

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Direktorin: Prof. Dr. med. Kamila Jauch-Chara
im Zentrum für Integrative Psychiatrie, ZIP gGmbH
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Überlebenshäufigkeit von Patienten einer Anästhesie-Intensivstation mit und ohne intravenöses Haloperidol

Retrospektive Studie mit Propensitäts-Statistik als
Beitrag zu einer Risikobewertung von intravenösem
Haloperidol

Inauguraldissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
Vorgelegt von Ann-Sophie Liebetrau aus Hünfeld
Kiel, 2018

1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Robert Göder, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Thomas Herdegen, Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie
Tag der mündlichen Prüfung:	Kiel, den 21.03.2019
Zum Druck genehmigt:	Kiel, den 14.11.2018
gez.:	Prof. Dr. Johann Roider (Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

Retrospektive Studie mit Propensitäts-Statistik als Beitrag zu einer Risikobewertung von intravenösem Haloperidol	1
1. Einleitung	5
1.1. QT-Zeit-Verlängerungen und Torsades-de-pointes-Tachykardien als Nebenwirkungen bei intravenöser Gabe von Haloperidol: Warnung der FDA in 2007 ...	5
1.2. Kurzportrait des Medikaments Haloperidol	7
1.3. Kurzer Abriss über den Stand der Forschung.....	9
1.3.2. Studien zur Pharmakokinetik	13
1.3.3. Studien zu Haloperidol allgemein	14
1.3.4. Studien zum Risikoprofil der Patienten	15
1.3.5. Studien zum Nebenwirkungsprofil von Psychopharmaka allgemein	17
1.4. Fragestellungen und Hypothesen.....	19
1.4.1. Fragestellungen	19
1.4.2. Hypothesen	19
2. Methodik.....	22
2.1. Studiendesign	22
2.2. Studiensetting	22
2.3. Studienteilnehmer	23
2.4. Untersuchungsgang	24
2.5. Auswertung	25
2.6. Statistik	26
2.6.2. Propensity Score Matching	27
2.6.3. Statistische Standardtests als Grundlage des Propensity Score Matchings ..	29
2.6.3.1. Chi-Quadrat-Test	31
2.6.3.2. Exakter Test nach Fisher	31
2.6.3.3. Likelihood-Quotient	31
2.6.3.4. Odds-Ratio = Quotenverhältnis.....	32
3. Ergebnisse	34
3.1. Statistische Auswertungen des Patientenkollektivs und demographische Daten	34
3.2. Entwicklung der Haloperidolapplikation zwischen 2007 – 2014	37
3.3. Zusammenhang zwischen intravenöser Haloperidolgabe und Versterben	39
3.3.2. Ergebnisse der statistischen Auswertung mittels Propensity-Matching	40
4. Diskussion	45
4.1. Diskussion der statistischen Untersuchungsverfahren	45
4.2. Diskussion der Matchingkriterien	47
4.3. Limitierungen des Datensatzes.....	52
4.4. Beantwortung der Fragestellung.....	53
4.5. Diskussion der möglichen Konsequenzen der Ergebnisse	54
4.6. Ist der Einsatz von Alternativmedikamenten zu fördern?	58
4.7. Welche Bedeutung haben die Ergebnisse für die zukünftige Forschung	60
5. Zusammenfassung	62
6. Literaturverzeichnis	63
7. Anhang	69
7.1. Abkürzungen	69
7.2. Abbildungen und Tabellen	69
8. Ehrenwörtliche Erklärung	70
9. Danksagung	71

1. Einleitung

1.1. QT-Zeit-Verlängerungen und Torsades-de-pointes-Tachykardien als Nebenwirkungen bei intravenöser Gabe von Haloperidol: Warnung der FDA in 2007

Seit 2007 gibt es eine Warnung seitens der FDA, welche vor der intravenösen Gabe des Neuroleptikums Haloperidol für jegliche Indikation warnt (U.S. Food and Drug Administration, 2007). Begründet wurde diese Warnung mit dem vermehrten Auftreten kardiotoxischer Nebenwirkungen wie Torsades-de-Pointes-Tachykardien, QT-Zeit-Verlängerungen und plötzlichem Herztod.

The screenshot shows the FDA website interface. At the top, it says 'U.S. Department of Health & Human Services' and 'www.hhs.gov'. Below that is the 'FDA U.S. Food and Drug Administration' logo and a search bar. A navigation menu includes 'Home', 'Food', 'Drugs', 'Medical Devices', 'Vaccines, Blood & Biologics', 'Animal & Veterinary', 'Cosmetics', 'Radiation-Emitting Products', and 'Tobacco Products'. The main content area is titled 'Drugs' and features a sidebar with 'Drug Safety and Availability' and 'Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers'. The main text is an 'FDA ALERT [9/2007]' regarding 'Information for Healthcare Professionals: Haloperidol (marketed as Haldol, Haldol Decanoate and Haldol Lactate)'. The alert states that the updated labeling includes warnings about Torsades de Pointes and QT prolongation, and that haloperidol is not approved for intravenous use. It also provides contact information for reporting adverse events and a note that the information reflects the FDA's current analysis of data available to the agency.

Abbildung 1: FDA-Warnung in 2007, Screenshot der Website zu dieser Zeit

Mit den von uns gefundenen Untersuchungen über Haloperidol im Vergleich zu anderen Neuroleptika und über die Dosis-Wirkungs-Beziehung lässt sich jedoch kein sicherer Nachteil für die intravenöse Gabe von Haloperidol ableiten (Schulz-Du Bois C and Boehm R, 2011).

Haloperidol ist ein Neuroleptikum für die Behandlung von Schizophrenien, Manien, organischen Psychosen und psychomotorischen Erregungszuständen. Es ist ein seit langem bewährtes und seit Jahrzehnten häufig eingesetztes

Neuroleptikum, welches oral, i.m. und i.v. appliziert wird. Bei eingehender Betrachtung zeigte sich jedoch, dass Haloperidol in sehr unterschiedlichen Dosierungen verabreicht wurde (Schulz-Du Bois A und Schulz-Du Bois C, 2013).

Die Warnung der FDA bezieht sich auf Fallmeldungen bei intravenöser Haloperidolgabe, ohne eine weitere Kausalität zu untersuchen. Die aufgetretenen Ereignisse seien vor allem bei entsprechenden Begleiterkrankungen aufgetreten, ohne diese weiter auszuführen (Schulz-Du Bois C and Boehm R, 2011). Diese Warnung basiert also nicht auf den Ergebnissen signifikanter Studien. Sie stellt die Therapeuten vor ein Dilemma, da sie keine Alternativen zur intravenösen Haloperidolgabe bei der häufigsten Indikation, dem Erkrankungs- und Operationsassoziierten Delir, aufzeigt (Schulz-Du Bois C, 2013).

In der Fachinformation zu Haloperidol wurde bereits vor der FDA-Warnung auf kardiologische Risiken hingewiesen, sodass sich die Frage nach Inhalt und Zeitpunkt der Warnung seitens der FDA stellt. Auffallend ist, dass zwar von einer i.v.-Gabe von Haloperidol insgesamt abgeraten wird, andererseits aber zum EKG-Monitoring geraten wird, somit also durchaus mit weiterer i.v.-Gabe gerechnet wird.

In Anbetracht der jahrzehntelangen Bewährtheit wird Haloperidol weiterhin i.v. verwendet, wobei die Kriterien zur Überwachung verschärft wurden. Ein einheitliches Bild der Therapieempfehlung ergibt sich nicht, sodass der klinisch tätige Arzt letztendlich mit der Entscheidung pro / contra i.v.-Applikation alleingelassen wird. Daraus resultiert die Notwendigkeit, die Warnung der FDA kritisch zu hinterfragen und bezüglich eines Therapieschemas einzuordnen.

Damit stellt sich primär die Frage, ob es überhaupt zu vermehrten kardiologischen Komplikationen beziehungsweise Todesfällen nach intravenöser Haloperidolgabe kommt.

In der vorliegenden Arbeit wird einerseits untersucht, ob sich das Applikationsverhalten nach der Warnung der FDA aus dem Jahre 2007 verändert hat, und ob es andererseits tatsächlich zu vermehrten Todesfällen nach intravenöser Haloperidolgabe gekommen ist (Liebetrau A und Schulz-Du Bois C, 2013).

Hierzu wurden insgesamt 7158 Patienten der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel (UKSH) im Zeitraum vom 15.08.2006 bis zum 31.07.2012 ausgewertet. Dabei fokussiert sich die Auswertung auf den Vergleich eines Patientenkollektivs, welches Haloperidol i.v. erhalten hatte, mit einem Patientenkollektiv ohne jegliche Haloperidolmedikation anhand festgelegter Kriterien. Ziel der Untersuchung ist eine Gegenüberstellung der Sterblichkeitsrate im Untersuchungszeitraum. Die Ergebnisse der Untersuchung könnten helfen, die Warnung der FDA zu relativieren und Therapieempfehlungen zu unterstützen.

1.2. Kurzportrait des Medikaments Haloperidol

Haloperidol ist ein antipsychotisch wirksames Psychopharmakon aus der Gruppe der Butyrophenone. Es wurde 1958 auf der Suche nach einem neuen Opioid-Analgetikum durch Bert Hermanns in Paul Janssens Labor synthetisiert. Aus dem Labor ging später die Firma Janssen hervor, die das Medikament in Deutschland bis heute vermarktet (Janssen P, 1992).

Das Mittel ist stark antipsychotisch wirksam, etwa 50-fach stärker als Chlorpromazin, hat einen schnellen Wirkeintritt und ist wenig sedierend. Zusätzlich weist es gute antiemetische Wirkungen auf. Vorteilhaft sind geringe Herzkreislaufwirkungen wie Blutdrucksenkung, Bradykardie oder Tachykardie, wenig Mundtrockenheit oder Akkomodationsstörungen und seltenes Auftreten von malignen neuroleptischen Syndromen. Nachteilig sind sehr häufig auftretende extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen, wie Früh dyskinesien, Parkinsonoid und tardive Dyskinesien. Die Anwendung kann peroral, intravenös oder intramuskulär und als intramuskuläres Depot erfolgen (Holsboer et al., 2007, Benkert et al., 2014, Lieb et al., 2012, Fachinfo, 2013).

Pharmakologisch wirkt es vorwiegend durch eine Blockade der zerebralen D₂-Dopamin-Rezeptoren. Nur geringe Wirkung entfaltet Haloperidol an 5-HT_{1A}-, 5-HT₂-, σ -, α_1 - und α_2 -Rezeptoren, minimale an ACh- und H₁-Rezeptoren. Haloperidol hat einen hohen First-pass-Effekt, nur etwa 60-70 % einer peroralen Einnahme sind

bioverfügbar. Die Metabolisierung erfolgt in der Leber vor allem durch die Enzyme CYP 3A4 und 2D6, die Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt 24 (12-38) Stunden.

Als therapeutische Plasmaspiegel werden Konzentration zwischen 4-20 µg/l (Fachinformation) oder 1-10 ng/ml (Hiemke et al., 2011) angesehen. Pharmakologisch interessant ist auch: Wegen des hohen Verteilungsvolumens entsteht nur wenig Verlust bei Dialysen.

Das Medikament ist zugelassen zur Behandlung der akuten und chronischen Schizophrenie, der akuten Manie, organischer Psychosen und akuter psychomotorischer Erregungszustände. Die Domäne der intravenösen Anwendung ist auf Intensivstationen das Erkrankungs- und Operationsassoziierte Delir (EOD) und das Alkoholentzugsdelir. Bei akuten Schizophrenien und Manien liegt die Einstiegsdosis bei 5-10 mg pro Tag, die Zieldosis bei 15 mg pro Tag, die Höchstdosis bei 100 mg pro Tag. Bei organischen Psychosen werden Dosen ab 1 mg, bei älteren Menschen ab 0,5 mg pro Tag, empfohlen.

Kontraindikationen sind eine bekannte Überempfindlichkeit, Koma oder Sedierung oder Alkoholintoxikation, Parkinsonkrankheit, ein früheres malignes Neuroleptikasyndrom durch Haloperidol, bei Kindern Alter unter 3 Jahren.

Über die QT-Zeit-Problematik findet sich in der Fachinformation folgendes: „Bei Patienten, die Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung (langes QT-Syndrom, Hypokaliämie, Elektrolytstörungen, kardiovaskuläre Erkrankungen, QT-Verlängerung in der Familienanamnese) aufweisen, oder bei gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die ebenfalls das QT-Intervall im EKG verlängern, ist Vorsicht geboten, insbesondere wenn Haldol®-Janssen parenteral angewendet wird (siehe Abschnitt 4.5). Das Risiko einer QT-Verlängerung und/oder ventrikulärer Arrhythmien kann bei höherer Dosierung (siehe Abschnitte 4.5, 4.8 und 4.9) oder bei parenteraler Gabe, besonders bei intravenöser Verabreichung, erhöht sein. Bei intravenöser Verabreichung von Haldol®-Janssen sollte ein kontinuierliches EKG-Monitoring zur Erkennung einer QT-Intervall-Verlängerung und schwerer Herzrhythmusstörungen durchgeführt werden.“ (Fachinformation für Haldol®, Stand Februar 2015.)

1.3. Kurzer Abriss über den Stand der Forschung

Während sich das Interesse der Öffentlichkeit erst nach der Warnung der FDA auf das Themengebiet der Kardiotoxizität bei intravenöser Applikation von Haloperidol fokussierte, hatten sich einige Forschungsgruppen schon in den Jahren davor verstärkt der Frage gewidmet, welche Medikamente im Besonderen zu einer Verlängerung des QT-Intervalls und somit potentiell zu Torsades-de-pointes-Tachykardien mit letalem Ausgang führen konnten.

Am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel hatte die Warnung der FDA zur Bildung einer Expertengruppe geführt, welche Ihre vorläufigen Ergebnisse in 2011 auf einem Symposium der AGNP (Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie) und in 2013 auf einem Kongress der DGPPN (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde) vorgestellt hat (Schulz-Du Bois C and Boehm R, 2011, Liebetrau A und Schulz-Du Bois C, 2013, Schulz-Du Bois C, 2013).

Um einen Überblick über die derzeitige Forschungssituation zu geben, soll im Folgenden die Studienlage um Haloperidol bezogen auf verschiedene Themenkomplexe kurz umrissen werden.

1.3.1. QTc-Zeit-Verlängerung und Torsades-de-pointes-Tachykardien als Nebenwirkungen bei der Einnahme von Medikamenten

Das Auftreten von QT-Zeit-Verlängerungen und Torsades-de-pointes-Tachykardien stellt in der Medizin ein großes Problem bei der Einnahme diverser Medikamente dar. Anders, als die Warnung der FDA vermuten lässt, existiert eine Vielzahl von Medikamenten, bei welchen das Auftreten erwähnter unerwünschter Arzneimittelwirkungen seit Jahren bekannt ist und auch über Jahre hingenommen wurde. So wird beispielsweise in einer Arbeit von Al-Khatib, 2003, eine Liste mit Medikamenten veröffentlicht, welche unter dem Verdacht stehen, das QT-Intervall zu verlängern. Besonders auffallend hierbei ist, dass darunter auch weit verbreitete Medikamente wie Amiodaron, Clarithromycin, Erythromycin, Foscarnet aufgelistet werden. Zusätzlich findet man auf der Internetseite torsades.org

(neuerdings crediblemeds.org) eine Auflistung all solcher Medikamente, die im Zusammenhang mit dem Auftreten dieser kardialen Rhythmusstörungen stehen. Darunter auch Haloperidol – aber eben als eines von vielen.

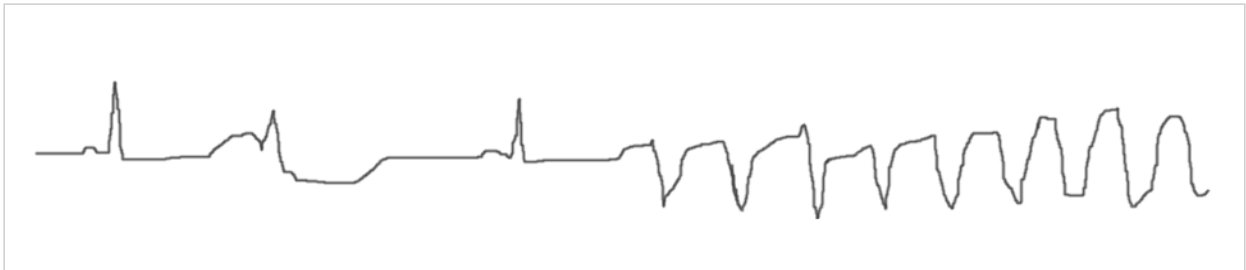


Abbildung 2: Verlängertes QTc-Intervall, dann Lang-kurz-Sequenz, die in Torsades de Pointes übergeht, assoziiert mit intravenösem Haloperidol, nach Sharma et al., 1998

Bereits lange vor der Warnung der FDA waren QTc-Zeit-Verlängerungen und Torsades-de-pointes-Tachykardien bei der Anwendung von Haloperidol (Sharma et al., 1998) und anderen Medikamenten bekannt. Auch die alte Fachinformation für Haldol® aus 1999 wies bereits auf diese unerwünschten kardialen Wirkungen bei intravenöser Gabe hin.

Von besonderem Interesse war die Frage, ob das Auftreten von QT-Zeit-Verlängerungen und Torsades-de-pointes-Tachykardien in Zusammenhang mit intravenöser Gabe von Haloperidol im Vergleich zur Applikation anderer Medikamente häufiger beobachtet werden konnte.

Miceli et al. (2010) verglichen in einer Studie die Effekte von hochdosiertem Ziprasidon und Haloperidol auf das QT-Intervall nach intramuskulärer Applikation. Auch Ziprasidon wird immer wieder als Medikament mit potentiell verlängernder Wirkung auf die QT-Zeit erwähnt. Die Resultate ihrer Untersuchung zeigten keine kardiovaskulären Nebenwirkungen in beiden Studiengruppen, also weder für Ziprasidon und Haloperidol. Zusätzlich untersuchten Miceli et al. dokumentierte Fälle von QT-Verlängerungen in Zusammenhang mit der Einnahme verschiedener

Medikamente mit dem Ergebnis, dass sowohl Haloperidol als auch Ziprasidon, Thioridazin und Risperidon die QT-Zeit in geringem Maße verlängerten.

Ginwalla et al. (2009) kamen in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass das Gefahrenpotential von Haloperidol bezüglich einer Induktion von QT-Intervall-Verlängerungen und TDP nicht unterschätzt werden darf und forderten das medizinische Personal auf, Alternativmedikationen zu erwägen.

Bereits 1995 untersuchten Hunt und Stern den Zusammenhang der i.v.-Anwendung von Haloperidol mit Torsades de pointes. Sie ergänzten die bisher nur wenigen Berichte über intravenöses Haloperidol und Torsades de pointes mit drei eigenen Fällen. Aus der erheblichen Komorbidität der beobachteten Patienten schlossen sie auf einen wenig zwingenden Zusammenhang zwischen der i.v.-Haloperidolgabe und den kardialen Komplikationen. Sie betonten nach einer Literaturrecherche, dass die Entwicklung von Torsades de pointes unter i.v.-Haloperidol extrem selten vorkomme, und dass der Nutzen des Pharmakons klar sei. Die Autoren empfahlen, auf Ko-Medikationen, ausgeglichenes K^+ und Mg^{++} und die QT-Zeit zu achten.

Hassaballa und Balk (2003) hoben hervor, dass Haloperidol das meist-eingesetzte Medikament bei der Behandlung von Delir und Psychosen in Fällen von schwer kranken Patienten war und in dieser Indikation sogar von der Society of Critical Care Medicine in Zusammenarbeit mit der American Society of Health-System und dem American College of Chest Physicians gegenüber anderen Medikamenten bevorzugt wurde. Hassaballa und Balk zeigten weiterhin auf, dass seit der Erwähnung des ersten Falles von Haloperidol-induzierten TDP durch Metzger und Friedman im Jahre 1993 lediglich 20 weitere Fälle in der Literatur zu finden sind. Sie gaben abschließend den Ratschlag, dass das Wissen um Haloperidol-induzierte Fälle von Torsades-de-pointes-Tachykardien vor dem Hintergrund, dass es sich um eine sehr seltene unerwünschte Arzneimittelwirkung handle, nicht davon abhalten sollte, Patienten mit Delir und Agitation mit intravenösem Haloperidol zu behandeln.

Meyer-Masseti et al. (2010) reagierten direkt auf die Ereignisse von 2007. Hervorgehoben wurden besonders die bereits vor 2007 bestehenden unterschiedlichen Handhabungen von Haloperidol in jeweils anderen Ländern: Ein

flächendeckender Einsatz von intravenösem Haloperidol in weiten Teilen Europas in Kontrast zu einem off-label-use in den USA. Hervorgehoben wurde in dieser Studie zusätzlich die positive Resonanz bei intravenöser Applikation bezüglich hoher Effektivität und geringer dokumentierter anticholinerger Nebenwirkungen. Ziel dieser Untersuchung war es, die Falldokumentationen, die letztlich zur Veröffentlichung der offiziellen Warnung durch die FDA führten, zu rekapitulieren und auf diesem Wege eine Aussage über die postulierten Risikofaktoren hinsichtlich Arrhythmien bei intravenöser Applikation zu machen: Dabei bediente man sich der Datenbank MEDwatch und konzentrierte sich auf die Suche von Torsades-de-pointes-Tachykardien und QTP. Besonders hervorgehoben wurde bei diesen Untersuchungen, dass die FDA den exakten Ursprung ihrer Spontanberichte oder eine zugrunde liegende Suchstrategie nicht aufgezeigt hat und ebenfalls darüber schweigt, welche Rolle die Verabreichung von Haloperidol i.v. konkret bei den Fällen gespielt hat.

Bei ihrer Suche stießen die Autoren auf insgesamt 70 Berichte von Torsades-de-pointes-Tachykardien und QT-Zeit-Verlängerungen, welcher mit der intravenösen Haloperidolgabe assoziiert waren. Dabei stammten 41 Berichte aus den Datenbanken PubMed, EMBASE, sowie Scopus. 29 Fallberichte konnten durch FDA Datenbankrecherche aufgedeckt werden. Diese wurden einer besonders gründlichen Prüfung unterzogen. Dabei war besonders auffallend, dass von den 29 dokumentierten FDA-Meldungen 21 von sog „healthcare professionals“ gemeldet wurde, 8 von „manufacturers“. Dies führt erneut vor Augen, dass die Berichte keiner direkten Kontrolle selbst unterzogen wurden. Während die FDA 2007 28 Fälle vermeldete, konnten in dieser Studie 41 Fälle vorgestellt werden.

Dabei traten weder QTP noch TDP bei Patienten auf, welche weniger als 2 mg Haloperidol i.v. insgesamt erhielten. Meyer-Masseti et al. kamen zu dem Ergebnis, dass 80 % der dokumentierten Fälle mehr als 10 mg Haloperidol i.v. erhielten, wobei 97 % der Fälle Risikofaktoren für beschriebene unerwünschte Nebenwirkungen aufwiesen.

Ein direkter Vergleich zwischen Haloperidol, Olanzapin und Quetiapin anhand einer umfassenden Datenbankrecherche mit Hilfe der Daten des Uppsala Monitoring-Centers erbrachte in dieser Studie, dass für Haloperidol 365 Fälle, für

Olanzapin 489 Fälle und für Quetiapin sogar 520 Fälle von QTP, TDP und cardiac arrest dokumentiert waren.

In einer weiteren Arbeit widmeten sich Meyer-Masseti et al. (2011) zusätzlich der spontanen Berichtserstattung durch die WHO Vigibase. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass nach eigenen Recherchen die intravenöse Applikation von Haloperidol gegenüber anderen Applikationsformen nicht mit einem erhöhten kardialen Risiko verbunden sei und zeigten auf, dass sich Haloperidol im Vergleich mit Olanzapin und Quetiapin nicht durch ein erhöhtes kardiales Risikoprofil auszeichnete.

1.3.2. Studien zur Pharmakokinetik

Die eigentliche Problematik im Umgang mit intravenösem Haloperidol besteht in dem Unwissen über dessen genaue Pharmakokinetik. Hintergrund ist die Überlegung, dass es im Zusammenhang mit dem Auftreten von potentiell i.v.-Haloperidol-induzierten kardialen Nebenwirkungen zum Überschreiten eines möglicherweise existierenden kritischen Wertes kommt. Die Überschreitung einer solchen Grenzdosis würde nach dieser Theorie im Zusammenhang mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit von QT-Zeit-Verlängerungen und Torsades-de-pointes-Tachykardien stehen.

Forsman und Öhman widmen sich in ihrer Arbeit „On the Pharmacokinetics of Haloperidol“, 1976, der Frage nach der Verstoffwechslung des Medikaments. Sie untersuchten die Serumkonzentration von Haloperidol nach oraler und intravenöser Applikation in sechs Patienten und kommen zu dem Ergebnis, dass die Serumkonzentration innerhalb der Individuen eine zehnfache Differenz aufweist. Forsman und Öhman stellen abschließend die Hypothese auf, dass diese gravierenden individuellen Unterschiede sowohl erfolglose Therapien mit Haloperidol, aber eben auch das Auftreten von oben erwähnten kardialen Nebenwirkungen erklären könnten.

Cressman et al. untersuchten in der Studie „Plasma Level Profile of Haloperidol in Man Following intramuscular Administration“, 1974, die Pharmakokinetik von Haloperidol bei intramuskulärer Gabe von 2 mg in den Deltoid-Muskel und

anschließender Serumkonzentrationsbestimmung. Zwar kann Cressman aufzeigen, dass die Plasmakonzentration einen typischen Abfall im Sinne eines Multi-Kompartiment-Modells aufzeigt, betont jedoch weiterhin, dass bis heute keine Beziehung zwischen dem Plasmalevel und den daraus resultierenden klinischen Antworten abgeleitet werden kann.

Somit bleibt als Problem bei der Untersuchung des Haloperidols bestehen, dass seine Pharmakokinetik weiterhin nicht zur Genüge geklärt ist und uns die große individuelle Varianz bei der Verabreichung des Medikaments vor große Probleme stellt. Letztlich wäre die Identifikation einer Grenzdosis, die bei der Applikation nicht überschritten werden darf, Lösung für das Problem der zurzeit als unsicher geltenden intravenösen Applikation von Haloperidol. Dies scheint jedoch angesichts der häufig dokumentierten starken individuellen Unterschiede in der Verstoffwechslung zum derzeitigen Zeitpunkt unwahrscheinlich. Daher muss die Forderung gestellt werden, sich von dieser Fragestellung zu lösen und sich eher der Thematik zu widmen, ob die Einnahme von intravenösem Haloperidol wirklich - wie von der FDA suggeriert - für den Patienten mit einem erhöhten letalem Risiko verbunden ist.

1.3.3. Studien zu Haloperidol allgemein

Die Bedeutung von Haloperidol besonders im Anwendungsgebiet der Schizophrenie und akuten Delirzustand beschreiben Gelfand et al. in der Arbeit „Using Intravenous Haloperidol to Control Delirium“ von 1992. Dabei sei die intravenöse Gabe der intramuskulären in Bezug auf Verlässlichkeit, dem Auftreten von extrapyramidalen Nebenwirkungen und allgemeiner Potenz überlegen. Gelfand et al. betonen, dass Haloperidol i.v. im Falle der Behandlung von Delirzuständen als Medikament der ersten Wahl gilt, gleichzeitig jedoch der intravenöse Einsatz von Haloperidol durch die FDA nicht empfohlen wird.

Gerade diese Studie zeigt den eigentlichen Konflikt im Falle von Haloperidol i.v. auf. Auf der einen Seite wird dessen Wirksamkeit gerade bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen mehrfach hervorgehoben, andererseits scheint man sich bezüglich eines intravenösen Einsatzes schon seit Einführung des

Medikaments im Jahre 1958 unsicher zu sein. Letztlich drängt sich die Frage auf, warum es all die Jahre gut ging und vor 2007 der Einsatz von Haloperidol i.v. als Standardmedikation bei akuten Delirzustand und schwerer Agitation galt, doch heute die Unsicherheit hinsichtlich einer intravenösen Applikation dazu führt, den Einsatz des Medikaments zu scheuen.

Auch Miller et al. verweisen in der Arbeit „Comparison of Intranasal Administration of Haloperidol with Intravenous and Intramuscular Administration“ aus dem Jahr 2008 auf die gute Verlässlichkeit von intravenösem Haloperidol, zeigen gleichzeitig die Überlegenheit einer intravenösen Applikation gegenüber einer peroralen oder intramuskulären Applikation in Bezug auf Verlässlichkeit und Wirksamkeit auf und erwägen den Einsatz der nasalen Applikation in solchen Fällen, in denen eine intravenöse Applikation nicht möglich ist.

Schließlich verdichtet sich die Problematik auf die Frage, ob einem Patienten eine suffiziente Therapie mit intravenösen Haloperidol im akuten Delirzustand oder Zustand akuter Agitiertheit verwehrt werden darf oder muss, wenn gleichzeitig durch die FDA vor diesem Einsatz gewarnt wird.

1.3.4. Studien zum Risikoprofil der Patienten

Da die Warnung der FDA von 2007 lediglich aufgrund von Spontanberichterstattungen erfolgt ist, kann nicht zurückverfolgt werden, ob es sich bei diesen Fällen um Patienten gehandelt hat, die aufgrund präexistierender Risikofaktoren besonders prädestiniert für das Auftreten kardiovaskulärer Nebenwirkungen waren. Janssen verweist bereits in der geänderten Fachinformation von 2007 auf die gebotene zurückhaltende Anwendung von i.v.-Haloperidol bei Leber- und Niereninsuffizienz sowie kardialer Vorschädigung. In der Fachinformation wird außerdem direkt Bezug zu dem Auftreten von Torsades-de-pointes-Tachykardien genommen. Dort heißt es: *„Sehr selten wurden Verlängerungen des QT-Intervalls und/oder ventrikuläre Arrhythmien beobachtet, vorzugsweise bei parenteraler Gabe von Haloperidol. Daher ist Vorsicht angebracht, wenn aus anderen Gründen eine QT-Verlängerung möglich ist (Long-QT-Syndrom, Hypokaliämie, Anwendung anderer QT-Zeit-verlängernder Arzneimittel). Ventrikuläre Arrhythmien können*

häufiger bei der Verabreichung hoher Dosen und bei prädisponierten Patienten auftreten." Sind also die berichteten Fälle von kardialen Nebenwirkungen eher auf vorbestehende Risikofaktoren zurückzuführen?

Enger et al. beschäftigen sich in der Arbeit „Serious cardiovascular events and mortality among patients with schizophrenia“, 2004, mit der Frage, ob Schizophreniepatienten ein erhöhtes Risikoprofil bezüglich kardiovaskulärer Nebenwirkungen aufweisen. Sie fanden bei den Patienten, die typische Neuroleptika einnahmen, ein fünffaches Risiko für Myokardinfarkte gegenüber Kontrollpatienten. Doch unter den Patienten mit Schizophrenie war das kardiovaskuläre Risiko invers assoziiert mit der Intensität der Einnahme von Antipsychotika. Sie verwiesen auch auf Glassman and Bigger, 2001, welche in dem Schizophrenie-Patientenklientel einen hohen Prozentsatz ungesunder Lebensführung ausmachen konnten. Ferreira et al. unterstreichen diese These in der Arbeit „A case-control study of cardiovascular risk factors and cardiovascular risk among patients with schizophrenia in a country in the low cardiovascular risk region of Europe“ aus dem Jahre 2010 und konnten eine hohe Inzidenz eines ungesunden Lebensstils in dem Schizophreniepatientenkollektiv ausmachen.

Letsas et al. beschäftigen sich in der Studie „Clinical characteristics of patients with drug-induced QT interval prolongation and torsade de pointes: identification of risk factors“, 2006, mit der Frage, ob allgemeine Risikofaktoren ausgemacht werden können, die das Auftreten von QT-Zeit-Verlängerungen wahrscheinlicher machen. Man konnte folgende Risikofaktoren ausmachen: weibliches Geschlecht, Alter über 60 Jahre, Hypertonie und paroxysmale atriale Tachyarrhythmien. Gleichzeitig verweisen Letsas et al. auf die potentielle Gefahr einer Polypharmazie, insbesondere bei Anwendung von Amiodaron.

Zusammenfassend muss also bedacht werden, dass sowohl eine vorbestehende Komedikation, als auch das Profil der behandelten Patienten das Auftreten kardiovaskulärer Zwischenfälle wahrscheinlicher macht. Die Spontanmeldungen, die letztlich zur Warnung der FDA führten, wurden nicht bezüglich vorliegender Risikofaktoren und Begleitmedikation geprüft, was die Aussagekraft bezüglich einer feststellbaren Kausalität zur intravenösen Haloperidolgabe schmälert.

1.3.5. Studien zum Nebenwirkungsprofil von Psychopharmaka allgemein

Die Einnahme von Antipsychotika ist im Allgemeinen mit einer Reihe von unerwünschten Arzneimittelwirkungen verbunden. Sacchetti et al. verweisen in ihrer Review „Cerebrovascular accidents in elderly people treated with antipsychotic drugs“, 2010, auf die Gefahr von Schlaganfällen im Zusammenhang mit der Einnahme von Antipsychotika. Mackin zeigt in seiner Studie „Cardiac side effects of psychiatric drugs“ die wichtigsten dieser Nebenwirkungen auf: Hypotension und Synkopen, Erkrankungen des Herzmuskels und eben QT-Zeit-Verlängerungen.

Anders als die Warnung der FDA vermuten lässt, ist das Auftreten von QT-Zeit-Verlängerungen innerhalb der Gruppe der Psychopharmaka also eine bei vielen Medikamenten vorkommende unerwünschte Arzneimittelwirkung. Ozeki konnte in einer Untersuchung mit 1017 Patienten in 2009 aufzeigen, dass sowohl Levomepromazin, Chlorpromazin und Haloperidol i.v. zu einer signifikanten QT-Zeit-Verlängerung führten – was jedoch nicht gleichzusetzen sei mit dem Auftreten potentiell letaler Tachykardien.

Glassman und Bigger konnten in der Arbeit „Antipsychotic Drugs: Prolonged QTc Interval, Torsade de Pointes, and Sudden Death“ nachweisen, dass viele Antipsychotika das QT-Intervall verlängern, jedoch Thioridazin beispielsweise zu deutlich längeren QT-Zeit-Verlängerungen führt, als Haloperidol. Glassman und Bigger verweisen jedoch auch ausdrücklich darauf, dass es sich bei dem Auftreten von plötzlichen Todesfällen nach wie vor um ein sehr seltenes Ereignis in der Gruppe der mit Antipsychotika behandelten Patienten handelt, obwohl die Häufigkeit doppelt so hoch sei, wie in der Normalbevölkerung. Ray et al. konnten in der Studie „Atypical Antipsychotic Drugs and the Risk of Sudden Cardiac Death“ in 2009 feststellen, dass das Risiko eines plötzlichen Herztodes sowohl unter Atypika, als auch unter typischen Antipsychotika erhöht war, jeweils zunehmend mit steigender Dosis.

Auch Harrigan et al. bestätigen in der Studie „A Randomized Evaluation of the Effects of Six Antipsychotic Agents on QTc, In the Absence and Presence of Metabolic Inhibition“, 2004, die Beeinflussung des QTc-Intervalls durch

Antipsychotika, aber stellen dieser Tatsache einen nachgewiesenen klinischen Benefit durch Einnahme der Medikamente gegenüber.

Letztlich fassen Haverkamp und Deuschle die Problematik im Umgang mit Psychopharmaka in einer Übersicht in 2005 konkret zusammen. Demnach stehe die Medizin vor dem Problem, sich auf der einen Seite darüber bewusst zu sein, dass die meisten Antipsychotika in der Lage sind, das QT-Intervall zu beeinflussen, dieser Einfluss jedoch nicht gleichgesetzt werden kann mit den Auftreten von plötzlichen Todesfällen. In anderen Worten, nicht jede Verlängerung der QT-Zeit führt zum Auftreten von Torsades-de-Pointes-Tachykardien. Nicht jede Torsades-de-Pointes-Tachykardie führt zum plötzlichen Herztod. Zitat: *„Es geht deshalb nicht darum, grundsätzlich QT-verlängernde Medikamente zu vermeiden. Das würde bedeuteten, dem Patienten wertvolle Therapien vorzuenthalten oder andere Nebenwirkungen mit nachgewiesenen Risiken für die Gesundheit der Patienten billigend in Kauf zu nehmen.“*

Hiermit kommen wir erneut also zu dem eigentlichen Problem auch im Haloperidolfall. Bei einem im Falle von Haloperidol über Jahre mehrfach nachgewiesenen Benefit für den Patienten erscheint es paradox, einem wirksamen Medikament, dessen Vorteil gerade in der intravenösen Applikationsmöglichkeit zu sehen ist, aufgrund einzelner Zwischenfallberichte, welche keiner systematischen Prüfung unterzogen wurden, die Empfehlung zu entziehen.

Alle bereits erwähnten Überlegungen, Handlungsanweisungen und Auflagen gründen letztendlich in der Frage, ob ein Patientenkollektiv von der Einnahme von i.v. Haloperidol profitiert oder nicht. Diese Arbeit soll dazu beitragen, diese Frage zu beantworten.

1.4. Fragestellungen und Hypothesen

1.4.1. Fragestellungen

Nach der Warnung der FDA aus dem Jahre 2007 vor der intravenösen Applikation von Haloperidol steht die Medizinwelt vor zu klärenden Fragen. Auf der einen Seite muss jedes medizinisch tätige Institut, welches bisher den Einsatz von intravenösem Haloperidol praktizierte, individuell entscheiden, wie auf die Warnung zu reagieren ist. Im Konflikt stehen hier eventuell langjährige häufig positive Erfahrungen im Umgang mit i.v. Haloperidol und das von der FDA proklamierte kardiotoxische Nebenwirkungspotential des Medikaments. Besonders im Falle einer psychiatrischen Indikation für den Einsatz des Medikaments (Schizophrenie, Manie, organische Psychose, psychogene Erregungszustände) muss beachtet werden, dass die intravenöse Gabe von Haloperidol gemäß den Empfehlungen der FDA nur unter umfassendem Monitoring durchgeführt werden sollte. Dies jedoch ist in der Praxis kaum zu realisieren. Soll den Warnungen der FDA also Folge geleistet werden, spricht alles in diesem Falle für eine Abwendung des Einsatzes von intravenösem Haloperidol und stellt das ärztliche Personal vor die Frage der Alternativapplikation und -medikation.

1.4.2. Hypothesen

Ausgehend von dieser Situation interessierte uns die Frage, welchen Effekt die 2007 veröffentlichte FDA-Warnung auf eine anästhesiologische Intensivstation (AI) am UKSH Kiel hatte. Haupteinsatzgebiet von Haloperidol war in diesem konkreten Fall über die vergangenen Jahre das Erkrankungs- und Operationsassoziierte Delir. Zu beachten ist, dass im Falle der anästhesiologischen Intensivstation ein umfassendes Monitoring bei jedem Patienten gewährleistet ist. Deshalb zielt die Untersuchung besonders auf den Umgang mit der Gefahr einer potentiellen Kardiotoxizität und dem möglichen plötzlichen Herztod. Daher wurde folgende Arbeitshypothese aufgestellt:

Hypothese 1: die Warnung der FDA hat zu einem Rückgang in der Häufigkeit der intravenösen Haloperidolanwendung geführt.

Um außerdem einen Eindruck von der Bedeutung von Haloperidol i.v. im medizinischen Alltag zu erhalten, wurde anschließend beleuchtet, wie oft Haloperidol tatsächlich intravenös gegeben wurde. Besonders interessierte uns hierbei das Verhältnis der intravenösen Applikation im Vergleich zu anderen Applikationsarten wie intramuskulär und per oral.

Das Hauptaugenmerk dieser Dissertation liegt in der Fragestellung, ob sich das in der Warnung proklamierte erhöhte Risiko durch den intravenösen Gebrauch von Haloperidol tatsächlich nachweisen lässt. In anderen Worten, ob die Warnung der FDA gerechtfertigt war, und von einer intravenösen Applikation von Haloperidol in Zukunft abgesehen werden sollte. Um eine mögliche letale Wirkung von Haloperidol i.v. detektieren zu können, konzentrierten wir uns bei der Untersuchung auf die Sterblichkeit von Patienten unter intravenöser Haloperidoltherapie im Vergleich zu Patienten ohne Haloperidolmedikation überhaupt und extrahierten die 2. Hypothese:

Hypothese 2: Haloperidol intravenös erhöht die Sterblichkeit innerhalb einer Anästhesieintensivstations-Population.

Um sich der Problematik weiterführend anzunehmen, modifizierten wir die Fragestellung einer Erhöhung des Sterblichkeitsrisikos unter intravenöser Haloperidolgabe in der Hinsicht, als dass wir sie mit der Sterblichkeitswahrscheinlichkeit bei Patienten, die Haloperidol in Infusionsform erhielten, verglichen. Hintergrund hierfür war die Überlegung, dass Haloperidol in Infusionsform gleichmäßiger appliziert wird und somit einen eventuell kritischen Wert unterschreitet, da kein Anfluten und Erreichen eines Peaks zu erwarten ist. Im Gegensatz dazu könnte durch das Anfluten bei intravenöser Bolusgabe ein möglicherweise existierender kritischer Wert überschritten werden, der eventuell das Auftreten kardiotoxischer Nebenwirkungen wahrscheinlicher machen könnte.

Ziel ist also nicht die Festlegung einer klaren Dosisempfehlung, sondern vielmehr die Klärung der Frage, ob es im Falle von intravenösem Haloperidol überhaupt eine nachvollziehbare Dosis-Wirkungs-Beziehung gibt, oder ob das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen mit potentiell letalem Ausgang unabhängig von Dosis oder Applikationsform beobachtet werden kann.

Sollte sich die Applikationsform mittels Infusion in Zukunft als mögliche sicherere Alternative erweisen, wäre ein weiterer Einsatz von intravenösem Haloperidol im vorwiegend psychiatrisch stationären Bereich bei somit eventuell erniedrigten Risikoprofil und gleichbleibender Effektivität denkbar.

Zur Detektion einer möglichen Überlegenheit der Applikation durch Infusion gegenüber der intravenösen Applikationsform wurde die dritte Arbeitshypothese entwickelt.

Hypothese Nr. 3: Die Anwendung als Infusion statt Injektion senkt das Haloperidol-Sterblichkeitsrisiko.

2. Methodik

2.1. Studiendesign

Wie einleitend erwähnt, war die Motivation zu dieser Arbeit, der FDA-Warnung vor intravenösem Haloperidol nachzugehen. Hierzu wurde eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie mit vorhandenen Patientendaten einer anästhesiologischen Intensivstation am UKSH Kiel durchgeführt, welche Patienten mit intravenösem Haloperidol und Patienten ohne Haloperidol hinsichtlich ihres Überlebens verglich.

2.2. Studiensetting

Da es sich bei intravenösem Haloperidol durchaus um ein Medikament handelt, welches einem doch recht selektierten Patienten Klientel verabreicht wird, musste zunächst ein Umfeld ausgewählt werden, in welchem das Auftreten von Haloperidolfällen im Vergleich zu anderen Stationen als relativ häufig zu bewerten ist. Hierfür würde eine anästhesiologische Intensivstation ausgewählt, die sich hauptsächlich auf die Patientenbetreuung nach Unfällen und nach Operationen fokussierten. Hauptindikation für eine Haloperidolgabe ist in diesem Zusammenhang das Auftreten organischer Psychosyndrome wie das Erkrankungs- und Operationssassoziierte Delir (EOD).

Die anästhesiologische Intensivstation (AI) am UKSH Kiel besteht aus fünf Räumen mit angeschlossenen Überwachungs- und Beatmungsplätzen. Insgesamt können so parallel 10 intensivpflichtige Patienten behandelt werden. Das Monitoring erfolgt zentral mit einer synchronisierten elektronischen Patientenkurve, dem Critical Care Manager, durch die Ausstattung mit Computern direkt am Patientenbett.

Die Patienten Klientel besteht zu großen Teilen aus Patienten der Fachrichtungen Allgemeinchirurgie, Traumatologie, Gefäßchirurgie, Urologie und Neurochirurgie sowie HNO, MKG-Chirurgie und Gynäkologie. In allen Fällen liegt der Fokus auf

einer umfangreichen intensiven postoperativen Betreuung und der Frührehabilitation.

Gegenstand der Untersuchung waren die durch den Critical Care Manager seit 2006 auf der Anästhesiologischen Intensivstation am UKSH Kiel dokumentierten Patienten- und Verlaufsdaten. Dabei bestand das Einschlusskriterium lediglich in einem Aufenthalt auf der anästhesiologischen Intensivstation einschließlich Dokumentation von Intensivmonitoring-Daten. Ein Ausschlusskriterium wurde nicht festgelegt. Somit umfasste die Untersuchung alle auf der Station dokumentierten Patientendaten der Jahre 2006 bis 2012.

Die anästhesiologische Intensivstation am UKSH Kiel zeichnet sich also durch ein sehr breit gefächertes Patientenkollektiv aus. Durch ein konsequentes Monitoring mit dem Critical Care Manager sind die Forderungen seitens der FDA hinsichtlich potentieller kardiovaskulärer Zwischenfälle unter intravenösem Haloperidoleinsatz gewährleistet, wodurch eine i.v.-Applikation weiterhin möglich ist. Somit kann die Station als klassischer Einsatzort für potentielle intravenöse Haloperidolapplikationen angesehen werden. Zusätzlich ist gerade in diesem Fachbereich intravenöses Haloperidol ein seit vielen Jahren eingesetztes Medikament, und das Team blickt zurück auf eine lange Erfahrungszeit im Umgang mit Haloperidol.

Hinsichtlich der Aussagekraft der Untersuchungen auf der Station kann eine Übertragbarkeit der Stichprobe auf andere anästhesiologische Intensivstationen angenommen werden. Hierfür sprechen die Organisationsstrukturen und die Interaktionen mit anderen Kliniken, sowie die Beständigkeit der Station hinsichtlich Fallzahlen und daraus folgender Behandlung. Hieraus folgt eine denkbare Gültigkeit der Ergebnisse außerhalb des konkreten Falls der anästhesiologischen Intensivstation am UKSH Kiel.

2.3. Studienteilnehmer

Für diese Untersuchung wurden keine Krankenakten ausgewertet, sondern auf kontinuierlich während des Patientenaufenthalts dokumentierte Werte zurückgegriffen. Auf der Anästhesie-Intensivstation wurde zur ständigen Dokumentation

von Vitalparametern und weiterer Patientendaten das Computerprogramm „Critical Care Manager“ verwendet. Das Programm ermöglicht eine umfangreiche und in bestimmten Zeitintervallen aktualisierte Erfassung von Daten der Vitalparameter, der Laborergebnisse, der Medikation (konkrete Aufstellung der dokumentierten Informationen bei optum.com). Die Diagnosen der untersuchten Patienten waren in den Datensätzen des Critical Care Managers nicht enthalten.

2.4. Untersuchungsgang

Im Fokus stand zu Beginn der Untersuchung die Fallzahlentwicklung (Haloperidolfälle) von 2006 – 2012. Ergänzt wurde die quantitative Auswertung durch den quantitativen Vergleich der Applikationsformen (Anteil intravenöser Applikation an Gesamtapplikation, Anteil alternativer Applikationsformen wie per os, per infusionem) sowie ein Vergleich der applizierten Dosierungen. Hier wurden der Mittelwert, der Median und der Modalwert der Jahre 2006 – 2012 für Einzeldosen, Tagesdosen und Gesamtdosen ermittelt.

Im Anschluss konzentrierte sich die Fragestellung auf die Sterblichkeitswahrscheinlichkeit unter intravenöser Haloperidolgabe auf der anästhesiologischen Intensivstation. Hierzu erfolgte zunächst eine statistische Auswertung der Todesfälle sowohl in der Fall- als auch in der Kontrollgruppe (Haloperidol i.v. / kein Haloperidol). Zum möglichen Nachweis eines von der FDA angenommenen erhöhten Mortalitätsrisikos stellten wir in dieser retrospektiven Fallkontrollstudie die intravenöse Haloperidolapplikation versus gar keine Haloperidolmedikation gegenüber, weil es in der FDA-Warnung um i.v.-Haloperidol ging, und weil mit einem Vergleich gegenüber gar keinem Haloperidol das Risiko der i.v.-Gabe am deutlichsten herauskommen müsste.

Die Sterblichkeitswahrscheinlichkeit wurde anschließend erneut mittels Propensity-Score-Matching zwischen Patienten mit intravenösem Haloperidol und Patienten ohne Haloperidol ermittelt.

Zur Überprüfung der Hypothese, dass eine alternative Applikation als Infusion das Haloperidol-Sterblichkeitsrisiko im Vergleich zu einer Applikation durch

Injektion senkt, wurden die statistischen Tests auf die vorliegenden Fallzahlen (Haloperidol per infusionem) angewendet.

2.5. Auswertung

Die Auswertung der einzelnen Fragestellungen gliedert sich erneut in zwei voneinander zu differenzierende Teile. Wie bereits erwähnt konzentriert sich der erste Teil auf eine quantitative Auswertung der Patientendaten, dokumentiert durch den Critical Care-Manager. Bezüglich der Fallzahlentwicklung der Jahre 2006 – 2012 wurden die Patientendaten dieser Jahre in eine Exceldatei überführt. Dabei wurden folgende Daten übernommen:

Patientenschlüssel, Liegezeit_von, Liegezeit_bis, Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, KOF (Mosteller), KOF (DuBois), SAPS, TISS, FiO₂, paO₂, Bilirubin_gesamt, Bilirubin_conjugated, HF (Herzfrequenz), BD_syst (systolischer Blutdruck), BD_diast, SpO₂, Atmung, PEEP, Adrenalin, Noradrenalin, Dobutamin, Nierenersatzverfahren, Entlassart, Verabreichung (Tag und Zeit), Dosis, Einheit, Form, Beschreibung (der Medikamentengabe).

Die so in eine Excel-Datei extrahierten Haloperidolfälle lieferten die Grundlage für die weiteren Auswertungsschritte.

Die dokumentierten Applikationsformen wurden mittels Excel-Formeln und Suchbegriffen quantitativ ausgewertet. Ebenso erfolgte die Berechnung des Mittelwerts, des Medians und des Modalwerts der dokumentierten Dosierungen der Jahre 2006 – 2012 für Einzeldosen, Tagesdosen und Gesamtdosen mit Hilfe von Excel-Formeln.

Der zweite Teil der Auswertung konzentrierte sich auf die Gegenüberstellung des Patientenkollektivs mit i.v.-Haloperidolgabe und ohne Haloperidolgabe. Grundlage hierfür waren erneut die Daten des Critical-Care-Managers, welche in die Exceldatei überführt worden waren.

Die erste Auswertung der allgemeinen Sterblichkeitswahrscheinlichkeit erfolgte mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit den Daten in der Exceldatei.

Die Propensitätsstatistiken wurden mit der Programmiersprache R berechnet. Grundlage hierfür war die für die Paarbildung erforderliche Kriterienauswahl. Zunächst wurden die Kriterien nach ihrer Aussagekraft für die Beschreibung von Patienten einer AI ausgewählt: Stationärer Aufenthalt kürzer oder länger als 5 Tage, Alter, Geschlecht, Herzfrequenz, Blutdruck diastolisch, Blutdruck systolisch, Sauerstoffsättigung, Beatmung, SAPS-Score und TISS-Score.

Durch logistische Regressionsberechnung wurden abhängige Variablen innerhalb der definierten Kriterien ermittelt und Kriterien ausgeschlossen. Anschließend erfolgte die Paarbildung im Sinne des Propensity-Score-Matchings im Verhältnis 1:2 (einem Haloperidol-i.v.-Fall wurden zwei Nicht-Haloperidol-Fälle zugeordnet). Hiernach wurde erneut das Sterblichkeitsrisiko unter i.v.-Haloperidolgabe mittels der oben erwähnten statistischen Tests berechnet.

2.6. Statistik

2.6.1. Deskriptive Statistik

Zur Beantwortung der Fragestellung, ob die Warnung der FDA einen Einfluss auf die Häufigkeit der Haloperidolgabe allgemein oder der Dosierung hatte, verwendeten wir den Modalwert, den Mittelwert und den Median.

2.6.1.1. Der Mittelwert

Beim Mittelwert handelt es sich um den errechneten Durchschnittswert, welcher in der Mitte aller vorliegenden Messwerte liegt und somit Repräsentant eines typischen Wertes ist.

2.6.1.2. Der Median

Der Median hingegen ist der Wert, welcher genau in der Mitte der geordneten Messwerte steht (Rangzahl). Vorteilhaft bei Verwendung des Medians ist, dass dieser Wert sehr robust gegen extreme Ausreißer ist. Er wird entsprechend dann verwendet, wenn innerhalb einer Messwertreihe mit starken Abweichungen zu rechnen ist.

2.6.1.3. Der Modalwert

Der Modalwert ist letztlich der Wert, welcher innerhalb einer Messreihe häufiger auftritt als andere. Der Modalwert findet insbesondere dann Anwendung, wenn vermutet wird, dass sich Datensätze nicht um einen einzigen mittleren Punkt zentrieren, sondern um mehrere.

2.6.2. Propensity Score Matching

Wie einleitend erwähnt, steht im Fokus dieser Dissertation die Frage, ob Patienten durch eine intravenöse Haloperidolgabe im Rahmen ihres stationären Aufenthalts hinsichtlich des Überlebens profitieren. Die Problematik besteht darin, dass der Einfluss eines Medikaments auf den Gesundheitszustand durch mannigfaltige Individualeigenschaften eines jeden Patienten verschleiert wird. Um eine konkrete Aussage bezüglich eines Kausalzusammenhanges zwischen Überleben und Haloperidolgabe machen zu können, wurde das mathematische Verfahren der Propensität herangezogen.

Beim „Propensity Score Matching“ (Austin, 2011) handelt es sich um ein Verfahren, bei dem zwei Gruppen, die sich hinsichtlich eines definierten Kriteriums unterscheiden, miteinander verglichen werden. Ziel ist es, die Auswirkungen der Größe, in welcher sich beide Gruppen unterscheiden, zu beleuchten. Das Besondere an dieser Methode ist die Tatsache, dass eventuelle Störgrößen (in unserem Fall Individualeigenschaften der Patienten) durch dieses Verfahren eliminiert werden und der Einfluss der zu untersuchenden Größe (in unserem Fall der Einfluss

von i.v.-Haloperidol) auf den Gesundheitszustand des Patienten extrahiert wird. Somit stellt die Propensität einen Versuch dar, an den Goldstandard der Randomisierung heranzureichen, indem das Verfahren den Effekt von Störgrößen innerhalb von Observierungsstudien zu reduzieren versucht.

Konkret staffelt sich das Verfahren in verschiedene Teilstufen. Einleitend wird für jeden Patienten, der sich im Zeitraum von 2006 – 2012 in stationärer Behandlung auf der anästhesiologischen Intensivstation Kiel befand, durch Regressionsmodelle die Wahrscheinlichkeit berechnet, Haloperidol intravenös zu erhalten. Hierzu werden im Vorfeld Kriterien bestimmt, anhand derer die Patienten verglichen werden. Die Auswahl der Kriterien stellt hierbei eine Herausforderung dar, da sie nach eigenem Ermessen erfolgt. Es wird allgemein empfohlen, dass die Kriterien in einem themenspezifischen Zusammenhang zur Fragestellung stehen sollten.

Als Ergebnis der logistischen Regression erhält jeder Patient einen Propensity-Score, welcher die Wahrscheinlichkeit beschreibt, unter Berücksichtigung der vorher festgelegten Kriterien i.v.-Haloperidol zu erhalten.

Anhand dieses Wertes erfolgt eine Paarbildung. Es wird ein Paar aus einem Patienten mit i.v.-Haloperidolmedikation und zwei Patienten ohne Haloperidolmedikation gebildet, welche hinsichtlich ihres individuell berechneten Propensity-Scores am nächsten sind (Nearest neighbour-matching). Somit werden Patienten unterschieden, welche sich in den festgelegten Kriterien sehr ähneln und sich nur hinsichtlich der i.v.-Haloperidolmedikation unterscheiden. Durch diese Paarbildung wird das Ziel erreicht, patientenspezifische Störgrößen in einem gewissen Rahmen zu eliminieren.

Durch die Paarbildung wird jedem Patienten mit intravenöser Haloperidolgabe ein Patient ohne Haloperidolgabe zugeordnet. Somit spaltet sich das Patientenkollektiv in eine Fall- und eine Kontrollgruppe. Nach der Paarbildung wird für jede dieser Gruppen (Haloperidol i.v. ja / kein Haloperidol) durch standardisierte statistische Tests (Chi-Quadrat-Test nach Pearson, Mann-Whitney-Test, Likelihood-Quotient, Exakter Test nach Fisher) die Sterblichkeitswahrscheinlichkeit berechnet. Am Ende des Propensity-Score-Matchings steht die Aussage, ob die

Wahrscheinlichkeit, unter intravenöser Haloperidolmedikation zu versterben, signifikant gegenüber einer Nicht-Therapie erhöht ist.

Da sich unsere Fragestellung spezifisch auf die intravenöse Applikationsform fokussiert, erfolgt keine Gegenüberstellung der verschiedenen Applikationsarten untereinander. Dies wäre aufgrund einer deutlichen quantitativen Überlegenheit der intravenösen Haloperidolgabe gegenüber anderen Applikationsformen in unserem Setting auch weniger aussagekräftig.

2.6.3. Statistische Standardtests als Grundlage des Propensity Score Matchings

Die statistische Berechnung nimmt innerhalb dieser Dissertation insofern eine herausragende Rolle ein, als die Anwendung des Propensity Score Matching als der Kern der Beantwortung der Fragestellung angesehen werden kann. Die Propensität selbst ermöglicht wie kaum ein anderes statistisches Verfahren die Filterung von Störfaktoren auf den zu untersuchenden Zusammenhang zwischen der intravenösen Gabe von Haloperidol und einer möglichen Letalität. Da das Propensity Score Matching bereits im Methodenteil erläutert wurde, konzentrieren wir uns hier auf die dem Propensity Score Matching zu Grunde liegenden Statistischen Standardtests.

Bei der folgenden Erläuterung der mathematischen und statistischen Verfahren soll die Chronologie des Propensity Score Matchings nachempfunden werden.

Um das Propensity Score Matching zu ermöglichen, müssen zunächst Kriterien ausgewählt werden, anhand derer ein Vergleich zwischen der i.v.-Haloperidolgruppe und der Nicht-Haloperidolgruppe erfolgen kann. Die Auswahl der Kriterien geschieht nach ihrer Aussagekraft für die Beschreibung von Patienten einer AI vor dem Hintergrund einer thematischen und logischen Zusammengehörigkeit. Zu beachten ist hierbei zusätzlich, dass die Anzahl der Kriterien ebenfalls nicht festgelegt ist.

Anschließend folgt die Bewertung der festgelegten Kriterien anhand eines logistischen Regressionsmodells. Mithilfe der logistischen Regression kann bestimmt werden, wie der Wert des jeweiligen Kriteriums (Aufenthalt, Alter, Geschlecht, Herzfrequenz, Blutdruck diastolisch, Blutdruck systolisch, Sauerstoffsättigung, Beatmung, TIPS, SAPS) mit der i.v.-Haloperidolgabe in Zusammenhang steht. Die Korrelation zwischen jedem Kriterium und der i.v.-Haloperidolmedikation wird einzeln mittels Regressionsgleichung ermittelt. Dabei stellt der Wert des jeweiligen Kriteriums die abhängige Variable dar, aus welchen mit Hilfe der Regressionsgleichung der Wert der abhängigen Variable = i.v.-Haloperidolgabe ermittelt werden kann. Gleichzeitig erfolgt eine Bewertung der Korrelation zwischen abhängiger und unabhängiger Variable. Das Ergebnis ist somit die Wahrscheinlichkeit für die Gabe von intravenösem Haloperidol.

Die ermittelte Wahrscheinlichkeit für die Gabe von Haloperidol i.v. stellt die Grundlage für das 1:2 Matching dar.

Für die weitere statistische Auswertung wurden statistische Standardtest einzeln für jedes ausgewählte Kriterium verwendet. Diese sollen exemplarisch im folgenden Teil anhand des Kriteriums „Geschlecht“ veranschaulicht werden. Dazu gehören:

- Chi-Quadrat-Test
- Likelihood-Quotient
- Odds-Ratio
- Exakter Test nach Fischer
- Mann-Whitney-Test

Bei den Erläuterungen der verschiedenen mathematischen Tests beziehen wir uns auf die Methodik des wissenschaftlichen Arbeitens des Instituts für Medizinische Informatik und Statistik der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel und die Statistik für Mediziner und Pharmazeuten von Philip Rowe.

2.6.3.1. Chiquadrat-Test

Der Chiquadrattest zielt darauf aus, den Anteil eines eingetretenen Ereignisses innerhalb einer Stichprobe mit der erwarteten Häufigkeit des aufgetretenen Ereignisses zu vergleichen. Ausgehend von der Nullhypothese, dass das Geschlecht keinen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit der Haloperidolgabe auf der anästhesiologischen Intensivstation in Kiel hat, werden die tatsächlich dokumentierten Haloperidolfälle bei den Männern und bei den Frauen mit den zu erwartenden Werten verglichen. Dabei werden die erwarteten Werte so gewählt, dass die Nullhypothese erfüllt wird. Ausschlaggebend ist die ermittelte Differenz zwischen den beobachteten und erwarteten Werten, welche anschließend quadriert wird und durch den erwarteten Wert geteilt wird. Der jeweils ermittelte Wert für die Männer und die Frauen wird addiert und ergibt somit χ^2 .

2.6.3.2. Exakter Test nach Fisher

Der Exakte Test nach Fisher kann als Weiterentwicklung des Chiquadrat-Tests angesehen werden. Hauptunterschied ist die Tatsache, dass der exakte Test nach Fisher auch bei kleinem Stichprobenumfang brauchbare Ergebnisse liefert.

2.6.3.3. Likelihood-Quotient

Die Likelihood einer Stichprobe kann als die Mutmaßlichkeit eines Wertes definiert werden, wenn wir davon ausgehen, dass sich die Mutmaßlichkeit proportional zur Wahrscheinlichkeit verhält. Während also der Wert der Likelihood durch ein zugrundeliegendes Statistisches Modell festgelegt ist, kann die tatsächlich vorliegende Wahrscheinlichkeit von diesem mutmaßlichen Wert abweichen. Grundlage der Likelihood sind Beobachtungen eines Parameters. Aus diesen Beobachtungen wird dessen mutmaßlicher Wert geschätzt. Das heißt, der Parameter wird so geschätzt, dass durch diesen Wert die Wahrscheinlichkeit der Beobachtungen maximiert wird. Dieses Verfahren wird Maximum-Likelihood-Prinzip genannt: „Schätze einen Parameter durch den Wert, für den die gemachten Beobachtungen am wahrscheinlichsten sind, und der somit angesichts der

gemachten Beobachtungen der mutmaßlichste ist“ (vergl. Methodik des wissenschaftlichen Arbeitens, Institut für Medizinische Informatik und Statistik Christian-Albrechts-Universität Kiel, S.140).

Berechnet wird die Likelihood durch die Anzahl beobachteter Erfolge k unter n Versuchen: $\mu = k/n$ ist der Maximum-Likelihood-Schätzer von μ . Unter der Annahme einer Normalverteilung ist das Stichprobenmittel der Maximum-Likelihood-Schätzer des Erwartungswertes von X .

Bezogen auf unser konkretes Beispiel der Wahrscheinlichkeit einer Haloperidolgabe unter Berücksichtigung des Geschlechts wird diese Wahrscheinlichkeit unter der Annahme der Nullhypothese, dass die Wahrscheinlichkeit der Haloperidolgabe geschlechtsunabhängig ist, durch die Likelihood geschätzt. Hierzu wird folgende Formel verwendet:

$$L(n, m) = \frac{\left(\frac{n+m}{N+M}\right)^{n+m} \left(1 - \frac{n+m}{N+M}\right)^{N-n+M-m}}{\left(\frac{n}{N}\right)^n \left(1 - \frac{n}{N}\right)^{N-n} \left(\frac{m}{M}\right)^m \left(1 - \frac{m}{M}\right)^{M-m}}$$

Abbildung 3: Formel für die Schätzung der Likelihood

2.6.3.4. Odds-Ratio = Quotenverhältnis

Die Odds Ratio hat für unsere Fragestellung eine herausragende Bedeutung, weil damit die statistischen Wahrscheinlichkeiten zu versterben in beiden Patientengruppen miteinander verglichen werden können. Die Odds Ratio stellt dar, wie viel mal größer die Wahrscheinlichkeit zu versterben in der Gruppe mit intravenösem Haloperidol ist, als in der Patientengruppe ohne Haloperidol.

Das Verfahren der Odds Ratio ist besonders für retrospektive Fall-Kontroll-Studien geeignet, da sich relative Risiken nicht aus solchen Studien ableiten lassen.

Zur Berechnung der Odds Ratio bedient man sich der Vierfeldertafel. Die Variablen a , b , c und d stehen dabei für die absoluten Häufigkeiten.

Beispiel: a entspricht allen Patienten mit i.v.-Haloperidolgabe, die verstorben sind, b entspricht allen Patienten ohne Haloperidol, die verstorben sind, c entspricht allen Patienten mit i.v.-Haloperidolgabe, die überlebt haben, und d entspricht allen Patienten ohne Haloperidol, die überlebt haben.

	i.v.-Haloperidol	kein Haloperidol	(gesamt)
verstorben	33	952	985
überlebt	239	5867	6106
(gesamt)	272	6819	7091

Tabelle 1: Vierfeldertafel zur Berechnung der Odds Ratio

Die Berechnung erfolgt durch folgende Formel:

$$\text{Odds Ratio} = \frac{a/c}{b/d} = \frac{a \cdot d}{b \cdot c}$$

Abbildung 4: Formel zur Berechnung der Odds Ratio

Eine Odds Ratio von genau 1 würde bedeuten, dass es hinsichtlich der i.v.-Haloperidolgabe keinen Unterschied zwischen Versterben und Überleben gäbe. Ein Wert über 1 würde bedeuten, dass die Wahrscheinlichkeit zu versterben für Patienten mit i.v.-Haloperidol größer ist, umgekehrt steht eine Odds-Ratio kleiner 1 für ein geringeres Risiko, mit i.v.-Haloperidol zu versterben.

In dieser Arbeit verhilft die Odds Ratio zur Beantwortung der Kernfragestellung, ob die Gruppe mit Haloperidolmedikation einem höheren Risiko des Versterbens unterliegt, als die Kontrollgruppe.

3. Ergebnisse

3.1. Statistische Auswertungen des Patientenkollektivs und demographische Daten

Als Grundlage für die Berechnung weiterer Ergebnisse diente die Auswertung der Patientenstruktur auf der anästhesiologischen Intensivstation Kiel. Hierbei interessierte uns besonders die Entwicklung der Patientenfälle gesamt und speziell die der i.v.-Haloperidolfälle in den Jahren 2006 – 2012, sowie das Geschlechterverhältnis und das Durchschnittsalter der Patienten.

Insgesamt wurden 7158 Patienten auf der Anästhesie-Intensivstation im Zeitraum von 2006 bis 2012 behandelt. Die Patienten auf der Station waren durchschnittlich 62,33 Jahre alt, wobei ein leichter Anstieg des Durchschnittsalters um 1,52 Jahre im Verlauf des Untersuchungszeitraums zu beobachten war. Das Verhältnis männlicher zu weiblicher Patienten war in unserem Beobachtungszeitraum 1,59, bei Patienten mit Haloperidolmedikation allgemein 4,06 und bei Patienten mit ausschließlich intravenöser Haloperidolmedikation 4,23.

Durchschnittliches Alter der Patienten	
Gesamt	62,33 Jahre

Tabelle 2: Durchschnittsalter der Patienten auf der anästhesiologischen Intensivstation am UKSH Kiel im Zeitraum 2007 – 2012

Geschlechterverteilung der Patienten	
Männliche/weibliche Patienten insgesamt	1,59
Männliche/weibliche Patienten mit Haloperidol	4,06
Männliche/weibliche Patienten mit Haloperidol i.v.	4,23

Tabelle 3: Geschlechterverteilung der Patienten auf der anästhesiologischen Intensivstation am UKSH Kiel im Zeitraum 2007 – 2012

Die folgende Abbildung 5 zeigt, dass die Anzahl der Patienten auf der anästhesiologischen Intensivstation in den vergangenen Jahren abgenommen hat und sich 2012 bei einem Werte von ca. 900 manifestiert.

Zu beachten ist, dass in den Jahren 2006 und 2012 jeweils nur Daten eines Jahresanteils zur Verfügung standen, welche für eine bessere Anschaulichkeit der Graphiken proportional hochgerechnet wurden.

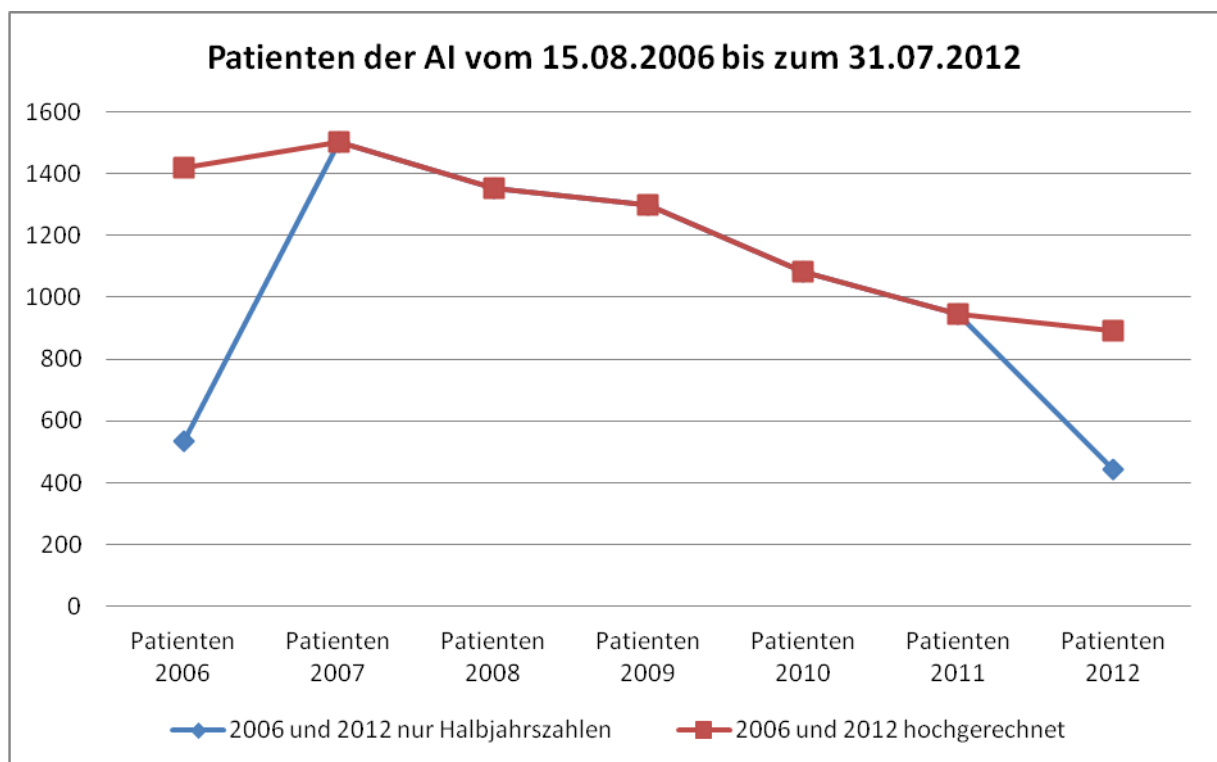


Abbildung 5: Patienten der Anästhesie-Intensivstation (AI) im Untersuchungszeitraum 2007 – 2012 (Daten der Jahresanteile 2006 und 2012 auf zwölf Monate hochgerechnet).

Der folgende sechste Graph veranschaulicht die Entwicklung der Haloperidolfälle der Jahre 2006 bis 2012. Es kann ein ständiger Anstieg der Haloperidolfallzahlen von 2006 bis 2011 beobachtet werden, danach ein leichter Rückgang in 2012.

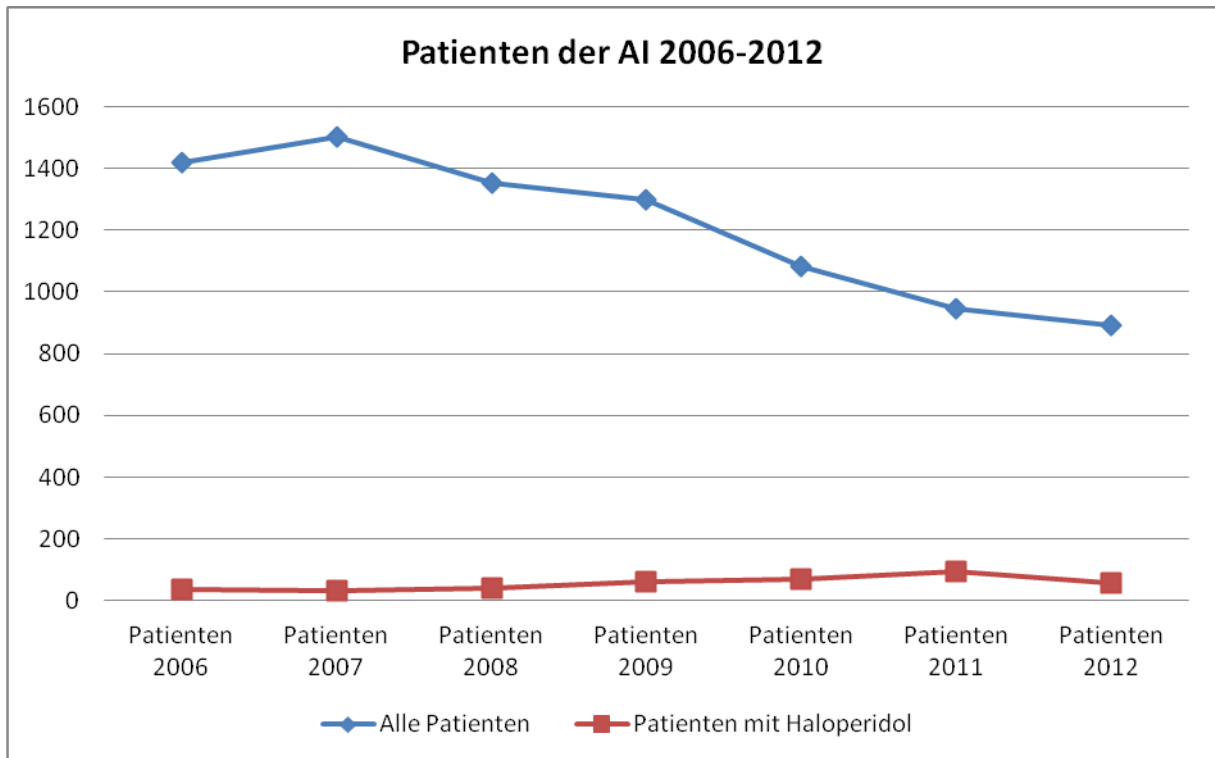


Abbildung 6: Patienten der AI am UKSH Kiel gesamt und Patienten der AI mit Haloperidolmedikation gesamt (Daten aus 2006 und 2012 auf zwölf Monate hochgerechnet).

Insgesamt wurden im Beobachtungszeitraum 481 Patienten auf der Anästhesie-Intensivstation des UKSH mit Haloperidol (alle Applikationsformen berücksichtigt) behandelt.

Die folgende Tabelle 6 zeigt die Patienten mit Haloperidol auf der AI, einzeln dargestellt nach Applikationsmodus.

Patienten mit Haloperidol auf der AI, einzeln dargestellt nach Applikationsmodus

	Pat. mit Hal i.v.	% von AI ges.	Pat. mit Hal infu	% von AI ges.	Pat. mit Hal p.o.	% von AI ges.	Pat. mit Hal ges.	% von AI ges.	Pat. auf AI ges.
2006 (4 1/2 Monate)	12	2,251	0	0	2	0,4	14	2,627	533
2006 (auf 12 Monate extrapoliert)	32	2,251	0	0	5,333	0,4	37,33	2,627	1421
2007	33	2,199	0	0	9	0,6	42	2,798	1501
2008	42	3,102	3	0,222	10	0,7	55	4,062	1354
2009	58	4,472	9	0,694	12	0,9	79	6,091	1297
2010	67	6,192	13	1,201	21	1,9	101	9,335	1082
2011	127	13,42	0	0	6	0,6	133	14,06	946
2012 (sechs Monate)	51	11,46	0	0	6	1,3	57	12,81	445
2012 (auf 12 Monate extrapoliert)	102	11,46	0	0	12	1,3	114	12,81	890
2006-2012 gesamt (Halbjahre)	390	5,448	25	0,349	66	0,9	481	6,72	7158
2006-2012 gesamt extrapoliert	461	5,429	25	0,294	75,33	0,9	561,3	6,611	8491

Tabelle 4: Anzahl der Patienten mit Haloperidolmedikation auf der AI in den Jahren 2006 – 2012, Gegenüberstellung der einzelnen Applikationsformen (AI: Anästhesiologische Intensivstation am UKSH Kiel, Hal: Haloperidol, i.v.: intravenöse Applikation, infu: Applikation durch Infusion, p.o.: perorale Applikation)

3.2. Entwicklung der Haloperidolapplikation zwischen 2007 – 2014

Zusätzlich bestand das Ziel des deskriptiven Statistikeils darin, den Anteil der intravenös verabreichten Dosierungen anderen Applikationsarten gegenüberzustellen und einen potentiellen Trend in Bezug auf die Warnung der FDA aufzuzeigen. Ferner wurden die Einzeldosen des verabreichten Haloperidols untersucht, um eine proklamierte Dosis-Wirkungs-Beziehung kardiotoxischer Nebenwirkungen bei intravenöser Haloperidolgabe zu zeigen.

Von den insgesamt 481 Haloperidolfällen erhielten 86,28 % der Patienten das Pharmakon intravenös als Injektion oder Infusion. Zur Differenzierung zwischen Infusions- und Injektionspatient wurden folgende Unterscheidungskriterien festgelegt. Als Injektionspatient wurde eingeschätzt, wer mehr als 1 % der ihm verabreichten Dosen injiziert erhielt. Im Gegensatz galt als Infusionspatient, wer mindestens 99 % der Dosen infundiert erhielt. Von allen Patienten, welche intravenös mediziert wurden, erhielten 81,08 % aller Patienten das Medikament als Injektion. 5,20 % erhielten somit das Medikament als Infusion.

In lediglich 13,72 % der Fälle wurde Haloperidol peroral verabreicht. Es wird deutlich, dass der Einsatz von Haloperidol intravenös einen beeindruckenden Großteil der Applikationsarten einnimmt.

Dies wird auch bei der Auswertung der applizierten Einzeldosen deutlich. Von insgesamt 5828 applizierten Einzeldosen im Beobachtungszeitraum wurden 94,88 % intravenös verabreicht. Auch bei Betrachtung der Einzeldosen überwiegt die Gabe per Injektion mit 85,47 %. Eine Haloperidolmedikation per Infusion erfolgte in 9,42 % der Fälle ab 2008. Eine perorale Gabe erfolgte lediglich in 5,11 % der dokumentierten applizierten Einzeldosen.

Haloperidol wurde auf der Anästhesie-Intensivstation in 2012 gegenüber 2006 im Mittel in kleineren Einzeldosen, allerdings in größeren kumulativen Gesamtdosen verwendet (siehe Tabelle 5).

<i>2006</i>	<i>Einzeldosis</i>	<i>Tagesdosis</i>	<i>Gesamtdosis</i>
Mittelwert	4 mg	6,5 mg	15mg
Median	5 mg	5 mg	10 mg
Modalwert	5 mg	5 mg	10 mg

<i>2012</i>	<i>Einzeldosis</i>	<i>Tagesdosis</i>	<i>Gesamtdosis</i>
Mittelwert	2mg	5 mg	41 mg
Median	2,5mg	4 mg	17 mg
Modalwert	2,5mg	10 mg	2,5 mg

Tabelle 5: Gegenüberstellung der Haloperidoldosen (alle Applikationsformen berücksichtigt) von 2006 und 2012.

Der Median zeigt die mittelste tatsächlich gegebene Dosis an, er kann sich deshalb besonders bei den weit auseinanderliegenden kumulativen Gesamtdosen vom arithmetischen Mittelwert unterscheiden. Der Modalwert ist der am häufigsten vorgefundene tatsächliche Wert, er ist nur aussagekräftig, wenn viele gleiche

Werte vorkommen, also z.B. bei den Tageseinzeldosen, jedoch nicht bei den vielen unterschiedlichen aufsummierten Tages- und Gesamtdosen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die intravenöse Gabe von Haloperidol nach wie vor am häufigsten praktiziert wird, wobei das Erreichen der Tagesdosis durch geringere Haloperidoleinzeldosen gewährleistet wird.

Da 81 % der Gesamt-Haloperidolfälle das Medikament per i.v.-Applikation erhielten, erscheint eine Gegenüberstellung i.v.-Haloperidol versus kein Haloperidol weiter sinnvoll, um eine Aussage bezüglich eines Einflusses dieser spezifischen Applikationsart auf das Überleben des Patientenkollektivs zu erheben.

3.3. Zusammenhang zwischen intravenöser Haloperidolgabe und Versterben

3.3.1. Ergebnisse der statistischen Auswertung mittels konventioneller Statistik

Der Berechnung mittels Propensität vorausgehend war eine Gegenüberstellung der Patienten mit intravenöser Haloperidolmedikation gegen Patienten ohne Haloperidolmedikation, hier also ohne gematchte Paarbildung. Die Berechnung erfolgte mittels Odds Ratio.

In der folgenden Tabelle 6 ist die dazugehörige Vierfeldertafel dargestellt. Aus der Gesamtzahl der Patienten auf der Anästhesie-Intensivstation zwischen 2006 und 2012, also 7158 Patienten laut Tabelle 4, fallen für diese Berechnung diejenigen mit oraler oder Infusions-Applikation weg, daher beträgt die Gesamtzahl der Stichprobe für diese Berechnung nur 7091 Patienten.

Über alle Fälle, ohne Rücksicht auf Datenvollständigkeit und Propensity score matching, überlebten Patienten, die Haloperidol intravenös erhalten hatten, insgesamt 1,175-mal häufiger als Patienten ohne jede Haloperidolmedikation. Dieser geringe Vorteil einer Haloperidolmedikation war statistisch jedoch nicht signifikant.

	i.v.-Haloperidol	kein Haloperidol	(gesamt)
verstorben	33	952	985
überlebt	239	5867	6106
(gesamt)	272	6819	7091

Odds Ratio <i>i.v.-Haloperidol und überlebt</i>	1,1751812
Odds Ratio <i>i.v.-Haloperidol und verstorben</i>	0,8509326

Tabelle 6: Vierfeldertafel des Datensatzes, Gegenüberstellung der Patienten mit intravenöser Haloperidolgabe und keiner Haloperidolgabe hinsichtlich Überleben.

Die Zahlen unterscheiden sich von denen in der Propensitätsstatistik, weil hier alle Patienten mit Angaben zu Haloperidol und Überleben, dort dagegen nur Patienten mit vollständigen Datensätzen statistisch ausgewertet werden konnten.

3.3.2. Ergebnisse der statistischen Auswertung mittels Propensity-Matching

Ergebnis unserer Berechnung mittels Propensität ist, dass von den in die Berechnung eingehenden 169 intravenösen Haloperidolfällen 23 Patienten verstarben, von den 338 Vergleichspatienten ohne jegliche Haloperidolmedikation 107 Todesfälle dokumentiert wurden (siehe unten in Abbildung 10).

Für die Propensitätsstatistik wurden zunächst diejenigen Datensätze identifiziert, deren Einträge vollständig waren, die als Kriterien zur Beschreibung der Fall-schwere herangezogen werden konnten. Die Kriterien, um zwei nach Patienten und Krankheitsschwere möglichst ähnliche Kohorten zu bilden, waren: Alter, Geschlecht, Verweildauer, Beatmungsmodus, Herzfrequenz, diastolischer Blutdruck, systolischer Blutdruck, Sauerstoffsättigung, SAPS (Simplified Acute Physiology Score) und TISS (Therapeutic Intervention Scoring System). Die Datensätze wurden wiederum nach sinnvollen Unterscheidungsmerkmalen in zwei Gruppen dichotomisiert.

Aufgrund von nicht vollständigen Datensätzen reduzierte sich die Anzahl der ursprünglich 390 intravenöser Haloperidolfälle (von 2006-2012) auf insgesamt 169 intravenöse Haloperidolfälle, welche entsprechend mit 338 Nicht-Haloperidolfällen im Sinne eines 1:2-Matchings verglichen wurden.

Die Chance zu überleben war für Patienten mit Haloperidol intravenös 2,326 mal höher, als für Patienten ohne Haloperidol, mit einem Konfidenzintervall von 1,542 - 3,508 und einem $p < 0,05$, bzw. umgekehrt: Das Risiko zu versterben war in der Gruppe der Patienten mit intravenösem Haloperidol um das 0,791-fache geringer, als in der Gruppe ohne Haloperidol.

Eine Berechnung der selben Risiken mit Haloperidol insgesamt, also aller Applikationsformen zusammen, ergab ähnliche Zahlen, die hier nicht dargestellt werden, da es in der Arbeit um den Vergleich der intravenösen Zufuhr von Haloperidol mit keinem Haloperidol geht.

Auswahl von 1496 Fällen mit vollständigen Angaben (davon 169 mit Haloperic

haloperidol * fstay

Kreuztabelle

Anzahl		fstay		Gesamt
		-5	>5	
haloperidol	no	757	570	1327
	iv	29	140	169
Gesamt		786	710	1496

Abbildung 7: Diese Abbildung zeigt ein Beispiel der Ausgabe des Statistikprogramms R: eine Kreuztabelle des Datensatzes für das Kriterium fstay (Verweildauer eines Patienten auf der Anästhesie-Intensivstation), unterteilt in kurz (bis 5 Tage) oder lang (mehr als 5 Tage).

haloperidol * tod				
Kreuztabelle				
Anzahl		tod		Gesamt
		no	yes	
haloperidol	no	964	363	1327
	iv	146	23	169
Gesamt		1110	386	1496

Abbildung 8: Auch für die Zielfrage der statistischen Untersuchung, nämlich Überleben oder Tod eines Patienten der Anästhesieintensivstation, wurde vor der Kohortenbildung der vollständige Datensatz in einer Kreuztabelle untersucht: ohne Haloperidol starben 363 von 1327 Patienten, also 27,4 %, mit i.v.-Haloperidol 23 von 169 Patienten, also 13,6 %.

Daten nach Matching - Auswahl von 338 Kontrollen (aus 1327) zu 169 Fällen mit Haloperidol				
haloperidol * fstay				
Kreuztabelle				
Anzahl		fstay		Gesamt
		-5	>5	
haloperidol	no	54	284	338
	iv	29	140	169
Gesamt		83	424	507

Abbildung 9: Aus den vollständigen Datensätzen wurden nun die Kohorten gebildet, und zwar erstens mit Fällen mit i.v.-Haloperidol und zweitens mit Kontrollfällen ohne Haloperidol, die in den genannten zehn Matching-Variablen möglichst ähnlich waren. In dem Beispiel dieser Abbildung wurde fstay nach dem Matching in einer Kreuztabelle dargestellt.

Ein Vergleich der Kohorten nach dem Matching zeigte keine signifikanten Unterschiede in den Matching-Variablen, die beiden Kohorten konnten also nach der Schwere der Erkrankung als vergleichbar angesehen werden. Der p-Wert (Fishers exakter Test) für diese statistische Berechnung betrug 0,5.

haloperidol * tod				
Kreuztabelle				
Anzahl		tod		Gesamt
		no	yes	
haloperidol	no	231	107	338
	iv	146	23	169
Gesamt		377	130	507

Abbildung 10: Diese Abbildung zeigt die Darstellung der Zielvariablen nach dem Matching in einer Kreuztabelle.

Im Vergleich zweier Kohorten gleich schwer erkrankter Patienten einer Anästhesie-Intensivstation verstarben ohne Haloperidol 107 von 338 Patienten, entsprechend 31,7 %, und mit i.v.-Haloperidol 23 von 169, entsprechend 13,6 %. Dies ist ein hochsignifikanter Unterschied mit einem p-Wert von $< 0,01$ (Fishers exakter Test).

Risikoschätzer			
	Wert	95%-Konfidenzintervall	
		Untere	Obere
Quotenverhältnis für haloperidol (no / iv)	,340	,207	,558
Für Kohorten-Analyse tod = no	,791	,720	,869
Für Kohorten-Analyse tod = yes	2,326	1,542	3,508
Anzahl der gültigen Fälle	507		

Abbildung 11: Berechnung der Odds Ratio für i.v.-Haloperidol und Tod im Statistikprogramm R.

Die Berechnung der Odds Ratio im Statistikprogramm R ergab, dass das Risiko zu Versterben in der Gruppe ohne Haloperidol um das 2,326-fache höher war, als in der Gruppe mit i.v.-Haloperidol. Das Konfidenzintervall mit einem p von 0,05 lag zwischen 1,542 und 3,508.

3.4. Zusammenhang zwischen Anwendung als Infusion und Versterben

Die statistische Auswertung mit Vierfeldertafel und mittels Propensity Score Matching konnte aufgrund zu niedriger Fallzahlen der Patienten, die Haloperidol per Infusion erhalten hatten, auf die Hypothese III nicht angewendet werden.

4. Diskussion

Auf der anästhesiologischen Intensivstation am UKSH Kiel ließ sich kein Rückgang der intravenösen Haloperidolapplikation seit der Warnung der FDA aus dem Jahre 2007 nachweisen.

Im Vergleich zeigte sich unter intravenöser Haloperidolgabe unter Verwendung des Propensity-Score-Matchings ein Überlebensvorteil gegenüber Patienten ohne Haloperidolgabe.

Über einen möglichen Überlebensvorteil der Patienten, die Haloperidol per Infusion erhalten hatten, ließ sich aufgrund zu geringer Fallzahlen keine Aussage treffen.

4.1. Diskussion der statistischen Untersuchungsverfahren

Die Grundproblematik bei dieser Untersuchung bestand in der Tatsache, dass der Effekt des Medikaments Haloperidol durch eine Vielzahl von Individualeigenschaften der Patienten einerseits (Alter, Geschlecht, Gesundheitszustand, Komedikation) und durch stationsbedingte Einflussfaktoren andererseits, wie beispielsweise Pflegedokumentation, verschleiert wird. Die Frage, ob sich eine intravenöse Haloperidolmedikation nun positiv oder negativ auf den Gesundheitszustand eines Patienten auswirkt, kann unter diesen Umständen nur unter Vorbehalt geäußert werden.

Berechnen wir also lediglich die Sterblichkeitswahrscheinlichkeit innerhalb der i.v.-Haloperidolgruppe und die der nicht mit Haloperidol medizierten Patienten, so sind diese Ergebnisse in hohem Maße von wie oben beschriebenen Kofaktoren (Störfaktoren) beeinflusst. Insbesondere muss hier die Überlegung angebracht werden, dass eine Haloperidolmedikation im Allgemeinen bei schlechterem Gesundheitszustand erfolgt, und somit die Wahrscheinlichkeit potentieller unerwünschter Arzneimittelwirkungen in dieser Gruppe erhöht sein kann. In diesem Falle wäre anzunehmen, dass die Wahrscheinlichkeit zu Versterben in der

Haloperidolgruppe aufgrund eines vorherrschenden schlechteren Allgemeinzustands erhöht wäre und nicht aufgrund der erfolgten intravenösen Haloperidolbehandlung.

Wir benötigen also ein mathematisches Verfahren, welches einen Großteil der oben erwähnten Störfaktoren eliminiert und somit die beiden Gruppen vergleichbar macht. Diese Aufgabe wird vom Verfahren der Propensität (Propensity score matching) erfüllt. Die Bildung von Patientenpaaren, die sich nur in der unabhängigen Variable (Haloperidolmedikation) voneinander unterscheiden, ermöglicht es uns, den direkten Einfluss des Medikaments auf das Überleben der Patienten zu evaluieren. Ziel ist es also, Patienten zu vergleichen, die sich im Gesundheitszustand und ihren Individualeigenschaften wie Alter, Geschlecht und stationärer Aufenthalt so stark wie möglich ähneln und sich lediglich in der Haloperidolmedikation voneinander unterscheiden. Es sei hier jedoch darauf hingewiesen, dass es niemals möglich sein wird, alle Störgrößen zu eliminieren. Ursache hierfür ist, dass diese Störfaktoren erst als solche identifiziert werden müssen und gleichzeitig dokumentationstechnisch verfügbar sein müssen.

Mögliche Störfaktoren, welche identifiziert werden konnten, fließen in Form von definierten Matching-Kriterien in das Verfahren mit ein. Das Propensitäts-Verfahren ermöglicht, diese Störfaktoren zu eliminieren. Somit stellt das Propensity-Matching einen Versuch dar, die vorhandenen Patientengruppen nachträglich anzugleichen und damit die Aussagekraft des Ergebnisses zu erhöhen. In unserem Fall verweist die Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeit unter i.v.-Haloperidolmedikation unter Verwendung des Propensity score matchings auf einen sehr deutlichen Überlebensvorteil der i.v.-Haloperidol-Gruppe. Im Vergleich dazu verwies die daneben erfolgte Berechnung mittels Standard-Statistik lediglich auf einen leichten, geradezu vernachlässigbaren Überlebensvorteil der Haloperidolgruppe.

Diese nicht direkt widersprüchlichen, aber dennoch weit auseinanderklaffenden Ergebnisse führen uns zu der Frage, welchem Wert nun mehr Beachtung geschenkt werden soll. Besonders vor dem Hintergrund, dass das Ergebnis der Propensitätsberechnung in starkem Kontrast zu vorher vom Hersteller des

Haloperidols zusammengetragenen Pharmakovigilanzdaten steht, die letztlich auch eine Warnung vor der intravenösen Haloperidolmedikation bahnten.

Während unsere Berechnung mittels Standard-Statistikverfahren keine Störfaktoren aus der Berechnung tilgt, werden in der Berechnung durch die Propensität nur diejenigen Faktoren getilgt, welche vorher durch den Untersucher selbst definiert wurden. Dies verweist bereits auf die große Bedeutung der Auswahl der Matchingkriterien. Unter diesen Umständen erhalten möglicherweise solche Störfaktoren, die von Seiten des Untersuchers nicht als solche definiert wurden, einen überproportional großen Einfluss auf das Ergebnis der Berechnung. Um einmal vorzugreifen, es muss jedoch festgehalten werden, dass unter Voraussetzung der Güte solcher Matchingkriterien das Ergebnis des Propensity score matchings eine höhere Aussagekraft als die standardisierte mathematische Auswertung aufweist. Das bedeutet konkret, dass sich der real existierende Überlebensvorteil unter intravenöser Haloperidolmedikation eher an den Werten der Propensitätsberechnung orientieren müsste.

Zusammenfassend stellt die Propensität für die Fragestellung einer potentiellen erhöhten Sterblichkeit unter i.v.-Haloperidol ein geradezu maßgeschneidertes Verfahren dar. Der Vorteil liegt eindeutig in der Möglichkeit, den direkten Einfluss des Medikaments auf den Gesundheitszustand des Patienten zu extrahieren. Auch wenn das Verfahren unbekanntem Einflüssen ausgesetzt ist, stellt es derzeit eine der besten Möglichkeiten dar, an die Ergebnisse einer randomisierten Fall-Kontroll-Studie etwas näher heranzureichen. Auf der anästhesiologischen Intensivstation des UKSH Kiel muss also dementsprechend ein Überlebensvorteil der Patienten unter intravenöser Haloperidolmedikation angenommen werden.

4.2. Diskussion der Matchingkriterien

Eine besondere Herausforderung im Rahmen der Anwendung der Propensität stellt, wie bereits erwähnt, die Auswahl geeigneter Matching-Kriterien dar. Da seitens des Verfahrens weder die Anzahl der Kriterien noch deren Beschaffenheit genauer definiert ist, steht man vor der Aufgabe, im Rahmen des persönlichen Ermessens geeignete Kriterien herauszufiltern. Hierbei wird hauptsächlich die Anforderung gestellt, dass diese Kriterien in einem thematischen und

nachvollziehbaren Zusammenhang mit der Fragestellung stehen sollten. In unserem Fall untersuchten wir intensivpflichtige Patienten auf einer anästhesiologischen Intensivstation vor dem Hintergrund einer potentiellen Kardiotoxizität mit letalem Ausgang bei intravenöser Haloperidolapplikation. Somit können die Themenkomplexe wie folgt abgesteckt werden: Vitalparameter, Patientencharakteristika, aktueller Gesundheitszustand.

- Vitalparameter: Blutdruck systolisch, Blutdruck diastolisch, Sauerstoffsättigung, Herzfrequenz, Beatmung
- Patientencharakteristika: Alter, Geschlecht, Aufenthaltsdauer
- Aktueller Gesundheitszustand: TISS, SAPS

Unter Berücksichtigung der Vorwürfe, dass Haloperidol i.v. zu einem vermehrten Auftreten von QTc-Zeit-Verlängerungen und daraus entstehenden Torsades-de-pointes-Tachykardien führt, erscheint die QTc-Zeit als herausragendes Matching-kriterium. Ebenso stand in der Diskussion die Applikation von Katecholaminen als Hinweis auf kardiale Komplikationen. Leider waren diese Daten vom Critical-Care-Manager nicht erfasst und standen somit nicht als Matching-Kriterien zu Verfügung.

Zusätzlich stießen wir bei der Kriterienauswahl häufig auf das Problem einer ungenauen und unvollständigen Dokumentation. Besonders „Körpergröße“ und „Gewicht“ mussten als potentielle Matching-Kriterien fallen gelassen werden, da sie entweder falsch oder lückenhaft dokumentiert waren.

Die Auswahl der Kriterien war durch die tatsächliche Verfügbarkeit vollständiger Datensätze limitiert. Als problematisch erwies sich die Tatsache, dass zugehörige Diagnosen nicht als Matching-Kriterium zur Verfügung standen, da diese nicht vom Critical-Care-Manager mitaufgenommen werden. Daher konnte das Erkrankungs- und Operationsassoziierte Delir als die entscheidende Indikation für die Behandlung mit intravenösem Haloperidol nicht explizit herausgearbeitet werden.

Besonderes Ziel blieb jedoch, den intensivpflichtigen Charakter der Patienten im Rahmen der Matching-Kriterien-Auswahl widerzuspiegeln, um den thematischen Zusammenhang bezüglich des Settings der durchgeführten Untersuchung

abzubilden. In diesem Zusammenhang erwiesen sich zusätzlich zu den weitgehend vollständig dokumentierten Vitalparametern (Blutdruck systolisch, Blutdruck diastolisch, Sauerstoffsättigung, Herzfrequenz) besonders intensivmedizin-spezifische Scoringsysteme zum aktuellen Gesundheitszustand des Patienten als wertvolle Informationsquelle. Auf der anästhesiologischen Intensivstation in Kiel wurden hauptsächlich der so genannte TISS und der SAPS dokumentiert.

Bei dem TISS = Therapeutic Intervention Scoring System handelt es sich um ein Verfahren zur Quantifizierung des Pflegeaufwands eines Patienten durch das Pflegepersonal. Ergänzt wurde dieser Score durch SAPS = Simplified Acute Physiology Score, welcher den physiologischen Zustand des Patienten evaluiert. Zur Berechnung des SAPS werden folgende Werte verwendet: Aufnahmezustand, chronisches Leiden, Glasgow Coma Scale, Alter, systolischer Blutdruck, Herzfrequenz, Körpertemperatur, Urinausfuhr, Natrium, Kalium, Harnstoff im Serum, Bikarbonat und Bilirubin (Quelle: DIMDI). Besonders die Kombination beider Scoring-Systeme zeichnet ein gutes Portrait vom aktuellen Gesundheitszustand des Patienten und erscheint besonders bezogen auf die Vergleichbarkeit der Patienten als Auswahlkriterium sehr geeignet.

Zu bemerken bleibt, dass solche Scoringsysteme erst dann Anwendung finden, wenn der Patient länger als 24h stationär bleibt. Während wir bei anderen Kriterien wie Blutdruck systolisch, Blutdruck diastolisch, Sauerstoffsättigung und Herzfrequenz jeweils den ersten dokumentierten Wert zur Vergleichbarkeit verwendeten, waren die erwähnten Scoring-Systeme jeweils nur bei Patienten mit längerer Aufenthaltsdauer dokumentiert. Die für eine Vergleichbarkeit der Patientengruppen besonders wichtigen Intensiv-Scores SAPS und TISS fehlten tatsächlich bei einer ersten Datenanalyse bei manchen Patienten und drohten daher für eine Analyse verlorenzugehen. Erst eine erneute differenzierte Analyse zeigte, dass die Daten der für die vorliegende Auswertung relevanten Patienten, nämlich der länger als nur wenige Tage auf der AI behandelten Patienten, weitgehend vollständig waren. Ein erneuter Berechnungsgang einschließlich eines neuen Matchings mit dem Propensity score matching ergab ausreichende Patientenzahlen in den Auswertungsgruppen.

Bei der Auswahl der Kriterien spielte zusätzlich die vorangegangene Diskussion über die intravenöse Haloperidolgabe eine entscheidende Rolle. Wie bereits weiter oben in dieser Arbeit erwähnt, verweisen viele Studien auf eine Prädisposition zur Ausbildung kardiovaskulärer Nebenwirkungen durch vorherbestehende Risikofaktoren. Besondere Bedeutung haben hierbei das Geschlecht, ein höheres Lebensalter und in besonderem Maße vorbestehende Erkrankungen. Hierbei muss besonders auf kardiale Beschwerden geachtet werden, welche wir versucht haben durch die Matchingkriterien Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung, Blutdruck abzubilden. Vermehrt klang zusätzlich an, dass ein reduzierter Allgemeinzustand das Auftreten von QTc-Zeit-Verlängerungen und Torsades-de-pointes-Tachykardien wahrscheinlicher macht. Dieser Verdacht wird zusätzlich durch Informationen der Fachinformation gestärkt, welche beispielsweise vor einem Einsatz von intravenösem Haloperidol bei Niereninsuffizienz, Leberinsuffizienz und kardialer Vorschädigung warnt. Dieser Aspekt der Erkrankungsschwere wurde durch die Auswahl der Kriterien TISS, SAPS, Beatmung und Aufenthaltsdauer versucht nachzuempfinden.

Neben den Einschränkungen bei der vorhandenen Dokumentation von Werten seitens des Critical Care Managers und einer dem Stationsalltag geschuldeten und zu erwarteten unvollständigen Dokumentation steht man zusätzlich vor dem Problem, eine geeignete Kriterienanzahl auszuwählen. Je mehr Kriterien letztlich ausgewählt werden, desto größer war zwar die Elimination möglicher Störgrößen, was den Vergleich der mit intravenösem Haloperidol medizierten und der nicht medizierten Gruppe betrifft. Gleichzeitig gehen jedoch vermehrt Daten verloren, da die Wahrscheinlichkeit, dass alle Kriterien lückenlos dokumentiert sind, mit steigender Anzahl der Kriterien schwindet. Somit muss ein Mittelweg zwischen ausreichender Kriterien und ausreichender Fallzahl gefunden werden. Mit umfangreicher Unterstützung durch einen professionellen Biometriker und Statistiker des UKSH mithilfe der Statistik-Programmierungsumgebung "R" konnten verschiedene Szenarien durchgespielt werden. Der beste Kompromiss zwischen Kriterien Anzahl und Fallzahl wurde mit den folgenden bereits oben erwähnten Matching-Kriterien erzielt: Blutdruck systolisch, Blutdruck diastolisch, Sauerstoffsättigung, Herzfrequenz, Alter, Geschlecht, Aufenthaltsdauer, Beatmung, TISS und SAPS.

Hinsichtlich der Anforderungen, welche das Propensity score matching an die Kriterienauswahl stellt, haben wir uns bemüht, so gut wie möglich die geforderte Plausibilität und den thematischen Zusammenhang der Kriterien zu erfüllen. Begrenzt durch die dokumentationstechnischen Gegebenheiten seitens des Critical Care Managers, war es uns leider nur möglich, indirekte Zusammenhänge zwischen Kriterien und Thematik anzunehmen. Es wäre beispielsweise sehr wünschenswert gewesen, eine dokumentierte QTc-Zeit-Verlängerung oder eine Krankheitsdiagnose als Vergleichsparameter verwendet zu können. Dies wird jedoch durch das Programm nicht abgedeckt und stand uns somit als Vergleichskriterium nicht zur Verfügung.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Auswahl der Kriterien den thematischen Charakter dieser Arbeit innerhalb der begrenzten Möglichkeiten so gut wie möglich abzubilden versucht. Insbesondere die Auswahl erwähnter Vitalparameter lässt den Zusammenhang zur Eingangsfragestellung einer potentiellen kardiotoxischen Wirkung mit letalem Ausgang bei intravenöser Haloperidolgabe erkennen. Gleichzeitig verweisen andere Kriterien auf den Themenkomplex der wissenschaftlichen Diskussion um Haloperidol, bezogen auf präexistierende Risikofaktoren. Die Anzahl der Kriterien selbst ermöglicht den bestmöglichen Kompromiss zwischen Elimination von Störgrößen bei der Betrachtung des Effekts von intravenösem Haloperidol sowie den Verbleib einer ausreichend großen Fallzahl.

Kritisch verbleibt anzumerken, dass diese subjektive Auswahl der Kriterien, obwohl sie im Rahmen unserer Möglichkeiten nach eigener Ansicht die bestmögliche Auswahl darstellt, den weiteren Fortlauf der Fragestellung maßgeblich beeinflusst. Somit ist die Aussagekraft unserer Ergebnisse auch immer an der Kriterienauswahl zu messen und unterliegt somit unserem persönlichen Ermessen. Es ist daher nicht auszuschließen, dass unter anderen dokumentationstechnischen Voraussetzungen geeignetere Vergleichskriterien hätten ausgewählt werden können und somit auch die Möglichkeit besteht, ein aussagekräftigeres Ergebnis zu erlangen.

4.3. Limitierungen des Datensatzes

Der erste Teil der Untersuchung fußt auf den kompletten dokumentierten Patientenfällen der Anästhesiologischen Intensivstation am UKSH zu Kiel, welche durch das Programm Critical Care Manager aufgezeichnet wurden. Insgesamt konnte so auf 7258 Patientenfälle zurückgegriffen werden, welche im festgelegten Beobachtungszeitraum von 2006 – 2012 intensivstationär behandelt wurden. Da für die Auswertung der Fälle keine inhaltlichen Ausschlusskriterien unsererseits festgelegt wurden, standen alle Fälle für die Auswertung zu Verfügung.

Insgesamt konnten wir innerhalb des Beobachtungszeitraums auf insgesamt 481 dokumentierte Gesamt-Haloperidolfälle und 390 i.v.-Haloperidolfälle zurückgreifen. Innerhalb dieser Fälle waren die jeweilige Applikationsform und Dosierung sorgfältig dokumentiert, was für eine umfassende Untersuchung zum Einsatz von Haloperidol auf der Intensivstation genutzt werden konnte.

Während eine Fallzahl von 390 ausreichend groß für spätere Untersuchungen scheint, lag die Hauptproblematik in der Frage, ob nach durchgeführter Paarbildung innerhalb des Propensity score matchings immer noch ausreichend intravenöse Haloperidolfälle für eine sinnvolle Untersuchung verbleiben würden. Es konnten demnach nur solche i.v.-Haloperidolfälle in die Berechnung mit einbezogen werden, bei welchen alle Matchingkriterien (Alter, Geschlecht, Aufenthalt, Herzfrequenz, Blutdruck systolisch und diastolisch, Sauerstoffsättigung, Beatmung, TISS und SAPS) vollständig dokumentiert waren. Alle unvollständigen Fälle wurden entfernt und konnten für die Propensitätsberechnung nicht genutzt werden.

Nach dem Matching verblieben auf diese Weise insgesamt 169 Fälle mit intravenösem Haloperidol, welche mit insgesamt 338 Nicht-Haloperidolfällen im Sinne eines 1:2-Matchings verglichen werden konnten. Für uns sehr erfreulich, erhielt die Propensitätsmethode erstaunlich viele Fälle, sodass für die folgende Propensitätsstatistik noch etwa auf die Hälfte der Haloperidolfälle zurückgegriffen werden konnte. 169 Fälle stellten eine ausreichend große Fallzahl da, bei welcher mit sinnvollen Ergebnissen zu rechnen war.

Bei der Untersuchung der per Infusion behandelten Haloperidolfälle konnten wir lediglich auf 25 dokumentierte Fälle zurückgreifen. Aufgrund dieser kleinen Anzahl war für die Berechnung leider kein sinnvolles Ergebnis zu erwarten. Daher konnte die Frage, ob sich eine alternative Applikation per Infusion anstelle Injektion positiv auf das Überleben der Patienten der Anästhesiologischen Intensivstation auswirkte, nicht beantwortet werden.

4.4. Beantwortung der Fragestellung

Hypothese 1: Die Warnung der FDA hat zu einem Rückgang in der Häufigkeit der intravenösen Haloperidolanwendung geführt.

Diese Hypothese muss in unserem konkreten Fall der Anästhesie-Intensivstation am UKSH zu Kiel eindeutig verworfen werden. Haloperidol i.v. wird sogar eher häufiger verwendet als vor 2007. Wenn überhaupt, hat die Warnung der FDA zu einer Reduktion der Höhe der Haloperidol-Einzeldosen geführt. Jedoch bei gleichzeitiger Steigerung der Gesamtdosis.

Hypothese 2: Haloperidol intravenös erhöht die Sterblichkeit innerhalb einer Anästhesieintensivstations-Population.

In unserem ganz konkreten Beispiel konnten wir diese Hypothese nicht bestätigen. Im Gegenteil ergab sich für die stationär behandelten Patienten der anästhesiologischen Intensivstation ein Überlebensvorteil unter intravenöser Haloperidolmedikation.

Während der Überlebensvorteil der i.v.-Haloperidolgruppe bei Berechnung der Odds-Ratio mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson (Vierfeldertafel) mit 1,17 minimal ausfiel und nicht signifikant war, war die Überlegenheit der Haloperidolgruppe unter Verwendung des Propensity Score Matching mit 2,326 sehr deutlich und steht in klarem Gegensatz zu den zugrundeliegenden Daten der Warnung der FDA.

Hypothese 3: Die Anwendung als Infusion statt Injektion senkt das Haloperidol-Sterblichkeitsrisiko

Lediglich 5,20 % der intravenösen Haloperidol Einzeldosen erfolgten per Infusion. Dies entspricht 25 Fällen. Aufgrund dieser niedrigen Fallzahl ergaben sich bei der Berechnung keine sinnvollen Ergebnisse. Wir können dementsprechend keine Aussage über eine positive Beeinflussung der Überlebenswahrscheinlichkeit unter Haloperidol-Infusions-Therapie gegenüber einer Gabe per Injektion machen.

Erwähnenswert bleibt dennoch die Tatsache, dass der Beginn der Therapie per Infusion im Jahre 2008 als mögliche Reaktion auf die Warnung der FDA gewertet werden kann.

4.5. Diskussion der möglichen Konsequenzen der Ergebnisse

Der eigentliche Ursprung dieser Dissertation war die Frage, welche Schlussfolgerungen aus der FDA-Warnung von 2007 zu ziehen sind, welche 48 Jahre nach der Erstzulassung des Medikaments eine neue Risikobewertung desselbigen veranlasste. Vorgeschlagene Problemlösungen wie beispielsweise eine alternative Applikationsform (intramuskulär statt intravenös), Reduktion der kumulativen Dosis auf maximal 2 mg intravenös oder der Einsatz alternativer Neuroleptika beinhalten die Gefahr einer ineffektiven und häufig nicht einschätzbaren Behandlung.

Die i.m.-Gabe ist nicht mehr zu kontrollieren, sobald verabreicht, und ist schmerzhaft und kann Blutungen und Entzündungen auslösen. Über mehrere Tage oder Wochen gegeben, dürfte die i.m.-Anwendung schwer zu handhaben sein. Kumulative Dosen unter 2 mg sind für eine Behandlung des Erkrankungs- und Operationsassoziierten Delirs (EOD) unrealistisch.

Die im Klinikalltag aufgeschnappte Überlegung, Benperidol statt Haloperidol zu geben, dürfte wegen der wesentlich weniger guten Studienlage zu Benperidol nachteilig sein. Andere Neuroleptika haben wegen stärkerer sedierender oder schwererer kardiovaskulärer Nebeneffekte mehr Nachteile, als Haloperidol, und

können teilweise auch nicht intravenös verabreicht werden, wie bei intensivpflichtigen Patienten oftmals unumgänglich.

Die Anwendung von Benzodiazepinen wird zur Behandlung der Hauptindikation für intravenöses Haloperidol, das Erkrankungs- und Operationsassoziierte Delir (EOD), nicht empfohlen.

Seitens der FDA wird keine konkrete Alternativmedikation empfohlen. Für die intravenöse Anwendung von Haloperidol wird ein EKG-Monitoring verlangt, wobei nicht näher ausgeführt ist, ob damit ein kontinuierliches Monitoring einschließlich einer Anzeige der QTc-Zeit gemeint ist, wie es von den gängigen Monitorsystemen bisher noch nicht gewährleistet ist, oder eine EKG-Anzeige mit Arrhythmiewarnung. Gekoppelt an die Auflage eines Monitorings findet ein i.v.-Haloperidoleinsatz heute nach wie vor hauptsächlich auf Intensivstationen Anwendung. Das Einsatzgebiet im Fachbereich der Psychiatrie scheint unter diesen Auflagen verloren zu gehen, doch die Domäne der intravenösen Anwendung, das Erkrankungs- und Operationsassoziierte Delir, könnte mit den Auflagen erhalten bleiben.

Wenn die Warnung der FDA dazu führen würde, dass ein über Jahre als effektiv geltendes Medikament nicht mehr eingesetzt würde, dann müsste die Warnung hinterfragt werden. Mit dieser Dissertation versuchen wir, einen ersten Anstoß dafür zu geben.

Die Berichte, auf welchen die FDA-Warnung fußt, lassen sich letztlich in der Quintessenz zusammenfassen, dass ein intravenöser Haloperidoleinsatz mit einer höheren Inzidenz von potentiell letalen kardialen unerwünschten Arzneimittelwirkungen verbunden sein müsste, somit also die Wahrscheinlichkeit zu versterben unter intravenöser Haloperidolmedikation erhöht sein müsste.

Diese Hypothese (Hypothese 2) haben wir versucht, anhand einer retrospektiven Datenauswertung auf der Anästhesiologischen Intensivstation des UKSH Kiel nachzuempfinden. Bei einer Gegenüberstellung der i.v.-Haloperidolgruppe und der Nicht-Haloperidolgruppe ergab sich bei einfacher statistischer Standardauswertung ein leichter, jedoch nicht signifikanter Überlebensvorteil der Haloperidolgruppe. Bei Auswertung mittels Propensität ergab sich ein sehr deutlicher

Überlebensvorteil der Haloperidolgruppe. Die Patienten der AI mit Haloperidol intravenös überlebten statistisch hochsignifikant 2,326-fach häufiger, als die Patienten ohne Haloperidol. Wie ist ein solches überraschendes Ergebnis in Bezug zu der Warnung der FDA zu setzen?

Zu beachten bleibt, dass die retrospektive Auswahl der Fälle und die Paarbildung mit dem Verfahren des Propensity score matching subjektiven Annahmen und unbekanntem Fehlerquellen unterliegt. Doch selbst unter Beachtung solchartiger Einschränkungen dieser retrospektiven Untersuchungsmethode könnte das gefundene Ergebnis als Hinweis darauf gewertet werden, dass Haloperidol i.v., anders als von der FDA befürchtet, doch kein besonders hohes kardiales Risiko in sich birgt, oder immerhin ein weitaus geringeres, als vermutet.

Die retrospektive Datenauswertung innerhalb dieses speziellen Settings ergab also kein unmittelbar auf die Allgemeinheit übertragbares Ergebnis. Wir testeten keine konkrete Hypothese prospektiv und randomisiert, sondern griffen nur zurück auf vorhandene Datensätze. Das hat zur Konsequenz, dass das vorliegende Ergebnis keine Gültigkeit über den Datenrahmen hinaus erhält, sondern nur auf die ausgewählten Patienten der Anästhesie-Intensivstation Kiel eindeutig anwendbar ist. Gleichzeitig konnten wir keinen direkten Vergleich der vorliegenden Daten anhand gleicher Diagnosen durchführen. Dass die Patienten auf der Anästhesie-Intensivstation signifikant häufiger überlebten, kann also nicht als direkter Nutzen einer Haloperidolmedikation gewertet werden, da keine EOD-Patienten mit und ohne i.v.-Haloperidol verglichen werden konnten. Wir erbringen folglich keinen Unbedenklichkeitsnachweis einer intravenösen Haloperidolgabe.

Das vorliegende Ergebnis deutet zusätzlich darauf hin, dass schwerwiegendere Gründe als eine intravenöse Haloperidolmedikation für die Sterblichkeit der Patienten verantwortlich sind, worauf auch einige der zitierten Arbeiten hingewiesen haben.

Die Häufigkeit der Haloperidolverordnung hat im Verlauf der Jahre und insbesondere nach 2007 nicht abgenommen, sondern hat eher noch zugenommen. Ob dies als direkter Effekt der FDA-Warnung und im Rahmen der vorgeschriebenen

Verfahrensweisen der Einzeldosisreduktion zur Delirvorbeugung zu bewerten ist, lässt sich mit den vorliegenden Daten nicht untersuchen.

Da das vorliegende Material nur sehr kleine Zahlen für Patienten enthielt, welche Haloperidol in Form einer kontinuierlichen Infusion erhalten hatten, konnten wir keinen aussagefähigen statistischen Vergleich zwischen den Injektions- und den Infusions-Patienten durchführen.

Zusammenfassend ist nach unserer Meinung über den bisherigen Kenntnisstand und auch bestätigt durch unsere eigenen Ergebnisse eine Abkehr von einer intravenösen Haloperidolmedikation in der Behandlung des Erkrankungs- und Operationsassoziierten Delirs nicht zu empfehlen. Vieles deutet darauf hin, dass vorliegende Risikofaktoren wie beispielsweise kardiale Vorschädigungen viel eher als Ursprungsursache für einen letalen Ausgang während einer i.v.-Haloperidolmedikation zu bewerten sind. Unserer Meinung nach hat also i.v.-Haloperidol nach wie vor seinen gerechtfertigten Einsatz, besonders im Bereich der Intensivmedizin.

Dennoch soll die Warnung der FDA hier nicht als zu vernachlässigend dargestellt werden. Wir sehen eine sorgfältige individuelle Abwägung der Indikation und eine gründliche Evaluation vorliegender Risikofaktoren als sehr wichtig an. Auch ein Monitoring bei intravenöser Haloperidolgabe halten wir für unumgänglich. Die Grundproblematik besteht in diesem Zusammenhang darin, dass auch innerhalb dieser Arbeit kein Dosis-Wirkungs-Zusammenhang nachgewiesen werden konnte. Ob eine solche Dosis-Wirkungs-Beziehung wirklich existiert, bleibt Ziel künftiger Forschung.

Die Konsequenz unserer Arbeit, die Hinweise auf ein bei weitem geringeres kardiotoxisches Potential von i.v.-Haloperidol liefert, als befürchtet, ist also eine Empfehlung einer fortgesetzten intravenösen Haloperidoltherapie unter individueller Abschätzung von Indikationen und Kontraindikationen und unter Berücksichtigung von Vorsichtsmaßnahmen wie Monitoring. Somit können wir konform der Warnung der FDA einen sicheren Einsatz von intravenösem Haloperidol nur auf Intensivstationen anregen.

Es soll hier erneut der Anstoß dafür gesetzt werden, dass der Idee nachgegangen werden sollte, die Haloperidol-Anwendung mittels Infusion durchzuführen, mit dem Ziel, geringere Spitzenspiegel und eine bessere Steuerbarkeit der Dosierung zu erlangen. Dies kann Gegenstand zukünftiger Arbeiten sein.

4.6. Ist der Einsatz von Alternativmedikamenten zu fördern?

Auf der Anästhesiologischen Intensivstation des UKSH zu Kiel wird besonders deutlich, dass sich der Umfang mit und der Einsatz von i.v.-Haloperidol im Rahmen der Warnung der FDA nicht geändert hat. Einen Einfluss der Warnung auf die Häufigkeit der Applikation oder einen Trend hin zu anderen Medikamenten konnten wir in diesem konkreten Fall nicht feststellen. Im persönlichen Gespräch mit der Stationsleitung wurde betont, dass der Einsatz von Haloperidol besonders aufgrund eines über viele Jahre bestehenden positiven Erfahrungsschatzes wie üblich weitergeführt wurde. Auf unsere Nachfrage konnte über keinen Fall berichtet werden, bei dem intravenöses Haloperidol im Verdacht stand, direkt für ein Versterben eines Patienten verantwortlich zu sein.

Die FDA warnt zwar vor einer intravenösen Anwendung von Haloperidol, verweist aber auf keine Alternativmedikation. In vielen Arbeiten wurde die überlegene Wirksamkeit und Handhabbarkeit von Haloperidol gegenüber anderen Neuroleptika hervorgehoben. Die ausweichende Verwendung von Alternativmedikamenten wie Olanzapin (i.m.), Quetiapin, Risperidon, Ziprasidon (i.m.) (alle atypische Neuroleptika), Benperidol (i.m. und i.v.), Fluphenazin, Fluspirilen (i.m.) (hochpotente Neuroleptika), Flupentixol, Perazin, Perphenazin, Sulpirid (i.m. und i.v., jedoch keine klinischen Erfahrungen), Thioridazin, Zuclopentixol (i.m.) (mittelpotente Neuroleptika), Chlorprothixen, Levomepromazin (i.m.), Melperon oder Promethazin (i.m. und i.v.) (sedierende Neuroleptika) erscheint aufgrund einer überlegenen und gut vorhersagbaren Wirksamkeit von Haloperidol und bei Gewährleistung eines umfangreichen Monitorings nicht sinnvoll. Nur wenige der genannten alternativen Antipsychotika können parenteral verabreicht werden, und davon sind nur zwei Zubereitungen intravenös anwendbar, wie bei schweren Erkrankungs- und Operationsassoziierten Delirien erforderlich.

Aufgrund der Pathophysiologie des Erkrankungs- und Operationsassoziierten Delirs ist eine antidopaminerge Behandlung erforderlich und wirksam (Seitz DP et al., 2007, Devlin JW et al., 2011). Ein Ausweichen auf Benzodiazepine ist in der Therapie des Erkrankungs- und Operationsassoziierten Delirs kontraproduktiv (Frontera JA, 2011, Vasilevskis EE, 2012). Eine Behandlung ausschließlich mit einem zentralen α 2-Adrenozeptor-Agonisten (Clonidin, Dexmedetomidin) übergeht das Erfordernis einer antidopaminergen Behandlung.

Schwieriger ist es, im Rahmen eines Einsatzes im Fachbereich der Psychiatrie diese Frage zu beantworten. Obwohl die Wirksamkeit des Medikaments natürlich besonders im Akutzustand der Schizophrenie anderen Medikamenten überlegen ist, kann häufig kein Monitoring gewährleistet werden. Eine direkte Empfehlung für Alternativmedikamente kann vor diesem Hintergrund jedoch nicht gegeben werden, denn deren Einsatz stellt den behandelnden Arzt vor neu abzuwägende Nebenwirkungsprofile und Risikoeinschätzungen. Der Einsatz von i.v.-Haloperidol widerspricht heute den Empfehlungen der FDA. Ob dieses Risiko schwerer wiegt, als möglicherweise existierende jahrelange positive Erfahrungen im Einsatz von i.v.-Haloperidol, bleibt nach wie vor jedem Mediziner individuell abzuwägen.

Wir empfehlen grundsätzlich den intravenösen Einsatz von Haloperidol nur auf Intensivstationen, da die existierende Unsicherheit für Patienten und Mediziner in diesem Rahmen heute nicht tragbar ist. Künftige Untersuchungen werden Haloperidol möglicherweise von dem Verdacht eines erhöhten kardiotoxischen Potentials befreien – solange dieses jedoch besteht, ist man es dem Patienten und dem eigenen Sicherheitsbedürfnis geschuldet, von einem intravenösen Einsatz von Haloperidol außerhalb von Intensivstationen zurückzutreten.

In der Schizophreniebehandlung ist zudem eine intramuskuläre Gabe adäquat, weil das Problem dieser Patienten nicht in einer Bewusstseinsstörung oder Schluckstörung besteht, sondern in einem schweren Anspannungszustand oder einer Verweigerung der Einnahme eines oralen Medikamentes.

4.7. Welche Bedeutung haben die Ergebnisse für die zukünftige Forschung

Unsere Ergebnisse verweisen darauf, dass die intravenöse Gabe von Haloperidol eventuell nicht mit solch einem hohen kardiotoxischen Risikoprofil behaftet ist, wie seitens der FDA angenommen. Da in der Vergangenheit wiederholt versucht wurde, ein Dosis-Wirkungs-Prinzip auszumachen, dies jedoch bis heute nicht erfolgreich war, liegt der Fokus eher in der Fragestellung, wie der intravenöse Haloperidoleinsatz sicherer gestaltet werden könnte. Eine Abkehr von der intravenösen Applikation ist aufgrund der auf Intensivstationen notwendigen Applikationsform, der überragenden Wirksamkeit und der geringeren Nebenwirkungen im Vergleich zu Alternativpräparaten derzeit nicht zu schlussfolgern. Zukünftig sollte folglich der Fokus darauf gerichtet werden, die FDA-Warnung erneut zu hinterfragen. Ein ähnlich artiges Studienprofil mit Paarbildung im Sinne der Propensität anhand von Diagnosen könnte einen wichtigen Beitrag hierfür leisten.

Zusätzlich könnte eine derartige Untersuchung mit einem größeren Fallumfang durchgeführt werden. Besonderen Wert hat unserer Meinung nach auch die Frage, ob eine zukünftige intravenöse Applikation von Haloperidol mittels Infusion eine Möglichkeit darstellt, die Sicherheit im Umgang mit dem Medikament zu vergrößern. Die Herausforderung liegt in der Suche nach ausreichend großen Fallzahlen, um einen direkten Vergleich einer intravenösen Gabe durch Injektion und durch Infusion durchführen und auf die Überlegenheit einer der Applikationsarten schließen zu können.

Trotz der Misserfolge bei der Aufdeckung eines potentiell existierenden Dosis-Wirkungsprofils sollte die Forschung auch in diese Richtung weiter vorangetrieben werden.

Insbesondere der Einfluss anderer Faktoren auf das Auftreten von QT-Zeit-Verlängerungen und sich potentiell daraus entwickelnder Torsades-de-pointes-Tachykardien ist nach unserem Ermessen ein bedeutendes in Zukunft gehandeltes Thema. Unserer Meinung nach stellen solche heute vielleicht noch nicht als solche erkannten Individual- und Umweltfaktoren einen großen Anteil des existierenden Risikos für die Bahnung kardialer unerwünschter Arzneimittelwirkungen

dar. Demgegenüber könnte der eigentliche Anteil von intravenösem Haloperidol an der Bahnung von potentiell letalen Nebenwirkungen deutlich niedriger sein, als bis jetzt vermutet. Wie einleitend erwähnt, fußt die Warnung seitens der FDA lediglich auf Spontanberichten von kardialen Komplikationen bei intravenösem Haloperidoleinsatz. Eine genauere Untersuchung der dokumentierten Fälle fand durch die FDA selbst nicht statt. Erst später wurde durch die Arbeit von Meyer-Masseti et al., 2011, hervorgehoben, dass bei einem Großteil der Fälle andere Faktoren das Auftreten von QT-Zeit-Verlängerungen, Torsades-de-pointes-Tachykardien und plötzlichen Herztod erklären könnten, oder die Kombination von präexistierenden Risikofaktoren und der Medikation für solch artige Komplikationen verantwortlich sein könnte.

Es wäre wünschenswert, wenn solche präexistierenden Risikofaktoren demaskiert und konkretisiert werden könnten und entsprechend der Einsatz von intravenösem Haloperidol an ein Nichtvorhandensein solcher Faktoren gekoppelt werden würde. Solch eine „Checkliste“ könnte zukünftig eventuell den Einsatz von intravenösem Haloperidol auch in einem Umfeld ermöglichen, bei dem ein umfassendes Monitoring nicht gewährleistet ist.

5. Zusammenfassung

In dieser Arbeit hatten wir zum Ziel, eine Diskussion um die Gefährlichkeit der intravenösen Applikation von Haloperidol anzustoßen. Motiviert durch die Warnung der FDA, haben wir eine Diskrepanz zwischen dem von der FDA aufgezeigten Risiko und den persönlichen Einschätzungen und Erfahrungen auf der Anästhesiologischen Intensivstation am UKSH zu Kiel zum Anlass genommen, das Gefahrenpotential von i.v.-Haloperidol genauer zu beleuchten. Grundlage der Untersuchung waren Falldaten der Anästhesie-Intensivstation des UKSH Kiel, unter denen wir die Überlebenswahrscheinlichkeit einer mit intravenösem Haloperidol behandelten Gruppe und einer nicht mit Haloperidol behandelten Gruppe mittels Propensity score matching verglichen haben. In unserem konkreten Fall konnten wir aufzeigen, dass die Patienten, die während ihres stationären Aufenthaltes intravenös Haloperidol erhalten hatten, eine 2,326 mal höhere Überlebenswahrscheinlichkeit aufwiesen, als die nicht mit Haloperidol behandelte Gruppe .

Die Aussagekraft dieses Ergebnisses einer retrospektiven Datenauswertung ist eingeschränkt und hat keine Allgemeingültigkeit. Wir können i.v.-Haloperidol nicht von dem Verdacht reinwaschen, für kardiale Nebenwirkungen mit potentiell letalem Ausgang verantwortlich zu sein. Zusätzlich können wir die Empfehlungen der FDA, die intravenöse Gabe von Haloperidol nur unter Monitoring zu gewährleisten, nicht abtun. Allerdings kann unser Ergebnis dazu führen, die Diskussion um ein allgemeines Abraten einer intravenösen Haloperidolapplikation zu überdenken und die Warnung der FDA genauer zu prüfen. Bei überlegener Wirksamkeit und Handhabbarkeit von intravenösem Haloperidol, besonders in Fragen der Delirbehandlung, sollte die medizinische Welt sich diesem Thema in Zukunft verstärkt widmen, um eine effektive Behandlung mit dem nötigen Sicherheitsanspruch bei der Medikamentengabe verbinden zu können.

6. Literaturverzeichnis

Al-Khatib SM, Allen LaPointe NM, Kramer JM, Califf RM. What Clinicians should know about the QT Interval. JAMA. 2003 Apr 23-30;289(16):2120-7.

Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. Multivariate Behav Res. 2011 May;46(3):399-424.

Benkert O, Hippus H. Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. Springer, Berlin. 2014.

CredibleMeds: QTDrugs Lists (registration required). CredibleMeds® Worldwide, Oro Valley, Arizona. Abrufbar bei: <https://crediblemeds.org/new-drug-list>. Zuletzt aufgesucht am 26.11.2014.

Cressman WA, Bianchine JR, Slotnick VB, Johnson PC, Plostnieks J. Plasma level profile of haloperidol in man following intramuscular administration. Eur J Clin Pharmacol. 1974;7(2):99-103.

Devlin JW, Bhat S, Roberts RJ, Skrobik Y. Current perceptions and practices surrounding the recognition and treatment of delirium in the intensive care unit: a survey of 250 critical care pharmacists from eight states. Ann Pharmacother. 2011 Oct;45(10):1217-29.

DIMDI. Dokumentationsvorgaben zur Erfassung der Intensivmedizinischen Komplexbehandlung. DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information), Köln. Abrufbar bei: [http://www.dimdi.de/dynamic/de/klasi/downloadcenter/ops/vorgaenger/version2005/systematik/\\$anleitung_intensivmedizin.pdf](http://www.dimdi.de/dynamic/de/klasi/downloadcenter/ops/vorgaenger/version2005/systematik/$anleitung_intensivmedizin.pdf). Zuletzt aufgesucht am 26.11.2014.

Enger C, Weatherby L, Reynolds RF, Glasser DB, Walker AM. Serious cardiovascular events and mortality among patients with schizophrenia. J Nerv Ment Dis. 2004 Jan;192(1):19-27.

Fachinfo-Service: Fachinformation zu Haldol®-Janssen Injektionslösung, Stand 1999. Rote Liste® Service GmbH, Frankfurt. Abrufbar bei: <http://www.narkose-arzt-hamburg.de/NEF-Medikamente/Haloperidol.pdf>. Zuletzt aufgesucht am 26.11.2014.

Fachinfo-Service: Fachinformation zu Haldol®-Janssen Injektionslösung, Stand 2013. Rote Liste® Service GmbH, Frankfurt. Abrufbar bei: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/006950>, Download bei: <http://www.fachinfo.de/pdf/006950>. Zuletzt aufgesucht am: 26.11.2014.

Ferreira L, Belo A, Abreu-Lima C. A case-control study of cardiovascular risk factors and cardiovascular risk among patients with schizophrenia in a country in the low cardiovascular risk region of Europe. *Rev Port Cardiol.* 2010 Oct;29(10):1481-93.

Forsman A, Ohman R. Pharmacokinetic studies on haloperidol in man. *Curr Ther Res Clin Exp.* 1976 Sep;20(3):319-36.

Frontera JA. Delirium and sedation in the ICU. *Neurocrit Care.* 2011 Jun;14(3):463-74.

Gelfand SB, Indelicato J, Benjamin J. Using intravenous haloperidol to control delirium. *Hosp Community Psychiatry.* 1992 Mar;43(3):215.

Ginwalla M, Biblo LA, Paydak H. Torsade de pointes following intravenous haloperidol administration in a patient with complete heart block. *WMJ.* 2009 Feb;108(1):48-50.

Glassman AH, Bigger JT Jr. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry.* 2001 Nov;158(11):1774-82.

Harrigan EP, Miceli JJ, Anziano R, Watsky E, Reeves KR, Cutler NR, Sramek J, Shiovitz T, Middle M. A randomized evaluation of the effects of six antipsychotic

agents on QTc, in the absence and presence of metabolic inhibition. *J Clin Psychopharmacol*. 2004 Feb;24(1):62-9.

Hassaballa HA, Balk RA. Torsade de pointes associated with the administration of intravenous haloperidol: a review of the literature and practical guidelines for use. *Expert Opin Drug Saf*. 2003 Nov;2(6):543-7.

Haverkamp W, Deutschle M. Antibiotikainduzierte QT-Verlängerung. *Nervenarzt* 2006;77;3:276–288.

Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, Conca A, Dietmaier O, Egberts K, Fric M, Gerlach M, Greiner C, Gründer G, Haen E, Havemann-Reinecke U, Jaquenoud Sirot E, Kirchherr H, Laux G, Lutz UC, Messer T, Mueller MJ, Pfuhlmann B, Rambeck B, Riederer P, Schoppek B, Stingl J, Uhr M, Ulrich S, Waschgl R, Zernig G. AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2011. *Pharmacopsychiatry*. 2011 Sep;44(6):195-235.

Holsboer F, Gruender G, Benkert O. *Handbuch der Psychopharmakotherapie*. Springer, Berlin. 2007.

Hunt N, Stern TA. The association between intravenous haloperidol and Torsades de Pointes. Three cases and a literature review. *Psychosomatics*. 1995 Nov-Dec;36(6):541-9.

Institut für Medizinische Informatik und Statistik der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel. *Methodik des wissenschaftlichen Arbeitens*. Kiel. 2010.

Janssen P. The „social chemistry“ of pharmacological discovery: the haloperidol story. An interview with Dr. Paul Janssen, January 21, 1986. Interview by Stanley Einstein. *Int J Addict*. 1992 Mar;27(3):331-46.

Letsas KP, Efremidis M, Kounas SP, Pappas LK, Gavrielatos G, Alexanian IP, Dimopoulos NP, Filippatos GS, Sideris A, Kardaras F. Clinical characteristics of patients with drug-induced QT interval prolongation and torsade de pointes: identification of risk factors. *Clin Res Cardiol*. 2009 Apr;98(4):208-12.

Lieb K, Frauenknecht S, Brunnhuber S: Intensivkurs Psychiatrie und Psychotherapie, Urban und Fischer / Elsevier, München. 2012.

Liebetrau A, Schulz-Du Bois C. Überlebenshäufigkeit von Patienten einer Anästhesie-Intensivstation mit und ohne i.v.-Haloperidol. DGPPN-Kongress 2013.

Mackin P. Cardiac side effects of psychiatric drugs. Hum Psychopharmacol. 2008 Jan;23 Suppl 1:3-14.

Metzger E, Friedman R. Prolongation of the corrected QT and torsades de pointes cardiac arrhythmia associated with intravenous haloperidol in the medically ill. J Clin Psychopharmacol. 1993 Apr;13(2):128-32.

Meyer-Masseti C, Cheng CM, Sharpe BA, Meier CR, Guglielmo BJ. The FDA extended warning for intravenous haloperidol and torsades de pointes: how should institutions respond? J Hosp Med. J Hosp Med. 2010 Apr;5(4):E8-16.

Meyer-Masseti C, Vaerini S, Rätz Bravo AE, Meier CR, Guglielmo BJ. Comparative safety of antipsychotics in the WHO pharmacovigilance database: the haloperidol case. Int J Clin Pharm. Int J Clin Pharm. 2011 Oct;33(5):806-14.

Miceli JJ, Tensfeldt TG, Shiovitz T, Anziano RJ, O'Gorman C, Harrigan RH. Effects of high-dose ziprasidone and haloperidol on the QTc interval after intramuscular administration: a randomized, single-blind, parallel-group study in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. Clin Ther. 2010 Mar;32(3):472-91.

Miller JL, Ashford JW, Archer SM, Rudy AC, Wermeling DP. Comparison of intranasal administration of haloperidol with intravenous and intramuscular administration: a pilot pharmacokinetic study. Pharmacotherapy. 2008 Jul;28(7):875-82.

Optum Incorporated. Critical care solutions (Website des Critical Care Managers). Optum Incorporated, Eden Prairie, Minnesota. Abrufbar bei:

<https://www.optum.com/providers/clinical-performance/critical-care.html>. Zuletzt aufgesucht am 26.11.2014.

Ozeki Y, Fujii K, Kurimoto N, Yamada N, Okawa M, Aoki T, Takahashi J, Ishida N, Horie M, Kunugi H. QTc prolongation and antipsychotic medications in a sample of 1017 patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010 Mar 17;34(2):401-5.

Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med*. 2009 Jan 15;360(3):225-35.
Rowe P. *Statistik für Mediziner und Pharmazeuten*. Wiley-VCH Verlag, Weinheim. 2012.

Sacchetti E, Turrina C, Valsecchi P. Cerebrovascular accidents in elderly people treated with antipsychotic drugs: a systematic review. *Drug Saf*. 2010 Apr 1;33(4):273-88.

Schulz-Du Bois A, Schulz-Du Bois C. Haloperidol intravenös: vergleichende Eigenschaften vor dem Hintergrund der FDA-Warnung aus 2007. DGPPN-Kongress 2013.

Schulz-Du Bois C, Boehm R. Haloperidol intravenous – a preliminary risk assessment. *Pharmacopsychiatry* 2011; 21 - A104. AGNP-Symposium 2011.

Schulz-Du Bois C. Das Erkrankungs- und Operationsassoziierte Delir: Behandlung auf der Intensivstation mit Haloperidol. DGPPN-Kongress 2013.

Seitz DP, Gill SS, van Zyl LT. Antipsychotics in the treatment of delirium: a systematic review. *J Clin Psychiatry*. 2007 Jan;68(1):11-21.

Sharma ND, Rosman HS, Padhi ID, Tisdale JE. Torsades de Pointes associated with intravenous haloperidol in critically ill patients. *Am J Cardiol*. 1998 Jan 15;81(2):238-40.

U.S. Food and Drug Administration: Information for Healthcare Professionals, FDA ALERT [9/2007], abrufbar bei: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/Post-marketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm085203.htm>. Zuletzt aufgesucht am: 26.11.2014 (Anmerkung: das in der URL fehlende „l“ in „Heathcare-Professionals“ ist so korrekt wiedergegeben).

Vasilevskis EE, Han JH, Hughes CG, Ely EW. Epidemiology and risk factors for delirium across hospital settings. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2012 Sep;26(3):277-87.

7. Anhang

7.1. Abkürzungen

FDA	Food and Drug Administration der USA
EOD	Erkrankungs- und Operationsassoziiertes Delir
AI	Anästhesiologische Intensivstation
TDP	Torsades de Pointes
QTP	QT Prolongation

7.2. Abbildungen und Tabellen

Abbildung 1: FDA-Warnung in 2007, Screenshot der Website zu dieser Zeit

Abbildung 2: Verlängertes QTc-Intervall, nach Sharma et al., 1998

Abbildung 3: Formel für die Schätzung der Likelihood

Abbildung 4: Formel zur Berechnung der Odds Ratio

Abbildung 5: Patienten der AI im Untersuchungszeitraum

Abbildung 6: Patienten der AI gesamt und Patienten der AI mit Haloperidol

Abbildung 7: Ausgabe des Statistikprogramms R: Kreuztabelle des Datensatzes für das Kriterium fstay vor dem Propensitäts-Matching

Abbildung 8: Kreuztabelle für Haloperidol und Versterben vor dem Matching

Abbildung 9: Kreuztabelle für fstay nach dem Matching

Abbildung 10: Darstellung der Zielvariablen Haloperidol und Versterben nach dem Matching in einer Kreuztabelle

Abbildung 11: Risikoschätzer Odds Ratio mit dem Statistikprogramm R

Tabelle 1: Vierfeldertafel zur Berechnung der Odds Ratio

Tabelle 2: Durchschnittsalter der Patienten

Tabelle 3: Geschlechterverteilung der Patienten

Tabelle 4: Anzahl der Patienten mit Haloperidol auf der AI in den Jahren 2006 – 2012

Tabelle 5: Gegenüberstellung der Haloperidoldosen von 2006 und 2012

Tabelle 6: Vierfeldertafel des Datensatzes

8. Ehrenwörtliche Erklärung

Ann-Sophie Liebetrau
Goethestraße 15
78048 Villingen-Schwenningen

Ehrenwörtliche Erklärung zu meiner Dissertation mit dem Titel:

Überlebenshäufigkeit von Patienten einer Anästhesie-Intensivstation mit und ohne intravenöses Haloperidol. Retrospektive Studie mit Propensitäts-Statistik als Beitrag zu einer Risikobewertung von intravenösem Haloperidol

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel genutzt habe.

Die benutzten Quellen und Hilfsmittel habe ich vollständig angegeben und als solche gekennzeichnet.

Ich versichere, dass diese Dissertation keiner anderen Fakultät vorgelegt wurde und dass sie noch nicht veröffentlicht worden ist.

Villingen-Schwenningen, den 08.02.2018, Ann-Sophie Liebetrau

9. Danksagung

Eine wissenschaftliche Arbeit ist nie das Werk eines Einzelnen, sondern ein Gemeinschaftsprojekt, an dem viele verschiedene Personen aus unterschiedlichsten Fachrichtungen beteiligt sind. Beim Erstellen meiner Dissertation standen auch mir viele Menschen unterstützend zur Seite, bei denen ich mich hiermit aufs Herzlichste bedanken möchte.

Herr Prof. Weiler aus der Anästhesie am UKSH Kiel war derjenige, der uns erstmals mit der Thematik der Propensität konfrontierte und so die Gestaltung der Arbeit in hohem Maße beeinflusste und vorantrieb. In diesem Zusammenhang richtet sich mein Dank auch an das Team der anästhesiologischen Intensivstation des UKSH Kiel für die freundliche Einarbeitung in das Programm "Critical Care Manager" und die Bereitstellung der Räumlichkeiten.

Herrn Hedderich und Herrn Tag aus dem Institut für Medizinische Informatik und Statistik der Christian-Albrechts-Universität Kiel danke ich für ihre professionelle Einführung in die Medizinstatistik, ihre Geduld bei der Ausarbeitung mathematischer Konzepte und Diskussionsbereitschaft, die so manche sowohl thematische als auch strukturelle Wende in dieser Arbeit bereitet hat.

Ein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Christian Schulz-Du Bois, welcher nicht nur die Idee für diese Arbeit lieferte, sondern es auch verstand mich mit seiner Begeisterung der Fragestellung anzustecken und all die Jahre mit seinem Fachwissen, Ideenreichtum und Beharrlichkeit auch in Zeiten von Misserfolgen mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand. Jede Phase dieser Arbeit wurde von ihm intensiv und mit größtem Engagement begleitet. Seine wegweisenden und kreativen Ideen haben hauptsächlich zum Erstellen dieser Arbeit beigetragen.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die mich die ganzen Jahre über mit jeder möglichen Unterstützung bedacht hat.

Vielen Dank!

