

# Effekt von Rote-Hand-Briefen auf das Verschreibungsverhalten

Ursula Köberle<sup>1</sup>, Renate Grohmann<sup>2</sup>, Michael Belz<sup>3</sup>, Waldemar Greil<sup>2,4</sup>, Ursula Gundert-Remy<sup>1</sup>, Detlef Degner<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Bundesärztekammer, Bereich Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Berlin; www.akdae.de; ursula.koeberle@baek.de

<sup>2</sup> Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Ludwig-Maximilians-Universität München

<sup>3</sup> Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsmedizin Göttingen

<sup>4</sup> Psychiatrische Privatklinik Sanatorium Kilchberg, Kilchberg, Schweiz



## Hintergrund

Im Jahr 2011 informierte zunächst die FDA über das dosisabhängige Risiko der QTc-Verlängerung im Zusammenhang mit Citalopram<sup>1</sup>. Wenig später wurden in Deutschland Rote-Hand-Briefe (RHB) versendet, um über die kardialen Risiken von Citalopram und Escitalopram zu informieren und risikomindernde Maßnahmen einzuführen: Die maximale Tagesdosis wurde reduziert und eine Kontraindikation hinsichtlich der gleichzeitigen Gabe anderer QTc-verlängernder Arzneimittel eingeführt<sup>2,3</sup>.

Die Umsetzung von RHB ist oft unvollständig<sup>4</sup>. Für die RHB zu Citalopram und Escitalopram wurde ein Effekt auf die Dosierung, nicht jedoch hinsichtlich QTc-verlängernder Komedikation gezeigt<sup>5-7</sup>.

## Ziel

Frühere Studien zum Effekt der RHB zu Citalopram und Escitalopram wurden überwiegend mit Personen mit heterogenen Diagnosen durchgeführt<sup>5,6</sup>. Ziel der aktuellen Studie war, den Effekt der RHB bei stationär behandelten Personen mit Angsterkrankungen zu untersuchen.

## Methoden

Es wurden Verordnungszahlen aus dem Projekt "Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie e.V." (AMSP) ausgewertet. AMSP ist ein multizentrisches Pharmakovigilanzprojekt, in welchem systematisch Nebenwirkungen von Psychopharmaka dokumentiert und analysiert werden. An zwei jährlichen sogenannten "Stichtagen" wird darüber hinaus die gesamte Medikation der an diesen Tagen in den teilnehmenden Kliniken stationär behandelten Personen erhoben<sup>8</sup>. Zwischen 1993 und 2017 wurden Stichtagsdaten von insgesamt 67.000 Personen erfasst. Stichtagsdaten aus der Zeit vor Veröffentlichung der RHB (2004–2010) wurden mit Daten nach Veröffentlichung (2013–2017) verglichen um zu untersuchen, ob 1) der Anteil der Personen mit einer höheren als der jetzt zugelassenen Tagesdosis ("hohe Dosierung") von Citalopram oder Escitalopram und 2) der Anteil der Personen mit QTc-verlängernder Komedikation (gemäß Fachinformation) nach den RHB abnahmen. Einbezogen wurden Daten von stationär behandelten Erwachsenen mit Angsterkrankungen, die mit Citalopram oder Escitalopram behandelt wurden. Citalopram und Escitalopram wurden gemeinsam ausgewertet.

## Ergebnisse

Vor Veröffentlichung der RHB wurden Daten von 364 Personen einbezogen, nach Veröffentlichung der RHB von 262. Die demographischen Daten waren vergleichbar (Tabelle 1).

**Tabelle 1: Demographische Daten vor und nach Veröffentlichung der RHB**

	Vor RHB (2004–2010)	Nach RHB (2013–2017)
<b>Medikamentös behandelte Personen mit Angsterkrankungen</b>	<b>1201</b>	<b>1076</b>
- Antidepressiva	951 (79,2 %)	846 (78,6 %)
- Citalopram	148 (12,3 %)	76 (7,1 %)
- Escitalopram	216 (18,0 %)	186 (17,3 %)
<b>Citalopram oder Escitalopram gesamt</b>	<b>364</b>	<b>262</b>
- Weiblich	222 (61,0 %)	155 (59,2 %)
- Männlich	142 (39,0 %)	107 (40,8 %)
- 18–64 Jahre	330 (90,7 %)	229 (87,4 %)
- ≥ 65 Jahre	34 (9,3 %)	33 (12,6 %)
- Mittleres Alter (Jahre, Spannweite)	42,0 (18–86)	44,4 (19–83)

Der Anteil der Personen mit hoher Dosierung nahm ab von 10,7 auf 5,4 % ( $\chi^2(1) = 5,543$ ;  $p = 0,019$ ). Der Anteil der Personen mit QTc-verlängernder Komedikation war unverändert ( $\chi^2(1) = 0,60$ ;  $p = 0,437$ , Tabelle 2).

**Tabelle 2: Anteil der Personen mit hoher Dosierung und Anteil der Personen mit QTc-verlängernder Komedikation vor und nach Veröffentlichung der RHB**

	Vor RHB (2004–2010)	Nach RHB (2013–2017)	p-Wert
<b>Anteil der Personen</b>			
- Mit hoher Dosierung	39 (10,7 %)	14* (5,4 %)	$p = 0,019$
- Mit zugelassener Dosierung	325 (89,3 %)	246* (94,6 %)	
<b>Anteil der Personen</b>			
- Mit QTc-verlängernder Komedikation	199 (54,7 %)	135 (51,5 %)	$p = 0,437$
- Ohne QTc-verlängernde Komedikation	165 (45,3 %)	127 (48,5 %)	

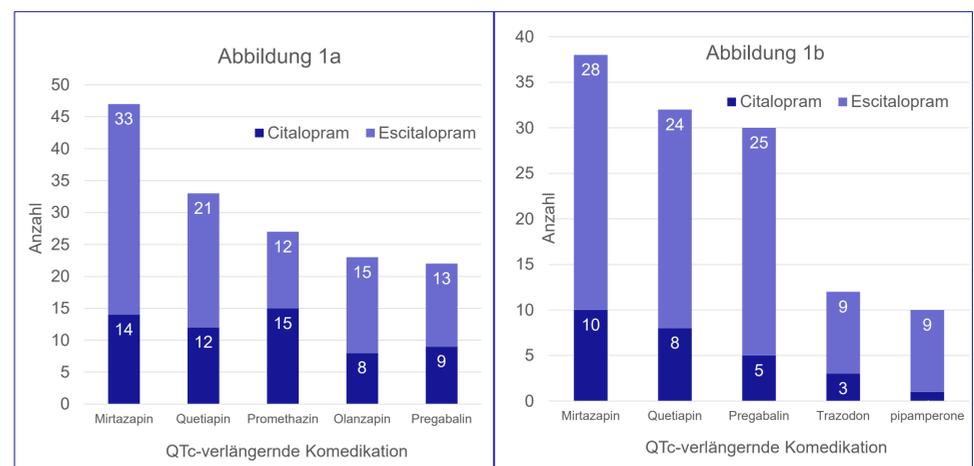
\*Bei zwei Personen nach Veröffentlichung der RHB wurde die Tagesdosis nicht angegeben.

Der Anteil der Älteren ( $\geq 65$  Jahre) mit hoher Dosierung betrug vor den RHB 29,4 % und nach den RHB 15,2 % (Jüngere: 8,8 bzw. 4,0 %, Tabelle 3). Ältere waren nach den RHB häufiger von Überdosierung betroffen als Jüngere (OR = 4,33; 95 % CI 1,35–13,83; Fisher's exact test:  $p = 0,021$ ).

**Tabelle 3: Personen mit hoher Dosierung in Abhängigkeit vom Alter**

		Vor RHB (2004–2010)	Nach RHB (2013–2017)
<b>18–64 Jahre</b>	<b>Gesamt</b>	<b>330</b>	<b>227</b>
	- Anteil der Personen mit hoher Dosierung	29 (8,8 %)	9 (4,0 %)
	- Anteil der Personen mit zugelassener Dosierung	301 (91,2 %)	218 (96,0 %)
<b>≥ 65 Jahre</b>	<b>Gesamt</b>	<b>34</b>	<b>33</b>
	- Anteil der Personen mit hoher Dosierung	10 (29,4 %)	5 (15,2 %)
	- Anteil der Personen mit zugelassener Dosierung	24 (70,6 %)	28 (84,8 %)

Sowohl vor als auch nach Erscheinen der RHB waren die am häufigsten gleichzeitig mit Citalopram und Escitalopram angewendeten Arzneimittel Quetiapin und Mirtazapin (vor RHB: Mirtazapin 47/364 Patienten (13,0 %), Quetiapin 33/364 (9,1 %); nach RHB: Mirtazapin 38/262 (14,5 %); Quetiapin 32/262 (12,2 %); Abbildung 1).



**Abbildung 1: Häufigste Komedikation vor (1a) und nach Erscheinen der RHB (1b)**

Die Verordnungen von Citalopram insgesamt nahmen von 12,3 auf 7,1 % ab ( $\chi^2(1) = 17,70$ ;  $p < 0,001$ ), während die Verordnungen von Escitalopram gleich blieben (18,0 vs. 17,3 %,  $\chi^2(1) = 0,191$ ;  $p = 0,662$ ; Tabelle 1).

## Diskussion

Ähnlich wie in früheren Studien nahm auch in der aktuellen Untersuchung der Anteil der Personen mit hoher Dosierung ab, während der Anteil der Personen mit QTc-verlängernder Komedikation gleich blieb. Dies kann teilweise damit erklärt werden, dass präzise Empfehlungen wie die konkrete neue maximale Tagesdosis leichter befolgt werden können als komplexe Empfehlungen wie die neue Kontraindikation hinsichtlich jeglicher QTc-verlängernder Komedikation.

Darüber hinaus geht die klinische Relevanz der RHB bei gesunden Personen mit normalem Ausgangs-QTc-Intervall nicht aus den RHB hervor, da in diesen lediglich Durchschnittswerte für die QTc-Verlängerung angegeben werden und nicht der Anteil der Personen mit pathologischem QTc-Intervall unter Citalopram und Escitalopram<sup>2,3</sup>.

Ältere Personen wurden nach den RHB häufiger mit einer hohen Dosierung behandelt als jüngere. Möglicherweise wird die für diese Altersgruppe empfohlene, neue maximale Tagesdosis aus klinischer Sicht als zu niedrig erachtet.

Der Rückgang der Citalopramverordnungen kann nicht auf eine Abnahme der Antidepressiva-Behandlung generell zurückgeführt werden, da der Anteil der Personen mit Antidepressiva vor und nach den RHB in etwa gleich war.

Vor und nach den RHB waren die am häufigsten gleichzeitig mit Citalopram oder Escitalopram verordneten, QTc-verlängernden Arzneimittel Mirtazapin und Quetiapin, deren sedierende Effekte bei der Behandlung von Angsterkrankungen genutzt werden.

## Schlussfolgerung

Informationen über Arzneimittelrisiken sollten möglichst präzise formuliert sein. Empfehlungen zum Vorgehen in spezifischen klinischen Situationen sollten gegeben und therapeutische Alternativen genannt werden. Dies könnte die Umsetzung von Risikoinformationen im klinischen Alltag verbessern.

**Literatur:** Die Daten basieren auf der Masterarbeit von UK und sind veröffentlicht: Köberle U, Grohmann R, Belz M, Greil W, Degner D. Effect of direct healthcare professional communication on citalopram and escitalopram drug utilization for inpatient treatment of anxiety disorders. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2022; 65(11): 1204-1212.

<sup>1</sup> U.S. Food and Drug Administration (FDA): FDA Drug Safety Communication: Abnormal heart rhythms associated with high doses of Celexa (citalopram hydrobromide): <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-abnormal-heart-rhythms-associated-high-doses-celexa-citalopram> (last access: 8-10-2022). Silver Spring, August 24, 2011. <sup>2</sup> Lundbeck GmbH: Wichtige Arzneimittelinformation für medizinisches Fachpersonal: Zusammenhang von Cipramil® (Citalopramhydrobromide/Citalopram-hydrochlorid) mit dosisabhängiger QT-Intervall-Verlängerung. Rote-Hand-Brief vom 31.10.2011. <sup>3</sup> Lundbeck GmbH: Wichtige Arzneimittelinformation für medizinisches Fachpersonal: Zusammenhang von Escitalopram (Cipralex®) mit dosisabhängiger QT-Intervall-Verlängerung. Rote-Hand-Brief vom 05.12.2011. <sup>4</sup> Piening S, Haaijer-Ruskamp FM, de Vries JT, van der Elst ME, de Graeff PA, Straus SM et al. Impact of safety-related regulatory action on clinical practice: a systematic review. Drug Saf 2012; 35(5): 373-385. <sup>5</sup> Friesen KJ, Bugden SC: The effectiveness and limitations of regulatory warnings for the safe prescribing of citalopram. Drug, healthcare and patient safety 2015; 7: 139-145. <sup>6</sup> Schächtele S, Tümena T, Gaßmann KG, Fromm MF, Maas R: Implementation of warnings from Dear Doctor Letters (Rote-Hand-Briefe): an analysis of medication data from a large cohort of elderly patients. Dtsch Arztebl Int 2014; 111: 255-263. <sup>7</sup> de Bardeci M, Greil W, Stassen H, Willms J, Koberle U, Bridler R et al.: Dear Doctor Letters regarding citalopram and escitalopram: guidelines vs real-world data. European archives of psychiatry and clinical neuroscience 2022: Epub ahead of print. <sup>8</sup> Grohmann R, Engel RR, Ruther E, Hippus H.: The AMSP drug safety program: methods and global results. Pharmacopsychiatry 2004; 37 (Suppl. 1): 4-11.

**Finanzierung:** keine. **Interessenkonflikte:** Es bestehen keine Interessenkonflikte mit direktem Bezug zum Poster.