

Wien, 21. Mai 2012

Stellungnahme der Österreichischen Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie (ÖGPB) und der Österreichischen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie (ÖGPP)

Betrifft: Klinische Relevanz der QTc-Intervall Verlängerung bei der Anwendung von Citalopram und Escitalopram

Ausgangslage. Basierend auf den Meldungen der American Food and Drug Administration (FDA) forderte die European Medicines Agency (EMA) den Hersteller von Citalopram und Escitalopram, die Firma Lundbeck auf, am 29.11. und 5.12.2011 eine Information für das medizinische Fachpersonal herauszugeben, aus der entnommen werden kann, dass Escitalopram mit einer dosisabhängigen QTc-Intervall-Verlängerung assoziiert wird, bei älteren Patienten über 65 Jahre, die Maximaldosis von Escitalopram auf 10 mg reduziert werden sollte, die Maximaldosis von Escitalopram für Erwachsene unter 65 Jahre 20 mg betragen soll, Escitalopram bei Patienten mit bekannter QTc-Intervall-Verlängerung oder bei angeborenem QTc-Syndrom kontraindiziert ist und die gleichzeitige Anwendung von Escitalopram mit anderen Arzneimitteln, die bekannterweise das QTc-Intervall verlängern, als kontraindiziert angesehen werden sollte. Weiterhin wird festgehalten, dass Patienten mit erhöhtem Risiko für eine Torsade-de-Pointes-Tachykardie, z.B. bei denen mit dekompensierter Herzinsuffizienz, einem kürzlich aufgetretenen Myokardinfarkt, Bradyarrhythmien oder einer aufgrund von Begleiterkrankungen oder Begleitmedikation bestehenden Neigung zu Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie Vorsicht geboten ist.¹

Als **Datenlage** für diese Meldungen dienen Erfahrungen zu Post-Marketing Beobachtungen zu Verlängerungen des QTc-Intervalls und Torsade-de-Pointes-Extrasystolien unter Citalopram und Escitalopram sowie die Ergebnisse von zwei randomisierten, doppel-blinden,

placebo-kontrollierten Studien, die im Crossover Design durchgeführt wurden. Unter 20 mg Citalopram wurde eine mittlere Verlängerung der QTc-Zeit um 8,5 ms beobachtet und die höhere Dosis führte zu einer Verlängerung der QTc-Zeit von 18,5 ms. Bei der Verabreichung von 10 mg Escitalopram an gesunden Probanden, ebenso in einer randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Crossover-Studie, wurde eine mittlere Verlängerung der QTc-Zeit auf 4,3 ms und bei der Dosierung von 30 mg auf 10,7 ms beobachtet.² Darauf wurde die Dosis von 20 mg mit einer erwarteten Verlängerung der QTc-Zeit von 6,6 ms berechnet. Die Dosierungsempfehlung in der Fachinformation wurde daher wie folgt geändert: Citalopram in der Dosierung bis zu 40 mg; Escitalopram kann weiterhin bis 20 mg gegeben werden, jedoch bei Patienten über 65 Jahre darf die Tagesdosierung von 20 mg Citalopram bzw. 10 mg Escitalopram nicht überschritten werden.³

Empfehlungen anderer EU-Staaten. Inzwischen liegt eine Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) vom 6.2.2012 sowie eine weitere Stellungnahme der FDA vom 28.3.2012 vor, aus denen entnommen werden kann, dass die Warnungen vor gesundheitlichen Risiken durch Citalopram und Escitalopram überzogen erscheinen und dass ein rationaler Umgang mit den aktuellen Empfehlungen der Verordnung der beiden genannten Medikamente angezeigt ist. Insbesondere die DGPPN hält klar fest, dass ein Verzicht auf beide Substanzen eine überzogene Reaktion darstellt und dass auch die Kombination von Citalopram und Escitalopram mit Antipsychotika, die zum Teil selbst die kardiale Überleitung verzögern, in der klinischen Praxis weit verbreitet ist. Die DGPPN rät zu einem besonnenen und vorsichtigen Umgang mit Citalopram und Escitalopram bei bestimmten Patientengruppen, insbesondere bei Patienten mit einem Long-QTc-Syndrom bzw. in Kombination mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern. Außerdem sind auch von entsprechenden Fachgesellschaften anderer EU-Staaten Kritik über die von der EMA vorgegebenen Dosierungsempfehlungen und Kontraindikationen in der Fachinformation aufgetreten und veröffentlicht.⁴

FDA Statement. Nicht nur, dass die FDA für Escitalopram weiterhin keinen Warnhinweis formulierte, hat sie nunmehr auch in einer Aussendung vom 28.3.2012 den bestehenden Warnhinweis für Citalopram relativiert und hält fest, dass ein Monitoring der Elektrolyte und des Elektrokardiogramms bei Patienten indiziert ist, die ein Risiko aufweisen, auf die Therapie mit Citalopram mit einer Arrhythmie zu reagieren. Daher wird angeraten, dass Citalopram dann abgesetzt werden soll, wenn die QTc-Zeit länger als 500 ms ist. In dieser FDA-Aussendung wird betont, dass neuere Studien zu Escitalopram vorliegen, die im Vergleich zu Citalopram erkennen lassen, dass ein sehr viel geringerer, aber noch feststellbarer Effekt auf das QTc-Intervall bei Escitalopram besteht, der jedoch keinen Warnhinweis der FDA notwendig macht.⁵

Pharmakovigilanz Daten. Es liegt eine Auswertung der Österreichischen Gesellschaft für Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie (ÖAMSP) vor, die anhand der in Österreich, Deutschland und der Schweiz vorliegenden Pharmakovigilanzdaten der AMSP (Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie) der Frage nachgegangen ist, ob SSRIs QTc-Verlängerungen unter Praxisbedingungen verursachen. Dazu sei festgehalten, dass unter 57.911 der mit SSRI behandelten Patienten (16.351 Patienten erhielten Citalopram; 14.319 Patienten erhielten Escitalopram) bei 7 Patienten (3x Sertralin, 1x Citalopram, 1x Fluoxetin, 1x Fluvoxamin, 1x Paroxetin) kardiologische Nebenwirkungen auftraten und dabei die SSRI-Therapie als primär auslösender Faktor dieser Nebenwirkungen angenommen wurde. Bei 2 dieser Patienten (1x Sertralin, 1x Fluoxetin) wurde eine kardiale Arrhythmie beobachtet, jedoch ohne das Auftreten von Torsade-de-Pointes. Es liegt in dieser weltweit einzigartigen Datenbank kein Fall vor, bei dem Escitalopram als primär auslösender Faktor einer kardialen Nebenwirkung angesehen wurde.⁶

Schlussfolgerung. Bei Patienten mit kardialem Risiko bzw. Ko-Medikation, die die QTc-Zeit verlängern, empfiehlt sich generell ein besonnener und vorsichtiger Umgang bei der Verwendung einer Vielzahl von Medikamenten, auch z.B. von Cardiacs, Antibiotika, Antihistaminika und vielen anderen mehr. Escitalopram ist das in Österreich am meisten

verordnete Antidepressivum und hat sich als sicheres und gut verträgliches Arzneimittel bewährt.⁷ Reduktion der Dosis, Absetzen des Medikaments bzw. Umstellung nach klinischem Ansprechen - unabhängig davon welches Antidepressivum verwendet wird - kann auch zu einem Wiederauftreten der depressiven Symptomatik bis zum Risiko des Suizids führen und ist daher nicht zu empfehlen. Unter Praxisbedingungen und in Kenntnis der vorliegenden Ergebnisse muss nach Ansicht der Österreichischen Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie (ÖGPB) und der Österreichischen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie (ÖGPP) die Vorgabe der EMA (Kontraindikation, Ko-Medikation bzw. Dosisreduktion betreffend) als überzogen und als nicht praxisgerecht und daher revisionsbedürftig betrachtet werden.

¹Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) October 2011, EMA/CHMP/PhVWP/845939/2011

²ESC-PK-21, CIT-PK-15

³ Fachinformation Citalopram 04/2012, Fachinformation Escitalopram 12/2011

⁴DGPPN Stellungnahme Nr. 02/ 06.02.2012

⁵FDA Aussendung 28.03.2012

⁶ÖAMSP Daten (Data on File)

⁷DPMÖ 2011, DPMÖ Jan - März/2012

Autoren der Stellungnahme:

Univ. Prof. Dr. Christian Haring (Hall i. Tirol)

O.Univ.-Prof.Dr.h.c.mult. Dr. Siegfried Kasper (AKH Wien)

Chefarzt Prim. Dr. Georg Psota (PSD Wien)

Kontakt Fachgesellschaften

ÖGPB-Sekretariat

Forum Schönbrunn

Grünbergstraße 15/1

A-1120 Wien

Tel.: +43-1-545 49 86

Fax: +43-1-545 49 86

Mail: office@oegpb.at

Site: www.oegpb.at

ÖGPP-Sekretariat

Baumgartner Höhe 1

A-1145 Wien

Tel.: +43-1-91060-11311

Fax: +43-1-91060-11319

Mail: sylvia.blebann@aon.at

Site: www.oegpp.at