Medikamenten-induzierte abnorme QT-Zeit-Verlängerung und Torsade de Pointes

Zusammenfassung: Rhythmusstörungen vom Typ Torsade de Pointes (TdP) sind eine potentiell lebensbedrohliche unerwünschte Wirkung (UAW) von solchen Arzneimitteln, die das QT-Intervall im Oberflächen-EKG verlängern. Nicht nur Kardiaka, sondern auch zahlreiche Substanzen mit nicht-kardialer Indikation können dies bewirken. Die Besonderheiten dieser speziellen UAW müssen jedem bekannt sein, der diese Arzneimittel einsetzt bzw. verschreibt. Die Zulassungsbehörden sind derzeit bestrebt, die Sicherheit neuer und etablierter Medikamente in dieser Hinsicht zu verbessern. Da es sich um eine UAW handelt, die vermutlich oft unentdeckt bleibt und in ihrer Häufigkeit erheblich unterschätzt wird, sollten Anwender und Verschreiber bei unklaren plötzlichen Todesfällen an diese Möglichkeit denken und auch Verdachtsfälle unbedingt der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft oder dem BfArM melden.

Seit mehr als 40 Jahren ist bekannt, daß es im Zusammenhang mit einer medikamentenbedingten überschießenden Verlängerung des QT-Intervalls zu lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen vom Typ TdP kommen kann. Trotz häufiger Berichte über derartige UAW wurde dieses Problem lange Zeit vernachlässigt und von vielen sogar als klinisch unbedeutend angesehen. Diese Einschätzung hat sich grundlegend geändert. Mehrere in dieser Hinsicht kritische Medikamente wurden vom Markt genommen (Terodilin, Lidoflazin, Sertindol, Grepafloxacin, Cisaprid, Droperidol), und die Liste der Medikamente mit nicht-kardialer Indikation, die das QT-Intervall verlängern und TdP auslösen können, wird immer länger. Darüber hinaus beschäftigen sich wissenschaftliche Untersuchungen intensiv mit den genetischen und elektrophysiologischen Mechanismen der myokardialen Repolarisation sowie deren Beeinflussung durch Medikamente und angeborene Erkrankungen (angeborene QT-Syndrome; 1-3).

Zahlreiche Medikamentengruppen sind von dieser UAW betroffen (s. Tab. 1); z.T. liegt sogar ein Klasseneffekt vor. Die Wahrscheinlichkeit einer UAW vom Typ TdP ist substanzabhängig. Unter Sotalol, einem Klasse-III-Antiarrhythmikum, erleiden immerhin 2-4% der Patienten Rhythmusstörungen vom Typ TdP. Die Häufigkeit unter Medikamenten mit nicht-kardialer Indikation liegt deutlich niedriger (1:100000 bis 1:1000000; 3). Wie häufig TdP unter einzelnen Medikamenten auftreten, kann nicht exakt angegeben werden; es muß jedoch von einer bedeutsamen Dunkelziffer ausgegangen werden. Es wird geschätzt, daß ca. 10-20% der Patienten, die medikamentenbedingt eine überschießende QT-Verlängerung entwickeln, in Zusammenhang mit einer TdP sterben.

Mechanismen der TdP und Risikofaktoren: Die Mechanismen, durch die Medikamente zur TdP führen, konnten in den letzten Jahren weitgehend aufgeklärt werden. Durch das betreffende

Arzneimittel werden Ionenströme überschießend gehemmt, die am Zustandekommen der myokardialen Repolarisation beteiligt sind. In erster Linie wird die schnell aktivierende Komponente des so genannten verzögerten Kalium-Gleichrichterstroms I_{Kr} gehemmt, dessen Kanalprotein durch HERG (Human Ether-a-gogo-Related Gene) kodiert wird (3). Auf zellulärer Ebene wird die Dauer des Aktionspotentials und damit die QT-Intervalldauer im Oberflächen-EKG verlängert; Nachschwankungen des Aktionspotentials (so genannte frühe Nachdepolarisationen) lösen die Rhythmusstörung aus.

Das Medikament ist allerdings nur selten allein für die TdP verantwortlich. Meist finden sich weitere Faktoren, die bei der Entstehung der Rhythmusstörung mitwirken. Pathophysiologisch wichtig sind hier Bradykardien und/oder Hypokaliämien, Faktoren, die auch unabhängig von Medikamenten zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen und darüber hinaus die repolarisationshemmende Wirkung von Medikamenten verstärken. TdP treten bei Frauen häufiger auf (3). Daß Frauen physiologischerweise ein längeres QT-Intervall als Männer haben, ist seit langem bekannt. Zu TdP kommt es vor allem bei hohen Konzentrationen des Medikaments, die aus hohen Dosierungen und/oder Störungen der Ausscheidung oder des Metabolismus resultieren. Zahlreiche Pharmaka, die das QT-Intervall verlängern und TdP auslösen können, werden durch das Zytochrom-P450-Enzymsystem metabolisiert (4). Eine besonders wichtige Rolle spielen CYP3A4 und CYP2D6. Genetische Polymorphismen führen zu unterschiedlichen Metabolisierungskapazitäten (langsame und schnelle Metabolisierer). Bei Patienten, die wegen eines CYP2D6-Polymorphismus langsam metabolisieren, können im Vergleich zu Schnell-Metabolisierern mehrfach höhere Spitzenkonzentrationen des Medikaments auftreten. Der Zustand einer langsamen Arzneimittel-Metabolisierung kann auch dadurch entstehen, daß zusätzlich eine Substanz verabreicht wird, die das Zytochrom-P450-Enzymsystem hemmt. Hierzu gehören unter anderen Proteaseinhibitoren und Azole. Eine solche Hemmung der Metabolisierung des Medikaments durch andere Pharmaka ist häufig für die TdP mitverantwortlich (4). Ein Faktor, der die TdP begünstigt, sich im Einzelfall aber nicht abschätzen läßt, ist die individuell vorhandene Neigung mancher Menschen, auf ein Medikament, das bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern kann, abnorm bzw. überschießend zu reagieren. In einem solchen Fall wird von einer *verminderten bzw. herabgesetzten Repolarisationsreserve* gesprochen (1). Eine Ursache für eine herabgesetzte Repolarisationsreserve sind Mutationen in Genen, die für Ionenkanäle kodieren, die bei der Repolarisation eine Rolle spielen (z.B. I_{Kr} , s.o.; 4, 10). Beim *kongenitalen* QT-Syndrom, bei dem ebenfalls solche Genmutationen vorliegen, findet sich *unabhängig* von der Behandlung mit repolarisationsverlängernden Pharmaka eine abnorme QT-Verlängerung und eine erhöhte Neigung zu TdP (2).

Neue Auflagen von Zulassungsbehörden: Berichte über das Auftreten von TdP im Zusammenhang mit nicht-kardial eingesetzten Pharmaka haben bereits Mitte der 90er Jahre die Behörden alarmiert. Eine erste Reaktion war eine 1997 publizierte Stellungnahme des *Committee for Proprietary Medicinal Products* (CPMP) der EMEA, die sich mit der *klinischen* Evaluierung neuer Pharmaka vor ihrer Zulassung hinsichtlich der Wirkung auf das QT-Intervall beschäftigt (5). Neue Richtlinien legen ebenfalls fest, welche Kriterien und Verfahren bei der *präklinischen* Evaluierung neuer Medikamente einzusetzen sind (6). Besonders viel Aufmerksamkeit erregt derzeit eine neue Richtlinie der

Arbeitsgruppe der ICH (International Conference on Harmonisation) zur medikamentenbedingten QT-Intervall-Verlängerung (7). Wesentlicher Bestandteil dieser in ihrer endgültigen Form noch nicht verabschiedeten Richtlinie ist die Forderung nach einer so genannten *gründlichen* (thorough) QT-Studie, die für jedes neue systemisch angewendete Medikament gefordert wird. An Design und Aussagekraft einer solchen Studie werden hohe Anforderungen gestellt. Angestrebt wird ein Mehrfach-Crossover-Design mit zwei unterschiedlichen Dosierungen (einer therapeutischen sowie einer möglichst hohen, gerade noch verträglichen Dosierung), einem Plazebo-Arm und einer so genannten Positiv-Kontrolle. Hinter dieser Positiv-Kontrolle verbirgt sich ein Arzneimittel, von dem bekannt ist, daß es das QT-Intervall verlängert. Bevorzugt wird derzeit Moxifloxacin eingesetzt, das eine QT-Verlängerung von etwa 6-12 ms bewirkt. Ziel dieses Prüfungsarmes ist es, die Sensitivität des Studiendesigns und der verwandten Methodik zur QT-Intervall-Messung nachzuweisen. Neue Medikamente, die das QT-Intervall in diesen Studien im Vergleich zu Plazebo um mehr als 5 ms verlängern, werden als solche klassifiziert, die die myokardiale Repolarisation signifikant verlängern und die ein Risiko in sich bergen, TdP zu induzieren. In dieser neuen Richtlinie hat die *frequenzkorrigierte* Dauer des QT-Intervalls eine zentrale Bedeutung. Da sich die Dauer der myokardialen Repolarisation mit steigender Herzfrequenz verkürzt (und vice versa), muß eine auf die Frequenz bezogene Korrektur des gemessenen QT-Intervalls (QTc) erfolgen, um die Werte bei unterschiedlicher Herzfrequenz vergleichbar zu machen. Hierfür muß eine Korrekturformel angewendet werden (Nomogramme, die die Abweichung des gemessenen QT-Wertes von der Norm in Prozent angeben, sind obsolet). Am häufigsten wird die Korrekturformel nach Bazett angewendet (s. Abb. 1). Läßt man geschlechtsabhängige Unterschiede außer Acht, gilt als oberer normaler Grenzwert ein QTc von 440 ms. Das auf die Herzfrequenz korrigierte QT-Intervall ist als Surrogat-Parameter für ein erhöhtes TdP-Risiko aber problematisch. Mit der Formel nach Bazett wird überkorrigiert, wenn die Herzfrequenz zunimmt (8). Daraus kann eine QTc-Zunahme von mehr als 5 ms resultieren, obwohl das Medikament die Repolarisation selbst gar nicht beeinflusst, sondern nur die Frequenz steigert. In der neuen Richtlinie werden daher komplexe Verfahrensweisen zur Frequenzkorrektur des QT-Intervalls empfohlen. Insgesamt ist der Aufwand für eine solche QT-Studie erheblich, und die Zahl der notwendigen EKG bewegt sich schnell im fünfstelligen Bereich. Die Kosten betragen in der Regel mehr als 1 Mio. EUR. Ob die Häufigkeit Medikamenten-induzierter TdP durch solche Maßnahmen verringert werden kann, bleibt abzuwarten.

Vorsichtsmaßnahmen in der Praxis Hersteller und Zulassungsbehörden kümmern sich darum, die Bedeutung der QT-Verlängerung als UAW zu erfassen. Im Bewußtsein der Ärzte ist jedoch die Gefährlichkeit dieser UAW noch wenig verankert. Wer hätte schon daran gedacht, daß Moxifloxacin einmal zum Standard-Vergleichs-Medikament für QT-Verlängerungen werden würde? Studien zur Häufigkeit Medikamenten-induzierter TdP sind dringend wünschenswert.

Es kann davon ausgegangen werden, daß wir mit dem Problem der Medikamenten-bedingten QT-Verlängerung auch in Zukunft leben müssen. Es mag sein, daß für einen Teil der heutigen Präparate therapeutisch gleichwertige Alternativen gefunden werden, die keine QT-Verlängerung verursachen. Einen vollständigen Ersatz wird es in naher Zukunft aber wohl nicht geben. Es geht deshalb nicht darum, grundsätzlich QT-Zeit-verlängernde Medikamente zu vermeiden. Das würde möglicherweise

bedeuten, Patienten wertvolle Therapeutika vorzuenthalten oder andere UAW billigend in Kauf zu nehmen. Werden Medikamente, die das QT-Intervall verlängern können, jedoch eingesetzt, so ist an erster Stelle zu fordern, daß der behandelnde Arzt mit dieser besonderen UAW vertraut ist (s.a. 9, 10). Hierdurch dürften sich die Probleme, die sich oft ergeben, wenn bereits Rhythmusstörungen aufgetreten sind, zumindest zum Teil vermeiden lassen, z.B. gleichzeitige Gabe ebenfalls repolarisationsverlängernder Medikamente, Hypokaliämie und/oder Medikamenteninteraktionen. Ein EKG vor Therapiebeginn und unter Steady-state-Bedingungen ist zu fordern, auch wenn nicht klar ist, wie viele TdP hierdurch zu verhindern sind. EKG-Kontrollen sollten auch während einer Langzeittherapie durchgeführt werden. Dosierungsempfehlungen sollten strikt befolgt und Überdosierungen vermieden werden. Bei Ausscheidungs- und Metabolisierungsstörungen ist die Dosierung anzupassen. Auf Interaktionen muß geachtet werden. Auf jeden Fall ist die Gabe mehrerer repolarisationsverlängernder Substanzen zu vermeiden. Bei neu aufgetretenen Beschwerden (Palpitationen, Schwindel, Synkopen oder Krampfanfälle) muß auch an Rhythmusstörungen als Ursache gedacht werden. In solchen Fällen sollte ein EKG registriert bzw. ein Internist oder Kardiologe kontaktiert werden. Bei Erkrankungen (Diarrhö, rezidivierendes Erbrechen) bzw. Zuständen, die zu einem Verlust von Kalium führen können (starkes Schwitzen, Mangelernährung bei Alkoholabusus oder Anorexia nervosa), muß das Serum-Kalium kontrolliert werden.

Literatur

1. Roden, D.M.: Clin. Cardiol. [1993, 16, 683](#).
2. Roden, D.M., et al.: Circulation [1996, 94, 1996](#).
3. Haverkamp, W., et al.: Cardiovasc. Res. [2000, 47, 219](#).
4. Shah, R.: Drug Safety [2004, 27, 145](#).
5. Committee for Proprietary Medicinal Product (CPMP). Points to consider: the assessment of the potential for QT interval prolongation by non-cardiovascular drugs. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products 1997.
6. ICH Guideline S7B. Safety pharmacology studies for assessing the potential for delayed ventricular repolarization (QT interval prolongation) for human pharmaceuticals. www.ich.org
7. ICH Preliminary Concept Paper: The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs. Step 1 Draft 3 (November 12, 2003).
8. Hodges, M.: Cardiac Electrophysiol. Rev. 1997, **3**, 360.
9. Al-Khatib, S.M., et al.: JAMA [2003, 289, 2120](#).
10. Moss, A.J.: JAMA [2003, 289, 2041](#).

Tabelle 1
Medikamente, die zu einer Verlängerung des QT-Intervalls im Oberflächen-EKG führen können*

Antiarrhythmika: Ajmalin (Gilurytma [®]), Amiodaron, Chinidin (z.B. Chinidin-Duriles [®]), Disopyramid (Rythmodul [®]), Propafenon, Sotalol
Antibiotika (Makrolide): Azithromycin (Ultron [®] , Zithromax [®]), Clarithromycin (Biaxin [®] , Cyllind [®] , Klacid [®] , Mavid [®]), Clindamycin, Erythromycin, Roxithromycin, Spiramycin (Rovamycine [®] , Selectomycin [®])
Antibiotika (Fluorchinolone): Gatifloxacin (Bonoq [®]), Levofloxacin (Tavanic [®]), Moxifloxacin (Avalox [®]), Sparfloxacin
Antibiotika (Andere): Trimethoprim-Sulfamethoxazol
Antihistaminika: Clemastin (Tavegil [®]), Diphenhydramin (Betadorm [®] , Dolestan [®] u.a.), Hydroxyzin (AH 3 [®] N, Atarax [®] , Elroquil [®]), Terfenadin
Antidepressiva: Amitriptylin, Clomipramin, Desipramin (Petylyl [®]), Doxepin, Imipramin, Maprotilin
Neuroleptika: Amisulprid (Solian [®]), Chlorpromazin (Propaphenin [®]), Clozapin, Fluphenazin, Haloperidol, Melperon, Olanzapin (Zyprexa [®]), Pimozid (Orap [®]), Sulpirid, Thioridazin, Risperidon (Risperdal [®]), Sertindol, Tiaprid, Ziprasidon (Zeldox [®])
Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer: Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin (Gladem [®] , Zoloft [®])
Antikonvulsiva: Valproinat
Andere Psychopharmaka: Chloralhydrat (Chloraldurat [®]), Levomethadon (L-Polamidon [®]), Lithium, Naratriptan (Naramig [®]), Sumatriptan (Imigran [®]), Venlafaxin (Trevilor [®]), Zolmitriptan (AscoTop [®])
Antiparkinsonmittel: Amantadin, Budipin (Parkinsan [®])
Malariamittel: Chinin, Chloroquin, Halofantrin, Mefloquin (Lariam [®])
Diuretika: Indapamid
Lipidsenker: Probuocol
Nootrope Geriatrika: Vincamin
Chemotherapeutika: Tamoxifen, Pentamidin i.v. (Pentacarinat [®])
Immunsuppressiva: Tacrolimus (Prograf [®])
Peptide: Octreotid (Sandostatin [®])
Virustatika: Foscarnet (Foscavir [®])
Muskelrelaxanzien: Tizanidin (Sirdalud [®])
Röntgen-Kontrastmittel: Ioxaglinsäure (Hexabrix [®])

* = Die Tabelle stellt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Die Angaben beruhen auf dem aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstand, soweit er öffentlich zugänglich ist (publizierte Studien, z.B. Medline-Recherchen, Fallberichte, Internet-Veröffentlichungen, Fachinformationen, Rote Liste, Mitteilungen von Zulassungsbehörden). Im Internet findet sich unter www.torsades.org eine Medikamentenliste, die ständig aktualisiert wird und die einzelne Medikamente hinsichtlich ihres Risikos, Torsades de Pointes zu induzieren, klassifiziert. Nicht bei allen aufgeführten Substanzen wurden Torsades de Pointes während Behandlung beobachtet. In den Fallberichten über Torsades de Pointes ist der kausale Zusammenhang mit der Einnahme der jeweiligen Substanz nicht immer evident, und eine reine Koinzidenz kann im Einzelfall nicht ausgeschlossen werden.