu erwarten. Basis dieser Neubewertung von Citalopram waren diverse Berichte über TdP-Fälle unter Therapie mit Citalopram und eine von der Firma Forest Laboratories, die in den USA Citalopram vertreibt, in Auftrag gegebene randomisierte, doppelverblindete Cross-over-Studie mit 164 erwachsenen Probanden. Dabei fand sich im Vergleich zu Placebo unter 20 mg Citalopram eine QTc-Verlängerung von 8,5 ms und unter 60 mg von 18,5 ms [10].

Escitalopram

Auch der Rote-Hand-Brief zu Escitalopram beruht auf einer bislang noch nicht publizierten klinischen Studie an gesunden Probanden, bei denen im Vergleich zu Placebo unter einer Tagesdosis von 10 mg durchschnittliche Abweichungen der QTc von +4,3 ms und unter einer Tagesdosis von 30 mg von +10,7 ms beobachtet worden waren. Außerdem wird auf dem Hersteller bekannte Fälle von QTc-Verlängerungen und ventrikulären Arrhythmien, darunter auch TdP-Episoden, hingewiesen. Beide UAW traten vorwiegend bei Patienten auf, die die bekannten Risikofaktoren zeigten.

Ein Klasseneffekt für SSRI?

Vor dem Bekanntwerden der Auftragsstudie der Firma Forest Laboratories waren Veränderungen der QTc-Zeit unter Therapie mit SSRI sowie Venlafaxin nur in Fällen von Intoxikation bekannt geworden [11]. Die bei der US-amerikanischen Arzneimittelzulassungsbehörde (FDA) eingereichten klinischen Studien der Phase III für Citalopram und Escitalopram fanden im Vergleich zu Placebo lediglich sehr moderate Verlängerungen des QTc-Intervalls von 3–4 ms. Ein Review der Datenbank des Adverse Event Reporting Systems (AERS) der US Food and Drug Agency (FDA) hatte allerdings bereits 2006 für Citalopram und Escitalopram im Vergleich zu den anderen SSRI ein über 50% höheres Risiko für QTc-Intervall-Verlängerungen (Odds-Ratio Citalopram 1,58; Escitalopram 1,56) ergeben [12]. In großen klinischen Studien nach der Zulassung von Citalopram und Escitalopram ließen sich dagegen unter therapeutischer Dosierung (im Fall von Citalopram bis 60 mg pro Tag) auch bei älteren Patienten keine Verlängerungen des QTc-Intervalls nachweisen [13]. Bei einer am 13. November 2011 online publizierten Auswertung der AERS-Datenbank der FDA wurden insgesamt 22 Fälle von QTc-Intervall-Verlängerung unter Escitalopram gefunden. Davon traten 88% innerhalb des ersten

