

AMB 2016, 50, 37

Die Behandlung alter Menschen mit Antipsychotika und Antidepressiva ist mit einem erhöhten Sterberisiko assoziiert

Es gibt viele Hinweise darauf, dass die regelmäßige Einnahme von Antipsychotika (AP) und Antidepressiva (AD) bei älteren Menschen mit einem erhöhten Sterberisiko verbunden ist (1-5). Die am meisten genannte Erklärung ist eine elektrophysiologische Interaktion von Psychopharmaka mit den Herzmuskelzellen. Diese kann die Depolarisation verlängern (Long-QT-Syndrom) und zu lebensgefährlichen Torsade-de-pointes-Tachykardien führen (TdP; 6). Es wurden aber auch andere kardiotoxische Mechanismen von Psychopharmaka beschrieben, z.B. Myokarditis und Kardiomyopathie. Das große Problem ist, dass diese Nebenwirkungen oft nicht erkannt werden, weil die meisten plötzlichen Todesfälle außerhalb von Krankenhäusern auftreten und kein Zusammenhang mit einer Psychopharmakamedikation hergestellt wird bzw. hergestellt werden kann.

Eine schwedische Gruppe hat nun mit einer großen retrospektiven Fall-Kontroll-Studie versucht, das Ausmaß dieser Problematik zu erfassen (7). In Schweden existieren vernetzte nationale Patientenregister, die solche epidemiologische Studien ermöglichen. Ziel der Studie war es, die Wahrscheinlichkeit eines Todes außerhalb eines Krankenhauses in Abhängigkeit von einer Psychopharmaka-Einnahme zu quantifizieren. Als „Fälle“ dienten Menschen ≥ 65 Jahre, die zwischen Januar 2008 und Dezember 2013 außerhalb des Krankenhauses gestorben waren (Indexereignis; $n = 286.092$), und als „Kontrollen“ jeweils fünf Menschen gleichen Geschlechts, die zum Zeitpunkt des Indexereignisses im gleichen Alter waren ($n = 1.430.460$). Todesfälle durch Suizid oder Vergiftung wurden ausgeschlossen.

Aus den Health Records wurden für Fälle und Kontrollen alle in den drei Monaten vor dem Indexereignis verschriebenen Arzneimittel abgefragt. Zudem wurden für eine Risikoadjustierung alle Diagnosen sowie Arzt- und Krankenhauskontakte erfasst. Die Medikamente wurden hinsichtlich ihrer Proarrhythmiegefahr in vier Risikoklassen eingeteilt: 1. gesichertes Risiko für TdP; 2. mögliches TdP-Risiko; 3. TdP-Risiko unter bestimmten Umständen (z.B. hohe Dosis oder Kombination mit bestimmten Interaktionspartnern); 4. TdP-Risiko bisher nicht beschrieben. Diese Einteilung

erfolgte an Hand der CredibleMeds Liste des Arizona Center for Education on Research on Therapeutics (8). Diese Datenbank basiert auf dem Adverse Event Reporting System (AERS) der amerikanischen Arzneimittelbehörde (FDA) und beinhaltet im Januar 2015 insgesamt 135 Arzneimittel (s. Tab. 1).

Mittels logistischer Regressionsanalyse wurde schließlich das Risiko errechnet, unter der Medikation mit einem AD oder AP zu sterben. Das multivariate Rechenmodell berücksichtigte u.a. den Ausbildungsstatus, die Zahl der Arztkontakte und Medikamente, die Einnahme anderer TdP-verursachender Arzneimittel und eine Vielzahl von Komorbiditäten, beispielsweise Krebs, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, COPD, Nierenerkrankungen u.a.

Ergebnisse: Das mittlere Alter der Patienten (Fälle und Kontrollen) betrug 83,9 Jahre, 57% waren Frauen. Fälle und Kontrollen unterschieden sich in vielen klinischen Parametern zu Ungunsten der Fälle. Die mittlere Zahl der Medikamente betrug 5,6 bei den Fällen bzw. 3,8 bei den Kontrollen. 25% der Fälle und 11% der Kontrollen hatten eine AD-Dauerverordnung und 8,2% bzw. 2% eine AP-Dauerverordnung. Die häufigsten AD waren selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI: Citalopram, Escitalopram, Sertralin, Fluoxetin, Paroxetin) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI: Mirtazapin, Venlafaxin). 48% der AD befanden sich in der Risikoklasse 1, 26% in Klasse 2, 21% in Klasse 3 und 5% in Klasse 4. Unter den AP dominierten die atypischen (Risperidon, Olanzapin, Quetiapin). 11% der AP stammten aus TdP-Risikoklasse 1, 70% aus Klasse 2, keines kam aus Klasse 3 und 19% aus Klasse 4.

Die Ergebnisse der Regressionsanalyse sind in Tab. 2 dargestellt. Demnach sind AP prinzipiell als riskanter einzuschätzen als AD (adjustiertes Risikoverhältnis = adjustierte Odds ratio = adOR: 2,98 vs. 1,62). Besonders AP der Risikoklasse 1 sind mit einem mehr als vierfach erhöhten Sterberisiko assoziiert (adOR: 4,57). Aber auch bei den AP der Klasse 4 (keine TdP bekannt) scheint das Sterberisiko noch doppelt so hoch zu sein (adOR: 2,14). Möglicherweise haben diese AP ein noch unbekanntes TdP-Potenzial oder sind aus anderen Gründen mit einem erhöhten Sterberisiko assoziiert (z.B. Atemdepression, Kardiomyopathie). Dabei scheint Haloperidol besonders problematisch zu sein (adOR: 4,63), gefolgt von Risperidon

(adOR: 2,93), Olanzapin (adOR: 2,02) und Quetiapin (adOR: 1,61). Bemerkenswert ist, dass das Risiko von Lithium als sehr niedrig berechnet wurde (adOR: 0,75).

Unter den AD wurde das höchste Sterberisiko für Mirtazapin (adOR: 1,67) und Citalopram (adOR: 1,56) ermittelt, gefolgt von Sertralin (adOR: 1,37), Escitalopram (adOR: 1,15), Venlafaxin (adOR: 1,15), Amitriptylin (adOR: 1,1) und Paroxetin (adOR: 1,08). Für weitere 20 AD wurde kein erhöhtes Risiko gefunden. Bei Mianserin, für das bisher keine TdP ausgewiesen ist (Klasse 4), wurde eine adOR von 1,12 errechnet. Hinweise darauf, dass unter den AD besonders Mirtazapin mit einer erhöhten kardiovaskulären Letalität assoziiert ist, gibt es bereits aus einer früheren Studie (9), und bei Citalopram haben Berichte über TdP-Tachykardien 2011 zu einer Beschränkung der Dosis auf maximal 40 mg/d bzw. 20 mg/d bei älteren Patienten geführt (10).

Diese Zahlen lassen sich anhand eines einfachen Rechenbeispiels besser einordnen: Wenn in einer Bevölkerung mit 10 Mio. Einwohnern der Anteil der über 65-Jährigen 20% beträgt (2 Mio.) und unter diesen die Sterbewahrscheinlichkeit bei 10% pro Jahr liegt, dann sind in fünf Jahren etwa 850.000 Todesfälle zu erwarten. Wenn 30% von den 2 Mio. Psychopharmaka erhalten, dann steigt unter der Annahme eines kausalen Zusammenhanges mit der Medikation und einer adjustierten OR von 2 die Zahl der Todesfälle auf über 1 Mio., was einem Plus von mehr als 150.000 Todesfällen in fünf Jahren entspricht.

In der Diskussion weisen die Autoren noch darauf hin, dass das TdP-Risiko nicht eindeutig mit dem Ausmaß der QT-Zeitverlängerung korreliert ist und vice versa. Daher schließt eine normale QT-Zeit im EKG das Risiko für einen plötzlichen Herztod nicht aus, ebenso wie eine verlängerte QT-Zeit nicht zwangsläufig zu einer Arrhythmie führt. Dies führt nach unserer Auffassung zu einigen wichtigen Konsequenzen im Umgang mit Psychopharmaka: 1. Sie dürfen generell und speziell bei alten und kardialen Risikopatienten nur nach sehr strenger Indikation verordnet werden; 2. Bei der Auswahl der Wirkstoffe ist deren Kardiotoxizität zu beachten, 3. Patienten und ihre Angehörige sind auf das kardiale Risiko von Psychopharmaka hinzuweisen; 4. Mehrere Medikamente mit TdP-Risiko dürfen nicht miteinander kombiniert werden; und 5. Ältere Patienten, die Psychopharmaka einnehmen,

müssen regelmäßig auf kardiale Nebenwirkungen überwacht werden (Wassereinlagerung, EKG) und bei suspekten Symptomen (Schwindel, unklare Stürze, Atemnot) weiter abgeklärt werden (z.B. mittels Langzeit-EKG oder im Schlaflabor mit der Polysomnografie).

Fazit: Die Einnahme von Psychopharmaka ist nach dieser Registerstudie bei alten Menschen mit einem erhöhten Sterberisiko assoziiert. Dabei erwiesen sich Antipsychotika als risikoreicher als Antidepressiva. Besonders Haloperidol war gefährlich, aber auch die neueren, atypischen Antipsychotika verdoppelten statistisch das Sterberisiko. Antidepressiva scheinen ebenfalls das Sterberisiko zu erhöhen, besonders Mirtazapin und Citalopram. Auch wenn diese Ergebnisse keine Kausalität beweisen und eine Kohortenstudie zu SSRI mit deutlich jüngeren Patienten kein erhöhtes Arrhythmie- oder kardiovaskuläres Risiko ergab (11), so mahnen sie doch zu einem zurückhaltenden Einsatz von Psychopharmaka. Die Wirkstoffe sollten entsprechend ihrem Risikoprofil kritisch ausgewählt und – besonders wichtig – die Patienten ärztlich sorgfältig überwacht werden.

Literatur

1. Kales, H.C., et al.: Am. J. Psychiatry 2007, **164**, 1568.
2. Gill, S.S., et al.: Ann. Intern. Med. 2007, **146**, 775.
3. Hartikainen, S., et al.: Int. Clin. Psychopharmacol. 2005, **20**, 227.
4. Coupland, C., et al.: BMJ 2011, **343**, d4551.
5. AMB 2011, **45**, 89.
6. AMB 2004, **38**, 49.
7. Danielsson, B., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. 2016, **81**, 773.
8. <https://www.crediblemeds.org>
9. Leonard, C.E., et al.: Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 2011, **20**, 903.
10. <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2011/20111031.pdf>
11. Coupland, C., et al.: BMJ 2016, **352**, i1350.

Tabelle 1

CredibleMeds Liste: Arzneimittel mit Potenzial zu Torsade-de-pointes-Tachykardien (nach Daten der amerikanischen Gesundheitsbehörde FDA, modifiziert nach 8)

| | |
|---|--|
| <p>Risikoklasse 1: TdP-Risiko dokumentiert</p> | <p>AD: Citalopram, Escitalopram AP: Haloperidol, Pimozid, Thioridazin, Chlorpromazin, Droperidol, Sulpirid Andere (Auswahl): Propofol, Sevofluran, Amiodaron, Disopyramid, Dronedaron, Flecainid, Ibutilid, Chinidin, Sotalol, Ondansetron, Fluconazol, Chloroquin, Halofantrin, Domperidon, Azithromycin, Ciprofloxacin, Clarithromycin, Erythromycin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Pentamidin, Terfenadin, Donepezil, Cisaprid, Methadon, Anagrelid, Cilostazol</p> |
| <p>Risikoklasse 2: TdP-Risiko möglich, wenn der Wirkstoff gemäß der Fachinformation angewendet wird</p> | <p>AD: Venlafaxin, Mirtazapin AP: Promethazin, Aripiprazol, Clozapin, Olanzapin, Paliperidon, Quetiapin, Risperidon, Sertindol, Ziprasidon, Lithium Andere (Auswahl): Alfuzosin, Eribulin, Lapatinib, Nilotinib, Tamoxifen, Vorinostat, Felbamat, Nicardipin, Granisetron, Atazanavir, Foscarnet, Rilpivirin, Saquinavir, Bedaquilin, Norfloxacin, Ofloxacin, Roxithromycin, Telithromycin, Pipamperon, Apomorphin, Toremfifen, Famotidin, Tacrolimus, Crizotinib, Dabrafenib, Sunitinib, Vemurafenib, Tetrabenazin, Tizanidin, Tolterodin, Atomoxetin, Oxytocin, Vardenafil, Mifepriston, Fingolimod, Bosutinib, Dasatinib, Pazopanib, Sorafenib</p> |
| <p>Risikoklasse 3: TdP Risiko unter bestimmten Umständen (hohe Dosis, Elektrolytstörungen, in Kombination mit bestimmten Interaktionspartnern)</p> | <p>AD: Trazodon, Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, Amitriptylin, Clomipramin, Desipramin, Imipramin, Nortriptylin, Protriptyline, Trimipramin AP: Amisulprid Andere: Ivabradin, Metoclopramid, Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, Chininsulfat, Hydroxychloroquin, Amantadin, Nelfinavir, Ritonavir, Telaprevir, Metronidazol, Diphenhydramin, Hydroxyzin, Galantamin, Furosemid, Hydrochlorothiazid, Indapamid, Torasemid, Pantoprazol, Chloralhydrat</p> |
| <p>Risikoklasse 4: TdP-Risiko in den Fachinformationen nicht beschrieben</p> | |

AD = Antidepressiva; AP = Antipsychotika; TdP = Torsade-de-pointes-Tachykardie

Tabelle 2

Odds Ratios für Tod außerhalb des Krankenhauses (alle Ursachen) in Abhängigkeit von der Einnahme von Psychopharmaka verschiedener Risikoklassen (s. Tab. 1; nach 7)

| Wirkstoff | Nicht adjustiertes Risiko | Adjustiertes Risiko | Zahl der Personen (% „Fälle“) |
|--------------------------------------|---------------------------------|------------------------|-------------------------------------|
| Antidepressiva (AD), alle | 2,31 (2,29-2,33) | 1,62 (1,60-1,63) | 254.072 (28%) |
| AD Risikoklasse 1 | 2,06 (2,04-2,09) | 1,53 (1,51-1,56) | 142.798 (28%) |
| AD Risikoklasse 2 | 2,29 (2,25-2,32) | 1,63 (1,61-1,67) | 73.452 (32%) |
| AD Risikoklasse 3 | 1,64 (1,61-1,68) | 1,25 (1,22-1,28) | 51.704 (24%) |
| AD Risikoklasse 4 | 1,23 (1,17-1,30) | 0,99 (0,94-1,05) | 9.432 (23%) |
| Antipsychotika (AP), alle | 4,30 (4,23-4,38) | 2,98 (2,92-3,04) | 52.834 (45%) |
| AP Risikoklasse 1 | 8,35 (8,04-8,68) | 4,57 (4,37-4,78) | 11.377 (63%) |
| AP Risikoklasse 2 | 3,46 (3,39-3,54) | 2,58 (2,52-2,64) | 35.142 (41%) |
| AP Risikoklasse 3 | --- | --- | --- |
| AP Risikoklasse 4 | 2,52 (2,40-2,64) | 2,14 (2,03-2,65) | 8.166 (38%) |