

## Änderung in Fachinformation

# Haloperidol nicht mehr intravenös?



Für Verwirrung sorgte die geänderte Fachinformation zu Haldol®-Janssen Injektionslösung 5 mg/ml: So wurde zwar die Empfehlung zur intravenösen Injektion herausgenommen und an einigen Stellen ausdrücklich betont, dass die Injektionslösung nur intramuskulär zu verabreichen ist. Jedoch verblieb der Warnhinweis, dass bei intravenöser Verabreichung ein kontinuierliches EKG-Monitoring zur Erkennung einer QT-Intervall-Verlängerung und schwerer Herzrhythmusstörungen durchgeführt werden sollte.

Die Janssen-Cilag GmbH hat im Januar 2010 ihre Fachinformation zu Haldol®-Janssen Injektionslösung 5 mg/ml geändert. Die Empfehlung zur intravenösen Injektion wurde herausgenommen und an verschiedenen Stellen (4.2. Dosierung, Art und Dauer der Anwendung; 4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung – Kardiovaskuläre Effekte) ausdrücklich betont, dass Haldol®-Janssen Injektionslösung 5 mg/ml nur intramuskulär verabreicht werden sollte. Für Verwirrung sorgt dabei, dass der Warnhinweis „bei intravenöser Verabreichung solle ein kontinuierliches EKG-Monitoring zur Erkennung einer QT-Intervall-Verlängerung und schwerer Herzrhythmusstörungen durchgeführt werden“ trotzdem in der Fachinformation belassen wurde.

### Der Hintergrund

Der Hersteller weist indes darauf hin, dass „die Nicht-mehr-Empfehlung der intravenösen Applikation nicht auf grundsätzlich neuen Daten zur Risiko-Nutzen-Bewertung basiert, sondern vielmehr auf bereits bekannten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der intravenösen Applikation: „Bei diesen bereits bekannten Nebenwirkungen handelt es sich um eine Verlängerung des QT-Intervalls im EKG und/oder ventrikuläre Arrhythmien/Torsade de pointes; auch um seltene plötzliche Todesfälle. Die aktuelle Auswertung der Johnson & Johnson-Sicherheitsdaten-

bank bezüglich der Todesfälle unter Haldol®-i.v.-Applikation zeigte bei der sehr niedrigen Zahl, dass es sich in diesen Fällen um multimorbide Patienten mit Polypharmazie handelte, für die kein EKG (weder als Einzelableitung noch als Monitoring) in der zugänglichen Dokumentation vorhanden war. Dies beweist, dass trotz der Hinweise/Empfehlung in der jetzt korrigierten Version der Fachinformationen und in der Literatur kein angemessenes Monitoring bei der praktischen Anwendung erfolgt.

### Vorsorgende Firmenentscheidung

Die berichteten Fälle waren in ihrer medizinischen Konstellation sehr unterschiedlich. Kausalzusammenhänge mit Haldol® waren nur in einigen wenigen der Todesfälle mit „möglich“ („possibly related“ zu Haldol®) bewertet worden. Die Entscheidung, die Empfehlung in der Fachinformation zu ändern, ist also eine vorsorgliche und absichernde Firmenentscheidung, in Folge des bislang in der praktischen i.v.-Anwendung inadäquaten Monitorings und dem erst dadurch relevant werdenden Sicherheitsrisiko.

Das kardiale Risiko der Anwendung von Haldol® i.v. schien zunächst durch die EKG-Empfehlung hinreichend abgesichert. Die aktuelle Analyse der praktischen Handhabung hat diese Ansicht jedoch widerlegt und deshalb den Hersteller zu der Entscheidung ver-

anlasst, sein Produkt überhaupt nicht mehr zur intravenösen Applikation zu empfehlen.

### Bewertung von Antipsychotika bezüglich kardialer Risiken

Es ist bestens bekannt, dass auch die meisten anderen Antipsychotika Veränderungen im EKG induzieren können [1, 2, 3]. Die Verlängerung des QT-Intervalls ist dadurch zu erklären, dass die Substanzen als Antagonisten am kardialen K<sup>+</sup>-Kanal binden. In einer Studie [4] konnte nachgewiesen werden, dass Pimozid mit ähnlicher Affinität an dem K<sup>+</sup>-Kanal bindet wie an seine eigentliche Zielstruktur, den Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptor. Andere Antipsychotika wie Olanzapin hingegen haben eine höhere Affinität zum D<sub>2</sub>- und 5HT<sub>2a</sub>-Rezeptor verglichen mit der Affinität zum K<sup>+</sup>-Kanal. Allerdings kann selbst bei Olanzapin das gelegentliche Auftreten klinisch relevanter QT-Verlängerungen nicht ausgeschlossen werden [5].

### Zur klinischen Indikationstellung von Antipsychotika i.v.

Antipsychotika werden bei Delir [6, 7, 8] und zur Behandlung des akut psychotisch erregten Schizophreniepatienten intravenös verabreicht [9, 10]. Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Wirkstoffkonzentrationen im Blut mag nach einer parenteralen Applikation zwar kürzer sein, allerdings ist dies bislang nicht Evidenz-basiert in der Literatur belegt. Im Hinblick auf die zeitliche Dy-

namik der eigentlichen antipsychotischen Wirkung von Antipsychotika ist die Applikationsform ohnehin irrelevant. Rationale Indikationen zur parenteralen Anwendung von Antipsychotika ergeben sich aus klinischer Sicht allenfalls aus der mangelnden Kooperation des Patienten.

In der Regel zielen klinische Notwendigkeiten gegebenenfalls auf eine rasche Sedation ab. Diese ist allerdings durch hochpotente Antipsychotika wie beispielsweise Halodol® ohnehin weit weniger erreichbar als zum Beispiel durch Benzodiazepine. Falls nun eine klinische Indikation für eine parenterale Gabe überhaupt gegeben ist, ist ein Vorteil der intravenösen gegenüber der intramuskulären Applikation zumindest Evidenz-basiert nicht nachgewiesen. Allerdings stellt die intramuskuläre Applikation bei Patienten unter antikoagulativer Medikation eine Kontraindikation dar.

Die in den 1970-iger Jahren üblichen Infusionstherapien mit Tagesdosen von 100 mg Haloperidol (sogenannte „Hochdosierung“) sind heute als obsolet anzusehen. Haloperidol-Injektionslösungen sind in den Vereinigten Staaten nicht für die intravenöse Gabe zugelassen, werden aber nach Erkenntnissen der FDA im „off-label-use“ intravenös verwendet [11].

### Fazit

Die Anwendung von Antipsychotika ist häufig mit dem Risiko des Auftretens von Herzrhythmusstörungen (QT-Verlängerungen) verbunden. Dieses Risiko ist offensichtlich bei intravenöser Gabe weiter erhöht [12, 13, 14].

Die klinische Indikationsstellung von parenteralen und insbesondere i.v.-Anwendungen von hochpotenten beziehungsweise wenig sedierenden Antipsychotika ist zwangsläufig sehr begrenzt. Fällt die Nutzen-Risiko-Bewertung im Einzelfall zu Gunsten der i.v.-Applikation von Antipsychotika aus, so muss zwingend kontinuierlich ein EKG mitgeschrieben werden (EKG-Monitoring) [10, 15, 16, 17, 18, 19]. Bei einer QTc-Verlängerung von 25 Prozent oder mehr, bei Auftreten von Extrasystolen und/oder Tachyarrhythmie sollte die Therapie unterbrochen oder die Dosis reduziert werden [8, 22]. Eine bestehende

### „Aufgeschnappt“ auf der zentralen AGATE-Fallkonferenz am 20. Mai 2010 in München

Diskutiert wurde intensiv über die Änderung der Fachinformation zu Haldol®-Janssen Injektionslösung 5 mg und den tags zuvor an die Klinikvertreter verschickten AID-Entwurf zu diesem Thema. Mit dem Text bestand Übereinstimmung. Es wurden aber Fragen zur Umsetzung und zum Hintergrund gestellt:

#### Wird es zu dieser Problematik noch einen Rote-Hand-Brief des Herstellers geben?

Professor Haen erklärte, dass er natürlich nicht wisse, was der Hersteller oder die Zulassungsbehörde im Einzelnen planen würde. Er persönlich ist allerdings der Meinung, dass es keines Roten-Hand-Briefes bedarf, da ja keinerlei neue Arzneimittelrisiken für Haloperidol-Injektionslösungen bekannt geworden sind, sich an der Sicherheitsbeurteilung der Präparate also nichts geändert hat. Es ist lediglich klar geworden, dass notwendige Sicherheitsmaßnahmen, auf die stets hingewiesen wurde, in der Praxis nicht umgesetzt werden.

#### Was bedeutet „kontinuierliches“ EKG-Monitoring?

Die Anwesenden waren sich darin einig, dass dies nur eine Monitorüberwachung und -dokumentation bedeuten kann.

#### Die Empfehlung zum kontinuierlichen EKG-Monitoring ist in der Praxis nicht umzusetzen, da einem akut psychotischen Patienten kein EKG abgeleitet werden kann?

Bei einem solchen Patienten ist es aber auch nahezu unmöglich, eine Vene zu punktieren, um ein Medikament intravenös zu injizieren. In einer solchen Situation „beruhigt“ Haloperidol i.v. den Patienten binnen 5 Minuten, Haloperidol i.m. binnen 20 Minuten. Professor Rüter betonte, dass dieser minimale Zeitunterschied in der klinischen Praxis angesichts des damit verbundenen Risikos keine Rolle spielen dürfe. Früher sei dies zwar häufig gemacht worden, heute wüssten wir aber, „dass dies damals zwar gut aber falsch war“. Das Pflegepersonal muss auch entsprechend informiert werden.

#### „Ich musste in meinem letzten Dienst eine Patientin mit Manie aufnehmen, die vom Notarzt während der Fahrt ins BKH 20 mg Haloperidol in 500 ml Jonosteril erhalten hatte. Als sie bei uns ankam, war die Jono durchgetropft, die Patientin wohlauf. Habe kein EKG gesehen. Ich habe dann eine Überwachung in Form von Gangbett angeordnet.“

In einem solchen Fall sollte auch ein EKG geschrieben werden, um den Status bei Aufnahme zu dokumentieren. Der Notarzdienst in der Umgebung der AGATE-Kliniken sollte über unsere aktuellen Diskussionen zu diesem Thema informiert werden.

Hypokaliämie muss vor Beginn der Applikation ausgeglichen werden [20].

Bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren (Einnahme weiterer Medikamente, die zu einer QT-Verlängerung führen können, kardiale Vorerkrankungen, Hypothyreose, angeborenes Long-QT-Syndrom, Hypomagnesiämie, weibliches Geschlecht, hohes Alter, Immobilisation [11]) ist die Nutzen-Risiko-Bewertung besonders sorgfältig vorzunehmen [21, 22, 23, 24]. □

### LITERATUR

bei Ekkehard Haen

#### Laura Hiesinger, Markus Wittmann, Wolfgang Schreiber\*, Ekkehard Haen

Klinische Pharmakologie, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität

Universitätsstr. 84, 93053 Regensburg

\* Bezirksklinikum Mainkofen

E-Mail: ekkehard.haen@klinik.uni-regensburg.de