



universität
wien

DIPLOMARBEIT / DIPLOMA THESIS

Titel der Diplomarbeit / Title of the Diploma Thesis

„Einfluss der intravenösen Applikation von Benperidol auf
das QT-Intervall im Zuge der Akutsedierung“

verfasst von / submitted by

Alexander Schmidt

angestrebter akademischer Grad / in partial fulfilment of the requirements for the degree of
Magister der Pharmazie (Mag.pharm.)

Wien, 2015 / Vienna, 2015

Studienkennzahl lt. Studienblatt /
degree programme code as it appears on
the student record sheet:

A 449

Studienrichtung lt. Studienblatt /
degree programme as it appears on
the student record sheet:

Diplomstudium Pharmazie

Betreut von / Supervisor:

Ao. Univ. Prof. Dr. Rosa Lemmens-Gruber

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	7
1.1. Das QT-Intervall	8
1.1.1. Physiologische Grundlagen des QT-Intervalls	8
1.1.2. Der hERG-Kanal	9
1.1.3. Kongenitales Long QT Syndrom (LQT).....	9
1.1.4. Erworbenes LQT	10
1.1.5. Nicht arzneistoffassoziierte Risikofaktoren.....	11
1.1.6. <i>Torsade de pointes</i> -Tachykardie.....	13
1.1.7. Normwerte des QTc-Intervalls.....	14
1.2. Akutsedierung	15
1.2.1. Gesetzliche Grundlage: Das Unterbringungsgesetz	15
1.2.2. Psychiatrische Notfälle. Notwendigkeit der Akutsedierung	15
1.2.3. Eingesetzte Arzneistoffe im klinischen Alltag	18
1.3. Benperidol	19
1.3.1. Wirkmechanismus.....	19
1.3.2. Zugelassene Indikationen	20
1.3.3. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	20
1.3.4. Studienlage in Bezug auf das QT-Intervall.....	20
1.3.5. Interne Leitlinie zur i.v. Applikation von Benperidol.....	21
2. Ziel der Arbeit	22
3. Materialien und Methoden	24
3.1. Das 12-Kanal-EKG.....	24
3.1.1. Grundlagen	24
3.1.2. Das QT-Intervall im EKG.....	27
3.1.3. Manuelle Messung des QT-Intervalls.....	27

3.2.	Korrektur der QT-Zeit: Das QTc-Intervall.....	29
3.2.1.	Die <i>Bazett</i> -Formel.....	29
3.2.2.	Die <i>Fridericia</i> -Formel.....	30
3.2.3.	Gründe für die Korrektur mittels <i>Bazett</i> -Formel.....	30
3.3.	Studiendesign: Fall Kontroll Studie.....	31
3.3.1.	Charakterisierung der Fälle und Kontrollen.....	31
3.3.2.	Erhobene Werte.....	33
3.3.3.	Ausschlusskriterien.....	33
3.4.	Auswertung.....	34
4.	Datenanalyse und Diskussion.....	35
4.1.	Altersverteilung.....	37
4.2.	Kalium.....	38
4.3.	Einlieferungsgründe.....	40
4.4.	Prä- bzw. Begleitmedikation.....	41
4.5.	Vergleich der beiden Korrekturformeln.....	44
4.6.	Einfluss von Benperidol auf das QTc-Intervall.....	46
4.6.1.	Identifizierung der jeweils vorliegenden Verteilung.....	46
4.6.2.	Vergleich Benperidol – Lorazepam.....	50
4.6.3.	Vergleich Benperidol – Haloperidol.....	51
5.	Zusammenfassung.....	54
6.	Abstract.....	56
7.	Abkürzungsverzeichnis.....	58
8.	Literaturverzeichnis.....	60
9.	Abbildungsverzeichnis.....	68
10.	Tabellenverzeichnis.....	70
11.	Appendix.....	71

12.	Danksagung	82
13.	Lebenslauf.....	84

1. Einleitung

Es gibt eine Reihe von psychiatrischen Notfällen, die eine Akutsedierung, welche oftmals gegen den Willen des Patienten durchgeführt werden muss, notwendig machen. Dies geschieht sowohl zum Schutz des Patienten vor sich selbst, als auch zum Fremdschutz. Ein hierfür im Donauspital oft eingesetzter Arzneistoff ist Benperidol, ein typisches Antipsychotikum, das häufig gemeinsam mit dem Benzodiazepin Lorazepam für eine Sedierung des betroffenen Patienten sorgt.

Nach Entzug der Zulassung für eine i.v. Anwendung des früher häufig für die Akutsedierung eingesetzten Haloperidol, ist Benperidol eines der letzten hochpotenten typischen Antipsychotika, das intravenös appliziert werden darf. Der Grund für den Entzug der Zulassung liegt in einer, unter Psychopharmaka weit verbreiteten, unerwünschten Arzneimittelwirkung, nämlich der Verlängerung des QT-Intervalls. Hierbei handelt es sich um eine zwar seltene, aber sehr ernstzunehmende Nebenwirkung, die bei entsprechenden Voraussetzungen zu Herzrhythmusstörungen und auch zum Tod führen kann.

Jedoch bedeutet nicht jede Verlängerung der QT-Zeit für den betroffenen Patienten eine unmittelbare Gefahr. Eine Reihe verschiedener Faktoren ist nötig damit es tatsächlich zu einer sog. „*Torsade de pointes*-Tachykardie“, welche tödlich verlaufen kann, kommen kann.

Diese Arbeit setzt sich mit dem Einfluss von Benperidol auf das QT-Intervall auseinander und soll die Frage beantworten, ob es im Stand ist dieses zu verlängern oder nicht.

Was unter dem QT-Intervall verstanden wird, welche elektrophysiologischen Mechanismen es im Herz widerspiegelt und welche Faktoren es beeinflussen soll in diesem Kapitel erläutert werden. Des Weiteren soll der Begriff der Akutsedierung und deren gesetzliche Grundlage beschrieben werden. Zum Schluss dieses einleitenden Kapitels soll auch ein Überblick über die wichtigsten pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften des in dieser Arbeit behandelten Arzneistoffs Benperidol gegeben werden.

1.1. Das QT-Intervall

1.1.1. Physiologische Grundlagen des QT-Intervalls

Das QT-Intervall spiegelt das intraventrikuläre Aktionspotential des Herzens wider. Es beginnt mit der Depolarisation der Kammer (QRS-Komplex im EKG) und endet schließlich mit der Repolarisation des Ventrikels, die durch die T-Welle charakterisiert wird. Diese Repolarisation wird über den Einstrom von Kalium (Phase 3 des Aktionspotentials) bewerkstelligt. Dieser einwärtsgerichtete Kaliumstrom übertrifft den während der Phase 1 und 2 vorherrschenden und nach außen gerichteten Calciumstrom, was schließlich zur Inaktivierung der dafür

verantwortlichen L-Typ Calciumkanäle führt und das Ruhemembranpotential der Herzmuskelzelle wiederherstellt. Ein vereinfachtes Schema dieses zuvor beschriebenen Aktionspotentials ist in Abbildung 1 dargestellt (AKTORIES et al., 2009).

Die erwähnten, ins Innere des Arbeitsmyokard führenden, Kaliumströme resultieren aus der Summe der Ionenströme,

die durch die so genannten „*delayed rectifier*“ (verzögerte Gleichrichter) Kaliumkanäle generiert werden, welche erst, wie der Name bereits verrät, mit Verzögerung einsetzen. Man kann hier zwischen dem rasch aktivierbaren I_{kr} (rapidly) und dem langsam aktivierbaren I_{ks} (slowly) unterscheiden, wobei v.a. der I_{kr} den (häufig unerwünschten) Angriffspunkt zahlreicher Arzneistoffe darstellt. In Abbildung 1 sind die zuvor erwähnten Kaliumströme und weitere wichtige Ionenströme des ventrikulären Arbeitsmyokards dargestellt (AKTORIES et al., 2009).

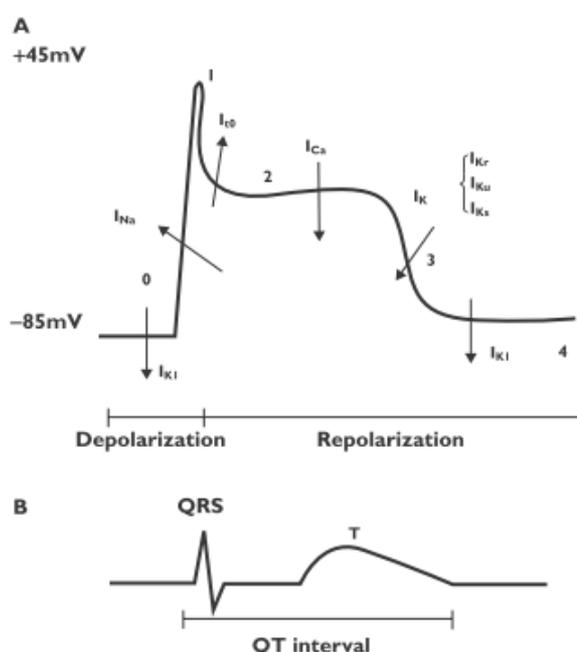


Abbildung 1: Gegenüberstellung Aktionspotential einer Herzmuskelzelle vs EKG (VAN NOORD, EIJGELSHEIM & STRICKER, 2010)

1.1.2. Der hERG-Kanal

Der hERG-Kanal spielt eine elementare Rolle bei der elektrophysiologischen Aktivität im Herzen. Er ist während der Phase der Repolarisation im Arbeitsmyokard aktiv und hat somit einen bedeutenden Einfluss auf die Länge des QT-Intervalls. Er sorgt außerdem dafür, dass das Ruhemembranpotential der Herzmuskelzelle erreicht wird. Alle QT-verlängernden Pharmaka erreichen diesen, meist unerwünschten Effekt über Bindung an eben diesen hERG-Kanal, der in Abbildung 2 schematisch dargestellt ist.

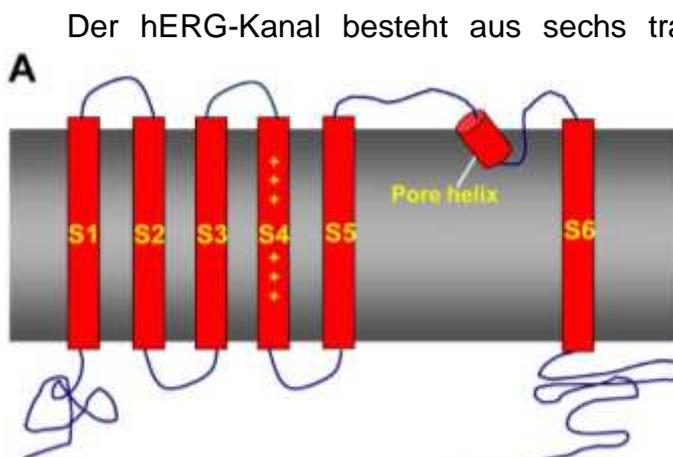


Abbildung 2: Schematische Darstellung des hERG-Kanals (HANCOX & JAMES, 2008)

heterogene, Anzahl an Verbindungen an ihm binden können (HANCOX & JAMES, 2008).

1.1.3. Kongenitales Long QT Syndrom (LQT)

Bis heute sind zwei verschiedene, durch diverse genetische Mutationen bedingte, Varianten des kongenitalen LQT bekannt. Das autosomal dominant vererbte *Romano-Ward* Syndrom (WARD, 1964), welches häufiger vorkommt und das seltenere, autosomal rezessiv vererbte und mit Taubheit einhergehende *Jervell-Lange-Nielsen* Syndrom (JERVELL & LANGE-NIELSEN, 1957 und SCHWARTZ, 1997). Beiden ist ein eine Mutation im KCNQ1-Gen gemein, weswegen sie auch als LQT 1 bezeichnet werden, wohingegen Mutationen des hERG selbst als LQT 2 bezeichnet werden.

Bei diesen, bereits oben erwähnten, Mutationen kann es sich entweder um eine „*loss of function*“ Mutation handeln, welche eine verminderte Aktivität des I_{kr} - (LQT 2) bzw. des I_{ks} -Kanals (LQT 1) zur Folge hat oder um eine „*gain of function*“

Mutation, die in einer verlangsamten Inaktivierung des Natriumkanals (LQT 3) resultiert (CROTTI et al., 2008).

Die Prävalenz für ein angeborenes LQT schwankt je nach Literatur von 1:5.000 (NEMEC et al., 2003) bis zu 1:20.000 (MOSS & ROBINSON, 2002). In einer neueren und sehr viel größer angelegten Studie wird die Wahrscheinlichkeit des Auftretens mit etwa 1:2.500 Lebendgeburten beziffert (STRAMBA-BADIALE et al., 2007).

Die Symptomatik des LQT kann von gelegentlichen Schwindelanfällen über Synkopen bis hin zum plötzlichen Herztod reichen, wobei die Krankheit bei vielen Patienten völlig asymptomatisch verläuft (CROTTI et al., 2008).

1.1.4. Erworbenes LQT

Erstmals beschrieben wurde das medikamenteninduzierte LQT als „*Chinidin Synkope*“ im Jahre 1964 (SELZER & WRAY, 1964). Dabei handelt es sich um eine zwar seltene, aber gefährliche Nebenwirkung zahlreicher unterschiedlicher Arzneistoffe. Dies führte in den letzten Jahren dazu, dass mehrere Medikamente wieder vom Markt genommen werden mussten, oder in ihrer Zulassung eingeschränkt wurden, wie beispielsweise die häufig eingesetzten Antipsychotika Haloperidol und Sertindol (RODEN, 2004).

Weitere QT-verlängernde Pharmaka sind u.a. einige Antihistaminika (z.B. Astemizol), Makrolidantibiotika (Erythromycin und Clarithromycin), Methadon, zahlreiche Psychopharmaka sowie viele weitere, chemisch sehr unterschiedliche Arzneistoffe (ALTMANN et al., 2008).

Die Erkenntnisse der letzten Jahrzehnte führten schließlich dazu, dass potentielle neue Wirkstoffe standardmäßig während klinischer Studien auf ihren Einfluss auf die QT-Zeit überprüft werden.

Eine Verlängerung des QT-Intervalls kann jedoch auch ein gewünschter Effekt einer Arzneimitteltherapie sein, wie es zum Beispiel bei den Klasse III Antiarrhythmika Sotalol (ANDERSON & PRYSTOWSKY, 1999) und Amiodaron (TORRES et al., 1986) der Fall ist.

1.1.5. Nicht arzneistoffassoziierte Risikofaktoren

Um die Gefahr einer Verlängerung des QT-Intervalls abschätzen zu können, gilt es eine Reihe von Risikofaktoren zu berücksichtigen. Die wichtigsten und für diese Arbeit am relevantesten sollen nun nachfolgend beschrieben werden.

Störungen im Elektrolythaushalt

Elektrolystörungen sind im klinischen Alltag häufig zu beobachten. Vor allem Kalium und Magnesium haben einen direkten Einfluss auf das QT-Intervall. Eine niedrige extrazelluläre Kaliumkonzentration führt zu einer Reduktion der Aktivität des repolarisierend wirkenden I_{Kr} -Kanals, was wiederum dessen Blockade durch diverse Arzneistoffe begünstigt. Bereits tiefe Normalwerte von 3,5 – 4,0 mmol/l werden als Risikofaktor beschrieben (ZELTSER et al., 2003).

Zu beachten ist bei der Hypokaliämie ihr verstärktes Auftreten bei diversen psychischen Erkrankungen, wobei die genaue Pathogenese dazu noch nicht geklärt ist. Es wird vermutet, dass das adrenerge System maßgeblich daran beteiligt ist (TROJAK et al., 2009), da Adrenalin bewiesenermaßen zur Internalisierung von Kalium führt (BROWN et al., 1983).

Auch eine Hypomagnesiämie, die für gewöhnlich mit einer Kaliumdepletion einhergeht, begünstigt das Entstehen eines LQT (COMMERFORD & LLOYD, 1984). Des Weiteren ist Magnesium für die Kontrolle des intrazellulären Kaliumspiegels essentiell und wirkt antiarrhythmisch, weswegen es auch zur Behandlung von *Torsade de pointes*-Arrhythmien eingesetzt wird (VERDUYN et al., 1997).

Geschlecht

Da Frauen ein längeres QT-Intervall aufweisen, kann das weibliche Geschlecht als Risikofaktor für eine verlängerte QT-Zeit und das Auftreten von TdP (*Torsade de pointes*) angesehen werden (ABI GERGES et al., 2004). Der Grund für ein kürzeres QT-Intervall bei Männern dürfte an dem physiologisch bedingt höheren Testosteronspiegel liegen, wobei sich die Menge an zirkulierendem Testosteron indirekt proportional zur QT-Zeit zu verhalten scheint (ZHANG et al., 2011).

Einleitung

Alter

Mit zunehmendem Alter steigt auch das QT-Intervall, was das Risiko von TdP-Tachykardien in dieser Patientengruppe erhöht. Davon besonders betroffen scheinen Männer zu sein, da hier ein relativ gesehen höherer, altersbedingter Anstieg der QT-Zeit zu beobachten ist, was Männer in höherem Alter genauso anfällig für potentiell fatal verlaufende Arrhythmien macht wie Frauen (RABKIN, 2015).

Bradykardie

Beim Vorliegen einer Bradykardie ist das QT-Intervall schon allein aus physiologischen Gründen verlängert, weswegen hier besondere Vorsicht beim Einsatz von QT-verlängernden Pharmaka geboten ist (ALTMANN et al., 2008).

Kardiovaskuläre Erkrankungen

- Herzinsuffizienz: Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz (NYHA III – IV) weisen eine erhöhte QT-Zeit auf. Dabei ist das Ausmaß der QT-Verlängerung vom Anstieg von BNP (b-type natriuretic peptide), einem kardialen Marker für das Ausmaß der Herzinsuffizienz, abhängig (VROTOVEC et al., 2013).
- Linksventrikuläre Hypertrophie: Die QT-Zeit gilt bei Patienten mit vorliegender linksventrikulärer Hypertrophie als wichtiger Indikator für die Überlebensrate, da die Sterblichkeit mit der Höhe des QT-Intervalls korreliert (HAUGAA et al., 2014).

Metabolische bzw. endokrinologische Störungen

- Hypothyreose: Patienten mit erniedrigten Spiegeln an freiem Thyroxin neigen zu einer, durch die Gabe von Levothyroxin vermutlich reversiblen (UNAL et al., 2007), Verlängerung des QT-Intervalls (GALETTA et al., 2008).

- Diabetes mellitus: Das Vorliegen eines insulinabhängigen Diabetes begünstigt ein verlängertes QT-Intervall sowie eine größere QT-Dispersion, wobei die QT-Verlängerung durchaus auch auf die mit Diabetes einhergehenden Komplikationen und Folgeerkrankungen zurückzuführen sein könnte (ARILDSEN et al., 1999).
- Adipositas: Ob auch Übergewicht das QT-Intervall beeinflusst wird kontrovers diskutiert. Es gibt Studien die darauf hinweisen, dass Übergewicht allein, ohne damit assoziierte Folgeerkrankungen wie Bluthochdruck, Diabetes oder diverse kardiale Erkrankungen, bereits als Risikofaktor gewertet werden kann (CARELLA et al., 1996). Neuere Studien kommen wiederum zum Schluss, dass Übergewicht allein keinen signifikanten Einfluss auf die QT-Zeit hat (SUN et al., 2013).

1.1.6. *Torsade de pointes*-Tachykardie

Durch die Blockade des zuvor schon beschriebenen hERG-Kanals kann die Repolarisationsphase des myokardialen Aktionspotentials so lange verzögert und die Plateauphase derart verlängert werden, dass es zu sog. frühen Nachdepolarisationen (EAD) kommt. Erreichen diese EADs die Erregungsschwelle des Calciumkanals wird ein neues Aktionspotential ausgelöst, was zum Reizwiedereintritt führen kann und somit *Torsade de Pointes*-Tachykardien (oder auch Spitzenumkehrtachykardie) induzieren kann. Diese Art der Tachykardie kann wiederum leicht in Kammerflimmern übergehen und im schlimmsten Fall zum Tod führen (AKTORIES et al., 2009).

Erste klinische Anzeichen für *Torsades de pointes* sind Schwindel, Synkopen und Übelkeit. Ein typisches Oberflächen-EKG bei TdP ist in Abbildung 3 zu sehen (AKTORIES et al., 2009).



Abbildung 3: "*Torsade de pointes*" im Oberflächen- EKG (AKTORIES et al., 2009)

1.1.7. Normwerte des QTc-Intervalls

Normwerte für die QTc-Zeit zu definieren ist schwierig. Je nach Quelle werden Werte von 450 ms bei Männern und 470 ms bei Frauen als obere Richtwerte angesehen und Werte über 500 ms als Grenzwert, der möglichst nicht überschritten werden soll (Committee for Proprietary Medicinal Products, 1997).

Die QTc-Zeit ist ein sehr dynamischer Parameter und unterliegt großen interindividuellen Schwankungen: Es werden Werte von über 500 ms bei völlig gesunden Erwachsenen beschrieben, ebenso wie intraindividuelle Schwankungen in der QTc-Zeit von 95 ms während eines 24 h-EKGs (BEDNAR et al., 2001).

Die verschiedenen Richt- und Grenzwerte wurden zwecks der Vergleichbarkeit der Daten wie nachfolgend in Tabelle 1 festgelegt.

Tabelle 1: QTc- Normwerte nach Korrektur mittels Bazett-Formel (MOSS & ROBINSON, 1992)

Geschlechtsspezifische Normwerte der QTc-Zeit		
	Männer	Frauen
Normal	<430 ms	<450 ms
Borderline	430-450 ms	450-470 ms
Verlängert	>450 ms	>470 ms

1.2. Akutsedierung

1.2.1. Gesetzliche Grundlage: Das Unterbringungsgesetz

Im Unterbringungsgesetz (UbG) ist geregelt unter welchen Umständen ein Patient gegen seinen Willen untergebracht und zwangsbehandelt werden darf. Der Geltungsbereich des UbG ist streng auf Krankenanstalten und psychiatrische Abteilungen limitiert.

Demnach darf nur untergebracht werden, wer an einer psychischen Krankheit leidet und in deren Zusammenhang sein Leben, seine Gesundheit, oder das Leben bzw. die Gesundheit anderer ernstlich gefährdet und nicht auf andere Weise, als mittels Unterbringung in einer psychiatrischen Abteilung, ausreichend behandelt werden kann.

Des Weiteren definiert das UbG auch den Begriff des „Unterbringens ohne Verlangen“. Darunter wird der Umstand verstanden, dass ein im öffentlichen Sanitätsdienst stehender Arzt oder ein Polizeiarzt eine Person ohne deren Einwilligung in eine psychiatrische Abteilung einweisen darf, wenn ausreichend Gründe für eine Unterbringung vorliegen (UbG, 1990).

1.2.2. Psychiatrische Notfälle. Notwendigkeit der Akutsedierung

Nachfolgend sollen hier die charakteristischen Symptome des jeweiligen psychiatrischen Notfalls beschrieben werden, um ein Verständnis dafür zu bekommen warum eine Akutsedierung unter Umständen nötig sein kann.

Suizidalität

Die Symptomatik umfasst hier Suizidphantasien (frühere Suizidversuche inkl. familiärer Häufung), ängstlich-agitiertes Verhalten oder aber auch "unheimliche Ruhe", verstärkte Schuldgefühle, Hoffnungslosigkeit, Verzweiflung sowie fehlende Realitätskontrolle und Krankheitseinsicht. Suizidversuche und Suizidabsichten werden vom Patienten oftmals bagatellisiert. Häufig machen Patienten Suizidandrohungen, um beispielsweise verstärkte Aufmerksamkeit zu erreichen. Es besteht die Gefahr, solche Patienten nicht hinreichend ernst zu nehmen. Auch solche Suizidandrohungen sind als akute Eigengefährdung einzustufen und gelten als Notfälle (LIEB et al., 2008).

Akute Angst- und Erregungszustände

Die Symptome reichen von Agitiertheit, innerer Unruhe, Aggressivität bis hin zu vegetativen Symptomen wie Zittern, Tachykardie, Dyspnoe, Schweißausbrüchen und multiplen körperlichen Beschwerden (LIEB et al., 2008).

Akute Psychosen

Die Symptomatik beinhaltet hier unter anderem gesteigerte motorische Unruhe, verstärkte Ängste und unmotiviertes Lachen sowie Schreien oder Weinen, Hypervigilanz mit verringerter sensorischer Selektionsfähigkeit, optische und akustische Halluzinationen, Wahn und einen zerfahrenen Gedankengang (LIEB et al., 2008).

Intoxikationen

- Alkohol: Erkennbar an einer verwaschenen Sprache, eingeschränktem Urteilsvermögen, aggressivem und unkontrolliertem Verhalten, *Foetor alcoholicus*, Ataxie, orthostatische Dysregulation sowie Vigilanzstörungen (LIEB et al., 2008).
- Tranquilizer und Hypnotika: Der Gebrauch dieser Substanzen kann eine Somnolenz bis hin zum Koma sowie Areflexie, Ataxie und Nystagmus umfassen (LIEB et al., 2008).
- Opiate: Der Konsum div. Opiate ist durch eine parasymphathikotone Reaktion mit Miosis, Hypotonie, Bradykardie, Hypothermie und Hyporeflexie erkennbar. Im schlimmsten Fall können Atemstillstand sowie Koma die Folgen sein (LIEB et al., 2008).
- Kokain und Amphetamine: Im Gegensatz zu den Opiaten steht hier eine sympathikotone Reaktion mit Mydriasis, Hyperthermie, Tachykardie, gesteigerte Spontanmotorik und Krämpfe im Vordergrund. Des Weiteren können sowohl optische als auch akustische Halluzinationen auftreten. Die betroffenen Patienten zeigen oft einen gesteigerten Rededrang. Entzündungen bzw. eine Atrophie der Nasenschleimhaut kann ein weiteres Indiz für den Konsum sein. Arrhythmien, Herzversagen und Koma sind die schwerwiegendsten Symptome, die hier zu erwarten sind (LIEB et al., 2008).

- Cannabis / Halluzinogene: Zu den typischen Symptomen zählt hier das dienzepale Erregungssyndrom mit Mydriasis, Tachykardie, Hyperthermie, gesteigerter Spontanmotorik und Panikattacken. Gerötete Konjunktiven sowie optische und akustische Halluzinationen sind des Öfteren zu beobachten (LIEB et al., 2008).

Delirante Syndrome

Delirante Patienten zeigen Symptome wie Desorientiertheit mit wechselnder Bewusstseinslage, motorische Unruhe bzw. hochgradige Erregung, abrupten Stimmungswechsel, erhöhte Suggestibilität, Nesteln, Sinnestäuschungen (v. a. optische Halluzinationen und illusionäre Verkennungen) und Wahn. Es besteht die Gefahr der vegetativen Entgleisung (Tremor, Bluthochdruck, Tachykardie, Schwitzen, Fieber). Oftmals resultieren delirante Syndrome in Krampfanfällen und können im schlimmsten Fall auch tödlich verlaufen (LIEB et al., 2008).

Verwirrheitszustände

Verwirrte Patienten zeigen Desorientiertheit und legen ein ratlos-unsicheres, oft dysphorisch gereiztes Verhalten an den Tag. Eventuell können auch Erregungszustände, Verlangsamung des Auffassungsvermögens und des Gedankengangs sowie eine ungesteuerte und agitierte Psychomotorik auftreten (LIEB et al., 2008).

Katatone Syndrome

Katatone Patienten zeichnen sich durch Erregungszustände, die wechselnd mit Mutismus, Haltungstereotypien und Stupor einhergehen können. Manchmal sind vegetative Dysregulation und Fieber ebenfalls mit einer Katatonie assoziiert (LIEB et al., 2008).

1.2.3. Eingesetzte Arzneistoffe im klinischen Alltag

Dieses Unterkapitel widmet sich den im klinischen Alltag im Donauspital eingesetzten Präparaten, die im Rahmen einer Akutsedierung eingesetzt werden.

Der am häufigsten verwendete Arzneistoff ist erwartungsgemäß Benperidol (Glianimon[®]), da dieses jedem der 59 Patienten appliziert wurde. Lorazepam (Temesta[®]), ein Vertreter der Benzodiazepine, wird ebenfalls häufig für die Akutsedierung verwendet, da Benzodiazepine das Mittel der Wahl für eine vorübergehende Sedierung darstellen. Diese beiden Arzneistoffe sind gemeinsam mit allen anderen ebenfalls eingesetzten in Tabelle 2 angeführt.

Tabelle 2: Arzneistoffe, die im Zuge der Akutsedierung eingesetzt wurden

Wirkstoff	Präparat	Substanzklasse	Applikationsart	Häufigkeit
Benperidol	Glianimon [®]	Typisches Antipsychotikum	i.v.	100%
Lorazepam	Temesta [®]	Benzodiazepin	i.v.	91,5%
Valproinsäure	Convulex [®]	Antiepileptikum	i.v.	6,8%
Clonazepam	Rivotril [®]	Antiepileptikum	i.v.	5,1%
Loxapin	Adasuve [®]	Typisches Antipsychotikum	inhalativ	3,4%
Zuclopenthixol	Cisordinol [®]	Typisches Antipsychotikum	i.m.	1,7%
Risperidon	Risperdal [®]	Atypisches Antipsychotikum	p.o.	1,7%
Olanzapin	Zyprexa [®]	Atypisches Antipsychotikum	p.o.	1,7%

Die in Tabelle 2 aufgelisteten Arzneistoffe beziehen sich auf jene 59 selbst erhobenen Patientendaten unabhängig davon, ob gegen die Ausschlusskriterien

verstoßen wurde. Somit soll Tabelle 2 eine möglichst realistische Einschätzung der eingesetzten Akutmedikation im Donauspital wiedergeben.

1.3. Benperidol

Benperidol gehört zur Klasse der typischen Antipsychotika und wird chemisch, wie Haloperidol, den Butyrophenonen zugeordnet. Es zählt zu den potentesten Neuroleptika auf dem Markt.

1.3.1. Wirkmechanismus

Pharmakodynamik

Der Hauptangriffspunkt von Benperidol ist, wie bei vielen typischen Antipsychotika, der D₂-Rezeptor, an welchen es mit hoher Affinität bindet und antagonistisch wirkt. Der Interaktion mit jenem Rezeptor im mesolimbischen System ist es auch geschuldet, dass Benperidol v.a. der produktiven Symptomatik (Denkstörungen, Wahnideen und Halluzinationen) einer Schizophrenie entgegenwirkt. Die Bindung an D₂-Rezeptoren in der *Area postrema* wiederum erklärt die antiemetische Wirkung.

Benperidol wirkt ebenfalls mittelstark antagonistisch auf D₃-Rezeptoren und auf 5-HT₂-Rezeptoren. α₁-Rezeptoren werden nur in geringem Ausmaß beeinflusst und anticholinerge Effekte fehlen völlig (AKTORIES et al., 2009 und BENKERT & HIPPIUS, 2014).

Pharmakokinetik

Benperidol wird rasch resorbiert und unterliegt einem hohen first-pass Effekt. Es wird nur zu etwa 1 % unverändert ausgeschieden. Über den genauen Vorgang bei der Metabolisierung ist wenig bekannt. Es wird vermutet, dass wie bei Haloperidol CYP 3A4 und CYP 2D6 beteiligt sind. Die mittlere Plasmahalbwertszeit beträgt 7,65 h (Fachinfo Glianimon®, 2014).

1.3.2. Zugelassene Indikationen

Laut der 2014 zuletzt bearbeiteten Fachinformation kann Benperidol bei folgenden Krankheitsbildern eingesetzt werden (Fachinfo Glianimon[®], 2014):

- Akute psychotische Syndrome mit Wahn, Halluzinationen, Denkstörungen und Ich-Störungen, katatone Syndrome, delirante und andere exogen-psychotische Syndrome
- chronisch verlaufende endogene und exogene Psychosen (zur Symptomsuppression)
- maniforme Syndrome
- psychomotorische Erregungszustände

1.3.3. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Die unerwünschten Wirkungen von Benperidol sind über den Antagonismus am D₂-Rezeptor erklärbar. So kommt es sehr häufig im nigrostriatalen System zur Ausbildung von extrapyramidal-motorischen Symptomen. Der Dopamin-Antagonismus im Hypothalamus kann zu Hypothermie führen. Galaktorrhö und Gynäkomastie treten häufig auf und sind ebenfalls auf die D₂-Blockade zurückzuführen (AKTORIES et al., 2009).

Obwohl keine Wirkung auf den H₁-Rezeptor nachgewiesen ist, zählt die Sedierung, welche in Notfallsituationen durchaus erwünscht ist, als eine weitere, sehr häufig auftretende Nebenwirkung (BENKERT & HIPPIUS, 2014).

1.3.4. Studienlage in Bezug auf das QT-Intervall

Es liegt eine in-vitro durchgeführte Studie vor, deren Ergebnis besagt, dass Benperidol bereits in geringer Konzentration von 3,37 nM in der Lage ist, Astemizol (ein Ligand mit hoher Affinität zum hERG-Kanal) von dessen Bindung am hERG-Kanal zu verdrängen (SILVESTRE & PROUS, 2007). Dies belegt, dass Benperidol erwartungsgemäß dazu in der Lage ist mit dem hERG-Kanal zu interagieren, was aufgrund der chemischen Ähnlichkeit zu Haloperidol, welches zweifelsfrei zu einer QT-Verlängerung führen kann, nicht weiter verwunderlich ist.

In einem Fallbericht aus dem Jahr 2014 wurde von QTc-Verlängerungen unter der Gabe von Benperidol (68mg p.o.) berichtet, wobei mit Olanzapin und

Amisulpirid zusätzlich zwei Arzneistoffe verabreicht wurden, die dafür bekannt sind die QTc-Zeit verlängern zu können (Anonym, 2014), weswegen hier keine klinisch relevante Aussage zu treffen ist.

Die Studienlage ist im Moment als nicht ausreichend zu beurteilen um eine für den klinischen Alltag sinnvolle und hilfreiche Aussage treffen zu können. Aus diesem Grund wird im Donauspital nach den in Abbildung 4 angeführten Leitlinien therapiert.

1.3.5. Interne Leitlinie zur i.v. Applikation von Benperidol

Leitlinie: Therapie mit Haldol i.v. und Dominal i.v.

QTc Kriterien:

- EKG vor und nach Erstgabe
- QTc nicht > 500ms (vor und nach Erstgabe)
- Veränderung nach Erstgabe nicht > 50ms

1. Älterer (multimorbider) (Risiko-) Patient:

betrifft hauptsächlich den Konsiliardienst bei der Indikation Delir

Vorgehen: Beachtung der Co-Medikation, ausgeglichener Kaliumspiegel, QTc Zeit im EKG den Kriterien entsprechend, dann:
Haldol i.v., Dominal i.v. unter Monitorkontrolle (cave: Rhythmusstörungen)

2. Junger psychotischer, körperlich gesunder (Akut-) Patient

a. Akutgabe bei Aufnahme

Vorgehen: Beachtung der Co-Medikation, QTc Zeit im EKG den Kriterien entsprechend:
Haldol und/oder Dominal i.v. Erstgabe unter Monitorkontrolle; danach Kontroll-EKG; Ausgleich des Kaliumspiegels entsprechend Aufnahmebluten; weitere i.v. Gaben auch ohne Monitor möglich.
Weitere regelmäßige EKG-Kontrollen.

b. Akute oder elektive Gabe bei laufendem stat. Aufenthalt z.B. bei Therapieverweigerung, neuerlicher psychotischer Exazerbation, ...

Vorgehen: Beachtung der Co-Medikation, ausgeglichener Kaliumspiegel, QTc Zeit im EKG den Kriterien entsprechend:
Haldol und Dominal i.v. auch ohne Monitor möglich

QT verlängernde Medikamente:

- **Antiarrhythmika:** z.B. Amiodaron, Sotalol, Disopyramide, Ibutilid
- **Antibiotika:** Macrolide, Quinolone
- **Antihistaminika:** z.B. Terfenadin, Astemizol
- **Antipsychotika:** z.B. Chlorpromazin, Haloperidol, Clozapin, Quetiapin, Risperidon, Sertindol, Ziprasidon
- **Antimykotika:** z.B. Ketoconazol, Itraconazol, Fluconazol
- **Antidepressiva:** Amitriptylin und andere TCA, Ludiomil, alle SSRIs, Venlafaxin
- **Opiode:** Methadon
- **Triptane:** z.B. Sumatriptan, Zolmitriptan, Naratriptan
- **5-HT3-Antagonisten:** v.a. Dolasetron, Ondansetron

Abbildung 4: Interne Leitlinien zur Therapie mit Benperidol

2. Ziel der Arbeit

Bis vor einiger Zeit erfolgte die Akutsedierung von psychotischen Patienten auf der Psychiatrischen Station 57 (Akutpsychiatrie) im Donauespital Wien mit dem hochpotenten typischen Antipsychotikum Haloperidol (Haldol®), welches chemisch den Butyrophenonen zugeordnet wird. Die Sedierung, die zumeist gegen den Willen des Patienten stattfindet, erfolgt intravenös, da diese dann vermutlich als nicht so traumatisch wahrgenommen wird, als eine intramuskuläre Applikation und mit größtmöglicher Rücksicht auf den Patienten (SCHARFETTER & FISCHER, 2014).

Im Jahr 2007 wurde von der amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA in einer Aussendung darauf hingewiesen, dass bei der i.v. Applikation von Haloperidol vermehrt QT-Verlängerungen, *Torsade de pointes*-Tachykardien und in weiterer Folge Kammerflimmern zu beobachten waren (FDA, 2007). Dies hatte zur Folge, dass die Fachinformation des Präparates Haldol® nur mehr eine i.m. Injektion empfiehlt (Fachinfo Haldol®, 2013).

Nach sorgfältiger Überlegung und Erstellung interner Leitlinien (siehe Abbildung 4), entschied man sich auf der akutpsychiatrischen Station jedoch zum Wohle des Patienten weiter dazu, die i.v. Applikation unter größter Vorsicht als so genannten off-label use weiterzuführen.

Im Jahr 2014 publizierten OA Dr. Joachim Scharfetter und Prim. Dr. Peter Fischer eine auf der Station 57 durchgeführte Studie, welche rund 100 Patienten umfasste (SCHARFETTER & FISCHER, 2014), die zu dem Schluss kommt, dass die QT-Verlängerung unter Haldol® signifikant genug ist um sich nach Alternativen umzusehen. Diese Alternative fand man in dem in Deutschland für die i.v. Applikation zugelassenen Präparat Glianimon® (Fachinfo Glianimon®, 2014), welches den Wirkstoff Benperidol enthält und nun in den internen Guidelines Haldol® ersetzt hat.

Meine Diplomarbeit befasst sich nun mit der Fragestellung, ob es unter der i.v. Applikation von Benperidol zu einer signifikanten QT-Verlängerung wie bei Haloperidol kommt. Dazu wurden im Zeitraum von März 2015 bis September 2015 sowohl retrospektiv (ab Juni 2014) als auch prospektiv relevante Daten von Patienten, die Glianimon® erhielten, gesammelt und die QT-Änderung mit

Patienten, die den hinsichtlich der QT-Zeit neutralen Wirkstoff Lorazepam erhielten, verglichen. Das gewählte Studiendesign entspricht jenem einer sog. „Fall-Kontroll-Studie“, mit der Besonderheit, dass sie mehr Fälle als Kontrollen beinhaltet. Zusätzlich dazu wird Benperidol auch mit Haloperidol verglichen, da dieses unter klinisch identen Umständen in der Lage ist, eine QT-Verlängerung zu induzieren.

Es wurde dabei größter Wert darauf gelegt, dass sich sowohl die Benperidol-Gruppe (Fälle) als auch die Lorazepam Gruppe (Kontrollen) hinsichtlich der möglichen Risikofaktoren so ähnlich wie es der klinische Alltag ermöglicht sind.

3. Materialien und Methoden

3.1. Das 12-Kanal-EKG

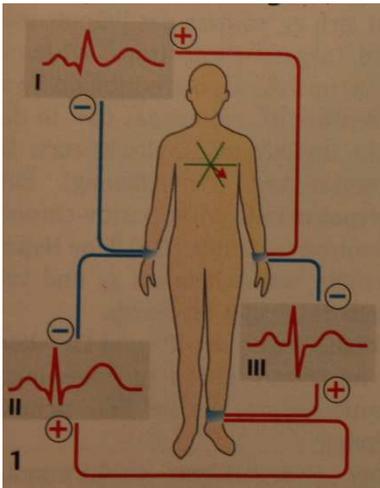
3.1.1. Grundlagen

Das Grundprinzip des EKGs basiert darauf, dass jeder Kontraktion einer Herzmuskelzelle eine elektrische Erregung vorgeschaltet ist, welche man als Spannungsänderung an der Körperoberfläche messen und im Zeitverlauf aufzeichnen kann. Die im EKG sichtbaren Potentiale entstehen an der Grenze zwischen erregten und nicht erregten Abschnitten des Herzens, wobei ein völlig erregtes bzw. ein vollständig unerregtes Myokard kein sichtbares Signal liefert. Erst durch die Ausbreitung der Erregung entstehen Potentiale, die als Vektor darstellbar sind, sich summieren lassen und in Größe und Richtung unterscheiden.

Die Spannungsänderung wird immer zwischen zwei verschiedenen Punkten gemessen, welche auch als Ableitungen bezeichnet werden.

Beim 12-Kanal-EKG sind drei verschiedene Arten von Ableitungen zusammengefasst. Es besteht aus drei bipolaren Ableitungen nach *Einthoven*, drei unipolaren Extremitätenableitungen nach *Goldberger* (beide werden auch als frontale Ableitungen bezeichnet) und sechs unipolaren Brustwandableitungen nach *Wilson* (welche auch als horizontale Ableitungen bezeichnet werden). Von bipolaren Ableitungen spricht man dann, wenn die Spannung zwischen zwei gleichberechtigten Punkten registriert wird, von unipolaren Ableitungen dann, wenn die Potentialänderung zwischen einem Mess- (differente Elektrode) und einem, vom Potential her konstanten, Bezugspunkt (indifferente Elektrode) gemessen wird.

Bipolare Ableitungen nach Einthoven (I,II und III)



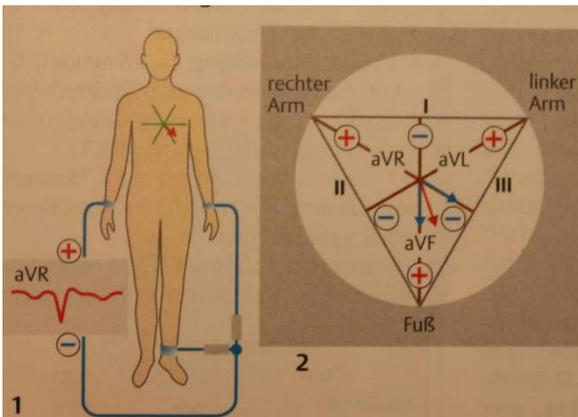
Bei den Ableitungen nach Einthoven wird jeweils die Spannungsdifferenz zwischen zwei Extremitäten gemessen, wie aus Abbildung 5 ersichtlich ist

- I: rechter Arm – linker Arm
- II: rechter Arm – linkes Bein
- III: linker Arm – linkes Bein

In der Praxis wird dieser Ableitungstyp oft im Ampelschema angelegt, wobei die rote Elektrode am rechten Arm, die gelbe Elektrode am linken Arm und die grüne Elektrode am linken Bein fixiert wird.

Abbildung 5: bipolare Ableitungen nach Einthoven (SILBERNAGL & DESPOPOULOS, 2007)

Unipolare Ableitungen nach Goldberger



Bei diesem Ableitungstyp werden, wie in Abbildung 6 dargestellt, jeweils zwei Ableitungen nach Einthoven zur Bezugs Elektrode (oder auch indifferenten Elektrode) zusammengeschaltet und die Spannungsdifferenz gegen die verbleibende Ableitung (differente Elektrode) gemessen.

Abbildung 6: unipolare Ableitung nach Goldberger (SILBERNAGL & DESPOPOULOS, 2007)

- aVR: rechter Arm vs. linker Arm + linkes Bein (III nach Einthoven)
- aVL: linker Arm vs. rechter Arm + linkes Bein (II nach Einthoven)
- aVF: linkes Bein vs. rechter Arm + linker Arm (I nach Einthoven)

Unipolare Ableitungen nach Wilson

Bei diesen Ableitungen über die Brustwand wird die Spannungsdifferenz zwischen einem Bezugspunkt auf der Brust ($V_1 - V_6$ als jeweilige differente Elektrode) zur indifferenten Elektrode, in diesem Fall die zusammenschalteten Elektroden nach Goldberger, gemessen. Hier können mit V_7 bis V_9 noch weitere Ableitungen angebracht werden, was jedoch nur zur Bestimmung der QT-Zeit nicht nötig ist.

- V_1 : 4. Interkostalraum rechts neben dem Brustbein
- V_2 : 4. Interkostalraum links neben dem Brustbein
- V_3 : links auf der 5. Rippe
- V_4 : 5. Interkostalraum links
- V_5 : Auf Höhe von V_4 auf der vorderen linken Axillarlinie
- V_6 : Auf Höhe von V_4 auf der mittleren linken Axillarlinie

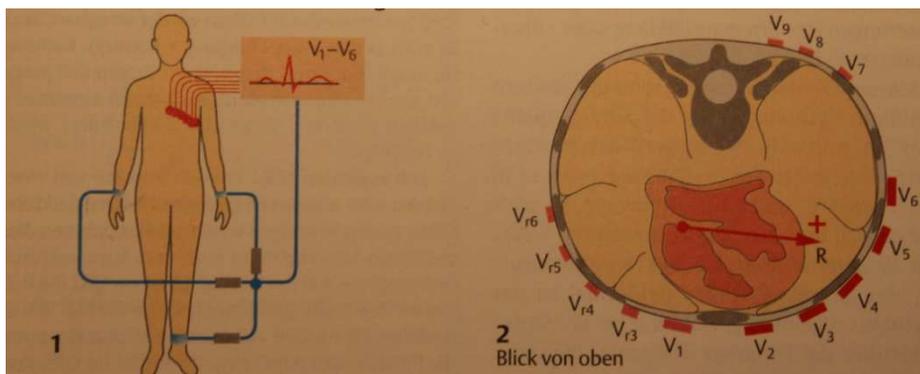


Abbildung 7: unipolaren Ableitungen nach Wilson (SILBERNAGL & DESPOPOULOS, 2007)

3.1.2. Das QT-Intervall im EKG

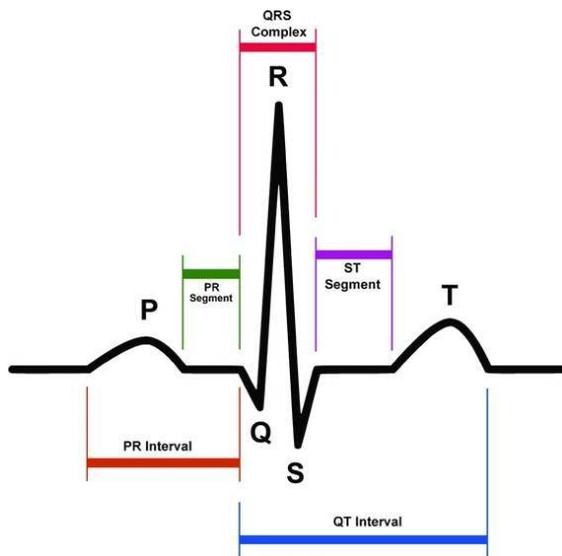


Abbildung 8: Schematische Darstellung eines EKGs (GRANDE et al., 2013)

Wie schon in Kapitel 1.1.1 erwähnt, spiegelt die QT-Strecke das Aktionspotential des ventrikulären Arbeitsmyocards wider und beginnt mit dem QRS-Komplex, der die Depolarisation des Ventrikels anzeigt. Es endet mit der T-Welle, die ihrerseits für die Repolarisation der Kammer charakteristisch ist. Das Ende der T-Welle ist idealerweise am Schnittpunkt mit der isoelektrischen Linie, welche in Abbildung 8 auf Höhe des PR- bzw. ST-Segments liegt, zu finden. Manchmal ist im EKG nach der T-Welle auch die sogenannte U-Welle sichtbar, die in Abbildung 8 nicht dargestellt ist. Sie tritt v.a. bei Hypokaliämie auf (SILBERNAGL & DESPOPOULOS, 2007) und entspricht Nachschwankungen der Kammererregungsrückbildung. Sie kann die Interpretation des EKGs erschweren, was im nachfolgenden Kapitel 3.1.3. noch erläutert wird.

3.1.3. Manuelle Messung des QT-Intervalls

Die Messung der QT-Zeit ist nicht immer einfach und es wird generell empfohlen sie manuell zu messen, da die vom EKG angezeigte QT-Strecke öfter nicht mit der händisch gemessenen übereinstimmt. Im Allgemeinen liefert eine manuelle Messung eine bessere Vergleichbarkeit als eine maschinelle Messung, da die eingesetzten Algorithmen zur Berechnung der QT-Zeit von Hersteller zu Hersteller variieren können. Die Aufzeichnung des EKGs sollte auf Millimeterpapier mit dem Maßstab 25 mm = 1 s erfolgen um eine adäquate Messung vornehmen zu können (GOLDENBERG et al., 2006).

Bis dato gibt es keine standardisierte Messmethode für das QT-Intervall (ALTMANN et al., 2008), was aufgrund der verschiedenen praktizierten Messmethoden die Vergleichbarkeit verschiedener Messungen mit jeweils unterschiedlicher Methodik schwierig gestaltet.

Erklärung der zwei verwendeten manuellen Messmethoden

Trotz der Tatsache, dass zwölf verschiedene EKG-Ableitungen zur Verfügung stehen, ergeben sich mitunter Situationen, in welchen die Messung der QT-Zeit schwierig ist. Vor allem das Erkennen des T-Wellen-Endes kann sich als schwierig gestalten, wenn dieser unmittelbar eine U-Welle folgt. Deswegen werden zwei leicht unterschiedliche Messmethoden zur Bestimmung des Endes der T-Welle angewandt.

- Methode 1: "Schnittpunktbestimmung": Diese Methode kann verwendet werden, wenn die T-Welle die isoelektrische Linie schneidet, da dies definitionsgemäß deren Ende anzeigt.
- Methode 2: "Tangentenmethode": Wenn die T-Welle die isoelektrische Linie nicht schneidet, so wird am absteigenden Schenkel der T-Welle eine Tangente angelegt, deren Schnittpunkt mit der isoelektrischen Linie als Ende der T-Welle definiert werden kann.

Da der Schnittpunkt nicht immer als solcher identifiziert werden kann, empfiehlt es sich im Zweifelsfall die Tangentenmethode anzuwenden.

Schwierigkeiten bei der Interpretation und Lösungsansätze

- Vorhandensein einer U-Welle (B in Abbildung 9): Hierfür eignet sich nur Methode 1, da die U-Welle erst dann mit Sicherheit als solche identifiziert werden kann, wenn sie durch einen klaren Schnittpunkt von T-Welle und isoelektrischer Linie von der T-Welle getrennt ist.
- Doppelgipfelige T-Welle mit ähnlicher Amplitude, ohne dass die erste T-Welle die isoelektrische Linie schneidet: (C in Abbildung 9): Hier kann sowohl die Schnittpunkt- als auch die Tangentenmethode eingesetzt werden, je nachdem, ob der zweite Gipfel der T-Welle die isoelektrische Linie schneidet oder nicht.
- Zweigipfelige T-Welle, mit unterschiedlicher Amplitude, ohne dass das Vorhandensein einer U-Welle ausgeschlossen werden kann (D in Abbildung 9): Am ersten Gipfel der T-Welle wird eine Tangente angelegt, da diese die isoelektrische Linie nicht schneidet.

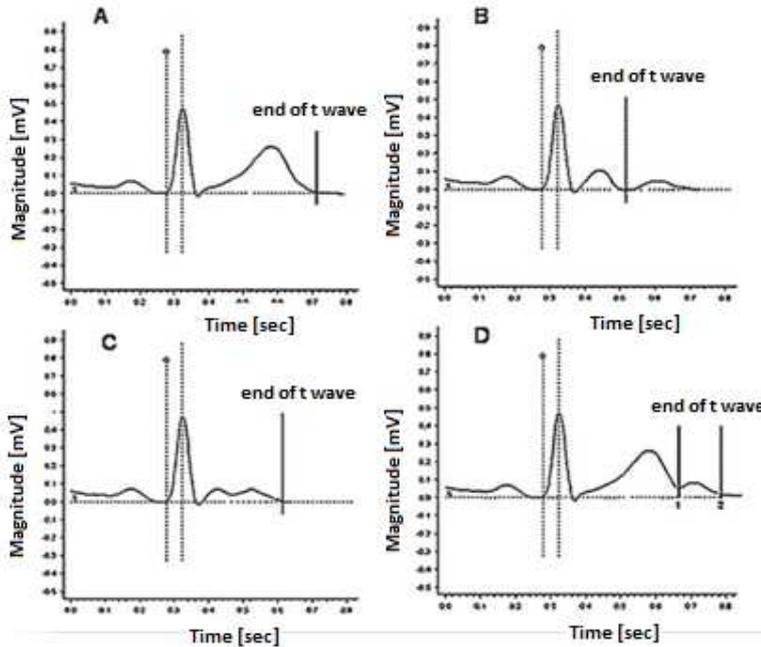


Abbildung 9: Mögliche Schwierigkeiten beim Erkennen des T-Wellen-Endes (GOLDENBERG et al., 2006)

3.2. Korrektur der QT-Zeit: Das QTc-Intervall

Da die QT-Zeit in großem Ausmaß von der Herzfrequenz abhängig ist, ist eine Korrektur nötig um vergleichbare Werte zu erhalten. Von den vielen vorhandenen Korrekturformeln sollen nun die beiden gängigsten näher beschrieben werden. Einerseits existiert die Formel nach *Bazett* und andererseits jene nach *Fridericia*. In den nachfolgenden Kapiteln soll einen kurzer Überblick über beide Korrekturformeln gegeben werden und eine Erklärung, warum die Korrekturformel nach *Bazett* gewählt wurde.

3.2.1. Die *Bazett*-Formel

Die *Bazett*-Formel, deren Ergebnis mit „QTc“ abgekürzt wird, wurde von dem 1885 in England geborenen Mediziner *Henry Cuthbert Bazett* implementiert, der diese im Jahr 1920 erstmalig publizierte. Die Formel lautet wie folgt:

$$QTc = \frac{QT\text{-Zeit (gemessen) [ms]}}{\sqrt{RR\text{-Abstand [s]}}} \quad (\text{BAZETT, 1920})$$

oder

$$QTc = \frac{QT\text{-Zeit (gemessen) [ms]}}{\sqrt{(60 \div \text{Herzfrequenz}) [\text{bpm}]}} \quad (\text{BAZETT, 1920})$$

Der Nachteil bei dieser Korrekturformel liegt darin, dass sie nur in Frequenzbereichen von 60 – 80 bpm valide korrigierte Werte liefert (HODGES, 1997) und im klinischen Alltag auf einer akutpsychiatrischen Station oftmals Frequenzen weit über 80bpm gemessen werden. Liegt die HF unter 60 bpm, so kommt es bei Anwendung dieser Formel zu einer Überkorrektur, bei Werten über 80 zu einer Unterkorrektur (GOLDENBERG et al., 2006).

3.2.2. Die *Fridericia*-Formel

Die Korrekturformel nach *Fridericia*, deren Ergebnis mit „QTcF“ abgekürzt wird, wurde von dem 1881 geborenen Dänen *Louis Sigurd Fridericia* im Jahr 1920 etabliert und sieht die Korrektur der QT-Zeit nach folgender Formel vor:

$$QT_{cF} = \frac{QT\text{-Zeit (gemessen) [ms]}}{\sqrt[3]{RR\text{-Abstand [s]}}} \quad (\text{FREDERICIA, 1920})$$

Dieser Formel wird bei Bradykardie und Tachykardie eine höhere Genauigkeit nachgesagt (ALTMANN, et al., 2008), wobei die QTcF-Zeit bei medikamentös induzierter QT-Verlängerung und gleichzeitig vorliegender Tachykardie ebenfalls zu einer Überkorrektur neigt (INDIK et al., 2006).

3.2.3. Gründe für die Korrektur mittels *Bazett*-Formel

Bis heute herrscht in Fachkreisen kein Konsens darüber, welche Korrekturformeln unter welchen Bedingungen angewandt werden soll. Im Donauspital ist die Anwendung der *Bazett*-Formel etabliert, weswegen sie auch bei der Studie (SCHARFETTER & FISCHER, 2014) des mich betreuenden OA Dr. Scharfetter, der mir zu Beginn meiner Arbeit ebenfalls zur Benutzung dieser Korrekturformel geraten hat, verwendet wird.

Zusätzlich dazu zeigt eine 2006 veröffentlichte Studie (INDIK et al., 2006), dass die Formel nach *Fridericia* bei Tachykardie der *Bazett*-Formel nicht so überlegen ist, wie zuvor gedacht. In Kapitel 4.5 werden die Ergebnisse der beiden Korrekturformeln miteinander verglichen, wodurch veranschaulicht werden soll, warum die Anwendung der *Bazett*-Formel im Donauspital etabliert ist und auch in dieser Arbeit für die finale Bewertung von Benperidol herangezogen wird.

3.3. Studiendesign: Fall Kontroll Studie

3.3.1. Charakterisierung der Fälle und Kontrollen

Im Zuge dieser Diplomarbeit werden alle Patienten, die den Wirkstoff Benperidol (Glianimon®) erhielten, unabhängig von der Begleitmedikation, der Gruppe der Fälle zugeordnet.

Um den Einfluss von Benperidol auf das QT-Intervall besser abschätzen zu können ist es günstig dieses mit einem QT-neutralen Pharmakon zu vergleichen. Deswegen werden Patienten, die den im klinischen Alltag häufig eingesetzten Wirkstoff Lorazepam (Temesta®) als i.v. Injektion erhalten, als Kontrollgruppe definiert, da kein Vertreter der Benzodiazepine im Verdacht steht das QT-Intervall zu beeinflussen.

Durch die Initiative von OA Dr. Scharfetter wurde ein Konzept zur Akutmedikation erstellt, welches es ab Mitte Mai ermöglichte, die Auswirkungen von sowohl Benperidol als auch Lorazepam in ein und demselben Patienten zu dokumentieren. Das erwähnte Konzept und die Identifizierung der Fälle und Kontrollen soll nun in der Abbildung 10 näher erläutert werden.

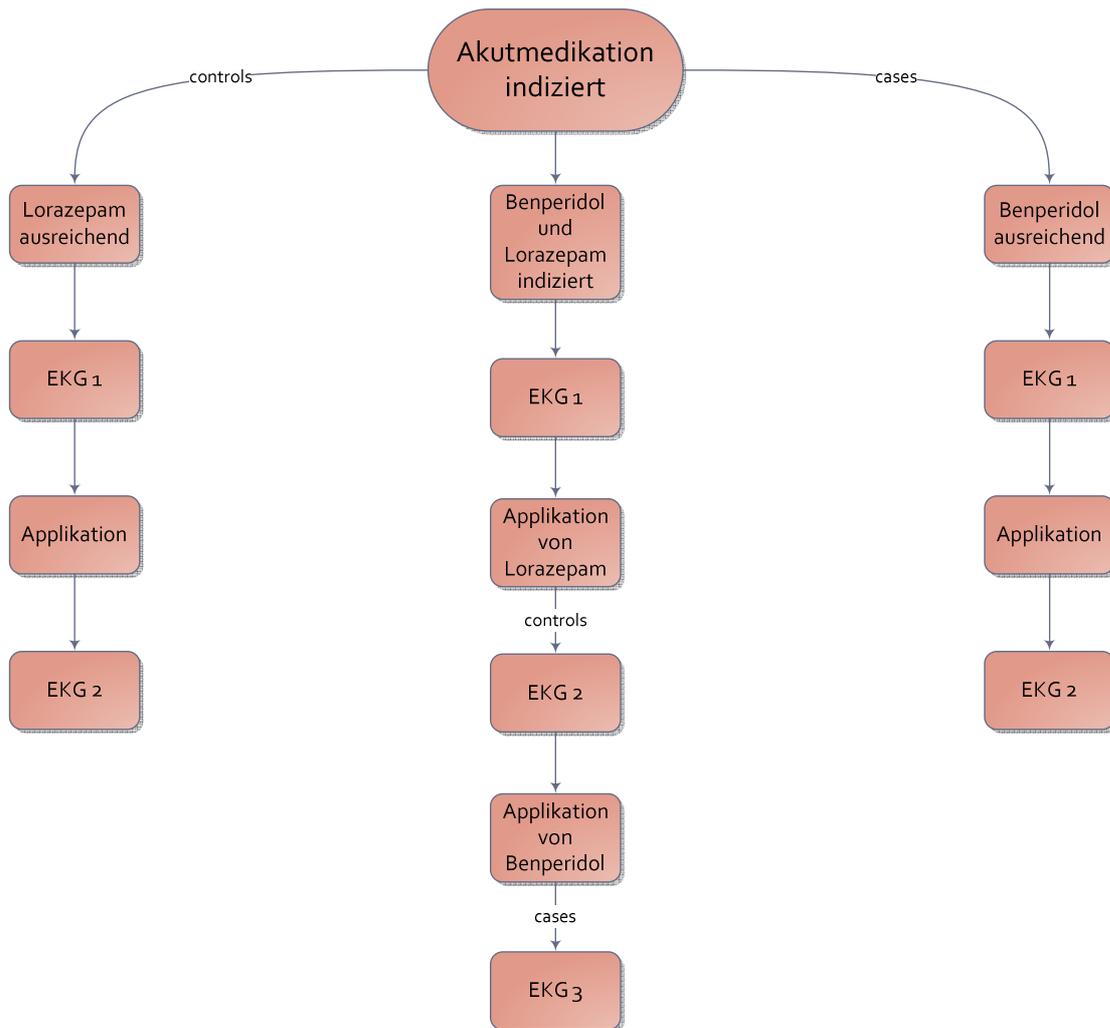


Abbildung 10: Vorgehen für die jeweilige Patientengruppe bei der eine Akutmedikation indiziert ist

Der Vorteil bei dieser Art der Datenerfassung besteht darin, dass die Fall- und die Kontroll-Gruppe völlig ident sind und so eine optimale Vergleichbarkeit der beiden Gruppen erreicht wird. Ein weiterer Vorteil dieser Methodik besteht darin, dass so eine mögliche, QT-verlängernde Begleitmedikation das Ergebnis nicht beeinflusst, da das jeweilige EKG unmittelbar vor bzw. nach der Applikation von Benperidol bzw. Lorazepam erfolgt.

Zusätzlich zu den hier erhobenen Daten, werden auch noch die Daten aus der Studie von SCHARFETTER & FISCHER in die Endbewertung miteinbezogen, was letzten Endes den Vergleich mit Haloperidol erst ermöglicht.

3.3.2. Erhobene Werte

Folgende Werte wurden erhoben und zur Auswertung und anschließenden Bewertung herangezogen:

- Alter
- Geschlecht
- Kaliumkonzentration im Serum
- Begleitmedikation (mit Schwerpunkt auf potentiell QT-verlängernde Pharmaka)
- Zusätzliche Akutmedikation
- Komorbiditäten
- Leber- und Nierenparameter
- QT-Zeit (Mittelwert aus drei verschiedenen Ableitungen)

Da es bei Blutbefunden von Patienten der Station 57 nicht üblich ist auch die Serumkonzentration von Magnesium zu messen, konnten diese Werte leider nicht erhoben und in die Auswertung miteinbezogen werden.

Die Leber- und Nierenwerte finden in der Datenanalyse ebenfalls keine Erwähnung, da sie bei keinem Patienten eine Nieren- und/oder Leberinsuffizienz vermuten lassen.

3.3.3. Ausschlusskriterien

Zur Auswertung wurden nur jene Patienten herangezogen, die nicht gegen folgende Ausschlusskriterien verstoßen haben:

- Gleichzeitige Gabe eines lt. Fachinformation QT-verlängernden Arzneistoffs als i.v. verabreichte Akutmedikation
- Zu langer (>7,5 h = HWZ) oder zu kurzer (<5 min) Zeitraum zwischen den jeweiligen EKGs
- Unvollständige EKG-Aufzeichnungen (z.B. das Fehlen einzelner EKGs)
- QTc-Strecke vor Applikation > 500 ms

Der Zeitraum innerhalb dessen die Anfertigung des EKGs erfolgen musste, um nicht gegen die Ausschlusskriterien zu verstoßen, wurde aus folgenden Gründen so gewählt:

- Bei den angegebenen 7,5 h (bzw. 450 min) handelt es sich um die HWZ von Benperidol (Fachinfo Glanimon®, 2014).
- Aus einer Studie aus dem Jahr 2010 geht hervor, dass der kürzeste dokumentierte Zeitraum zwischen der i.v. Applikation von Haloperidol und einer Verlängerung des QT-Intervalls 5 min beträgt (MAYER-MASETTI et al., 2010). Aufgrund der chemischen Ähnlichkeit von Haloperidol und Benperidol ist davon auszugehen, dass auch Benperidol zumindest 5 min benötigt um die QT-Zeit zu verlängern.

Eine QTc-Zeit von > 500 ms wurde als Ausschlusskriterium gewählt, da dies bereits als erhöhter Wert gilt und somit gegen die in Kapitel 1.3.5 veranschaulichten internen Leitlinien des Donauspitals verstößt. Obwohl eine Applikation von QT-neutralen Arzneistoffen, wie hier Lorazepam, bei erhöhter QT-Strecke indiziert wäre und auch durchgeführt wurde, wurden auch diese Patienten zum Zweck der besseren Vergleichbarkeit ausgeschlossen.

3.4. Auswertung

Insgesamt wurden 66 Patienten in diese Studie aufgenommen. Von diesen 66 Patienten stammen 12 aus der Studie SCHARFETTER & FISCHER (2014) und befinden sich ausschließlich in der Kontrollgruppe. 54 dieser 66 Patienten finden sich in der Fallgruppe und 24 in der Kontrollgruppe wieder, wobei 12 Patienten der Fall- und Kontrollgruppe ident sind, da diese 12 Patienten zuerst Lorazepam und im Anschluss an ein EKG Benperidol erhielten. Die genau Vorgensweise dazu ist in Abbildung 10 dargestellt. Der abschließende Vergleich mit Haloperidol erfolgt mit insgesamt 48 Patienten, welche ebenfalls der Datenerhebung der Studie SCHARFETTER & FISCHER (2014) entstammen. Diese Patienten wurden in keine weitere Evaluierung miteinbezogen.

Die für die Bewertung hernagezogenen Rohdaten sind in Kapitel 11 (Appendix) angeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm Minitab 16 sowie mit MS Excel 2013.

4. Datenanalyse und Diskussion

Tabelle 3: Basisdaten

	Benperidol		Lorazepam	
	Anzahl (n=54)	Prozent (69,2%)	Anzahl (n=24) ^a	Prozent (30,8%)
Geschlecht				
Frauen	23	42,6%	8	33,3%
Männer	31	57,4%	16	67,7%
QT-verlängernde Prämedikation				
	22	40,7%	6 ^b	25,0% ^{a,b}
Alter [Jahre]				
	36,8		36,5	
Frauen	40,4 (20 – 58)		41,7 (26 – 56)	
Männer	34,1 (21 – 51)		33,9 (22 – 53)	
Kalium [mmol/l]				
	3,6 (3,0 – 4,1)		3,7 (3,1 – 4,4)	
QTc-Zeit vor Appl.^c				
Männer	435 ms (405 – 483 ms)		435 ms (401 – 468 ms)	
Frauen	438 ms (378 – 468 ms)		435 ms (423 – 444ms)	

^a 12 Patienten aus Studie SCHARFETTER & FISCHER (2014) und 12 aus eigener Datenerhebung, wobei diese sowohl Lorazepam als auch Benperidol erhielten und sich somit in beiden Gruppen befinden

^b Die Prämedikation konnte bei 13 Patienten nicht erhoben werden

^c Die angeführten QTc-Werte wurden mittels *Bazett*-Formel korrigiert

Von den ursprünglich 72 zur Verfügung stehenden Patientendaten wurden nur 66 für die Datenanalyse verwendet, da die verbleibenden sechs gegen ein oder mehrere in Kapitel 3.3.3 definierten Ausschlusskriterien verstießen. Von diesen 72 Patientenakten stammten 13 aus der 2014 veröffentlichten Studie von SCHARFETTER & FISCHER. Durch Aufnahme dieser 13 Patienten konnte ein größerer Stichprobenumfang der Lorazepamgruppe generiert werden. Von den verbleibenden 59 Patienten wurden fünf nicht in die Datenanalyse miteinbezogen, da entweder eine QT-verlängernde Akutmedikation verabreicht wurde oder es Unstimmigkeiten bei den EKGs gab (zu langer/kurzer Abstand zwischen den einzelnen EKGs). Von den 13 zur Verfügung gestellten, und sich ausschließlich in der Lorazepamgruppe befindlichen, Patientendaten fiel ein Patient unter die Ausschlusskriterien (zu langes QT-Intervall bei erstem EKG). Zwölf Patienten wurden sowohl der Fall- als auch der Kontrollgruppe zugeordnet, da dies durch das in Abbildung 10 beschriebene Prozedere ermöglicht wurde. Jene zwölf nicht selbst erhobenen Patientendaten werden nur in den Kapiteln 4.1 (Altersverteilung), 4.2 (Kalium), 4.6.1 (Verteilungsart der Lorazepamgruppe) und 4.6.2 (Vergleich Benperidol – Lorazepam) in die Datenanalyse miteinbezogen.

Bei einer Fall-Kontroll-Studie ist es von Vorteil, wenn sich die beiden miteinander zu vergleichenden Gruppen so ähnlich wie möglich sind. Betrachtet man das Alter, den Kaliumwert, der als Risikofaktor für eine QT-Verlängerung zu zählen ist, und die durchschnittliche QT-Zeit vor der Applikation von Benperidol oder Lorazepam so waren sich beide Gruppen sehr ähnlich.

Die unterschiedliche Verteilung der beiden Geschlechter könnte auf den ungleichen Stichprobenumfang, den der klinische Alltag mitbringt, zurückzuführen sein, sollte aber das Ergebnis nicht beeinflussen, da bei der Beurteilung der QT-Zeit ohnehin unterschiedliche Grenzwerte definiert wurden (siehe Kapitel 1.1.7).

4.1. Altersverteilung

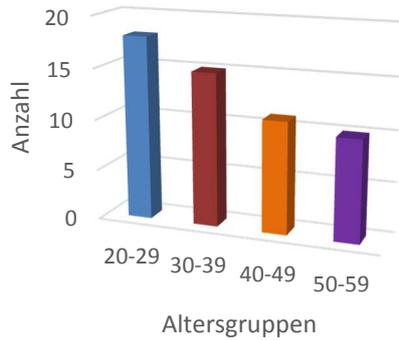


Abbildung 11: Altersverteilung der Benperidolgruppe

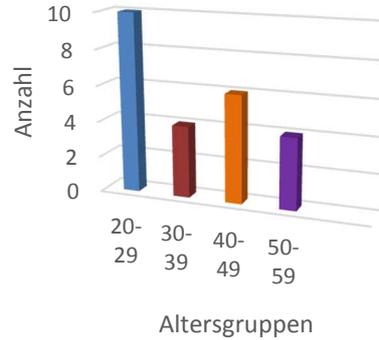


Abbildung 12: Altersverteilung der Lorazepamgruppe

Tabelle 4: Altersverteilung der Fall- und Kontrollgruppe

Alter	Benperidol		Lorazepam	
	Anzahl	Prozent ^a	Anzahl	Prozent ^a
20-29	18	33,3%	10	41,7%
30-39	15	27,8%	4	16,7%
40-49	11	20,4%	6	25,0%
50-59	10	18,5%	4	16,7%

Das Durchschnittsalter beider Gruppen war, wie in Tabelle 3 ersichtlich, vergleichbar. Auch die Verteilung auf die verschiedenen Altersgruppen, welche aus Tabelle 4 hervorgeht, lag innerhalb der im klinischen Alltag zu erwartenden Schwankung. Generell ist anzumerken, dass der Großteil der Patienten relativ jung war (im Schnitt 36,5 bzw. 36,8 Jahre), was u.a. auch dazu führte, dass wenige Komorbiditäten festzustellen waren.

4.2. Kalium

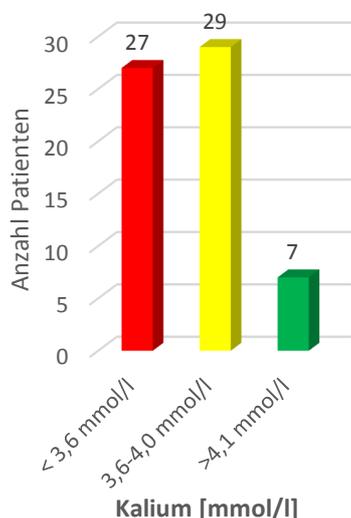


Abbildung 13: Kaliumspiegel

Wie in Kapitel 1.1.5 dargelegt, gelten Kaliumwerte von unter 4,0 mmol/l bereits als Risikofaktor für eine mögliche QT-Verlängerung. Bei knapp neun von zehn in dieser Arbeit untersuchten Patienten lag demnach ein nicht zu vernachlässigender Risikofaktor vor, auf den bei einer Akutsedierung jedoch nur bedingt Rücksicht genommen werden kann. Um das Risiko seitens der Kaliumwerte möglichst gering zu halten, sollten so bald wie möglich Werte von >4,0 mmol/l angestrebt werden.

Die Gründe für diese niedrigen Kaliumwerte sind wohl unter anderem in dem, während einer akuten psychotischen Reaktion vorherrschenden, Überangebot an Katecholaminen zu suchen. Diese führen zu einer Internalisierung von Kalium wie es bereits bei BROWN et al. (1983) und TROJAK et al. (2009) diskutiert wird. Bei Letzterem heißt es, dass Patienten in psychiatrischen Einrichtungen ein längeres QT-Intervall aufweisen, wobei dieses mit niedrigen Kaliumspiegeln assoziiert ist. Die in dieser Arbeit erhobenen Werte scheinen zumindest die Hypothese, dass Patienten in psychiatrischen Einrichtungen einen niedrigen Kaliumspiegel aufweisen, zu bestätigen.

Tabelle 5: Bereiche der Kaliumspiegel

Bereiche der Kaliumspiegel [%]^a

<3,6 mmol/l	3,6 – 4,0 mmol/l	>4,1 mmol/l
41,9	46,8	11,3

Anmerkung: Der Kaliumspiegel wurde bei 63 der 66 unterschiedlichen Patienten gemessen.

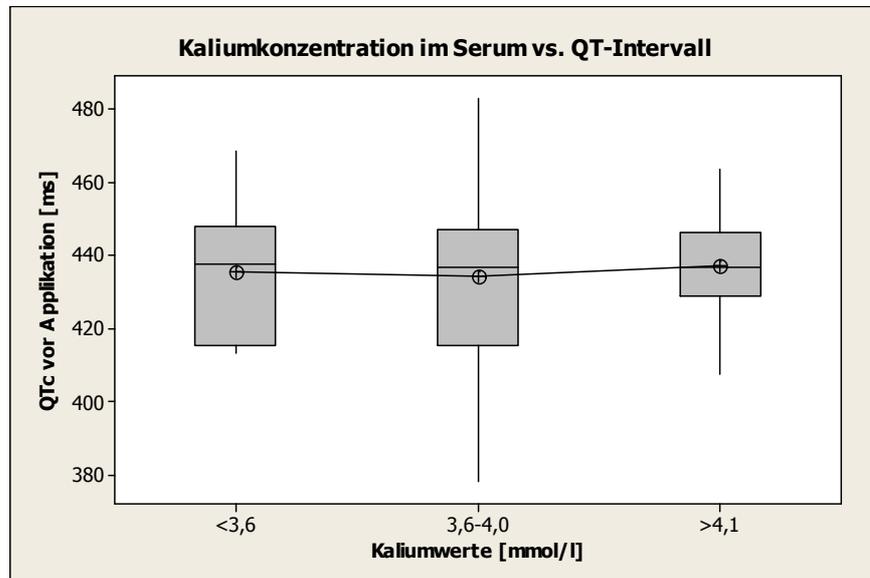
Einfluss des Kaliumspiegels auf die QTc-Zeit

Abbildung 14: Boxplot von Kalium vs. QTc-Intervall vor Applikation (ANOVA)

In Abbildung 14 sind die Serumkonzentration an Kalium mit der QTc-Zeit vor der Applikation in Korrelation gesetzt. Dabei zeigte sich, dass sich alle Mittelwerte der drei unterschiedlichen Gruppen an Kaliumkonzentrationen sehr ähnlich waren (<3,6mmol/l = 436 ms; 3,6 – 4,0 mmol/l = 434ms; >4,1 mmol/l = 437ms). Diese Vermutung wurde auch durch die durchgeführte Varianzanalyse bestätigt. Der errechnete p-Wert lag bei 0,916 (KI=95%) und ist somit ein Beweis dafür, dass sich die Mittelwerte aller drei Gruppe statistisch nicht signifikant voneinander unterscheiden. Vergleicht man die in dieser Arbeit vorliegenden Daten mit denen aus anderen Studien, wie etwa jene von TROJAK et al. (2009), so liegt der Schluss nahe, dass der Kaliumwert zwar bewiesenermaßen Einfluss auf das QT-Intervall ausübt, dieser jedoch nicht ausreichend groß ist um ihn auch bei kleiner angelegten Studien wie der hier vorliegenden nachweisen zu können.

4.3. Einlieferungsgründe

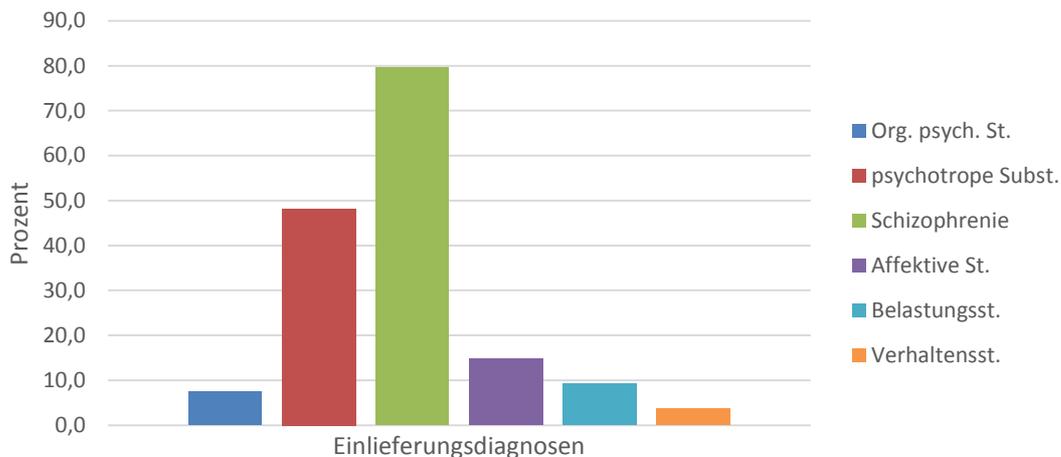


Abbildung 15: Einlieferungsdiagnose

In Abbildung 15 sind alle Diagnosen, die im Zuge der Einlieferung oder im Verlauf des Krankenhausaufenthalts gestellt wurden und zu den psychischen- und Verhaltensstörungen gezählt werden, aufgelistet.

Bei 43 von 54 Patienten (79,6%) war entweder eine Schizophrenie vorbekannt oder wurde während des Aufenthalts auf der Station 57 diagnostiziert. Aus Übersichtsgründen wurden alle Erkrankungen, die einen ICD-Score von F 20 bis F 29 aufweisen unter „Schizophrenie“ zusammengefasst. Zur Einlieferung kam es bei schizophrenen Patienten vor allem dann, wenn sie bezüglich ihrer Pharmakotherapie non-compliant waren oder sie zusätzlich an anderen, oft zu akuten psychotischen Ereignissen führenden, Krankheiten wie etwa Suchterkrankungen litten.

Diese Annahme wurde dadurch bestätigt, dass die zweithäufigste Diagnose der Konsum diverser psychotroper Substanzen (F 10 – F 19) war. Bei 26 Patienten (48,1%) konnte ein solcher Konsum aufgrund von Patientenangaben, der Angaben Dritter oder durch entsprechende Labortests nachgewiesen werden. Besonders häufig missbräuchlich konsumierte Substanzen waren mit Alkohol (elf Patienten bzw. 20,4%) und Cannabis (13 Patienten bzw. 24,1%) zwei auch gesellschaftlich weit verbreitete und leicht erhältliche psychotrope Substanzen. Bei acht Patienten (14,8%) wurde ein multipler Substanzmissbrauch festgestellt,

was definitionsgemäß den Konsum von mehr als zwei psychotropen Substanzen bedeutet.

Affektive Störungen wie etwa Depression oder bipolar affektive Störungen waren mit 14,8% (8 Patienten) die dritthäufigste Diagnose. Weitere festgestellte Diagnose waren Belastungs- und somatoforme Störungen (5 Patienten bzw. 9,3%), organisch-psychische Störungen (4 Patienten bzw. 7,4%) und Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen (2 Patienten bzw. 3,7%). Eine genaue Auflistung der einzelnen ICD-Codes findet sich im Appendix in Tabelle 14 wieder.

4.4. Prä- bzw. Begleitmedikation

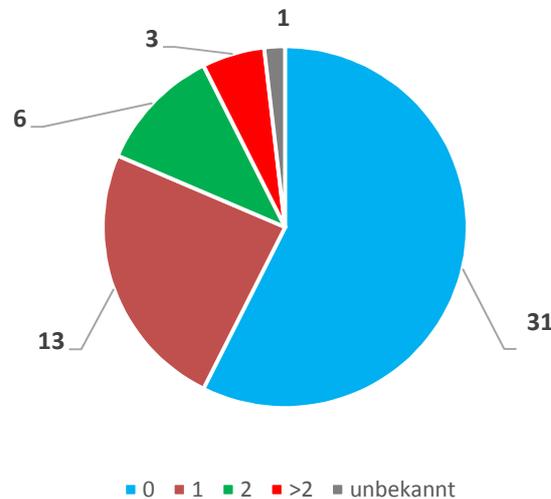


Abbildung 16: Anzahl der Patienten mit QT-verlängernder Medikation

Im Rahmen der Behandlung einer psychischen Erkrankung wird zwangsläufig eine Reihe von Arzneistoffe eingesetzt, die das QT-Intervall verlängern kann. Wie in Abbildung 16 ersichtlich trifft diese Tatsache auch auf die Patienten der Station 57 im Donauspital zu. Durch die Anfertigung eines EKGs unmittelbar vor der Applikation von Benperidol hatte eine potentiell QT-verlängernde Begleitmedikation auf das Ergebnis dieser Arbeit keinen Einfluss. Jedoch ist eine meist lang andauernde Therapie mit Arzneistoffen, die mit dem hERG-Kanal interagieren können, als weiterer Risikofaktor für das Auftreten von QT-Verlängerungen zu werten.

Wie Abbildung 16 zeigt, nahmen 22 der 54 in dieser Arbeit analysierten Patienten eine potentiell QT-verlängernde Prä- bzw. Begleitmedikation ein. Die tatsächliche Anzahl könnte unter Umständen sogar höher gewesen sein, da manche Patienten weder zum Zeitpunkt der Aufnahme noch während ihres Krankenhausaufenthalts Angaben zur Prämedikation machen konnten. Auf der anderen Seite kann, aufgrund der bei psychischen Erkrankungen vorherrschenden Compliance-Problematik, die tatsächliche Einnahme der verschriebenen Prämedikation nur schwer überprüft werden. Es wurden daher nur jene Patienten gewertet, die entweder selbst oder durch Angaben Dritter (z.B. Familienmitglieder, Betreuer oder Pfleger) eine entsprechende Medikation bestätigen konnten.

Tabelle 6: Übersicht der häufig eingenommenen Arzneistoffe mit Einfluss auf das QT-Intervall

Arzneistoff	Substanzklasse	Anzahl Patienten
Aripiprazol	atypisches Antipsychotikum	5
Quetiapin	atypisches Antipsychotikum	5
Risperidon	atypisches Antipsychotikum	5
(Es)Citalopram	Selektiver Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI)	3
Olanzapin	atypisches Antipsychotikum	3
Haloperidol	typisches Antipsychotikum	2
Prothipendyl	typisches Antipsychotikum	2
Ziprasidon	atypisches Antipsychotikum	2

In Tabelle 6 sind all jene Arzneistoffe angeführt, die mehrmals als Begleitmedikation in der entsprechenden Patientenakte angeführt sind. Die übrigen eingesetzten Wirkstoffe sind weitere atypische Antipsychotika (Amisulpirid und Paliperidon), weitere typische Antipsychotika (Chlorprothixen und Levomepromazin), weitere SSRI (Sertralin und Trazodon), Virusstatika

(Darunavir und Ritonavir), Opioide zur Substitutionstherapie (Methadon) und Antihistaminika (Hydroxyzin).

Wie in Kapitel 4.3 bereits diskutiert wurde, leiden die meisten Patienten an schizophrenieformen Störungen, was die überwiegende Anzahl an Antipsychotika in Tabelle 6 erklärt. Es bestätigte sich auch der Trend hin von den früher häufig verwendeten typischen Antipsychotika zu den atypischen Antipsychotika, da diese generell als nebenwirkungsärmer gelten.

Einfluss einer potentiell QT-verlängernden Prämedikation auf das QT-Intervall

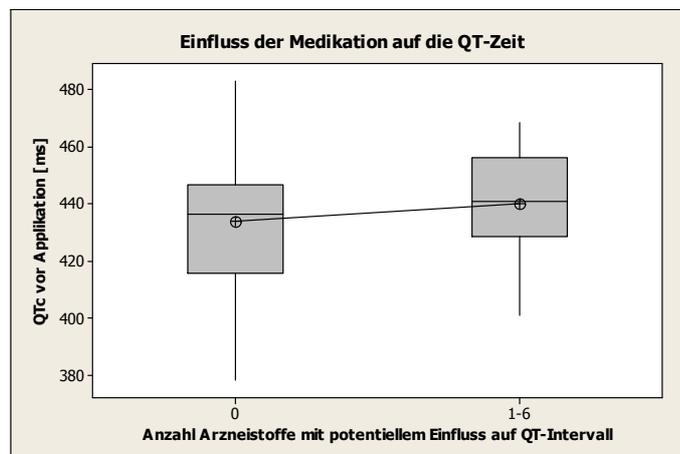


Abbildung 17: Boxplot von potentiell QT-verlängernden Arzneistoffen vs. QT-Intervall

In Abbildung 17 ist die QT-Zeit der Anzahl an potentiell QT-verlängernden Arzneistoffen in der Prä- oder Begleitmedikation gegenübergestellt. Da nur 3 Patienten gleichzeitig mehr als zwei dieser Arzneistoffe einnahmen, wurde hier nur eine Einteilung in zwei Gruppen vorgenommen. In der einen Gruppe befinden sich alle Patienten ohne einer der Tabelle 6 (inkl. Text darunter) entsprechenden Medikation. In der anderen Gruppe sind folgerichtig all jene Patienten, deren Prä- bzw. Begleitmedikation zumindest einen der in Tabelle 6 (inkl. Text darunter) angeführten Wirkstoffe enthält. Diese, auf den ersten Blick nicht sehr differenzierte, Einteilung war notwendig, da die Gefahr einer Verfälschung durch einen möglichen Ausreißer bei einem Stichprobenumfang von drei groß ist.

Die aus Abbildung 17 abzuleitenden Mittelwerte von 434 ms (keine QT-verlängernde Medikation) bzw. 440 ms lassen den vorsichtigen Schluss zu, dass der Einfluss der Prä- bzw. Begleitmedikation auf das QT-Intervall zumindest

größer ist, als jener durch die Serumkonzentration von Kalium. Die mit den Daten aus Abbildung 17 durchgeführte Varianzanalyse errechnet einen p-Wert von 0,363 (KI=95%). Daraus kann geschlussfolgert werden, dass der Einfluss der Prämedikation zwar größer als jener der Kaliumkonzentration im Blut ist, jedoch trotzdem kein statistisch signifikanter Unterschied der beiden Mittelwerte bestand.

4.5. Vergleich der beiden Korrekturformeln

Tabelle 7: Vergleich der Formeln zur Korrektur der QT-Zeit

Korrekturformel	Herzfrequenz [bpm]		
	60-80 (n=12)	81-100 (n=19)	>100 (n=23)
Mw: QTc (<i>Bazett</i>)	427 ms	445 ms	435 ms
Mw: QTcF (<i>Fridericia</i>)	417 ms	416 ms	389 ms
Differenz	10 ms	29 ms	46 ms

In Tabelle 7 werden die beiden gängigen Formeln zur Korrektur der QT-Zeit miteinander verglichen. Bei diesen Formeln handelt es sich einerseits um jene nach *Bazett* und andererseits um jene nach *Fridericia*. Wie sich beide Korrekturformeln unterscheiden und welche vermeintlichen Vor- und Nachteile diese haben wird in Kapitel 3.2 beschrieben. Für den Vergleich in Tabelle 7 wurden nur die Mittelwerte der Fallgruppe vor der Applikation von Benperidol herangezogen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass der Unterschied der Formeln umso gravierender ist, je höher die Herzfrequenz ist. Dies stellt im klinischen Alltag insofern ein Problem dar, als dass bei Patienten der Akutpsychiatrie eher eine Tachykardie, also ein Puls > 100, zu beobachten ist.

Bei ALTMANN et al. (2008) wird beiden Formeln bei Tachykardie eine Unterkorrektur, also eine fälschlicherweise zu kurze QTc-Zeit, nachgesagt. Die in Tabelle 7 angeführten Werte konnten diese Annahme nicht bestätigen, da dies bedeuten würde, dass sowohl die 389 ms als auch die 435 ms unterkorrigiert

wären. Setzt man also bei beiden eine Unterkorrektur voraus, so müsste man tatsächliche Werte von noch unter 389 ms annehmen, was im Vergleich zu den bei anderen Herzfrequenzen gemessenen Werten bezweifelt werden darf.

Da also die Differenz der beiden unterschiedlich korrigierten QT-Werte mit im Schnitt 46 ms schon beträchtlich voneinander abweicht, kann man aufgrund der hier vorliegenden Datenlage davon ausgehen, dass zumindest die Formel nach *Bazett* nicht zu einer Unterkorrektur führt, sondern maximal zu einer Überkorrektur. Dies macht zwar den klinischen Alltag bzgl. der Applikation von potentiell QT-verlängernden Pharmaka nicht leichter, ist jedoch als sicherer anzusehen, als einer fälschlicherweise unterkorrigierten QTc-Zeit zu vertrauen.

Berechnet man die Differenzen aus den Werten vor und nach der Applikation nach beiden Korrekturformeln, so zeigt sich, dass für die Auswirkung eines Arzneistoffes, wie hier Benperidol, beide Korrekturformeln sehr ähnliche Werte liefern, was nun in Tabelle 8 veranschaulicht werden soll.

Tabelle 8: Vergleich der korrigierten QT-Differenzen

Differenz (QTc nach – QTc vor)	8 ms
Differenz (QTcF nach – QTcF vor)	8 ms

4.6. Einfluss von Benperidol auf das QTc-Intervall

4.6.1. Identifizierung der jeweils vorliegenden Verteilung

Um eine in den Kapiteln 4.6.2 und 4.6.3 folgende Gegenüberstellung überhaupt erst zu ermöglichen, musste zuvor festgestellt werden welcher Verteilung der jeweilige Stichprobenumfang unterliegt. Dies ist deswegen von Bedeutung, da der t-Test nur für normalverteilte Stichprobenumfänge zulässig ist. Die Alternative dazu ist der *Mann-Whitney* Test, der sowohl für normalverteilte als auch nicht normalverteilte Daten zum Einsatz kommen kann.

Benperidolgruppe

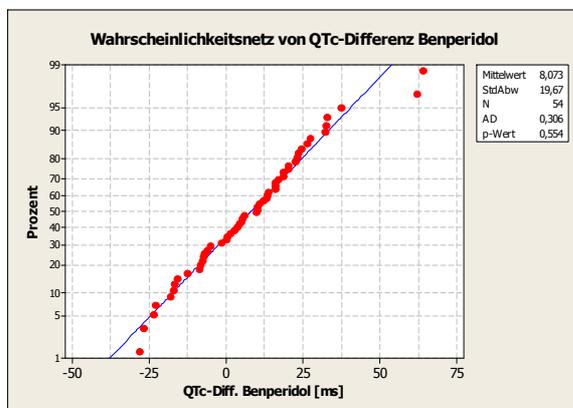


Abbildung 18: Test auf Vorliegen von Normalverteilung nach *Anderson-Darling* (Benperidolgruppe)

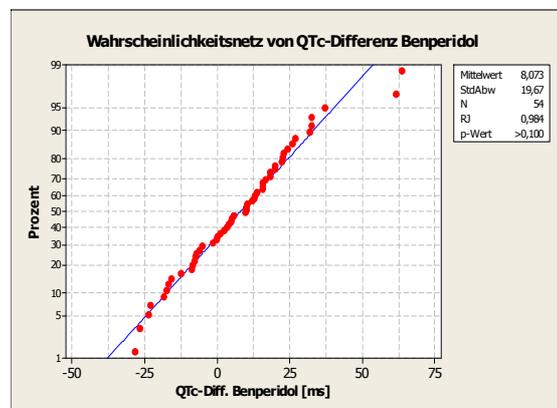


Abbildung 19: Test auf Vorliegen von Normalverteilung nach *Ryan-Joiner* (Benperidolgruppe)

Da das Vorliegen einer Normalverteilung bei dem vorhandenen Stichprobenumfang nicht nur durch Sichtung der Einzelwerte erfolgen konnte, waren diverse statistische Tests dafür notwendig. Zwei solcher Tests sind in Abbildung 18 und Abbildung 19 grafisch dargestellt. Beim Test nach *Anderson-Darling* wird der p-Wert (KI=95%) für das Verwerfen der Nullhypothese H_0 berechnet. Liegt dieser unter 0,05, so kann das Vorliegen einer Normalverteilung ausgeschlossen werden. Da der für die vorhandenen Daten berechnete p-Wert bei 0,554 lag, wurde ein normalverteilter Stichprobenumfang angenommen. Diese Annahme wurde durch den Test nach *Ryan-Joiner* bestätigt. Das Prinzip dieses Tests ist, den für die eingegebenen Daten vorliegenden Korrelationskoeffizienten zu berechnen. Je näher dieser bei 1,0 liegt, desto höher

ist die Wahrscheinlichkeit, dass Normalverteilung vorliegt. Besagter Korrelationskoeffizient betrug für den vorhandenen Stichprobenumfang 0,984.

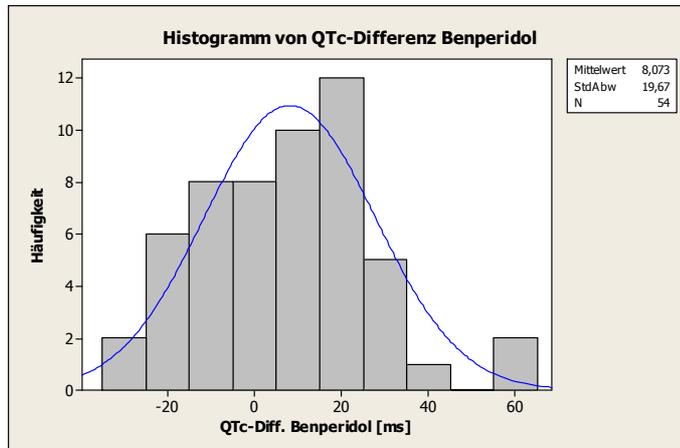


Abbildung 20: Histogramm der Verteilung der Daten der QTc-Differenzen (Benperidolgruppe)

Die Annahme, dass die QT-Differenzen der Benperidolgruppe näherungsweise normalverteilt vorliegen, wurde durch das in Abbildung 20 dargestellte Histogramm bestätigt.

Lorazepamgruppe

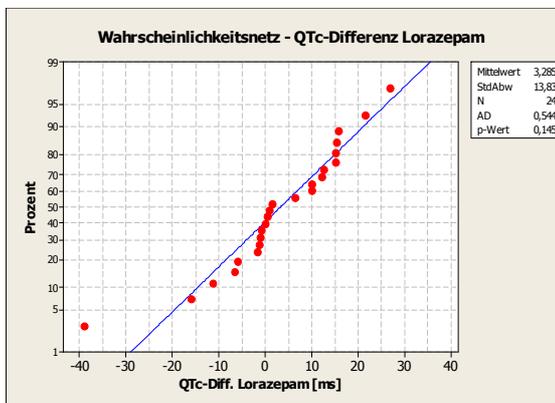


Abbildung 21: Test auf Vorliegen von Normalverteilung nach *Anderson-Darling* (Lorazepamgruppe)

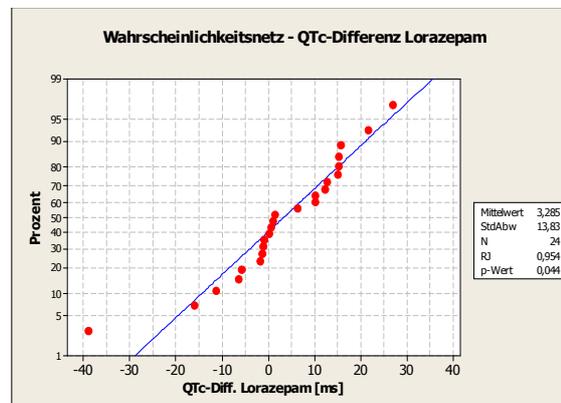


Abbildung 22: Test auf Vorliegen von Normalverteilung nach *Ryan-Joiner* (Lorazepamgruppe)

Wie auch schon die Daten der Benperidolgruppe, wurden auch jene der Lorazepamgruppe denselben Tests auf Vorliegen von Normalverteilung unterzogen. Die Ergebnisse waren ähnlich wie jene der Fallgruppe mit dem Unterschied, dass der p-Wert des *Anderson-Darling*-Tests mit 0,145 und der

Korrelationskoeffizient des *Ryan-Joiner*-Tests mit 0,94 jeweils geringer waren. Das hatte zur Folge, dass hier näherungsweise ebenfalls von einer Normalverteilung ausgegangen wurde, dass diese jedoch weniger wahrscheinlich ist, als es bei den Daten der Benperidolgruppe der Fall war.

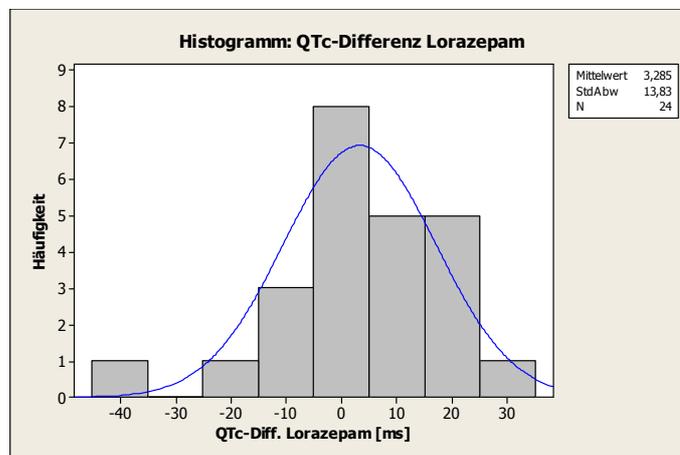


Abbildung 23: Histogramm der Verteilung der Daten der QTc-Differenzen (Lorazepamgruppe)

Die in Abbildung 23 dargestellte Verteilung der Lorazepamdaten unter der Glockenkurve bestätigte die Annahme, dass diese näherungsweise normalverteilt vorliegen. Beim Vergleich der beiden Histogramme in Abbildung 20 und Abbildung 23 wurde die aus den Tests nach *Anderson-Darling* und *Ryan-Joiner* gewonnene Erkenntnis, dass die Wahrscheinlichkeit einer Normalverteilung bei den Daten der Benperidolgruppe größer ist, bestätigt.

Haloperidolgruppe:

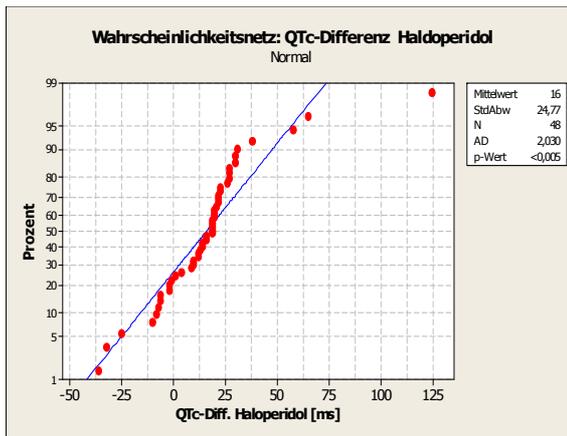


Abbildung 24: Test auf Vorliegen von Normalverteilung nach *Anderson-Darling* (Haloperidolgruppe)

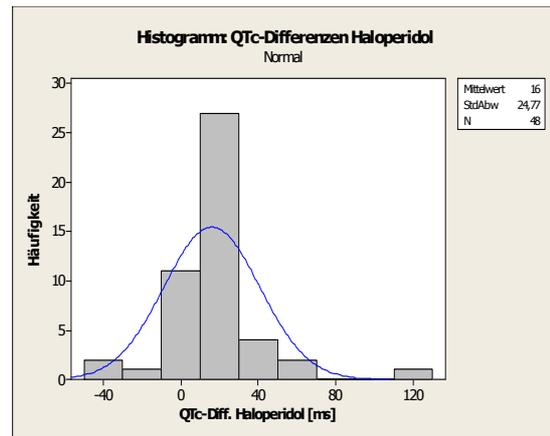


Abbildung 25 Histogramm der Verteilung der Daten der QTc-Differenzen (Haloperidolgruppe)

In Abbildung 24 und Abbildung 25 wurde auch die Haloperidol-Gruppe auf das Vorliegen einer Normalverteilung getestet. Die Nullhypothese konnte nach *Anderson-Darling* abgelehnt werden, da der p-Wert $< 0,05$ war, d.h. es wurde davon ausgegangen, dass die Daten nicht normalverteilt vorlagen. Diese Annahme wird durch das Histogramm in Abbildung 25 bestätigt. Die Schlussfolgerung lautet daher, dass jeder Vergleich mit der Haloperidolgruppe mittels des *Mann-Whitney*-Tests bewertet werden muss.

4.6.2. Vergleich Benperidol – Lorazepam

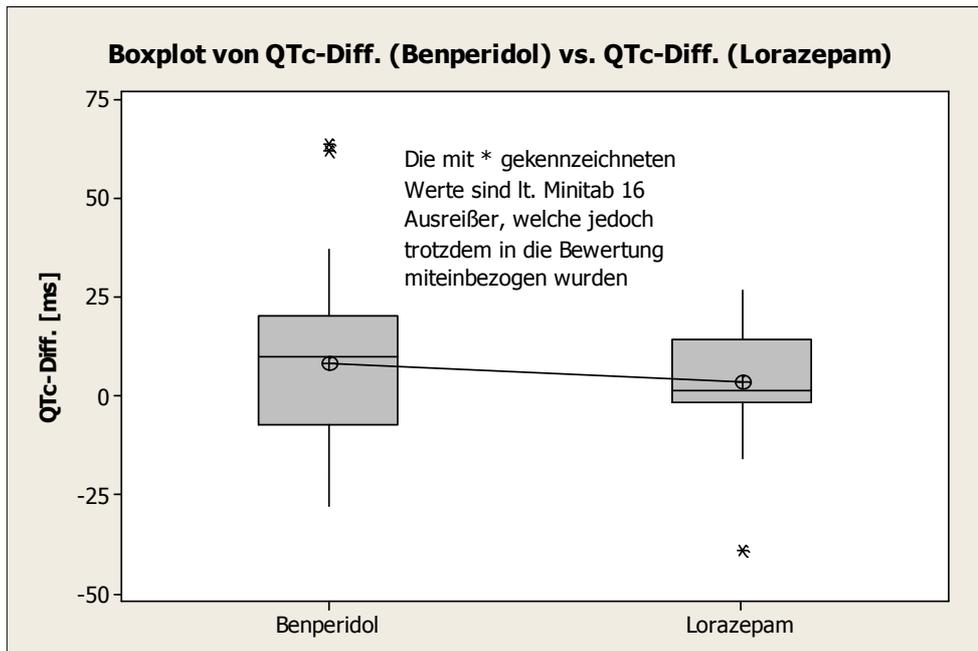


Abbildung 26: Boxplot QTc-Änderung Benperidol vs. Lorazepam

In Abbildung 26 ist die durchschnittliche Änderung des QTc-Intervalls von Benperidol jener von Lorazepam gegenübergestellt. Bei der Benperidolgruppe war ein durchschnittlicher Anstieg der QTc-Zeit von 8 ms zu beobachten, bei der Lorazepam-Gruppe ein Anstieg um 3 ms. Auffällig ist, dass bei der Benperidolgruppe die auftretende QT-Dispersion ausgeprägter als bei der Lorazepamgruppe erschien. Der Grund hierfür könnte unter Umständen der kleinere Stichprobenumfang der Kontrollgruppe sein. Um einen Aussage darüber treffen zu können, ob dieser Unterschied der QTc-Differenzen statistisch signifikant ist, wurden die erhobenen Daten sowohl dem t-Test als auch dem *Mann-Whitney* Test unterzogen. Die mit „*“ gekennzeichneten Werte wurden durch das Statistikprogramm Minitab 16 als Ausreißer eingestuft. Sie wurden allerdings trotzdem in die Bewertung miteinbezogen, da das QT-Intervall als ein sehr dynamischer Parameter angesehen werden kann und somit ein fälschlicher Ausschluss dieser Werte das Endergebnis beeinflussen würde.

Tabelle 9: Vergleich Benperidol - Lorazepam

	Benperidol	Lorazepam
QTc-Differenz (Mw)	8 ms	3 ms
QTc-Differenz (Median)	10 ms	1 ms
p-Wert (t-Test)	0,284 (-4,06 ms; 13,63 ms)	
KI=95%		
p-Wert (<i>Mann-Whitney</i>)	0,316 (-4,93 ms; 11,70 ms)	
KI=95%		

Wie man dem Inhalt von Tabelle 9 entnehmen kann, ist der Unterschied der beiden Gruppen mit einem p-Wert $> 0,05$ statistisch nicht signifikant. Das bedeutet, dass das Ausmaß, in dem Benperidol die QT-Zeit verlängern kann, so gering ist, dass man es bei 54 Patienten nicht feststellen kann. Das alleine ist zwar durchaus ein erstes Indiz für eine QT-Neutralität, jedoch für eine klinisch relevante Aussage noch nicht genug. Aus diesem Grund soll nachfolgend Benperidol mit dem chemisch sehr ähnlichem Haloperidol verglichen werden.

4.6.3. Vergleich Benperidol – Haloperidol

Der Vergleich dieser beiden typischen Antipsychotika wurde erst durch die Bereitstellung der Rohdaten aus der 2014 publizierte Studie SCHARFETTER & FISCHER (2014) ermöglicht. Diese Rohdaten werden nach denselben Ausschlusskriterien (siehe dazu Kapitel 3.3.3) bewertet, wie jene der beiden anderen Arzneistoffe. Dieser Vergleich soll dazu dienen, das Ausmaß in dem das QT-Intervall durch Benperidol beeinflusst wird, festzustellen. Die Daten der Studie von SCHARFETTER & FISCHER (2014) eignen sich für diesen Zweck hervorragend, da die Patientendaten unter sehr ähnlichen klinischen Bedingungen gesammelt wurden.

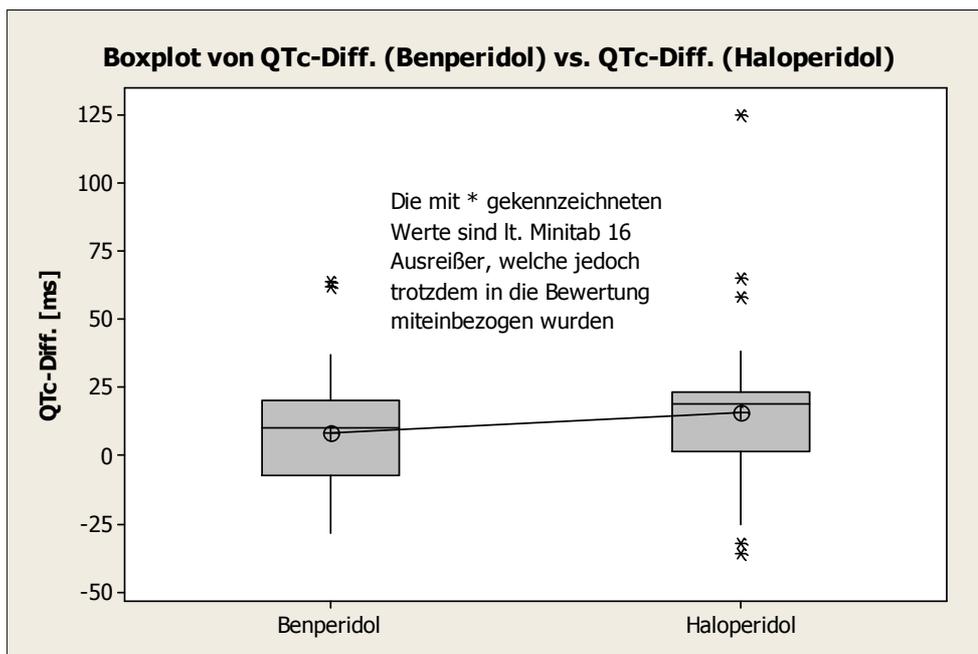


Abbildung 27: Boxplot QTc-Änderung Benperidol vs. Haloperidol

In Abbildung 27 sind sich die QTc-Differenzen der beiden, aus unterschiedlichen Studien stammenden, Patientengruppen gegenübergestellt. Im Schnitt stieg die QT-Zeit bei der Benperidolgruppe um 8 ms, wohingegen jene der Haloperidolgruppe um 16 ms anstieg. Da die Daten der Haloperidolgruppe nicht normalverteilt waren, musste hier für den Vergleich der Mediane der *Mann-Whitney-Test* angewandt werden. Wie auch schon in Kapitel 4.6.2 wurden auch hier die von Minitab 16 markierten Ausreißer aus denselben Gründen in die Endbewertung miteinbezogen.

Tabelle 10: Vergleich Benperidol - Haloperidol

	Benperidol	Haloperidol
QTc-Differenz (Mw)	8 ms	16 ms
QTc-Differenz (Median)	10 ms	19 ms
p-Wert (<i>Mann-Whitney</i>)	0,0499 (-14,43 ms;-0,01 ms)	
KI=95%		

Der in Tabelle 10 angeführte p-Wert liegt $< 0,05$, womit ein statistisch signifikanter Unterschied der beiden Mediane besteht. Dieses Ergebnis beweist, dass der Einfluss von Benperidol auf das QT-Intervall signifikant geringer ist, als jener des nah verwandten Haloperidols. Daraus kann abgeleitet werden, dass Benperidol als ein hinsichtlich der QT-Zeit neutraler Arzneistoff bezeichnet werden kann. Somit stellt sich Benperidol als eine im Vergleich zu anderen Antipsychotika als sicherere und wirksame Alternative heraus.

5. Zusammenfassung

Benperidol

Das Ziel dieser Arbeit war es zu eruieren, ob sich das typische Antipsychotikum Benperidol, welches hauptsächlich zum Zweck der Akutsedierung eingesetzt wird, auf die QT-Zeit auswirkt. Dazu wird es mit einem QT-neutralen Pharmakon, in diesem Fall das Benzodiazepin Lorazepam, und einem bewiesenermaßen QT-verlängernden Arzneistoff, nämlich dem nah verwandten Haloperidol, verglichen. Der Vergleich mit Haloperidol bietet sich nicht nur aufgrund der nahen chemischen Verwandtschaft an, sondern auch deswegen, weil auf der Station 57 – Akutpsychiatrie schon einmal eine Studie unter sehr ähnlichen klinischen Rahmenbedingungen durchgeführt wurde. Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass sich Benperidol hinsichtlich der QT-Zeit als ähnlich neutral wie Lorazepam zu verhalten scheint und sich signifikant von Haloperidol unterscheidet. Obwohl Benperidol also zweifellos mit dem hERG-Kanal in Interaktion treten kann, scheint die klinische Relevanz dieses Umstands im Vergleich zu Haloperidol von untergeordneter Bedeutung zu sein.

Für den täglichen Umgang in der Praxis bedeutet dies, dass unter der i.v. Verabreichung von Benperidol ein signifikant geringeres Risiko für QT-Verlängerungen besteht als unter der Therapie mit Haloperidol. Aufgrund des eher geringen Studienumfangs kann jedoch nicht mit Sicherheit gesagt werden, ob Benperidol nicht doch in der Lage ist das QT-Intervall zu verlängern.

Kalium

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war die Identifizierung und klinische Bewertung diverser, mit dem Auftreten von TdP und QT-Verlängerungen in Verbindung stehender Risikofaktoren. Dazu zählt zum Beispiel die Serumkonzentration von Kalium. Bei einem Großteil der Patienten dieser Studie konnte ein grenzwertiger Kaliumwert oder gar eine Hypokaliämie beobachtet werden.

Aus diesem Grund ist eine rasche Anhebung auf Werte $> 4,0$ mmol/l anzudenken. Zwischen der Kaliumkonzentration im Blut und der QT-Zeit konnte in dieser Arbeit kein signifikanter Zusammenhang hergestellt werden. Daraus resultiert, dass der Einfluss von Kalium auf das QT-Intervall zwar ohne Zweifel vorhanden ist, jedoch

nicht so groß ist, als dass er bei einem Patientenkollektiv von 62 Personen festzustellen wäre.

Prämedikation

Der Einfluss der Prä- bzw. Begleitmedikation mag zwar auf den ersten Blick deutlicher ausfallen als jener von Kalium, jedoch ist auch hier kein signifikanter Unterschied zwischen einer entsprechenden Therapie und einer ohne QT-verlängernde Pharmaka feststellbar. Der Grund dafür dürfte wohl auch an der geringen Patientenzahl liegen. Dieser Risikofaktor ist v.a. bei Patienten mit psychischen Erkrankungen schwer vermeidbar, da hier unzählige Pharmaka die QT-Zeit beeinflussen können. Es ist daher ratsam, die Notwendigkeit jedes einzelnen Präparats kritisch zu hinterfragen und dieses zu vermeiden, sofern die zu behandelnde Erkrankung dies zulässt.

Korrekturformel

Der Vergleich der beiden Korrekturformeln nach *Bazett* und *Fridericia* kommt zu dem Schluss, dass beide Formeln für eine Bewertung der QTc-Änderung zulässig sind, da hier sehr ähnliche Ergebnisse erzielt werden. Im klinischen Alltag sollte allerdings die Formel nach *Bazett* gewählt werden, da diese speziell bei Tachykardie deutlich höhere QTc-Werte liefert und somit eine gefährliche Unterkorrektur vermieden werden kann.

6. Abstract

Benperidol

The aim of this thesis was to find out if the QT interval is influenced by the administration of the typical antipsychotic benperidol, which is mainly used for acute sedation. Therefore, benperidol was compared with the benzodiazepine lorazepam, which has no cardiac side effects such as *Torsade de pointes*, and with haloperidol, a typical antipsychotic known to prolong the QT interval. The comparison with haloperidol is not only very useful because of the close chemical relationship but also because of earlier studies which were carried out at the same acute psychiatric station under similar clinical conditions. The study shows that there is a statistically significant difference between benperidol and haloperidol, whereas the difference between benperidol and lorazepam is statistically insignificant. Without a doubt there is an interaction between benperidol and the hERG channel, but this interaction seems to have negligible clinical relevance compared to haloperidol.

For the day-to-day practice this means that there is a significantly lower risk for developing a QT prolongation when using IV benperidol for acute sedation. However, due to the comparatively small number of patients a QT prolongation cannot be ruled out for certain.

Potassium

Another objective of this thesis was to identify and evaluate some clinical risk factors which can be associated with a prolonged QT interval or *Torsade de pointes*. One of these risk factors is for example a low potassium level. Most patients examined in this study have a low potassium level or even hypokalaemia.

Therefore, it would be useful to increase the potassium level to more than 4,0 mmol/l as soon as clinically possible. However, the results of this study indicate that there is no significant correlation between the QT interval and the potassium level, which does not mean that hypokalaemia cannot cause QT prolongations. The conclusion of these findings is that the influence of the potassium level on the QT interval certainly exists, however, this influence cannot be determined reliably in such a small number of patients.

Premedication

At first glance the influence of premedication seems to be more obvious than that of the potassium level, however, there is also no significant effect detectable. Again, the small number of patients could be the reason for this result. This risk factor cannot be avoided completely in a psychiatric clinic since most of the drugs being used for the treatment of psychiatric disorders are known to affect the QT interval. Therefore, a critical examination of every drug used is advisable to decrease the risk of drug-induced QT prolongation.

Correction formula

A comparison of *Bazett's* and *Fridericia's* formula has shown that both can be used for the evaluation of a possible drug-induced QT prolongation. For identifying if a patient has a prolonged QT interval before the administration of a risky drug, only *Bazett's* formula should be used. The reason for this is that *Bazett's* formula provides higher QT values, in particular among tachycardia, so that a dangerous under-correction can be avoided.

7. Abkürzungsverzeichnis

5-HT ₂ -Rezeptor	Serotonin (5-Hydroxytryptamin)-Rezeptor des Subtyps 2
AD	Antidepressivum
Appl.	Applikation
aVL	augmented voltage left
aVF	augmented voltage foot
aVR	augmented voltage right
α ₁ -Rezeptor	Alpha ₁ -Rezeptor des Subtyps 1 (Adrenalin und Noradrenalin)
BDZ	Benzodiazepin
BNP	b-type natriuretic peptide
b.B.	Bei Bedarf
B+L	Benperidol + Lorazepam
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CYP	Cytochrom P450
D ₂ -Rezeptor	Dopamin-Rezeptor des Subtyps 2
D ₃ -Rezeptor	Dopamin-Rezeptor des Subtyps 3
EAD	early after depolarisations (frühe Nachdepolarisationen)
EKG	Elektrokardiogramm
EtOH	Ethylalkohol
hERG	human ether a go go related gene
HF	Herzfrequenz
HWZ	Halbwertszeit
I _{kr}	Verzögert gleichrichtender Kaliumkanal, schnell aktivierbar
I _{ks}	Verzögert gleichrichtender Kaliumkanal, langsam aktivierbar
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
LQT	Long-QT-Syndrom
NYHA	New York Heart Association (Klassifizierung der Herzinsuffizienz)
Pat.	Patient

p.o.	per os
TdP	Torsade de pointes-Tachykardie
THC	Tetrahydrocannabinol
UbG	Unterbringungsgesetz

8. Literaturverzeichnis

- ABI GERGES, N., PHILIP, K., POLLARD, C., WAKEFIELD, I., HAMMOND, TG. & VALENTIN, JP., 2004. Sex differences in ventricular repolarization: from cardiac electrophysiology to Torsades de pointes. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 18: 139-151
- AKTORIES, FÖRSTERMANN, HOFMANN & STARKE, 2009. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 10. Auflage Hrsg. München: Elsevier GmbH. 310-318 bzw. 395-413
- ALTMANN, D., EGGMANN, U. & AMMANN, P., 2008. Medikamentös induzierte Verlängerung des QT- Intervalls. *Wiener Klinischen Wochenschrift*, 128-135
- ANDERSON, J. & PRYSTOWSKY, E., 1999. Sotalol: an important new antiarrhythmic. *American Heart Journal*, 137: 388-409
- Anonym, 2014. Amisulpride/benperidol/olanzapine: QT Interval Prolongation: Case Report. *Reactions Weekly*, 1497: 6
- ARILDSEN, H., MAY, O., CHRISTIANSEN, E. & DAMSGAARD, E., 1999. Increased QT dispersion in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *International Journal of Cardiology*, 71: 235-242
- BAZETT, H.C., 1920. An analysis of time relations of electrocardiograms. *Heart*, 7: 353-367
- BEDNAR, M. HARRIGAN, E.; ANZIANO, R.; CAMM, A.J. & RUSKIN, J., 2001. The QT Interval. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 43 (5): 1-45
- BENKERT, O. & HIPPIUS, H., 2014. *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*. s.l.:Springer Verlag, 369-371
- BROWN, M., BROWN, D. & MURPHY, M., 1983. Hypokalemia from Beta2-Receptor Stimulation by Circulating Epinephrine. *New England Journal of Medicine*, 309: 1414-1419
- CARELLA, M., MANTZ, SL., ROVNER, DR., WILLIS, PW. 3rd, GOSSAIN, VV., BOUKNIGHT, RR. & FERENCHICK, GS. 1996. Obesity, adiposity, and lengthening of the QT interval: Improvement after weight loss. *International journal of obesity and related metabolic disorders*, 20: 938-942
- COMMERFORD, P. & LLOYD, E., 1984. Arrhythmias in patients with drug toxicity, electrolyte, and endocrine disturbances. *Medical Clinic of North America*, 68: 1051-1078

- Committee for Proprietary Medicinal Products, 1997. *Points to Consider: The Assessment of the Potential for QT Interval Prolongation by Non-Cardiovascular Medicinal Products*. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. London, England: Human Medicines Evaluation Unit.
- CROTTI, L., CELANO, G., DAGRADI, F. & SCHWARTZ, P. J., 2008. Congenital long QT syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 3: 18
- Fachinfo Abilify[®], 2015. *Fachinformation Abilify[®], 10mg Schmelztabletten*. Gallions, Wexham Springs (Vereinigtes Königreich): Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd..
- Fachinfo Adasuve[®], 2015. *Fachinformation Adasuve[®] 9,1mg Pulver zur Inhalation*. 08173 Sant Cugat del Vallès (Spanien): Ferrer Internacional, S.A..
- Fachinfo Aeries[®], 2014. *Fachinformation Aeries[®] 5mg Tabletten*. Hertford Road, Hoddesdon (Vereinigtes Königreich): Merck Sharp & Dohme Ltd.
- Fachinfo Atarax[®], 2015. *Fachinformation Atarax[®] 25mg Filmtabletten*. 40789 Monheim (Deutschland): UCB Pharma GmbH .
- Fachinfo Berodual[®], 2014. *Fachinformation Berodual[®] N Dosier-Aerosol*. 55216 Ingelheim am Rhein (Deutschland): Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.
- Fachinfo Blopress[®] Plus , 2015. *Fachinformation Blopress[®] Plus Tabletten 16/12,5mg*. 78467 Konstanz (Deutschland): Takeda GmbH.
- Fachinfo Ciprallex[®] , 2015. *Fachinformation Ciprallex[®] 10 mg Filmtabletten*. DK-2500 Valby (Dänemark): H. Lundbeck A/S.
- Fachinfo Cisordinol[®], 2014. *Fachinformation Cisordinol[®] 10mg Filmtabletten*. 1200 Wien (Österreich): Lundbeck Austria GmbH.
- Fachinfo Cisordinol-Acutard[®], 2014. *Fachinformation Cisordinol-Acutard[®] 50 mg-Ampullen*. 1200 Wien (Österreich): Lundbeck Austria GmbH .
- Fachinfo Compensan[®], 2014. *Fachinformation Compensan[®] retard 100mg Filmtabletten*. 8502 Lannach (Österreich): G.L. Pharma GmbH.
- Fachinfo Convulex[®], 2015. *Fachinformation Convulex[®] 100 mg/ml-Injektionslösung*. 8502 Lannach (Österreich): G.L. Pharma GmbH.
- Fachinfo Cymbalta[®], 2015. *Fachinformation Cymbalta[®] 60mg magensaftresistente Hartkapseln*. NL-3991 RA Houten (Niederlande): Eli Lilly Nederland B.V. .
- Fachinfo Depakine[®], 2015. *Fachinformation Depakine[®] chrono retard 500 mg Filmtabletten*. 1220 Wien (Österreich): sanofi-aventis GmbH.

Literaturverzeichnis

- Fachinfo Dominal[®], 2013. *Fachinformation Dominal[®] forte 80mg Filmtabletten*. Wien (Österreich): Meda Pharma GmbH .
- Fachinfo Folsan[®], 2014. *Fachinformation Folsan[®] 5mg Tabletten*. 27010 Valle Salimbene (Italien): Teofarma S.r.l. .
- Fachinfo Glianimon[®], 2014. *Fachinformation Glianimon[®] Injektionslösung*. 22335 Hamburg (Deutschland): Destin GmbH.
- Fachinfo Haldol[®], 2013. *Fachinformation Haldol[®] Injektionslösung*. Wien: Janssen - Cilag Pharma GmbH.
- Fachinfo Haldol[®], 2014. *Fachinformation Haldol[®] 1mg Tabletten*. 1020 Wien (Österreich): Janssen - Cilag Pharma GmbH.
- Fachinfo Metformin, 2014. *Metformin Sandoz[®] 850 mg Filmtabletten*. 83607 Holzkirchen (Deutschland): Sandoz Pharmaceuticals GmbH.
- Fachinfo Mirtabene, 2015. *Fachinformation Mirtabene 30mg Filmtabletten*. 1140 Wien (Österreich): ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH.
- Fachinfo Norvir[®], 2013. *Fachinformation Norvir[®] 100mg Filmtabletten*. SL6 4XE (Vereinigtes Königreich): AbbVie Ltd Maidenhead .
- Fachinfo Nozinan[®], 2014. *Fachinformation Nozinan[®] 25mg Filmtabletten*. 8502 Lannach (Österreich): G.L. Pharma GmbH in Lizenz der Fa. Aventis Pharma SA.
- Fachinfo Pantoloc[®], 2012. *Fachinformation Pantoloc[®] 40 mg-Filmtabletten*. Wien (Österreich): Takeda Pharma.
- Fachinfo Piracetam, F., 2013. *Fachinformation Piracetam-ratiopharm[®] 1200mg Filmtabletten*. 89079 Ulm (Deutschland): ratiopharm GmbH.
- Fachinfo Praxiten[®], 2015. *Fachinformation Praxiten[®] 15mg Tabletten*. 1110 Wien (Österreich): Meda Pharma GmbH.
- Fachinfo Prezista[®], 2014. *Fachinformation Prezista[®] 600mg Filmtabletten*. B-2340 Beerse(Belgien): Janssen-Cilag International NV .
- Fachinfo Pronerv[®], 2014. *Fachinformation Pronerv[®] Kapseln*. 8502 Lannach (Österreich): G.L. Pharma GmbH.
- Fachinfo Quilonorm[®], 2015. *Fachinformation Quilonorm[®] retard 450mg Filmtabletten*. Wien (Österreich): GlaxoSmithKline Pharma GmbH.
- Fachinfo Risperdal[®], 2015. *Fachinformation Risperdal[®] 4mg Filmtabletten*. 1020 Wien (Österreich): Janssen-Cilag Pharma GmbH.

- Fachinfo Rivotril[®], 2003. *Fachinformation Rivotril[®] Injektionslösungskonzentrat und Verdünnungsmittel*. 79639 Grenzach-Wyhlen (Deutschland): Hoffmann-La Roche AG.
- Fachinfo Rivotril[®], 2014. *Fachinformation Rivotril[®] "Roche" 0,5mg Tabletten*. 1211 Wien (Österreich): Roche Austria GmbH.
- Fachinfo Seractil[®] forte, 2014. *Fachinformation Seractil[®] forte 400mg Filmtabletten*. 6391 Fieberbrunn (Österreich): Gebro Pharma GmbH.
- Fachinfo Seroquel[®], 2014. *Fachinformation Seroquel[®] XR 400mg Retardtabletten*. 1037 Wien (Österreich): AstraZeneca Österreich GmbH.
- Fachinfo Sertralin, 2013. *Fachinformation Sertralin 1A Pharma[®] 50 mg-Filmtabletten*. 1020 Wien (Österreich): 1A Pharma GmbH.
- Fachinfo Simvastatin, 2015. *Fachinformation Simvastatin +pharma[®] 20 mg-Filmtabletten*. 8054 Graz (Österreich): +pharma arzneimittel gmbh.
- Fachinfo Solian[®], 2014. *Fachinformation Solian[®] 50mg Tabletten*. 1220 Wien (Österreich): sanofi-aventis GmbH.
- Fachinfo Substitol[®], 2015. *Fachinformation Substitol[®] 120mg Retardkapseln*. 1070 Wien (Österreich): Mundipharma Gesellschaft m.b.H.
- Fachinfo Sultanol[®], 2014. *Fachinformation Sultanol[®] Dosieraerosol*. Wien (Österreich): GlaxoSmithKline Pharma GmbH .
- Fachinfo Symbicort[®], 2014. *Fachinformation Symbicort[®] Turbohaler 160 Mikrogramm/4,5 Mikrogramm pro Dosis, Pulver zur Inhalation*. 1037 Wien (Österreich): AstraZeneca Österreich GmbH.
- Fachinfo Temesta[®] i.v., 2014. *Fachinformation Temesta[®] 2 mg-Ampullen*. 1210 Wien (Österreich): Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H..
- Fachinfo Temesta[®], 2014. *Fachinformation Temesta[®] 2,5mg Tabletten*. 1210 Wien (Österreich): Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H..
- Fachinfo ThromboASS[®], 2014. *Fachinformation Thrombo ASS[®] 100 mg-Filmtabletten*. 8502 Lannach (Österreich): G.L. Pharma GmbH.
- Fachinfo Trittico[®], 2015. *Fachinformation Trittico[®] 100 mg-Filmtabletten*. 2102 Bisamberg (Österreich): Angelini Pharma Österreich GmbH.
- Fachinfo Truvada[®], 2015. *Fachinformation Truvada[®] 200 mg/245 mg-Filmtabletten*. Cambridge (Vereinigtes Königreich): Gilead Sciences International Limited .

Fachinfo Truxal[®], 2011. *Fachinformation Truxal[®] 15 mg-Filmtabletten*. Wien (Österreich): Lundbeck Austria.

Fachinfo Xeplion[®], 2015. *Fachinformation Xeplion[®] 150mg Depot-Injektionssuspension*. 2340 Beerse (Belgien): Janssen-Cilag International NV.

Fachinfo Zeldox[®], 2013. *Fachinformation Zeldox[®] 80mg Hartkapseln*. Wien (Österreich): Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H..

Fachinfo Zoldem[®], 2011. *Fachinformation Zoldem[®] 10mg Filmtabletten*. Lannach (Österreich): G.L. Pharma.

Fachinfo Zypadhera[®], 2015. *Fachinformation Zypadhera 300[®] mg-Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension*. 3991 RA Houten (Niederlande): Eli Lilly Nederland BV.

Fachinfo Zyprexa[®], 2015. *Fachinformation ZYPREXA[®] VELOTAB 5 mg-Schmelztabletten*. 3991 RA Houten (Niederlande): Eli Lilly Nederland B.V..

Fachinfo Zyrtec[®], 2015. *Fachinformation Zyrtec[®] 10 mg-Filmtabletten*. Wien (Österreich): UCB Pharma GmbH.

FDA, 2007. <http://www.fda.gov/>. [Online]

Available at:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm085203.htm>

[Zugriff am 10 07 2015].

FREDERICIA, L. S., 1920. Die Systolendauer im Elektrokardiogramm bei normalen Menschen und bei Herzkranken. *Acta Medica Scandinavica*, 53: 469-486

GALETTA, F., FRANZONI, F., FALLAHI, P., TOCCHINI, L., BRACCINI, L., SANTORO, G. & ANTONELLI, A., 2008. Changes in heart rate variability and QT dispersion in patients with overt hypothyroidism. *European Journal of Endocrinology*, 158: 85-90

GOLDENBERG, I., MOSS, A. J. & WOJCIECH, Z., 2006. QT Interval: How to Measure It and What Is "Normal". *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 17 (3): 333-336

GRANDE, E., KREISSL, M.C., FILETTI, S., NEWBOLD, K., REINISCH, W., ROBERT, C., SCHLUMBERGER, M., TOLSTRUP, L.K., ZAMORANO, J.L. & CAPDEVILA, J., 2013. Vandetanib in Advanced Medullary Thyroid Cancer: Review of Adverse Event Management Strategies. *Advances In Therapy*, 30 (11): 945-966

- HANCOX, J. C. & JAMES, A. F., 2008. Refining Insights into High-Affinity Drug Binding to the Human Ether-a`-go-go-Related Gene Potassium Channel. *Molecular Pharmacology*, 1592-1595
- HAUGAA, K. BOS, J.M., BORKENHAGEN, E.J., TARRELL, R.F., MORLAN, B.W., CARABALLO, P.J. & ACKERMANN, M.J., 2014. Impact of left ventricular hypertrophy on QT prolongation and associated mortality. *Heart rhythm: the official journal of the Heart Rhythm Society*, 11: 1957-1965
- HODGES, M., 1997. Rate correction of the QT interval. *Cardiac Electrophysiology Review*, 3: 360-363
- INDIK, J., PEARSON, E., FRIED, K. & WOOSLEY, R., 2006. Bazett and Fridericia QT correction formulas interfere with measurement of drug-induced changes in QT interval. *Heart Rhythm*, 3: 1003-1007
- JERVELL, A. & LANGE-NIELSEN, F., 1957. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the QT interval, and sudden death. *American Heart Journal*, 54: 59-68
- LIEB, K., FRAUENKNECHT, S. & BRUNNHUBER, S., 2008. *Intensivkurs Psychiatrie und Psychotherapie*. 6. Auflage Hrsg. 80333 München: Urban & Fischer Verlag, 403-408
- MAYER-MASETTI, C., CHENG, C.M., SHARPE, B.A., MEIER, C.R. & GUGLIELMO, B.J., 2010. The FDA Extended Warning for Intravenous Haloperidol and Torsades de Pointes: How Should Institutions Respond?. *Journal of Hospital Medicine*, 5 (4): 8-16
- MOSS, A. J. & ROBINSON, J. L., 1992. The long QT syndrome: genetic consideration. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 2: 81-83
- MOSS, A. & ROBINSON, J., 2002. The long QT syndrome. *Circulation*, 105: 784-786
- NEMEC, J., HEJILIK, J., SHEN, W. & ACKERMANN, M., 2003. Catecholamine-induced T-wave lability in congenital long QT syndrome: a novel phenomenon associated with syncope and cardiac arrest. *Mayo Clinic Proceedings*, 78: 40-50
- RABKIN, S., 2015. Impact of Age and Sex on QT Prolongation in Patients Receiving Psychotropics.. *Canadian Journal of Psychiatry*, 60: 206-214
- RODEN, D.M., 2004. Drug-Induced Prolongation of the QT Interval. *New England Journal of Medicine*, 350: 1013-1022
- SCHARFETTER, J. & FISCHER, P., 2014. QTc Veränderungen bei intravenöser Akutsedierung mit Haloperidol, Prothipendyl und Lorazepam. *Neuropsychiatrie*, 1-5

SCHWARTZ, P. J., 1997. The Long QT Syndrome. *Current Problems in Cardiology* 22 (6)

SELZER, A. & WRAY, H., 1964. Quinidine syncope. Paroxysmal ventricular fibrillation occurring during treatment of chronic atrial arrhythmias. *Circulation*, 30: 17-26

SILBERNAGL, S. & DESPOPOULOS, A., 2007. *Taschenatlas Pathophysiologie*. Stuttgart: Thieme Verlag, 198-201

SILVESTRE, J. & PROUS, J., 2007. Comparative evaluation of hERG potassium channel blockade by antipsychotics. *Methods and findings in experimental and clinical pharmacology*, 7: 457-465

STRAMBA-BADIALE, M., CROTTI, L., GOULENE, K., PEDRAZZINI, M., MANNARION, S., SALICE, P., BOSI, G., NESPOLI, L., RIMINI, A., GABBARINI, F., ROSATI, E. & SCHWARTZ P.J., 2007. Electrocardiographic and genetic screening for long QT syndrome: results from a prospective study in 44,596 neonates. *Circulation*, 116

SUN, G., LI, Y., HOU, XH., GUO, XF., ZHANG, XG., ZHENG, LQ., LI, Y., JIAO, YD. & SUN, YX., 2013. Association between obesity and ECG variables in children and adolescents: A cross-sectional study. *Experimental and therapeutic medicine*, 6: 1455-1462

TORRES, V. TEPPER, D., FLOWERS, D., WYNN, J., LAM, S., KEEFE, D., MIURA, DS. & SOMBERG, JC., 1986. QT prolongation and the antiarrhythmic efficacy of amiodarone. *Journal of the American College of Cardiology*, 7: 142-147

TROJAK, B., ASTRUC, K., PINOIT, JM., CHAUVET- GELINIER, JC., PONA VOY, E., BONIN, B. & GISSELMANN, A., 2009. Hypokalemia is associated with lengthening of QT interval in psychiatric patients on admission. *Psychiatry Research*, 169: 257-260

UbG, 1990. *Bundesgesetz vom 1. März 1990 über die Unterbringung psychisch Kranker in Krankenanstalten*. Wien: s.n.

UNAL, O. ERTURK, E., OZKAN, H., KIYICI, S., GUCLU, M., ERSOY, C., YENER , F. & IMAMOGLU, S., 2007. Effect of levothyroxine treatment on QT dispersion in patients with subclinical hypothyroidism. *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 13: 711-715

- VAN NOORD, C., EIJGELSHEIM, M. & STRICKER, B., 2010. Drug- and non-drug associated QT interval prolongation. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 70 (1): 16-23
- VERDUYN, S., VOSS, M. & VAN DER ZANDE, J., 1997. Role of interventricular dispersion of repolarisation in acquired torsade de pointes arrhythmias: reversal by magnesium. *Cardiovascular Research*, 34: 453-463
- VROTOVEC, B. KNEZEVIC, I., POGLAJEN, G., SEBASTJEN, M., OKRAJSEK, R. & HADDAD, F., 2013. Relation of B-type natriuretic peptide level in heart failure to sudden cardiac death in patients with and without QT interval prolongation. *The American Journal of Cardiology*, 111: 886-890
- WARD, O., 1964. A new familial cardiac syndrome in children. *Journal of the Irish Medical Association*, 54: 103-106
- ZELTSER, D., JUSTO, D., HALKIN, A., PROKHOROV, V., HELLER, K. & VISKIN, S., 2003. Torades de pointes due to noncardiac drugs: most patients have easily identifiable risk factors. *Medicine*, 82: 282-290
- ZHANG, Y., OUYANG, P., POST, W.S., DALAL, D., VAIDYA, D., BLASCO-COLMENARES, E., SOLIMAN, E.Z., TOMASELLI, G.F. & GUALLAR, E., 2011. Sex-Steroid Hormones and Electrocardiographic QT-Interval Duration: Findings From the Third National Health and Nutrition Examination Survey and the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *American Journal of Epidemiology*, 174: 403-411

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Gegenüberstellung Aktionspotential einer Herzmuskelzelle vs EKG (VAN NOORD, EIJGELSHEIM & STRICKER, 2010)	8
Abbildung 2: Schematische Darstellung des hERG- Kanals (HANCOX & JAMES, 2008)	9
Abbildung 3: " <i>Torsade de pointes</i> " im Oberflächen- EKG (AKTORIES et al., 2009)	13
Abbildung 4: Interne Leitlinien zur Therapie mit Benperidol	21
Abbildung 5: bipolare Ableitungen nach Einthoven (SILBERNAGL & DESPOPOULOS, 2007)	25
Abbildung 6: unipolare Ableitung nach Goldberger (SILBERNAGL & DESPOPOULOS, 2007)	25
Abbildung 7: unipolaren Ableitungen nach Wilson (SILBERNAGL & DESPOPOULOS, 2007)	26
Abbildung 8: Schematische Darstellung eines EKGs (GRANDE et al., 2013)..	27
Abbildung 9: Mögliche Schwierigkeiten beim Erkennen des T-Wellen-Endes (GOLDENBERG et al., 2006)	29
Abbildung 10: Vorgehen für die jeweilige Patientengruppe bei der eine Akutmedikation indiziert ist	32
Abbildung 11: Altersverteilung der Benperidolgruppe.....	37
Abbildung 12: Altersverteilung der Lorazepamgruppe.....	37
Abbildung 13: Kaliumspiegel	38
Abbildung 14: Boxplot von Kalium vs. QTc-Intervall vor Applikation (ANOVA).	39
Abbildung 15: Einlieferungsdiagnose	40
Abbildung 16: Anzahl der Patienten mit QT-verlängernder Medikation	41
Abbildung 17: Boxplot von potentiell QT-verlängernden Arzneistoffen vs. QT-Intervall.....	43

Abbildung 18: Test auf Vorliegen von Normalverteilung nach *Anderson-Darling* (Benperidolgruppe) 46

Abbildung 19: Test auf Vorliegen von Normalverteilung nach *Ryan-Joiner* (Benperidolgruppe) 46

Abbildung 20: Histogramm der Verteilung der Daten der QTc-Differenzen (Benperidolgruppe) 47

Abbildung 21: Test auf Vorliegen von Normalverteilung nach *Anderson-Darling* (Lorazepamgruppe)..... 47

Abbildung 22: Test auf Vorliegen von Normalverteilung nach *Ryan-Joiner* (Lorazepamgruppe)..... 47

Abbildung 23: Histogramm der Verteilung der Daten der QTc-Differenzen (Lorazepamgruppe)..... 48

Abbildung 24: Test auf Vorliegen von Normalverteilung nach *Anderson-Darling* (Haloperidolgruppe) 49

Abbildung 25 Histogramm der Verteilung der Daten der QTc-Differenzen (Haloperidolgruppe) 49

Abbildung 26: Boxplot QTc-Änderung Benperidol vs. Lorazepam 50

Abbildung 27: Boxplot QTc-Änderung Benperidol vs. Haloperidol 52

10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: QTc- Normwerte nach Korrektur mittels Bazett-Formel (MOSS & ROBINSON, 1992)	14
Tabelle 2: Arzneistoffe, die im Zuge der Akutsedierung eingesetzt wurden	18
Tabelle 3: Basisdaten	35
Tabelle 4: Altersverteilung der Fall- und Kontrollgruppe	37
Tabelle 5: Bereiche der Kaliumspiegel	38
Tabelle 6: Übersicht der häufig eingenommenen Arzneistoffe mit Einfluss auf das QT-Intervall.....	42
Tabelle 7: Vergleich der Formeln zur Korrektur der QT-Zeit.....	44
Tabelle 8: Vergleich der korrigierten QT-Differenzen	45
Tabelle 9: Vergleich Benperidol - Lorazepam.....	51
Tabelle 10: Vergleich Benperidol - Haloperidol.....	53
Tabelle 11: Rohdaten der Benperidolgruppe (Fallgruppe).....	71
Tabelle 12: Rohdaten der Lorazepamgruppe (Kontrollgruppe).....	73
Tabelle 13: Rohdaten der Haloperidolgruppe	74
Tabelle 14: ICD Codes der diagnostizierten Erkrankungen	76
Tabelle 15: Prä- bzw. Begleitmedikation der 59 analysierten Patienten inkl. div. psychotroper Substanzen.....	78
Tabelle 16: Auflistung und Bewertung der Begleitmedikation hinsichtlich des Einflusses auf die QT-Zeit	80
Tabelle 17: Auflistung und Bewertung der Akutmedikation hinsichtlich des Einflusses auf die QT-Zeit	81

11. Appendix

Tabelle 11: Rohdaten der Benperidolgruppe (Fallgruppe)

Patient	Alter	Geschlecht	Datum d. Applikation	QTc (vor) [ms]	QTcF (vor) [ms]	QTc (nach) [ms]	QTcF (nach) [ms]	QT-Änderung [ms]	QTcF-Änderung [ms]	Kalium [mmol/l]	Prä-/ Begleitmedikation mit direktem Einfluss auf QT	HF
Pat.1	58	w	18.06.2014	420	419	423	413	4	-6	4,0	ja (Escitalopram + Mirtazapin)	60
Pat.2	35	m	27.06.2014	448	411	435	393	-12	-17	4,1	nein	100
Pat.3	50	m	02.07.2014	446	397	462	413	16	16	3,4	nein	118
Pat.4	26	w	03.07.2014	448	424	440	408	-7	-16	3,6	ja (Risperidon)	83
Pat.5	31	m	04.07.2014	437	407	438	413	1	6	4,0	nein	92
Pat.6	47	w	23.07.2014	433	397	417	393	-17	-4	3,4	ja (Ziprasidon)	101
Pat.7	36	m	27.07.2014	415	403	434	415	19	12	4,1	nein	71
Pat.8	53	w	30.07.2014	447	414	452	412	5	-2		nein	93
Pat.9	22	m	05.08.2014	415	405	433	415	19	10	3,7	nein	68
Pat.10	46	w	22.08.2014	378	342	395	368	17	26	3,7	nein (Loxapin-Appl. hat nicht funkt.)	109
Pat.11	31	m	05.09.2014	405	393	421	404	16	11	3,8	nein	71
Pat.12	27	m	12.09.2014	474	414	457	403	-17	-11	3,6	nein	133
Pat.13	24	m	01.10.2014	431	422	441	433	10	12	3,5	ja (Haloperidol + Olanzapin)	67
Pat.14	39	w	30.10.2014	431	393	444	402	13	9	3,2	nein	104
Pat.15	48	w	07.11.2014	447	414	431	402	-16	-12	3,8	ja (Aripiprazol)	93
Pat.17	35	m	24.11.2014	432	383	442	394	10	12	3,5	ja (Aripiprazol + Prothipendyl)	124
Pat.18	44	m	04.12.2014	461	407	523	476	62	69	3,7	ja (Risperidon)	126
Pat.19	21	m	17.12.2014	416	396	428	404	12	8	3,6	nein	78
Pat.21	50	m	31.12.2014	418	406	413	404	-5	-2	3,7	nein	71
Pat.23	24	m	12.01.2015	411	394	435	413	24	19	3,6	ja (Amisulpirid)	76
Pat.25	32	m	19.01.2015	434	409	425	408	-8	0	3,5	nein	85
Pat.26	48	w	12.02.2015	437	401	447	425	11	24	3,7	nein	101
Pat.27	37	m	20.02.2015	483	450	455	423	-28	-27	3,8	nein (Lithium unter th. Bereich)	90
Pat.28	35	w	17.02.2015	457	427	473	432	16	5	3,5	nein	89
Pat.29	43	w	19.02.2015	444	432	444	434	0	1	3,8	nein	70
Pat.30	53	w	25.02.2015	459	415	479	436	20	20	3,2	ja (Escitalopram)	108
Pat.31	29	m	06.03.2015	413	398	406	397	-7	-1	4,1	nein	74
Pat.32	27	w	16.03.2015	443	403	507	459	64	56	3	ev, aber Einnahme fraglich (Aripiprazol, Quetiapin, Prothipendyl)	105
Pat.33	51	m	09.04.2015	413	374	445	404	33	31	3	nein	108
Pat.34	50	m	17.04.2015	442	404	465	416	23	12	3,4	nein	103
Pat.35	21	m	18.04.2015	440	411	431	407	-9	-4	3,6	nein	89
Pat.36	27	m	18.04.2015	426	398	448	424	22	27	3,1	nein	93
Pat.37	31	w	29.04.2015	411	348	384	328	-27	-20	3,7	ja (Olanzapin)	155

Tabelle 11: Rohdaten der Benperidolgruppe (Fallgruppe)

Patient	Alter	Ge- schlecht	Datum d. Applikation	QTc (vor) [ms]	QTcF (vor) [ms]	QTc (nach) [ms]	QTcF (nach) [ms]	QT- Änderung [ms]	QTcF- Änderung [ms]	Kalium [mmol/l]	Prä-/ Begleitmedikation mit direktem Einfluss auf QT	HF
Pat. 38	28	w	04.05.2015	455	431	458	434	3	3	3,4	ja (Sertralin, Quetiapin)	82
Pat.39	32	w	05.05.2015	436	407	450	422	14	15	3,8	nein	91
Pat. 41	25	m	14.05.2015	448	396	476	431	27	34	3,2	nein	125
Pat. 42	41	m	14.05.2015	446	399	460	413	13	13	3,3	ja (Aripiprazol)	129
Pat. 43	51	m	22.05.2015	422	371	445	x	23	x	3,4	ev. (Risperdal)	131
Pat. 44	51	w	26.05.2015	468	431	473	445	5	13	4	ja (Citalopram, Quetiapin)	97
Pat. 45	31	m	07.06.2015	467	440	500	459	33	19	3,6	nein	86
Pat. 46	47	w	09.06.2015	441	415	468	444	26	29	3,3	ja (Quetiapin)	92
Pat. 47	56	w	12.06.2015	437	411	441	412	4	1	3,1	ja (Risperidon)	90
Pat. 48	28	w	02.07.2015	436	410	430	407	-6	-4	3,6	nein	86
Pat. 49	26	m	03.07.2015	440	409	441	413	0	4	3,6	ja (Olanzapin)	93
Pat. 50	28	m	06.07.2015	407	385	428	405	20	20	3,4	nein	84
Pat. 51	34	m	07.07.2015	464	460	473	448	10	-13	3,3	ev. (Aripiprazol + Seroquel)	62
Pat. 52	49	w	09.07.2015	452	403	458	410	6	8	4	nein	119
Pat. 53	39	w	30.07.2015	432	391	425	385	-8	-6	3,8	nein	109
Pat. 54	26	m	05.08.2015	401	364	433	405	32	41	3,8	eventuell (Xeplion)	107
Pat. 55	43	m	10.08.2015	441	377	418	364	-23	-13	3,3	nein	153
Pat. 56	34	m	12.08.2015	468	472	467	470	-1	-2	4,1	ja (Methadon, Levomepromazin, Haloperidol, Risperidon, Ritunavir, Darunavir)	59
Pat. 57	40	m	23.08.2015	422	383	398	371	-24	-12	3,4	nein	106
Pat. 58	20	w	07.09.2015	441	389	422	386	-18	-3	3,6	ja(Hydroxyzin, Ziprasion, Chlorprothixen, Trazodon)	126
Pat. 59	26	w	15.09.2015	444	405	481	430	37	25	x	nicht bekannt	104

¹.... Applikation von sowohl Benperidol als auch Lorazepam?

Patienten, die gegen die definierten Ausschlusskriterien verstoßen haben sind in Tabelle 11 nicht angeführt.

Tabelle 12: Rohdaten der Lorazepamgruppe (Kontrollgruppe)

Patient	Alter	Ge- schlecht	Datum d. Applikation	QTc (vor) [s]	QTc F (vor)	QTc (nach) [s]	QTcF (nach)	QTc- Änderung [ms]	QTcF- Änderung	Kalium [mmol/l]	Prä-/ Begleit- medikation mit direktem Einfluss auf QT	HF
Pat. 1 ¹	25	m	08.11.2010	405	x	411	x	6	x	x	?	96
Pat. 2 ¹	45	m	08.11.2010	440	x	438	x	-2	x	4,4	?	121
Pat. 3 ¹	49	m	12.11.2010	437	x	436	x	-1	x	4,1	?	97
Pat. 4 ¹	24	m	04.06.2012	416	x	443	x	27	x	3,5	?	59
Pat. 5 ¹	48	w	05.06.2012	429	x	430	x	1	x	3,4	?	69
Pat. 6 ¹	53	m	15.06.2012	454	x	453	x	-1	x	3,5	?	101
Pat. 8 ¹	22	m	19.10.2012	427	x	388	x	-39	x	4,4	?	162
Pat. 9 ¹	52	w	28.10.2012	441	x	425	x	-16	x	3,7	?	90
Pat. 10 ¹	25	m	04.01.2013	413	x	428	x	15	x	3,8	?	79
Pat. 11 ¹	37	w	09.01.2013	435	x	445	x	10	x	3,5	?	73
Pat. 12 ¹	48	w	10.01.2013	423	x	439	x	16	x	3,8	?	93
Pat. 13 ¹	22	m	15.01.2013	438	x	432	x	-6	x	3,4	?	86
Pat. 14 (41)	25	m	14.05.2015	448	396	449	403	1	6	3,2	nein	125
Pat. 15 (42)	41	m	14.05.2015	446	399	461	414	15	15	3,3	ja (Aripiprazol)	129
Pat. 16 (43)	51	m	22.05.2015	422	371	443	389	22	18	3,4	ev. (Risperdal)	131
Pat. 17 (45)	31	m	07.06.2015	467	440	483	451	15	11	3,6	nein	86
Pat. 18 (47)	56	w	12.06.2015	437	411	449	423	12	12	3,1	ja (Risperidon)	90
Pat. 19 (48)	28	w	02.07.2015	436	410	425	399	-11	-11	3,6	nein	86
Pat. 20 (49)	26	m	03.07.2015	440	409	439	412	-1	3	3,6	ja (Olanzapin)	93
Pat. 21 (53)	39	w	30.07.2015	432	391	432	391	0	0	3,8	nein	109
Pat. 22 (54)	26	m	05.08.2015	401	364	414	374	13	10	3,8	ja (Risperidon)	107
Pat. 23 (55)	43	m	10.08.2015	441	377	441	384	0	7	3,3	nein	153
Pat. 24 (56)	34	m	12.08.2015	468	472	462	468	-7	-4	4,1	ja (Methadon, Levomopromaz in, Haloperidol, Risperidon, Ritunavir, Darunavir)	59
Pat. 25 (59)	26	w	15.09.2015	444	405	454	409	10	5	x	nicht bekannt	104

¹... Patienten aus der Studie SCHARFETTER & FISCHER 2014.

Patienten, die gegen die definierten Ausschlusskriterien verstoßen haben sind in Tabelle 12 nicht angeführt.

Tabelle 13: Rohdaten der Haloperidolgruppe

Patient ¹	Alter	Geschlecht	Datum d. Applikation	QTc (vorher) [s]	QTc (nachher) [s]	QTc-Änderung [ms]
Pat. 1	34	m	16.11.2010	444	456	12
Pat. 2	61	w	19.11.2010	434	457	23
Pat. 3	25	m	15.11.2010	449	439	-10
Pat. 4	51	w	15.10.2010	427	453	26
Pat. 5	29	w	25.10.2010	431	453	22
Pat. 6	57	w	04.11.2010	465	485	20
Pat. 7	60	w	02.12.2010	437	460	23
Pat. 8	43	w	05.12.2010	449	468	19
Pat. 9	60	w	10.02.2011	459	479	20
Pat. 10	49	w	20.02.2011	452	479	27
Pat. 11	24	w	20.02.2011	441	468	27
Pat. 12	43	w	28.02.2011	452	482	30
Pat. 13	50	w	03.03.2011	464	456	-8
Pat. 14	21	m	04.04.2011	463	473	10
Pat. 15	21	m	15.01.2011	440	434	-6
Pat. 16	28	m	19.04.2011	427	458	31
Pat. 17	40	w	29.05.2011	447	448	1
Pat. 18	29	m	09.06.2011	410	426	16
Pat. 19	23	w	15.06.2011	447	422	-25
Pat. 20	19	m	01.07.2011	447	459	12
Pat. 21	48	m	01.07.2011	487	451	-36
Pat. 22	24	w	06.07.2011	432	454	22
Pat. 23	28	w	31.07.2011	408	435	27
Pat. 24	13	w	11.08.2001	428	444	16
Pat. 25	38	w	15.09.2011	431	453	22
Pat. 26	50	m	31.10.2011	438	451	13
Pat. 27	57	w	07.11.2011	476	496	20
Pat. 28	35	m	27.02.2012	469	478	9
Pat. 29	30	w	05.03.2012	455	454	-1
Pat. 30	29	w	19.03.2012	459	480	21
Pat. 31	18	m	13.03.2012	397	455	58
Pat. 32	33	m	03.04.2012	423	488	65
Pat. 33	46	w	13.04.2012	436	446	10
Pat. 34	30	m	24.04.2012	445	475	30
Pat. 35	47	m	11.05.2012	467	481	14
Pat. 36	34	m	15.05.2012	439	458	19
Pat. 37	35	m	24.05.2012	438	457	19
Pat. 38	49	w	02.06.2012	352	477	125
Pat. 39	40	m	11.06.2012	446	450	4
Pat. 40	59	w	23.08.2012	463	477	14

Tabelle 13: Rohdaten der Haloperidolgruppe

Patient ¹	Alter	Geschlecht	Datum d. Applikation	QTc (vorher) [s]	QTc (nachher) [s]	QTc-Änderung [ms]
Pat. 41	45	m	21.09.2012	410	448	38
Pat. 42	43	w	26.09.2012	434	432	-2
Pat. 43	47	w	08.10.2012	473	471	-2
Pat. 44	31	m	21.10.2012	457	476	19
Pat. 45	43	w	22.10.2012	423	417	-6
Pat. 46	22	m	09.11.2012	432	400	-32
Pat. 47	29	w	11.11.2012	442	461	19
Pat. 48	57	m	11.12.2012	463	456	-7

¹... Alle Patienten stammen aus der Studie SCHARFETTER & FISCHER

Tabelle 14: ICD Codes der diagnostizierten Erkrankungen

ICD Code	Erkrankung
B 18.0	Chronische Virushepatitis B mit Delta Virus
B 18.1	Chronische Virushepatitis B ohne Delta Virus
B 18.2	Chronische Virushepatitis C
E 03.1	Angeborene Hypothyreose ohne Struma
E 11	Diabetes Mellitus Typ 2
E 16.1	Sonstige Hypoglykämie
E 66.0	Adipositas durch übermäßige Kalorienzufuhr
E 78.0	Reine Hypercholesterinämie
E 78.4	Sonstige Hyperlipidämien (familiär bedingt)
F 00.0	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit frühem Beginn (Typ 2)
F 05.0	Delir ohne Demenz
F 10.0	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: akute Intoxikation
F 10.1	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: schädlicher Gebrauch
F 10.2	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom
F 10.5	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Psychotische Störung
F 11.2	Psychische und Verhaltensstörungen durch Opioide: Abhängigkeitssyndrom
F 12.1	Psychische und Verhaltensstörungen durch Cannabinoide: schädlicher Gebrauch
F 12.2	Psychische und Verhaltensstörungen durch Cannabinoide: Abhängigkeitssyndrom
F 13.0	Psychische und Verhaltensstörungen durch Sedativa oder Hypnotika: akute Intoxikation
F 13.2	Psychische und Verhaltensstörungen durch Sedativa oder Hypnotika: Abhängigkeitssyndrom
F 14.1	Psychische und Verhaltensstörungen durch Kokain: schädlicher Gebrauch
F 19.0	Psychische und Verhaltensstörungen durch multiplen Substanzgebrauch und Konsum anderer psychotroper Substanzen: akute Intoxikation
F 19.2	Psychische und Verhaltensstörungen durch multiplen Substanzgebrauch und Konsum anderer psychotroper Substanzen: Abhängigkeitssyndrom
F 19.5	Psychische und Verhaltensstörungen durch multiplen Substanzgebrauch und Konsum anderer psychotroper Substanzen: Psychotische Störung
F 20.0	Paranoide Schizophrenie
F 20.1	hebephrene Schizophrenie
F 20.2	Katatone Schizophrenie
F 23.0	Akute polymorphe psychotische Störung ohne Symptome einer Schizophrenie
F 23.1	Akute polymorphe psychotische Störung mit Symptomen einer Schizophrenie
F 23.2	Akute schizophreniforme psychotische Störung
F 23.3	Sonstige akute vorwiegend wahnhaft psychotische Störungen
F 23.9	akute psychotische Störung: nicht näher bezeichnet
F 25.0	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig manisch
F 25.1	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig depressiv
F 25.2	Schizoaffektive Störungen: Gemischte schizoaffektive Störung
F 30	Manische Episode
F 31.1	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode ohne psychotische Symptome
F 31.2	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode mit psychotische Symptome

Tabelle 14: ICD Codes der diagnostizierten Erkrankungen

ICD Code	Erkrankung
F 31.6	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig mischbildhaft
F 32.3	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen
F 33.1	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode
F 41.1	generalisierte Angststörung
F 43	Reaktionen auf schwere Belastungen und Anpassungsstörungen
F 43.0	Reaktionen auf schwere Belastungen und Anpassungsstörungen: Akute Belastungsreaktion
F 43.1	Reaktionen auf schwere Belastungen und Anpassungsstörungen: Posttraumatische Belastungsstörung
F 44.2	Dissoziativer Stupor
F 60.2	Dissoziale Persönlichkeitsstörung
F 60.3	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung vom Borderline Typ
G 30.0	Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn
G 35	Multiple Sklerose [Encephalomyelitis disseminata]
G 44.2	Spannungskopfschmerz
I 10	Essentielle Hypertonie
J 44	COPD
J 45	Asthma bronchiale
K 80.2	Gallenblasenstein ohne Cholezystitis
K 50	Morbus Crohn
R 16.0	Hepatomegalie , andernorts nicht klassifiziert
R 45.8	Sonstige Symptome, die die Stimmung betreffen (inkl. Suizidgedanken)
T 42.7	Vergiftung durch Antiepileptika, Sedativa, Hypnotika und Antiparkinsonmittel: Antiepileptika, Sedativa und Hypnotika, nicht näher bezeichnet
Z 21	Asymptomatische HIV-Infektion [Humane Immundefizienz-Virusinfektion]
Z 91.8	Suizidversuch; sonstige näher bezeichnete Risikofaktoren in der Eigenanamnese, andernorts nicht klassifiziert

Tabelle 15: Prä- bzw. Begleitmedikation der 59 analysierten Patienten inkl. div. psychotroper Substanzen

Pat. 1	Pat. 2	Pat. 3	Pat. 4	Pat. 5	Pat. 6	Pat. 7
Ciprallex 10mg 1-0-0	keine	keine	Risperdal 1mg 1-0-0-2	div. ADs jedoch nicht eingenommen	Zeldox 20mg 1-1-1	Valproinsäure (356µmol/l)
Mirtabene 30mg 0-0-0,5-0	-----	-----	Temesta exp. 2,5mg 1-1-0-1	-----	Temesta 1mg 1-1-0-1	Lithium (0,7 mmol/l)
Seroquel 25mg b.B.	-----	-----	Metformin 850mg 0,5-0-0-0	-----	-----	-----
Simvastatin 20mg 0-0-0-1	-----	-----	-----	-----	-----	-----
Zolpidem 10mg b.B.	-----	-----	-----	-----	-----	-----
Pat. 8	Pat. 9	Pat. 10	Pat. 11	Pat. 12	Pat. 13	Pat. 14
Jodid 100µg	BDZ lt. Labor pos.	unbekannt	Pat. verweigert Einnahme	keine	Haldol 5mg i.m. 1-1-0-1 (bis 30.9.)	Salian (lt. Pat. nicht genommen)
Intox. mit Triazolam + EtOH?	-----	-----	-----	-----	Rivotril 1mg i.v. 1-0-1-2 (bei Unruhe)	BDZ lt. Lab. pos.
-----	-----	-----	-----	-----	Rivotril 2mg 1-0,5-0,5-1 (bis 30.9.) p.o.	-----
-----	-----	-----	-----	-----	Zyprexa 10 mg VT 1-1-0-1 (bis 30.9.) p.o.	-----
Pat. 15	Pat. 16	Pat. 17	Pat. 18	Pat. 19	Pat. 20	Pat. 21
Abilify 15mg 2-0-0-0 (6.11.)	Risperdal 2mg 2-0-2	Depakine 500mg 1-0-1	Risperdal Depot 75mg (22.10.14)	keine	Zyprexa 15mg VT 1-0-0-1	700mg Compensan tgl.
Temesta 1mg 1-1-0-1 (6.11.)	Temesta 2,5mg 1-1-1-1	Abilify 15mg 1-0-0	-----	-----	Risperdal 2mg 1-0-0-2	Praxiten 50mg 1-1-1-2
-----	bis 22.11	ev. Dominal 80mg	-----	-----	Cisordinol 2,5mg 1-1-1-1	-----
-----	-----	-----	-----	-----	Temesta 2,5mg 1-0,5-1- 0,5	-----
Pat. 22	Pat. 23	Pat. 24	Pat. 25	Pat. 26	Pat. 27	Pat. 28
Substitol 920mg tgl.	Solian 400mg 0-0-1	Zypadhera 450mg Depot	div. Antipsych.	div. Psychopharma ka	Lithium 0,2mmol/l	keine
div. BDZ	BDZ lt. Lab.	Zyprexa 10mg 1-0-1-1	jedoch nicht eingenommen	jedoch nicht eingenommen	unter therapeut. Bereich	-----
lt. Lab. THC + Kokain	-----	Nozinan 100mg 0-0-1	-----	-----	Valproinsre. 208 µmol/l	-----
-----	-----	Ciprallex 10mg 1-0-0	-----	-----	unter therapeut. Bereich	-----
Pat. 29	Pat. 30	Pat. 31	Pat. 32	Pat. 33	Pat. 34	Pat. 35
nicht eingenommen	Ciprallex 10mg 2-0-0	unbekannt	Abilify 15 mg 2-0-0	nicht eingenommen	unbekannt	Piracetam 1200mg
-----	Folsan 5mg 1-0-0	-----	Seroquel 300mg 0-0-1	-----	-----	-----
-----	Pronerv 1-0-0	-----	Dominal 80mg 0,5 bis 1	-----	-----	-----
-----	-----	-----	Einnahme fraglich	-----	-----	-----

Pat. 36	Pat.37	Pat. 38	Pat. 39	Pat. 40	Pat.41	Pat.42
keine	Zyprexa 5mg 1-0-2	Sertralin 100mg 1-0-0	keine	keine	keine	Abilify 10mg 1-0-0
-----	Sertralin 50mg 1-0-0	Seroquel 50mg 0-1-0	-----	-----	-----	Temesta 2,5mg 0,5-0- 0,5-1
-----	-----	Seroquel 25mg 1 1/2 b.B.	-----	-----	-----	-----
Pat. 43	Pat. 44	Pat. 45	Pat. 46	Pat. 47	Pat. 48	Pat. 49
Risperdal fraglich	Blopress+ 16/12,5 0,5-0-0	Dormicum	Zyrtec	Risperdal 3mg 1-0-1-0	keine	Zyprexa 15mg 1-0-0
Xeplion selbst. beendet	Metformin 1000mg 1-0-0	-----	Quetialan 25mg	-----	-----	Temesta 2,5mg 0,5-0,5- 0-1
-----	Thrombo ASS 100mg 1-0-0	-----	Sultanol	-----	-----	-----
-----	Simvastatin 40mg 0-0-0,5	-----	-----	-----	-----	-----
-----	Ulcogant 1g/5mL 1-0-0	-----	-----	-----	-----	-----
-----	Seroquel 25mg 1-0-2	-----	-----	-----	-----	-----
-----	Cipralext 10mg 2-0-0	-----	-----	-----	-----	-----
-----	Seractil 200mg b.B.	-----	-----	-----	-----	-----
-----	Symbicort 160/4,5 b.B.	-----	-----	-----	-----	-----
-----	Berodual b.B.	-----	-----	-----	-----	-----
-----	Magnosolv Gran 6,1mg 3x/w	-----	-----	-----	-----	-----
Pat.50	Pat. 51	Pat. 52	Pat. 53	Pat. 54	Pat. 55	Pat. 56
keine	keine	ev. Seroquel	nicht genommen (Risperdal)	ev. Xeplion Depot (vor 2m)	keine	Methadon 10mg 1-0-0
-----	-----	ev. Abilify	-----	-----	-----	Haldol 5mg 1-0-0-2
-----	-----	-----	-----	-----	-----	Risperidon 4mg 1-0-1
-----	-----	-----	-----	-----	-----	Praxiten 15mg 4*0,5
-----	-----	-----	-----	-----	-----	Nozinan 50mg 1-1-1-2
-----	-----	-----	-----	-----	-----	Norvir 100mg 0-1-0
-----	-----	-----	-----	-----	-----	Prezista 800mg 0-1-0
-----	-----	-----	-----	-----	-----	Truvada 200/245mg 0-1-0
-----	-----	-----	-----	-----	-----	Pantoloc 40mg 1-0-0
-----	-----	-----	-----	-----	-----	Laevolac 1EL 1-0-0
Pat. 57		Pat. 58		Pat. 59		
Carvedilol 6,25mg		Cymbalta 60mg 1-0-0		unbekannt		
-----		Zeldox 40mg 1-1-1-1		-----		
-----		Truxal 50mg 1-0-1-1		-----		
-----		Trittico 150mg 0-0-1		-----		
-----		Atarax 25mg 1-0-0		-----		
-----		Aerius 5mg 1-0-0		-----		

Tabelle 16: Auflistung und Bewertung der Begleitmedikation hinsichtlich des Einflusses auf die QT-Zeit

Begleitmedikation					
Präparat	Wirkstoff	TdP	QT	Art d. Applikation	Quelle
Abilify	Aripiprazol	nein	ja	p.o.	Fachinfo Abilify® + Crediblemeds ¹
Aerius	Desloratedin	nein	nein	p.o.	Fachinfo Aerius®
Atarax	Hydroxyzin	ja, in Kombination	ja, in Komb. mit weiteren RF	p.o.	Fachinfo Atarax® + Crediblemeds ¹
Berodual	Fenoterol	nein	möglich (Hypokaliämie)	inhalativ	Fachinfo Berodual®
	Ipratropiumbromid	nein	nein	inhalativ	
Blopress 16/12,5	Candesertan +	nein	nein	p.o.	Fachinfo Blopress® 16/12,5mg
	Hydrochlorothiazid	nein	nein	p.o.	
Ciprallex	Escitalopram	ja	ja	p.o.	Fachinfo Ciprallex® + Crediblemeds ¹
Cisordinol	Zuclopenthixol	unbekannt	ja	p.o.	Fachinfo Cisordinol®
Compensan	Morphin HCl Trihydrat	nein	nein	p.o.	Fachinfo Compensan®
Cymbalta	Duloxetin	nein	nein	p.o.	Fachinfo Cymbalta®
Depakine	Valproinsäure	nein	nein	p.o.	Fachinfo Depakine®
Dominal	Prothipendyl	unbekannt	ja	p.o.	Fachinfo Dominal®
Folsan	Folsäure	nein	nein	p.o.	Fachinfo Folsan®
Haldol	Haloperidol	ja	ja	p.o.	Fachinfo Haldol® ¹ Crediblemeds ¹
Metformin	Metformin	nein	nein	p.o.	Fachinfo Metformin
Methadon	Methadon	ja	ja	p.o.	Crediblemeds ¹
Mirtabene	Mirtazapin	nein	ja	p.o.	Fachinfo Mirtabene® + Crediblemeds ¹
Norvir	Ritonavir	nein	eventuell	p.o.	Fachinfo Norvir® + Crediblemeds ¹
Nozinan	Levomepromazin	ja	ja	p.o.	Fachinfo Nozinan®
Pantoloc	Pantoprazol	nein	nein	p.o.	Fachinfo Pantoloc®
Piracetam	Piracetam	nein	nein	p.o.	Fachinfo Piracetam
Praxiten	Oxazepam	nein	nein	p.o.	Fachinfo Praxiten®
Prezista	Darunavir	nein	ja		Fachinfo Prezista®
Pronerv	Vit. B1, B6 und B12	nein	nein	p.o.	Fachinfo Pronerv®
Quilonorm	Lithium	ja	ja	p.o.	Fachinfo Quilonorm® + Crediblemeds ¹ s
Risperdal	Risperidon	nein	ja	p.o.	Fachinfo Risperdal® + Crediblemeds ¹
Rivotril	Clonazepam	nein	nein	p.o.	Fachinfo Rivotril®
Seractil	Dexibuprofen	nein	nein	p.o.	Fachinfo Seractil®
Seroquel	Quetiapin	ja, in Kombination	ja	p.o.	Fachinfo Seroquel®
Sertralin	Sertralin	ja	ja	p.o.	Fachinfo Sertralin + Crediblemeds ¹
Simvastatin	Simvastatin	nein	nein	p.o.	Fachinfo Simvastatin
Solian	Amisulpirid	ja, in Kombination	ja	p.o.	Fachinfo Solian® + Crediblemeds ¹
Substitol	Morphinsufat Pentahydrat	nein	nein	p.o.	Fachinfo Substitol®
Sultanol	Salbutamol	nein	nein	inhalativ	Fachinfo Sultanol®
Symbicort 160/4,5	Formoterol +	nein	eventuell	inhalativ	Fachinfo Symbicort® + Crediblemeds ¹
	Budesonid	nein	nein	inhalativ	

Tabelle 16: Auflistung und Bewertung der Begleitmedikation hinsichtlich des Einflusses auf die QT-Zeit

Begleitmedikation					
Präparat	Wirkstoff	TdP	QT	Art d. Applikation	Quelle
Temesta	Lorazepam	nein	nein	p.o.	Fachinfo Temesta®
Thrombo ASS	Acetylsalicylsäure	nein	nein	p.o.	Fachinfo ThromboASS®
Trittico	Trazodon	nein	ev., in Kombination	p.o.	Fachinfo Trittico®
Truvada	Emtricitabin +	nein	nein	nein	Fachinfo Truvada®
	Tenofovir	nein	nein	nein	
Truxal	Chlorprothixen	?	ja	ja	Fachinfo Truxal®
Xeplion	Paliperidon	ja	ja	i.m. Depot	Fachinfo Xeplion®
Zeldox	Ziprasidon	nein	ja	p.o.	Fachinfo Zeldox® + Crediblemeds ¹
Zoldem	Zolpidem	nein	nein	p.o.	Fachinfo Zoldem®
Zypadhera	Olanzapin	nein	ja	i.m. Depot	Fachinfo Zypadhera®
Zyprexa	Olanzapin	nein	ja	p.o.	Fachinfo Zyprexa® + Crediblemeds ¹
Zyrtec	Cetirizin	nein	nein	p.o.	Fachinfo Zyrtec®

Tabelle 17: Auflistung und Bewertung der Akutmedikation hinsichtlich des Einflusses auf die QT-Zeit

Akutmedikation					
Präparat	Wirkstoff	TdP	QT	Art d. Applikation	Quelle
Adasuve	Loxapin	nein	nein	inhalativ	Fachinfo Adasuve®
Cisordinol	Zuclopenthixol	unbekannt	ja	i.m.	Fachinfo Cisordinol-Acutard®
Convulex	Valproinsäure	nein	nein	i.v.	Fachinfo Convulex®
Glianimon	Benperidol	nein	?	i.v.	Fachinfo Glianimon®
Risperdal	Risperidon	nein	ja	p.o.	Fachinfo Risperdal® + Crediblemeds ¹
Rivotril	Clonazepam	nein	nein	i.v.	Fachinfo Rivotril®
Temesta	Lorazepam	nein	nein	i.v.	Fachinfo Temesta® i.v.
Zyprexa	Olanzapin	nein	ja	p.o.	Fachinfo Zyprexa®

¹: Crediblemeds ist eine laufend aktualisierte Website der University of Arizona, auf der zahlreiche QT-verlängernde Pharmaka aufgelistet und hinsichtlich ihres Risikos bewertet werden.

Grün:	Kein Einfluss auf das QT-Intervall
Gelb:	QT-Verlängerung theoretisch möglich, wenn zusätzlich andere Risikofaktoren vorliegen
Orange:	Dokumentierte Fälle von QT Verlängerungen vorhanden. TdP nicht ausgeschlossen
Rot:	Dokumentierte Fälle von TdP-Tachykardien

12. Danksagung

Zu aller erst gilt mein Dank meiner Diplomarbeitsbetreuerin am Department für Pharmakologie und Toxikologie Ao. Univ. Prof. Dr. Rosa Lemmens-Gruber. Durch sie wurde diese Diplomarbeit erst ermöglicht, da sie den Kontakt zur Anstaltsapotheke des Wiener Donauspitals herstellte. Sie stand mir bei den auftretenden Fragen immer sehr rasch mit Rat und Tat zur Seite.

Als nächstes möchte ich mich bei der gesamten Belegschaft der Apotheke am Sozialmedizinischen Zentrum Ost bedanken. Allen voran bei Dr. Karin Nemeč, die mir gemeinsam mit Prof. Lemmens-Gruber die ersten Schritte dieser Arbeit ermöglichte. Spezieller Dank gilt vor allem Mag. Marietta Nagano und Dr. Ilse Pointner. Die beiden haben mir einige Einblicke in den Alltag eines klinischen Pharmazeuten gewährt und mich somit in der Wahl meines zukünftigen Berufes bestätigt. Egal welche Fragestellung rund um meine Diplomarbeit und teilweise auch darüber hinaus auftauchten, beide hatten immer ein offenes Ohr für meine Anliegen und nahmen sich auch die Zeit konstruktive Kritik an meiner Arbeit zu üben.

Ebenfalls ein großer Dank gilt sämtlichem Personal der Stationen 28, 38, 57 und 58, welches mir in der einen oder anderen Situation beim Auffinden so mancher Patientenakte zur Hilfe kam. Im Besonderen gilt mein Dank hier Univ. Prof. Prim. DDr. Peter Fischer, dem Vorstand aller psychiatrischen Abteilungen im Donauspital, OA Dr. Karl-Heinz Hundsdorfer; ärztlicher Leiter der Akutpsychiatrie, dem gesamten Pflegepersonal der Station 57 und v.a. OA Dr. Joachim Scharfetter. Er stellte mir nicht nur bereitwillig einige Daten seiner 2014 veröffentlichten Studie zur Verfügung, sondern hat mit der sorgfältigen Dokumentation der Benperidol-Patienten erst den Grundstein zu dieser Arbeit gelegt.

Des Weiteren möchte ich mich auch bei meinen Eltern bedanken, die mir das Studium der Pharmazie erst ermöglicht haben. Sie haben mich nie zu sehr unter Druck gesetzt, was die Beendigung meines Studiums angeht.

Zu guter Letzt gilt mein wohl größter Dank meiner Freundin Daniela. Sie hat mich nicht nur bei der statistischen Auswertung unterstützt und mir hilfreiche Tipps und Tricks beim Verfassen dieser Arbeit gegeben (v.a. bei der Formatierung), sondern war mir auch während meines Studiums immer ein Rückhalt.

13. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Alexander Schmidt
Geburtsdatum	20.01.1989
Geburtsort	Mistelbach

Ausbildung

Sep. 1995 – Jun.1999	Volksschule Hanfthal/Wulzeshofen
Sep. 1999 – Juni 2003	Bundesgymnasium Laa/Thaya
Sep. 2003 – Juni 2008	Priv. HTL f. Lebensmitteltechnologie, Hollabrunn
Okt. 2009 – Feb. 2016	Diplomstudium Pharmazie