

Wilhelm Haverkamp
 Franziska Haverkamp
 Günter Breithardt

Medikamentenbedingte QT-Verlängerung und Torsade de pointes

Ein multidisziplinäres Problem

Zusammenfassung

Die medikamentenbedingte Verlängerung des QT-Intervalls im Oberflächen-EKG hat in den letzten Jahren viel Aufmerksamkeit erregt. Bei Medikamenten mit nichtkardialer Indikation ist sie eine unerwünschte Wirkung, da es, ebenso wie bei repolarisationsverlängernden Antiarrhythmika, zum Auftreten einer abnormen, das heißt überschießenden QT-Verlängerung und im Zusammenhang hiermit zum Auftreten von potenziell lebensbedrohlichen ventrikulären Herzrhythmusstörungen vom Typ der Torsade de pointes kommen kann. Aufgrund dieser schwerwiegenden Nebenwirkung wurden in den letzten Jahren mehrere Medikamente mit nichtkardialer Indikation vom Markt genommen. Grundlage der repolarisationsverlängernden Wirkung von Medikamenten ist die Hemmung transmembranöser Kaliumströme. Zu den Risikofaktoren, die die Repolarisationsverlängerung verstärken und zur Manifestation von proarrhythmischen Effekten beitragen, gehören eine Bradykardie und Serum-Hypoka-

liämie. Frauen sind häufiger betroffen. Oft finden sich hohe Medikamentenkonzentrationen, die entweder Folge einer Überschreitung der Richtdosen sind oder aus Ausscheidungs- beziehungsweise Metabolisierungsstörungen resultieren. Jeder Arzt, der repolarisationsverlängernde Medikamente verschreibt, sollte die Charakteristika dieser besonderen unerwünschten Medikamentenwirkung kennen, um das Risiko ihres Auftretens zu minimieren.

Schlüsselwörter: Herzrhythmusstörung, QT-Intervall, QT-Syndrom, Torsade de pointes, plötzlicher Herztod

Summary

Drug-Induced QT Prolongation and Torsade de Pointes

Drug-induced QT prolongation has attracted a lot of interest. Apart from antiarrhythmic drugs a variety of non-cardiac agents may also cause QT prolongation. In case of non-cardiac drugs,

QT prolongation is an unwanted side-effect. Excessive drug-induced QT prolongation may result in a potentially fatal arrhythmia, known as torsade de pointes. Due to this life threatening side-effect, some non-cardiac drugs have recently been withdrawn from the market. Drug-induced QT prolongation results from inhibition of membrane potassium currents. Risk factors that may contribute to QT prolongation and the development of proarrhythmia are bradycardia and hypokalemia. A female preponderance has been demonstrated. In many cases, supratherapeutic plasma concentrations which may either result from high dosages or disturbances of drug excretion or metabolism are present. All physicians prescribing drugs that may prolong repolarization should be aware of this particular unwanted side effect in order to prevent or minimize its occurrence.

Key words: cardiac dysrhythmia, QT interval, QT syndrome, torsade de pointes, sudden cardiac death

Eine Verlängerung der Aktionspotenzialdauer, die mit einer Zunahme der myokardialen Refraktärzeit einhergeht und die sich im Oberflächen-EKG in einer Verlängerung des QT-Intervalls widerspiegelt, spielt für die therapeutische Wirkung von Antiarrhythmika eine wichtige Rolle. Für die Klasse-3-Antiarrhythmika Sotalol (2) und Dofetilid (35) (Letzteres in Deutschland nicht im Handel), in geringerem Ausmaß auch für Amiodaron (37) konnte nachgewiesen werden, dass das Ausmaß der unter Behandlung auftretenden QT-Verlängerung direkt mit der antiarrhythmischen Wirksamkeit korreliert.

Seit langem ist aber auch bekannt, dass es im Einzelfall während der Behandlung mit diesen Substanzen zu einer abnormen, das heißt überschießenden QT-Verlängerung und im Zusammenhang hiermit zum Auftreten von

potenziell lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen vom Typ der Torsade de pointes (*Grafik 1*) kommen kann (9, 14, 20, 29). Erste Berichte über diese besondere Form der Proarrhythmie wurden bereits zu Beginn der 60er-Jahre bei der Behandlung mit Chinidin, das als Klasse-1A-Antiarrhythmikum ebenfalls das QT-Intervall verlängert, publiziert (33).

Relativ neu ist die Erkenntnis, dass auch Medikamente mit nichtkardiovaskulärer Indikation bei therapeutischer Dosierung eine Verlängerung des QT-Intervalls verursachen können. Bei diesen Pharmaka ist dieser Effekt grundsätzlich als eine unerwünschte Arzneimittelwirkung anzusehen. Auch hier kann es im Einzelfall zu einer abnor-

men QT-Verlängerung und zum Auftreten von Torsade de pointes kommen. Berichte über das Auftreten der Rhythmusstörung und über plötzliche Todesfälle sowie die Tatsache, dass eine Vielzahl von Substanzen und Substanzgruppen betroffen sind, haben in den letzten Jahren viel Aufsehen erregt (10, 17). Das Auftreten der Torsade de pointes betrifft nicht allein den rhythmologisch interessierten Internisten oder Kardiologen, sondern ist ein multidisziplinäres Problem.

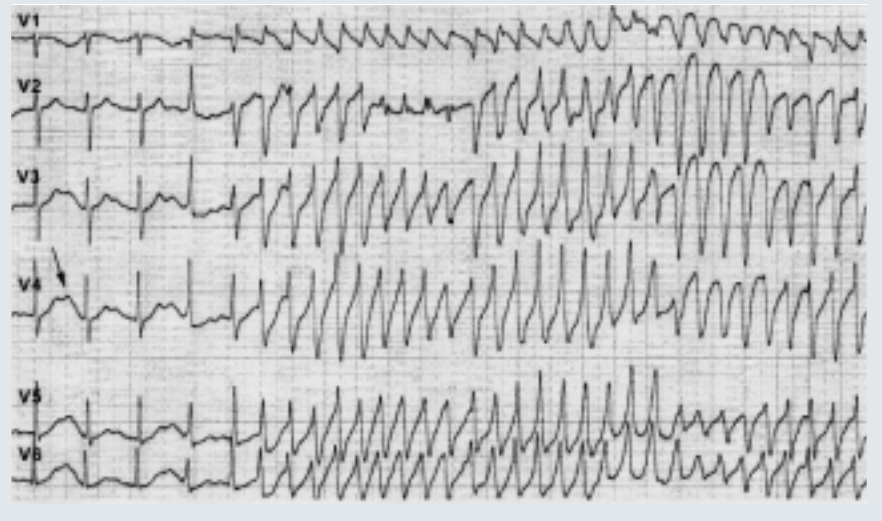
Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit den Mechanismen und Möglichkeiten der klinischen Manifestation der abnormen, medikamenteninduzierten QT-Verlängerung und den Substanzen, die einen solchen Effekt hervorrufen können. Darüber hinaus werden Empfehlungen gegeben, wie aus rhythmologischer Sicht in der Praxis mit diesem Problem umgegangen werden kann.

Medizinische Klinik und Poliklinik C (Kardiologie und Angiologie) (Direktor: Prof. Dr. med. Günter Breithardt) des Universitätsklinikums Münster

Das QT-Intervall

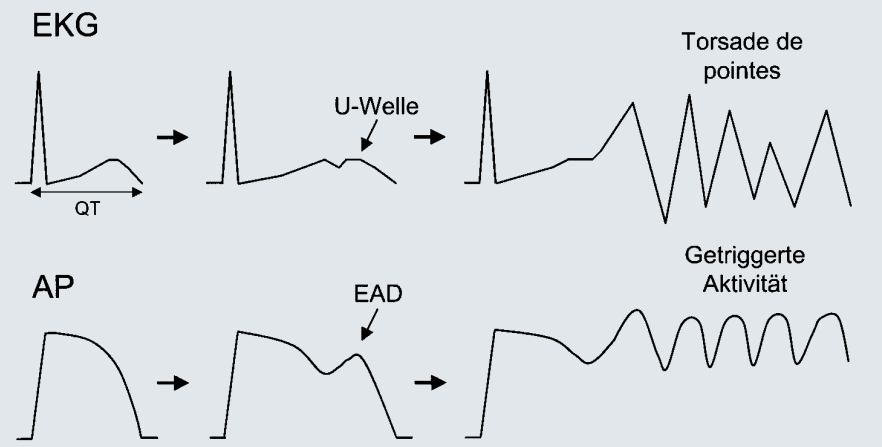
Das QT-Intervall ist ein im Oberflächen-EKG messbares Zeitintervall, das die Phase der myokardialen Erregungsausbreitung und -rückbildung beinhaltet (Grafik 2). Es handelt sich um einen Parameter, der hinsichtlich seiner klinischen Bedeutung lange Zeit unterschätzt wurde. Das QT-Intervall blieb nicht nur lange Zeit bei der EKG-Interpretation unberücksichtigt, es wird auch heute noch häufig nicht gemessen. Die Vermessung des QT-Intervalls ist nicht immer einfach (13, 25). Vor allem dann nicht, wenn das Ende der T-Welle bei niedriger Amplitude oder morphologischer Veränderung schwer zu bestimmen ist. Darüber hinaus kommt dem gemessenen Wert nur eine beschränkte Bedeutung zu. Aufgrund der Frequenzabhängigkeit der myokardialen Erregungsrückbildung, die folglich auch das QT-Intervall betrifft, muss, um eine Vergleichbarkeit der Werte zu gewährleisten (zum Beispiel bei spontanen oder medikamenteninduzierten Veränderungen der Herzfrequenz), eine Frequenzkorrektur erfolgen. Hierfür ist die Anwendung einer Korrekturformel, die den gemessenen Absolutwert und die Herzfrequenz berücksichtigt, notwendig. Auf häufigsten wird die Korrekturformel nach Bazett angewendet (Tabelle 1) (1, 26, 37). Bei Außerachtlassung geschlechtsabhängiger Unterschiede gilt als oberer Grenzwert ein QTc von $440 \text{ ms}^{1/2}$. Die Bazett-Formel weist jedoch insofern Schwächen auf, als dass sie nur in einem relativ schmalen Frequenzbereich, nämlich bei Herzfrequenzen von 60 bis 100/min, valide korrigierte Werte liefert. Bei Bradykardie ($< 60/\text{min}$) resultiert eine Unterkorrektur, bei Frequenzen oberhalb von 100/min wird überkorrigiert (18). Alternativ wird zunehmend häufiger die Formel nach Fridericia angewendet (Tabelle 1). Das Ausmaß von Fehlkorrekturen bei starken Frequenzschwankungen beziehungsweise Bradykardie und Tachykardie scheint geringer ausgeprägt zu sein. Ein wesentlicher Nachteil bei der Verwendung dieser Korrekturformeln ergibt sich dadurch, dass zur Berechnung ein elektronischer Rechner oder entsprechende Nomogramme

Grafik 1



Torsade de pointes während der Behandlung mit Sotalol. Die Morphologie der Rhythmusstörung ist typisch. Normale Aktionen weisen eine U-Welle auf, deren Amplitude in V4 – V6 die der T-Welle übertrifft (Pfeil). Schreibgeschwindigkeit 25 mm/s.

Grafik 2



Schema zur Entstehung von Torsade de pointes. Die Rhythmusstörung tritt nur bei elektrokardiographisch nachweisbarer abnormer, das heißt exzessiver QT-Verlängerung auf. Oft finden sich im Anschluss an die verlängerte T-Welle so genannte U-Wellen. Auf zellulärer Basis lässt sich eine Verlängerung der Aktionspotenzialdauer, die, wenn sie ein gewisses Ausmaß überschreitet, mit dem Auftreten früher Nachdepolarisationen (early afterdepolarizations) einhergeht, nachweisen. Überschreiten Letztere die Schwelle für die Auslösung neuer Aktionspotenziale, entsteht getriggerte Aktivität als Grundlage der im Oberflächen-EKG nachweisbaren Rhythmusstörung. Es wird angenommen, dass zusätzlich eine erhöhte räumliche Dispersion der Aktionspotenzialdauer bei die Entstehung von Torsade de pointes eine Rolle spielt. EKG: Elektrokardiogramm; AP: Aktionspotenzial; EAD: early afterdepolarization (frühe Nachdepolarisation).

notwendig sind. Eine Frequenzkorrektur des QT-Intervalls ist nicht möglich, wenn eine Schenkelblockierung (Rechtsschenkelblock oder Linksschenkelblock) vorliegt. Die im Ausmaß individuell unterschiedliche Verbreiterung des QRS-Komplexes trägt hier erheblich zur Verlängerung des QT-Intervalls bei.

Auf zellulärer Ebene liegt der medikamenteninduzierten QT-Verlängerung eine Hemmung von Ionenströmen, die während der Phase der Repolarisation des Aktionspotenzials eine Rolle spielen, zugrunde. In erster Linie ist hier die schnell aktivierende Komponente des verzögerten Kaliumgleichrichterstromes IKr zu nennen (38). Er

Tabelle 1

Frequenzkorrektur des QT-Intervalls.

Erstbeschreiber	Formel	Bemerkungen
Bazett (37)	$QTc = \frac{QT\text{-Dauer}}{\sqrt{RR - \text{Abstand (s)}}}$	bei Frequenzen < 60/min wird unterkorrigiert, bei > 100/min überkorrigiert; die mathematisch richtige Einheit ist s ^{1/2} , vielfach findet sich auch die Angabe in ms ^{1/2} ; häufig werden vereinfachend s oder ms verwendet
Fridericia (38)	$QTc = \frac{QT\text{-Dauer}}{\sqrt[3]{RR - \text{Abstand (s)}}}$	bei höheren Frequenzen (> 80/min) zur Frequenzkorrektur besser geeignet als die Formel nach Bazett; Einheit s ^{1/3} oder ms ^{1/3}

Am gebräuchlichsten ist die Formel nach Bazett. Bei der Verwendung beider Formeln ist wichtig, dass der RR-Abstand (Abstand zwischen zwei aufeinanderfolgenden R-Zacken) in Sekunden (s) gemessen wird (alternativ kann der Quotient aus 60/Herzfrequenz gebildet und eingesetzt werden). Beide Formeln weisen Einschränkungen auf und zahlreiche Alternativen wurden vorgeschlagen, diesbezüglich wird auf die spezielle Literatur verwiesen (1, 18, 26)

ist maßgeblich für die Rückkehr des Aktionspotenzials zum Ruhemembranpotenzial verantwortlich. Wird dieser Ionenstrom gehemmt, zum Beispiel durch Medikamente, verlängert sich das Aktionspotenzial, was sich im Oberflächen-EKG in einer Verlängerung des QT-Intervalls widerspiegelt (6, 17).

Abnorme QT-Verlängerung und Torsade de pointes

Bei übermäßiger Verlängerung des Aktionspotenzials, verursacht beispielsweise durch Medikamente und/oder andere Einflussfaktoren, die im Folgenden diskutiert werden, kann das Membranpotenzial instabil werden. Folge können sekundäre Oszillationen am Ende der Plateauphase des Aktionspotenzials, so genannte frühe Nachdepolarisationen, sein (*Grafik 2*) (6, 7). Erreichen diese die Schwelle für die Auslösung eines neuen Aktionspotenzials, kann eine repetitive Impulsbildung, so genannte getriggerte Aktivität, entstehen. Aufgrund ihres typischen, als pathognomonisch zu bezeichnenden elektrokardiographischen Erscheinungsbildes wird die resultierende Rhythmusstörung auch als Torsade de pointes bezeichnet; im deutschsprachigen Raum wird auch von Spitzenumkehrtachykardie gesprochen (13). In den meisten Fällen terminieren Torsade de pointes spontan, charakteristische Symptome sind Schwindel und Synkopen. Die Arrhythmie kann aber

auch in Kammerflimmern degenerieren und damit tödlich enden.

Außerhalb der Arrhythmiephasen weist das EKG in den meisten Fällen erhebliche, wiederum als pathognomonisch zu bezeichnende Veränderungen auf. Das frequenzkorrigierte QT-Intervall (QTc) übersteigt nahezu immer 500 ms^{1/2}, nicht selten finden sich Werte von über 600 ms^{1/2}. Parallel hierzu zeigen sich Veränderungen der T-Wellenmorphologie. Sie ist entweder doppelgipflig oder tief negativ. Vielfach imponieren hochamplitudige U-Wellen, die typischerweise in den linkspräkordialen Ableitungen mit der T-Welle verschmelzen.

Risikofaktoren für Torsade de pointes

Eine angeborene QT-Verlängerung, die zum Auftreten von Torsade de pointes prädisponiert, liegt beim kongenitalen QT-Syndrom (Romano-Ward-Syndrom, Jervell-und-Lange-Nielsen-Syndrom) vor. Die dieser Erkrankung zugrunde liegenden Mechanismen konnten in den letzten Jahren weiter aufgeklärt werden (16, 30). Mutationen in Genen, die für Ionenkanäle kodieren, wurden nachgewiesen. Zu den betroffenen Genen gehören KCNQ1 (Chromosom 11), HERG (Chromosom 7), SCN5A (Chromosom 3) sowie KCNE1 und KCNE2 (beide auf Chromosom 21). Das HERG-Gen kodiert einen Ionenkanal, der den erwähnten Ionenstrom IKr hervorruft. Dieser Ionenstrom kann durch zahlreiche Medika-

mente gehemmt werden. Es versteht sich von selbst, dass Patienten, die von einem kongenitalen QT-Syndrom betroffen sind, repolarisationsverlängernde Medikamente vermeiden müssen, da die Gefahr der Auslösung von Rhythmusstörungen droht.

Die Annahme, dass auch bei Patienten, die im Sinne einer überschießenden QT-Verlängerung abnorm auf Medikamente reagieren, Genmutationen vorliegen, die ein angeborenes QT-Syndrom verursachen können, hat sich nicht bewährt. Nur in einem relativ geringen Teil der bisher genetisch untersuchten Fälle von medikamenteninduzierter abnormer QT-Verlängerung (circa 10 bis 15 Prozent) konnten Mutationen von HERG oder in einem der anderen beim kongenitalen QT-Syndrom betroffenen Gene nachgewiesen werden (34). Dies bedeutet nicht, dass genetische Veränderungen bei Patienten, die Torsade de pointes im Rahmen einer Therapie mit repolarisationsverlängernden Medikamenten entwickeln, keine Rolle spielen – die Suche nach ursächlichen genetischen Veränderungen wird fortgesetzt.

Durch die Analyse von Fallberichten und kleineren Studien über medikamentenassoziierte Torsade de pointes konnten Risikofaktoren identifiziert werden, die bei der klinischen Manifestation eine Rolle spielen (17, 31). Hierzu gehören Elektrolytstörungen, insbesondere eine Hypokaliämie, eine Begleitmedikation, die ebenfalls das QT-Intervall verlängert sowie pharmakokinetische Faktoren. Zu den Letzteren gehören Ausscheidungs- und Metabolisierungsstörungen, die zu einem Anstieg der Plasmakonzentration des repolarisationsverlängernden Medikamentes führen. Oft ist das Zytocrom-System, das eine wichtige Rolle bei der Metabolisierung lipophiler Pharmaka spielt, involviert. Eine Begleitmedikation, die zwar selbst nicht das QT-Intervall verlängert, die aber durch Hemmung des Zytocrom-Systems den Abbau eines repolarisationsverlängernden Medikamentes hemmt, kann zu erheblichen Anstiegen der Plasmakonzentration mit entsprechender Zunahme der Dauer des QT-Intervalls führen (21, 24).

Wie für viele unerwünschte Arzneimittelwirkungen gilt zwar auch für eine abnorme, überschießende QT-Verlängerung, dass sie bevorzugt bei hohen

Substanzkonzentrationen auftritt, dies trifft jedoch nicht immer zu. Im Einzelfall können auch niedrige Konzentrationen vorliegen. Unter Chinidin wurde das Auftreten von Torsade de pointes bereits nach Einnahme einer oder weniger Tabletten beschrieben (28, 33).

Ein weiterer, häufig zu beobachtender Kofaktor ist eine Bradykardie. Bei langsamer Herzfrequenz nimmt das QT-Intervall bereits physiologischerweise zu. Dass es bei einem akut auftretenden AV-Block dritten Grades spontan, auch ohne die Einwirkung von Medikamenten, zu Torsade de pointes kommen kann, ist seit langem bekannt (22). Frauen sind von medikamenteninduzierten Torsade de pointes etwa doppelt so häufig betroffen wie Männer (22–24). Eine myokardiale Hypertrophie, zum Beispiel als Folge einer arteriellen Hypertonie oder einer Herzinsuffizienz, begünstigt durch die Verlängerung der Aktionspotenzialdauer das Auftreten von Torsade de pointes (36).

Fehlen solche Kofaktoren, die im *Textkasten* zusammengefasst sind, ist das Risiko für eine abnorme QT-Verlängerung und Torsade de pointes sehr gering. Bisher nicht identifizierte genetische Faktoren zusammen mit den aufgeführten Risikofaktoren scheinen das individuell sehr unterschiedliche Risiko für proarrhythmische Effekte vom Typ der Torsade de pointes zu determinieren. Bei diesen Patienten mit erhöhtem Risiko wird auch von einer verminderten beziehungsweise herabgesetzten Repolarisationsreserve gesprochen (31). Aufgrund der beschriebenen komplexen Zusammenhänge und noch vieler offenen Fragen, die die Pathogenese der durch Medikamente induzierten Torsade de pointes betreffen, wird diese Sonderform der abnormen Reaktion auch als idiosynkratische Reaktion bezeichnet.

Auslösende Medikamente

Die Liste der Medikamente, die in der Lage sind, das QT-Intervall zu verlängern (*Tabelle 2*), wird ständig erweitert. Zahlreiche unterschiedliche Medikamentengruppen sind betroffen. Nur zum Teil liegt ein Klasseneffekt vor; oft sind es nur einzelne Vertreter

Textkasten

Risikofaktoren für das Auftreten einer abnormen medikamentenbedingten QT-Verlängerung und von Torsade de pointes

- Kongenitales QT-Syndrom (Romano-Ward-Syndrom, Jervell-und-Lange-Nielsen-Syndrom)
- Weibliches Geschlecht
- Bradykardien
 - Sinusbradykardien, intermittierender Sinusknotenstillstand
 - Höhergradigere AV-Blockierungen (AV-Block 2. und 3. Grades)
 - Relative Bradykardie durch kompensatorische Pausen nach Extrasystolen
- Elektrolytstörungen
 - Hypokaliämie
 - Hypomagnesiämie
- Myokardiale Hypertrophie (zum Beispiel bei arterieller Hypertonie) und Herzinsuffizienz
- Hohe Plasmakonzentrationen bei
 - Überdosierung
 - Intoxikation
 - normaler Dosierung, aber gleichzeitiger Hemmung des Metabolismus und/oder der Ausscheidung (zum Beispiel Nieren-, Leberinsuffizienz, Hemmung der Metabolisierung durch eine entsprechende Begleitmedikation [zum Beispiel Zytocrom-P-450-Hemmer])
 - Schnelle Injektions-/Infusionsgeschwindigkeit
- Begleitmedikation mit anderen repolarisationsverlängernden Pharmaka (*Tabelle 2*)
- Vorbestehende EKG-Veränderungen
 - QT-Verlängerung
 - Pathologische U-Wellen (diese weisen eine Amplitude auf, die etwa die der T-Welle erreicht. Sie sind abzugrenzen von physiologischen U-Wellen, die eine sehr niedrige Amplitude aufweisen und die oft bei jungen Menschen zu finden sind)

einer Medikamentenklasse, die klinisch zu einer QT-Intervall-Verlängerung führen können. Gemeinsam haben die in *Tabelle 2* aufgeführten Substanzen, dass sie in der Lage sind, den Kaliumstrom IKr zu hemmen. Aktuelle In-vitro-Untersuchungen deuten daraufhin, dass der Kanal einen besonders großen Zugang zur Pore, durch die die Kaliumionen strömen, aufweist (27). Dies könnte erklären, warum so viele chemisch unterschiedliche Substanzen eine Wirkung auf den Kanal ausüben. Die Affinität einer Substanz zum Kanal und hier vor

allem die Konzentration, bei der eine 50-prozentige Hemmung (IC₅₀) erreicht ist, wird derzeit vielfach als Surrogat-Parameter für die Möglichkeit herangezogen, auch klinisch das QT-Intervall zu verlängern. Dieser Parameter ist allerdings nicht unumstritten (17).

Die Bewertung der Wirkung der aufgeführten Substanzen auf das QT-Intervall ist nicht einfach. Es liegen bis heute nur relativ wenige systematische, placebokontrollierte Untersuchungen zur Wirkung von Medikamenten mit nichtkardialer Indikation auf das QT-Intervall vor. Dieser Mangel betrifft vor allem solche Substanzen, die bereits vor geraumer Zeit eingeführt wurden und deren Patent ausgelaufen ist.

Darüber hinaus sind die publizierten Berichte über das Auftreten von Torsade de pointes oft lückenhaft und nicht immer eindeutig. Wie bereits erörtert, sind an der Manifestation von Torsade de pointes in nahezu allen Fällen mehrere Faktoren beteiligt. Wurden mehrere Substanzen verabreicht, die in der Lage sind, das QT-Intervall zu verlängern, ist die Einschätzung des ursächlichen Beitrags der einzelnen Substanzen schwierig – Koinkidenz darf in solchen Fällen nicht immer mit Kausalität gleichgesetzt werden.

Die Zulassungsbehörden haben sich dem Problem der medikamentenbedingten QT-Verlängerung in den letzten Jahren mit großer Aufmerksamkeit gewidmet (11, 17). Für einige Substanzen wurde das Ruhen der Zulassung angeordnet (*Tabelle 2*). Bei der Zulassung aller neuen Medikamente werden heute Untersuchungen zur Wirkung auf die myokardiale Erregungsrückbildung von Behördenseite nicht nur gefordert, sondern vorausgesetzt. Dies hat zu intensiven Diskussionen darüber geführt, welche Untersuchungen beziehungsweise Modelle im Rahmen der präklinischen und klinischen Erprobung von Medikamenten eingesetzt werden können oder müssen, um frühzeitig solche Effekte zu identifizieren. Grundsätzlich gilt, dass ein neues Medikament, das das QT-Intervall verlängert und die Zulassung anstrebt, hinsichtlich seiner the-

Tabelle 2

Medikamenteninduzierte Verlängerung des QT-Intervalls und Torsade de pointes

Freiname	Handelsname	QT-Intervall	Torsade de pointes	Freiname	Handelsname	QT-Intervall	Torsade de pointes
Antiarrhythmika				Risperidon	Risperdal	+	
Ajmalin	Gilyrtymal	+	+	Sertindol* ²	Serdolect	+	+
Amiodaron	Cordarex, Cordarone	+	+	Tiaprid	Tiapridex	+	+
Chinidin	Cordichin (+ Verapamil)	+	+	Trazodon	Thromban	+	
Disopyramid	Norpace	+	+	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer			
Dofetilid	n. v.	+	+	Fluoxetin	z. B. Fluclin	+	+
Ibutilide	n. v.	+	+	Paroxetin	z. B. Seroxat, Tagonis	+	
Propafenon	Rytmonorm	+	+	Sertralinal	Gladem, Zoloft	+	+
Sotalol	Sotalex, Darob, Sotahexal	+	+	Antikonvulsiva			
Antibiotika (Makrolide)				Valproinat	z. B. Olfiril, Ergenyl	+	
Azithromycin	z. B. Zithromax		+	Anderer Psychopharmaka			
Clarithromycin	Klacid	+	+	Chloralhydrat	Chloralduurat	+	+
Clindamycin	z. B. Sobelin, Clindahehexal		+	Levomethadon	Orlaam	+	+
Erythromycin	z. B. Eryhexal, Erycinum	+	+	Lithium	z. B. Hypnorex, Quilonum	+	
Roxithromycin	z. B. Rulid	+		Naratriptan	Naramig	+	
Spiramycin	Rovamycin, Selectomycin	+	+	Sumatriptan	z. B. Imigran	+	
Antibiotika (Fluorchinolone)				Venlafaxin	Trevilor	+	
Gatifloxacin	Tequin	+	+	Zolmitriptan	AscoTop	+	
Grepafloxacin* ¹	Vaxar	+	+	Antiparkinsonmittel			
Levofloxacin	Tavanic		+	Amantadin	z. B. PK-Merz		+
Moxifloxacin	Avalox	+	+	Budipin* ³	Parkinsan	+	+
Sparfloxacin	Zagam	+	+	Malariamittel			
Anderer Antibiotika				Chinin	z. B. Limptar	+	+
Ampicillin	z. B. Binotal	+		Chloroquin	z. B. Resochin, Weimerquin	+	+
Trimethoprim-Sulfamethoxazol	z. B. Bactrim	+	+	Halofantrin	Halfan	+	+
Antihistaminika				Mefloquin	Lariam	+	
Astemizol* ¹	Hismanal	+	+	Diuretika			
Clemastin	Tavegil	+		Indapamid	z. B. Natrilix, Sicco	+	
Diphenhydramin	z. B. Benadryl, Dolestan, Emesan	+		Lipidsenker			
Hydroxyzin	z. B. Atarax	+		Probuco	n. v.	+	+
Terfenadin	z. B. Teldane	+	+	Motilitätsanreger			
Antidepressiva				Cisaprid* ¹	Propulsin	+	+
Amitriptylin	z. B. Saroten	+	+	Nootrope Geriatrika			
Clomipramin	Anafranil	+		Vincamin	z. B. Ophdivas	+	+
Desipramin	Pertofran, Pertylyl	+	+	Chemotherapeutika			
Doxepin	z. B. Aponal	+		Tamoxifen	z. B. Jenoxifen, Kessar, Nolvadex, Nourydam, Zemide	+	+
Imipramin	z. B. Tofranil	+	+	Pentamidin (i. v.)	Pentacarinat	+	+
Maprotilin	z. B. Ludiomil	+	+	Immunsuppressiva			
Neuroleptika				Tacrolimus	Prograf	+	+
Amisulprid	Solian	+		Peptide			
Clozapin	z. B. Leponex	+		Octreotid	Sandostatin	+	
Chlorpromazin	Propaphenin	+	+	Virostatikum			
Droperidol* ¹	Dehydrobenzperidol	+	+	Foscarnet	Foscavir	+	
Fluphenazin	z. B. Dapotum, Lyogen	+		Muskelrelaxans			
Haloperidol	z. B. Haldol	+	+	Tizanidin	Sirdalud	+	
Melperon	z. B. Eunerpan, Harnosin	+	+	Röntgen-Kontrastmittel			
Olanzapin	Zyprexa	+		Ioxaglinensäure	Hexabrix	+	+
Pimozid	Orap	+	+				
Quetiapine	Seroquel	+					
Sulpirid	z. B. Arminol, Dogmatil	+	+				
Thioridazin	z. B. Melleril	+	+				

+ eine QT-Verlängerung kann auftreten bzw. Torsade de pointes wurden beobachtet; n. v., nicht in Deutschland im Handel verfügbar; *¹ vom Markt zurückgenommen; *² vom Markt suspendiert, endgültige Entscheidung durch die Zulassungsbehörden steht aus; *³ Anwendungsbeschränkungen ausgesprochen

Wichtige Hinweise zum Gebrauch der Tabelle: Die Tabelle stellt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Die Angaben beruhen auf dem aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstand, soweit er öffentlich zugänglich ist (publizierte Studien (Medline-Recherchen), Fallberichte, Internet-Veröffentlichungen, Fachinformationen, Rote Liste, Mitteilungen von Zulassungsbehörden. In den verfügbaren Fallberichten über Torsade de pointes ist der kausale Zusammenhang mit der Einnahme der jeweiligen Substanz nicht mehr evident, eine reine Koinzidenz kann im Einzelfall nicht ausgeschlossen werden.

rapeutischen Wertigkeit, insbesondere im Vergleich zu konkurrierenden Präparaten ohne QT-Verlängerung, eindeutig definiert sein muss (17). In den Fachinformationen zu Medikamenten, die das QT-Intervall verlängern können, finden sich heute Warnhinweise und die Aufforderung zu Kontrollmaßnahmen.

Für den Medikamente verschreibenden Arzt ist es nicht einfach, eine aktuelle Übersicht über Präparate, die das QT-Intervall verlängern können, zu erhalten. Eine wichtige Quelle für Informationen über die Wirkung neuer und alter Medikamente auf das QT-Intervall sind Veröffentlichungen der Zulassungsbehörden, die zum Teil im Internet zur Verfügung gestellt werden. Diesbezügliche Veröffentlichungen der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) finden sich unter www.fda.org; Dokumente der europäischen Zulassungsbehörde (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, EMEA) sind unter www.emea.eu.int zu finden. Darüber hinaus werden im Internet unter medc.uni-muenster.de und www.torsades.org von Kliniken geführte Listen über QT-verlängernde Medikamente angeboten, die ständig aktualisiert werden. Insgesamt gilt aber, dass das Wissen über diese besondere Form der unerwünschten Arzneimittelwirkung und betroffene Substanzen derzeit leider noch in vielerlei Hinsicht lückenhaft ist.

Häufigkeit von Torsade de pointes

Grundsätzlich gilt, dass Herzrhythmusstörungen vom Typ der Torsade de pointes weitaus häufiger während einer Therapie mit repolarisationsverlängernden Antiarrhythmika auftreten, als im Rahmen einer Behandlung mit Medikamenten mit nichtkardiovaskulärer Indikation (17).

Aus Studien mit Antiarrhythmika liegen diesbezüglich recht valide Daten zur Häufigkeit vor. Bei einer Behandlung der Erkrankung mit Chinidin muss in circa vier Prozent der Fälle mit dem Auftreten von Torsade de pointes gerechnet werden (28). Bei

Sotalol beträgt die Häufigkeit circa 1,8 bis 2,3 Prozent (15, 23). Trotz oft erheblicher QT-Verlängerung ist die proarrhythmische Potenz von Amiodaron vergleichsweise niedrig; die Häufigkeit von Herzrhythmusstörungen vom Typ der Torsade de pointes beträgt circa 0,5 Prozent (19). Das komplexe Wirkungsprofil von Amiodaron dürfte in diesem Fall eine Rolle spielen.

Die verfügbaren Daten deuten daraufhin, dass es sich bei Torsade de pointes im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Medikamenten mit

Dieser Schätzung, die Torsade de pointes zu einer „seltenen“ Nebenwirkung von Cisaprid macht, stehen jedoch 386 weltweit berichtete Fälle von schwerwiegenden Rhythmusstörungen im Zusammenhang mit der Einnahme der Substanz gegenüber (4). In 125 Fällen war der Ausgang letal. Darüber hinaus wurde über 50 unklare plötzliche Todesfälle im Zusammenhang mit Cisaprid berichtet. Vergleichbare Zahlen liegen für das Antihistaminikum Terfenadin vor (5). Beachtet werden muss, dass der Einsatz beider Substanzen in der Regel nicht bei vita-

Tabelle 3

Häufigkeit ventrikulärer Arrhythmien (VA) beziehungsweise von Torsade de pointes (TdP) je 1 Mio. behandelter Patienten am Beispiel von Antibiotika (Auswahl)

Substanz	Rhythmusstörung	Häufigkeit
Azithromycin (39)	TdP	0,08
Clarithromycin (39)	TdP	0,34
Erythromycin (39)	TdP	0,11
Grepafloxacin (40)	VA	3,8
Sparfloxacin (40)	VA	14,5

nichtkardialer Indikation, auch wenn sicher eine bedeutsame Dunkelziffer besteht, um eine eher seltene Nebenwirkung handelt. *Tabelle 3* gibt beispielhaft eine Übersicht über Häufigkeitsschätzungen für einige Antibiotika. Berücksichtigt werden vorwiegend Berichte über schwerwiegende Rhythmusstörungen und Torsade de pointes, die bei Behörden eingegangen sind. Keinesfalls ist der kausale Zusammenhang zwischen Medikamenteneinnahme und Auftreten der Rhythmusstörungen immer geklärt beziehungsweise eindeutig.

Neben der relativen Häufigkeit proarrhythmischer Nebenwirkungen muss allerdings auch die absolute Häufigkeit berichteter Fälle berücksichtigt werden. Dies erscheint vor allem vor dem Hintergrund wichtig, dass es sich um Substanzen handelt, die sehr häufig, in den meisten Fällen millionenfach verschrieben werden. Die Häufigkeit von Torsade de pointes wird zum Beispiel bei Behandlung mit Cisaprid (Propulsin) auf 1 : 120 000 behandelter Patienten geschätzt (40).

ler Indikation erfolgt. Dies gilt vor allem für Terfenadin, dass viele Jahre lang, ohne verschreibungspflichtig zu sein, ausgegeben wurde. Unter Berücksichtigung dieser Zahlen wundert es nicht, dass beide Substanzen in vielen Ländern vom Markt zurückgezogen beziehungsweise mit erheblichen Anwendungsbeschränkungen belegt wurden. Vorausgegangen waren der Marktrücknahme Warnhinweise der Zulassungsbehörden in Form von „Rote-Hand“-Briefen. Diese hatten jedoch, entgegen ihrer Intention, zu keiner Abnahme der Häufigkeit von Berichten über Rhythmusstörungen geführt.

Für die meisten Substanzen, die in der *Tabelle 2* angegeben werden, ist die Häufigkeit proarrhythmischer Effekte niedriger, exakte Zahlen anzugeben ist vielfach nicht möglich. Für einen Teil der betroffenen Medikamente liegen lediglich einzelne Fallberichte über eine beobachtete QT-Verlängerung und/oder Herzrhythmusstörungen vom Typ der Torsade de pointes vor.

Empfehlungen für die Praxis

Es kann davon ausgegangen werden, dass das Problem der medikamentenbedingten QT-Verlängerung auch in Zukunft nicht gelöst werden kann. Es mag sein, dass sich zu einem Teil der heutigen Präparate Alternativen finden werden, die keine QT-Verlängerung verursachen, ein gänzlicher Austausch gegen solche, zumindest in dieser Hinsicht kardial sicheren Medikamente, dürfte aber in naher Zukunft nicht stattfinden. Es geht deshalb nicht darum, grundsätzlich QT-verlängernde Medikamente zu vermeiden. Dies würde bedeuten, auf wichtige Therapieoptionen zu verzichten. Es gilt aber, kritisch mit diesen Medikamenten umzugehen und, falls verfügbar und vorausgesetzt ihre therapeutische Wertigkeit ist vergleichbar, Alternativen zu wählen, die keine QT-Verlängerung bewirken.

Werden Medikamente, die das QT-Intervall verlängern können, eingesetzt, so ist an erster Stelle zu fordern, dass der behandelnde Arzt mit dieser Problematik vertraut sein und die Charakteristika dieser besonderen unerwünschten Medikamentenwirkung kennen muss. Dies gilt nicht nur für den Internisten, sondern entsprechend der vielfältigen Anwendungsbereiche der in *Tabelle 2* aufgeführten Substanzen, auch für die Vertreter der entsprechenden Fachdisziplinen. Hierdurch dürften sich grobe Behandlungsfehler, die sich oft im nachhinein, wenn bereits Rhythmusstörungen aufgetreten sind, nachweisen lassen (zum Beispiel die gleichzeitige Gabe ebenfalls repolarisationsverlängernder Medikamente oder das Unbeachtlassen einer bedeutsamen Hypokaliämie), zumindest zum Teil vermeiden lassen. Die Bedeutung iatrogener Ursachen bei der Manifestation von Torsade de pointes ist nicht zu unterschätzen.

Empfohlene Richtdosen sollten nicht überschritten werden. Auf potenzielle Medikamenteninteraktionen muss geachtet werden. Medikamente, die die Metabolisierung oder Ausscheidung hemmen, sollten vermieden werden. Bei Leber- oder Niereninsuffizienz muss eine entsprechende Dosisanpassung erfolgen. Ist die Gabe ei-

nes Diuretikums notwendig, sollten Kalium sparende Substanzen möglichst vorgezogen werden.

Immer wenn QT-Intervall verlängernde Medikamente verabreicht werden, sollten regelmäßige elektrokardiographische Kontrollen erfolgen. Insbesondere sollte vor Einleitung der Therapie ein EKG aufgezeichnet werden. Hierbei geht es auch darum, eine vorbestehende QT-Verlängerung auszuschließen, vor allem aber soll das EKG die Möglichkeit bieten, den Medikamenteneffekt im Verlauf der Therapie besser einschätzen zu können. Man kann davon ausgehen, dass die Zulassungsbehörden zukünftig regelmäßige elektrokardiographische Kontrollen bei allen Medikamenten, die das QT-Intervall verlängern, zur Auflage machen werden. Es ist zwar unklar, wie viele Fälle von Torsade de pointes durch regelmäßige EKG-Kontrollen letztendlich verhindert werden können, die klinische Erfahrung lehrt aber, dass bedeutsame QT-Verlängerungen nicht selten längere Zeit vorbestehen, bevor es zur Manifestation von Torsade de pointes kommt.

Kontrollen des Serum-Kaliumspiegels sind während Langzeitbehandlung mit repolarisationsverlängernden Medikamenten unbedingt zu empfehlen. Der Patient sollte darauf aufmerksam gemacht werden, dass in Situationen, in denen ein bedeutsamer Kaliumverlust auftreten kann (zum Beispiel im Rahmen von wiederholtem Erbrechen und Diarrhöen), ein Arzt aufgesucht werden soll. Auch bei regelmäßigem Genuss von Lakritze kann eine Hypokaliämie vorkommen; der Patient sollte auch hierauf aufmerksam gemacht werden.

Treten im Rahmen der Behandlung mit Medikamenten, die das QT-Intervall verlängern können, erstmals Schwindelattacken oder gar eine Synkope auf, sollte umgehend ein EKG registriert und auf das Vorliegen einer abnormen QT-Verlängerung hin überprüft werden. Ist das QT-Intervall verlängert, sollte der Serum-Kaliumspiegel kontrolliert werden. Ist das QTc-Intervall bei normalem Serum-Kaliumspiegel und normaler QRS-Dauer abnorm verlängert, (> 500 ms^{1/2}) oder ist es unter der Therapie zu einem dra-

stischen Anstieg des QTc-Intervalls gekommen, sollte das Medikament auch beim Fehlen von Symptomen abgesetzt werden, da die Gefahr groß ist, dass zukünftig Rhythmusstörungen auftreten. Von einer bedeutsamen, vermutlich auf einen Medikamenteneffekt zurückzuführenden QT-Verlängerung wird gesprochen, wenn QTc während der Therapie um 30 bis 60 ms^{1/2} zunimmt. Es wird angenommen, dass das proarrhythmische Risiko deutlich ansteigt, wenn die QTc-Zunahme während der Therapie 60 ms^{1/2} übersteigt (11). Bei Patienten mit Schenkelblockierungen hilft allein der Vergleich der QT-Intervalldauer vor und während der Therapie weiter. Auch hier sollte das Medikament abgesetzt werden, wenn es zu einem drastischen Anstieg des QTc-Intervalls (> 60 ms^{1/2}) gekommen ist.

Auch der Patient sollte wissen, dass das Medikament, das er einnimmt, in seltenen Fällen Rhythmusstörungen auslösen kann und welche Symptome im Zusammenhang hiermit auftreten können.

Manuskript eingereicht: 1. 8. 2001, revidierte Fassung angenommen: 28. 1. 2002

■ Zitierweise dieses Beitrags:
Dtsch Arztebl 2002; 99: A 1972–1979 [Heft 28–29]

Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis, das über den Sonderdruck beim Verfasser und über das Internet (www.aerzteblatt.de) erhältlich ist.

Anschrift für die Verfasser:
Priv.-Doz. Dr. med. Wilhelm Haverkamp
Medizinische Klinik und Poliklinik C
(Kardiologie/Angiologie)
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer Straße 33
48149 Münster
E-Mail: w.haverkamp@uni-muenster.de

Weitere Informationen im Internet:
www.fda.org
www.emea.eu.int
medc.uni-muenster.de
www.torsade.org