

Arzneimittelinteraktionen, QT-Intervall-Verlängerung und Torsade de Pointes

Arzneimittelinteraktionen spielen eine maßgebliche Rolle bei der Manifestation von Medikamenten-induzierten kardialen Repolarisationsstörungen (QTc-Intervall-Verlängerung im EKG) und damit assoziierten spezifischen ventrikulären Herzrhythmusstörungen vom Typ „Torsade de Pointes“ (TdP).



Die systematische Untersuchung von Arzneimittelinteraktionen hinsichtlich unerwünschter Arzneimittelwirkungen sollte ein integraler Aspekt der Entwicklung neuer Arzneimittel sein. Aktuelle Untersuchungen zum Ordnungsverhalten zeigen überdies, dass die klinische Bedeutung von TdP-relevanten Interaktionen in der Praxis weithin unterschätzt wird. Bei Torsade de Pointes (TdP) handelt es sich um eine besondere Form der ventrikulären Tachykardie, die elektrokardiographisch durch ein spindelförmiges Aussehen charakterisiert ist und in Zusammenhang mit einer abnormen Verlängerung des Herzfrequenz-korrigierten QT-Intervalls ($QTc > 440$ ms) auftritt (Abb. 1) ^{[1][2]}. Morphologisch ähnliche Arrhythmien ohne Verlängerung des QTc-Intervalls (QTcI) werden als polymorphe Kammertachykardien bezeichnet. ^[1]

Die Erstbeschreibung von TdP erfolgte in den 1960er Jahren durch den französischen Arzt Dessertenne. ^[3] Er dokumentierte die Rhythmusstörung bei Patienten, bei denen es in Zusammenhang mit Bradykardien, schweren Elektrolytstörungen und/oder Medikamenten (z. B. unter Chinidin und bei Intoxikation mit Thioridazin) zu einer abnormen Verlängerung der myokardialen Repolarisation (d. h. des QTcI-Intervalls im Oberflächen-EKG) gekommen war. Eine Vielzahl von mittlerweile publizierten Fallberichten und kleineren Patientenserien belegt, dass Medikamenten, die zu einer QTc-Verlängerung führen bzw. dazu prädisponieren können, bei der Manifestation von TdP eine maßgebliche Rolle zukommt. Demnach handelt es sich bei TdP um eine besondere Form der unerwünschten Arzneimittelwirkung. Die involvierten Medikamente haben gemeinsam, dass sie in der Lage sind, kardiale Ionenströme zu blockieren, die während der Phase der Repolarisation des Aktionspotentials eine Rolle spielen (in erster Linie die schnell aktivierende Komponente des verzögerten Kaliumgleichrichterstroms IKr, daher gelegentlich auch IKr-Blocker genannt). ^[2]

Glücklicherweise ist die Inzidenz von TdP im Rahmen der Monotherapie mit nicht primär kardial eingesetzten Substanzen, die die Repolarisation verlängern können, in der Regel sehr niedrig (oft $< 1:100.000$). ^[2] Bei Repolarisations-verlängernden Medikamenten mit kardialer Indikation liegt die Häufigkeit allerdings im Prozentbereich (z. B. bei Sotalol (Beta-Blocker und Antiarrhythmikum): 1,8 - 2,3%). ^{[4][5]} Eine ausführliche Auflistung von möglicherweise mit TdP einhergehenden Substanzen, die ständig aktualisiert wird, findet sich im Internet unter www.torsades.org (Tab. 1 und 2). In den vergangenen Jahren wurden mehrere Medikamente wegen ihrer proarrhythmischen, TdP-auslösenden Eigenschaften, vom Markt zurückgezogen (Tab. 3). Es ist dabei bemerkenswert, dass einige dieser Substanzen nur mit sehr moderaten mittleren QTc-Verlängerungen von 5 - 10 ms in gesunden Probanden oder verschiedenen Patientenpopulationen einhergingen. ^[5] Dies weist darauf hin, dass die Möglichkeit ausgeprägter QTc-Effekte auf Basis von individuellen Patientenfaktoren, Multimorbidität und Polypharmakotherapie für Substanzen mit augenscheinlich minimal bis moderater QTc-Verlängerung grundsätzlich in Betracht zu ziehen ist.

Von regulatorischer Seite wird versucht, dem Problem TdP dadurch entgegen zu wirken, dass im Rahmen der Medikamentenentwicklung heute eine ausführliche präklinische und klinische Untersuchung möglicher Effekte auf das QTcI vor Zulassung gefordert wird (ICH 7B, ICH E14), um das TdP-Risiko besser einzuschätzen zu können.^[6] Ergeben sich hier positive Effekte, bedeutet dies nicht selten das Ende der Entwicklung des jeweiligen Medikamentes. Einschränkend muss allerdings gesagt werden, dass das Ausmaß einer durch ein bestimmtes Medikament bedingten QTc-Verlängerung nur grob mit dem Risiko für TdP korreliert, was heißt, dass die QTcI-Verlängerung im EKG leider nur ein unvollkommenes Surrogat-Kriterium für proarrhythmogene Arzneimittelrisiken darstellt.^[2]

Die Liste der Medikamente, die in der Lage sind, das QTcI zu verlängern oder hierzu zu prädisponieren, wird immer umfangreicher, was natürlich auch zunehmend die Problematik entsprechender Arzneimittelinteraktionen aufwirft. In einer Analyse von 2.194 TdP-Fallberichten waren 11,7% der Fälle durch Arzneimittelinteraktionen bedingt und weitere 9,2% durch Fehlgebrauch im Sinne von Überdosierungen.^[7] Zahlreiche unterschiedliche Medikamentengruppen sind betroffen, so z.B. Antiarrhythmika, Antibiotika (Makrolide, Fluorchinolone), Antihistaminika, Antidepressiva, Neuroleptika, etc.. Da die zu TdP prädisponierenden proarrhythmogenen Effekte asymptomatisch sind, gehört die QTcI-Verlängerung als Folge von Arzneimittelinteraktionen zu der Kategorie der so genannten „stillen Interaktionen“ („silent interactions“), die nicht durch subjektiv wahrnehmbare Symptome auf sich aufmerksam machen und daher häufig nicht als solche erkannt, und meist nicht rechtzeitig diagnostiziert werden.

Risikofaktoren für Torsade de Pointes

TdP lassen sich in den meisten Fällen nicht allein auf die Gabe eines QTc-verlängernden Medikamentes zurückführen. Die Analyse solcher Fälle zeigt vielmehr, dass in der Regel zusätzliche exogene und endogene Risikofaktoren vorlagen (Tab. 4), die wahrscheinlich zur Manifestation der TdP beitragen. Eine besonders wichtige Rolle spielen vorbestehende QTc-Verlängerungen (angeborenes QT-Syndrom, sog. LQTS), weibliches Geschlecht, erworbene QTc-Verlängerungen durch Bradykardie und/oder Hypokaliämie sowie Arzneimittelinteraktionen.^{[1] [2] [7] [8]} Bei letzteren können pharmakokinetische von pharmakodynamischen Interaktionen unterschieden werden.

Pharmakokinetische Arzneimittelinteraktionen

Zwar wurde über Medikamenten-bedingte TdP bereits erstmals in den 1960er Jahren berichtet (siehe oben), die öffentliche Aufmerksamkeit gegenüber TdP stieg aber erst in den 1990er Jahren. Verantwortlich hierfür war ein Fallbericht, der nicht nur zeigte, dass TdP auch bei anscheinend gesunden Personen auftreten können, sondern auch belegte, welche bedeutsame Rolle pharmakokinetische Arzneimittelinteraktionen bei der Entstehung von TdP spie-

Substanzklasse	Substanzname (INN Name)	Substanzklasse	Substanzname (INN Name)
Antiarrhythmika/ Kardiaka	Amiodaron	Anti- psychotika	Chlorpromazin
	Bepriidil		Clozapin
	Disopyramid		Haloperidol
	Dofetilid		Mesoridazin
	Procainamid		Pimozid
	Chinidin		Thioridazin
	Sotalol		Ziprasidon
Anti-histaminika	Astemizol* Terfenadin*	Chemo- therapeutika	Arsentrioxid Vandetanib
Antiinfektiva	Clarithromycin	Gastro- Enterologika/ Antiemetika	Cisaprid* Domperidon* Droperidol*
	Chloroquin		
	Erythromycin	Lipidsenker	ProbucoI*
	Halofantrin		
	Moxifloxacin		
	Ofloxacin		
Pentamidin	Opiate/ Opiode	Levomethadyl* Methadon	
Sparfloxacin			

* Marktrücknahme aufgrund proarrhythmogener Nebenwirkungen in zahlreichen EU-Ländern und/oder USA.

Tabelle 1

Substanzen mit einem *bedeutsamen* Risiko für TdP (www.tosades.org, Datum: 19.08.2011).

len können. Berichtet wurde über eine 38-jährige Frau, die wegen einer Rhinitis mit dem Antihistaminikum Terfenadin behandelt wurde.^[9] Nach einigen Tagen wurde wegen einer vaginalen Infektion zusätzlich das Antimykotikum Ketoconazol verabreicht. Daraufhin traten rezidivierend Episoden von TdP auf, und im Oberflächen-EKG konnte eine exzessive Verlängerung des QTc-Intervalls nachgewiesen werden. Weiterführende Untersuchungen ergaben später, dass es bei Komedikation von beiden Substanzen durch eine Ketoconazol-bedingte Cytochrom P450 (CYP) 3A4-Hemmung zu einer über 20-fachen Erhöhung der Terfenadin Plasma-Exposition kommt, welche die QTc-Verlängerung und Disposition zur Proarrhythmie vermittelt. Unter normalen Bedingungen hingegen erscheint Terfenadin selbst aufgrund eines ausgeprägten CYP3A4-basierten „first-pass“ Effektes in Darmwand und Leber kaum in relevanten Konzentrationen im Plasma, wobei der antihistaminerge Effekt des Terfenadins durch die CYP3A4-vermittelte Bildung des aktiven Hauptmetaboliten Fexofenadin zustande kommt, welcher keine wesentlichen QTc-Effekte hat. In einer viel beachteten Studie an nur 6 gesunden Probanden konnten Honig und Mitarbeiter zeigen, dass Terfenadin in üblichen Dosen (2 x 60 mg/Tag) alleine gegeben das QTcI im Mittel nur insignifikant um 8 ms verlängert (d.h. von 408 ± 8 auf 416 ± 6 ms), während die minimale Terfenadin-bedingte QTcI-Verlängerung bei gleichzeitiger Gabe von Ketoconazol (2 x 200 mg/Tag) geradezu dramatisch um den Faktor 10 auf 82 ms zunahm (d.h. von 408 ± 8 auf 490 ± 16 ms).^[10]

In der Folge wurden zahlreiche weitere Beispiele identifiziert, in denen die Einschränkung der metabolischen Clearance von minimal QTc-verlängernden Substanzen durch potente Inhibitoren von Cytochrom P450 Enzymen zu klinisch relevanten proarrhythmogenen Effekten und dem Auftreten von TdP geführt haben. Aufgrund seiner

Substanzklasse	Substanzname (INN Name)	Substanzklasse	Substanzname (INN Name)
Antiarrhythmika	Dronedaron Flecainid	Chemotherapeutika	Lapatinib Nilotinib Sunitinib Tamoxifen
Antidepressiva	Escitalopram Venlafaxin		Diuretika
Antihypertensiva/ Urologika	Alfuzosin	Endokrinologika	Octreotid Oxytocin
Antiinfektiva	Amantadin Atazanavir Azithromycin Foscarnet Gatifloxacin* Gemifloxacin* Levofloxacin Roxithromycin Ofloxacin Telithromycin	Gastro-Enterologika/ Antiemetika	Dolasetron Famotidin Granisetron Ondansetron
		Hypnotika/ Sedativa	Chloralhydrat
		Immun-suppressiva	Tacrolimus
		Kardiaka	Isradipine Moexipril/HCTZ Nicardipine* Ranolazin Vardenafil
		Kontrastmittel	Perflutren
		Muskel-relaxantien	Tizanidin
Antimykotika	Voriconazol		
Antikonvulsiva	Felbamat Fosphenytoin		
Antipsychotika	Clozapin Lithium Paliperidon Quetiapin Risperidon* Sertindol* Ziprasidon		

* Marktrücknahme aufgrund proarrhythmogener Nebenwirkungen in zahlreichen EU Ländern und/oder USA.

Tabelle 2

Substanzen mit einem möglichen Risiko für TdP, (www.tosades.org, Datum: 19.08.2011).

zentralen Rolle im oxydativen Arzneistoffwechsel kommt mechanistisch der Hemmung des Cytochroms CYP3A4 (ca. zwei Drittel aller Arzneimittel werden vorwiegend oder zumindest teilweise durch CYP3A4 metabolisiert) hierbei als Interaktionsmechanismus für die zahlreichen CYP3A4 Substrate mit QTc-verlängernden Eigenschaften eine besondere Bedeutung zu. Zahlreiche gebräuchliche Arzneimittel inhibieren die Clearance von komedizierten CYP3A4-Substraten sehr effektiv, u.a. Nitroimidazol Antimykotika (z.B. Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol, Fluconazol), Kalzium-Antagonisten (z.B. Diltiazem, Verapamil), eine Reihe von Makrolid-Antibiotika (z.B. Clarithromycin, Erythromycin, Troleandomycin) sowie die SSRI (selective serotonin reuptake inhibitors) Anti-Depressiva Fluvoxamin und Fluoxetin (Tab 5).

Ray und Mitarbeiter haben die wohl umfassendste Studie zur Assoziation von CYP3A4-basierten pharmakokinetischen Interaktionen und kardialen Todesfällen im Zusammenhang mit dem Gebrauch des Makrolid-Antibiotikums Erythromycin durchgeführt, welche die Auswertung der Verordnungsdaten von ca. 1,25 Millionen Patienten-Jahren einer US-amerikanischen Krankenkasse (Medicaid) und 1.476 dabei dokumentierten kardialen Todesfällen umfasste.^[11] Erythromycin ist seit Jahrzehn-

ten klinisch etabliert, insbesondere auch in der Pädiatrie, und gilt allgemein als zuverlässiges und sicheres Antibiotikum, auch wenn seit langem bekannt ist, dass die Substanz grundsätzlich die kardiale Repolarisation verlängern und zu TdP führen kann. Erythromycin wird extensiv durch CYP3A4 metabolisiert, ist aber auch selbst ein moderater Inhibitor dieses Enzyms.^[12]

Die Autoren der Studie konnten zeigen, dass die Inzidenz plötzlicher kardialer Todesfälle unter aktueller Erythromycin-Einnahme ungefähr doppelt so hoch war wie unter Patienten ohne gegenwärtige Einnahme eines Antibiotikums (Inzidenz-Rate im Verhältnis zur Vergleichsgruppe 2.01; 95% Konfidenz-Intervall 1.08 - 3.75; P=0.03). Im Gegensatz dazu gab es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Häufigkeit plötzlicher kardialer Todesfälle und dem aktuellen Gebrauch des Vergleichs-Antibiotikums Amoxicillin (Inzidenz-Rate 1.18; 95% KI 0.59 - 2.36; P=0.65). Von den in der Auswertung berücksichtigten CYP3A-inhibitorischen Begleitmedikationen (Ketoconazol, Itraconazol, Fluconazol, Diltiazem, Verapamil und Troleandomycin) ist bekannt, dass sie die systemische Exposition von sensitiven CYP3A4-Substraten mindestens verdoppeln. Unter der kombinierten Anwendung von Erythromycin und diesen Begleitmedikationen fand sich die Inzidenz plötzlicher kardialer Todesfälle um mehr als das Fünffache (!) erhöht (Inzidenz-Rate 5.35; 95% KI 1.72 - 16.64; P=0.004) im Vergleich zu Patienten, die weder Erythromycin noch einen CYP3A4-Inhibitor einnahmen. Die Autoren schlossen aus diesen Ergebnissen, dass die gleichzeitige Einnahme von Erythromycin und CYP3A4-Inhibitoren nicht empfohlen werden kann.^[11] Diese Studie belegt sehr eindrucksvoll, dass zum einen die intrinsischen proarrhythmogenen Risiken und damit assoziierten häufig letalen Folgewirkungen (TdP) von lange etablierten Substanzen mit bekannter, moderater QTc-Verlängerung offensichtlich unterschätzt werden. Zum anderen wird durch die Studie belegt, dass pharmakokinetische Arzneimittelinteraktionen durch potente CYP-Inhibitoren die proarrhythmogenen Risiken minimal bis moderat QTc-verlängernder Medikamente faktisch potenzieren können.

Weitere CYP3A4-basierte Interaktionen, die in gut dokumentierter Weise zu QTc-Verlängerung und TdP-Fällen beigetragen haben, betreffen z.B. das Antihistaminikum Astemizol und das Prokinetikum Cisaprid (beide inzwischen in zahlreichen Ländern nicht mehr im Handel). So haben in 32 (56%) von 57 Fallberichten von Cisaprid-assoziiierter QT-Verlängerung und/oder TdP die Patienten zusätzlich CYP3A4-Inhibitoren eingenommen.^[13] In einer späteren umfangreicheren Untersuchung nahmen immerhin 37% aller betroffenen Patienten begleitend CYP3A4-Inhibitoren ein.^[14]

Auch für Methadon, welches selbst Dosis-abhängig zu QT-Verlängerungen und TdP führen kann und über CYP3A4 metabolisiert wird, konnte die Relevanz CYP3A4-basierter Interaktionen als eigenständiger Risiko-Faktor für QTc-Verlängerung und TdP belegt werden.^[15] Darüber hinaus wurden eine begleitende Hypokaliämie

Jahr	Substanzname (INN Name)	Substanzklasse
1991	Terodilin	Antimuskarinikum und Calcium-Antagonist für urologische Indikationen
1998	Terfenadin	H ₁ -Rezeptor-Antagonist; in vielen Fällen waren Medikamenteninteraktionen involviert
1998	Sertindol	Atypisches Neuroleptikum
1999	Astemizol	H ₁ -Rezeptor-Antagonist; in vielen Fällen waren Medikamenteninteraktionen involviert
1999	Grepafloxacin	Fluoroquinolon-Antibiotikum
2000	Cisaprid	Gastro-enterales Prokinetikum
2001	Droperidol	Neuroleptikum
2001	Levomethadyl	Synthetisches Opiod

Tabelle 3
Marktrücknahmen aufgrund von TdP.

und eine eingeschränkte Leberfunktion (verminderte Expression und Funktionalität von CYP3A4) als weitere Risikofaktoren identifiziert. Insgesamt konnten in einer multivariaten Regressionsanalyse 31,8% der Methadon-assoziierten QTc-Intervall-Variabilität mit den Faktoren CYP3A4-basierte Arzneimittelinteraktion, Hypokaliämie und eingeschränkter Leberfunktion erklärt werden.^[15]

Analog zu den CYP3A4-basierten Interaktionen gibt es natürlich auch andere Metabolismus-basierte Interaktionen z.B. für QTc-verlängernde Substanzen, die wesentlich über CYP2D6 (z.B. Haloperidol, Thioridazin), CYP1A2 oder CYPs der 2C-Familie (CYP2C9 oder 2C19) metabolisiert werden. Die weitaus häufigsten Metabolismus-basierten Interaktionen im Zusammenhang mit QTc-Verlängerung und TdP finden sich allerdings, aufgrund ihrer zentralen Bedeutung im Arzneistoffwechsel, für Substrate und Inhibitoren von CYP3A4 und CYP2D6. Sensitive Substrate und relevante in-vivo-Inhibitoren dieser beiden Cytochrome sind in den Tabellen 5 und 6 zusammengefasst.

Neben Metabolismus-basierten pharmakokinetischen Interaktionen mit QTc-Relevanz gibt es auch einige Beispiele, dass die Inhibition von Transport-Proteinen (sog. Arzneimittel-Transporter) durch komedizierte Substanzen zu systemischen Clearance-Alterationen oder intrazellulären Konzentrationsanstiegen QTc-verlängernder Substanzen führen kann. So wurde gezeigt, dass der H₂-Rezeptor-Antagonist Cimetidin, der auch ein potenter Inhibitor des Organischen Kationen-Transporters 2 (OCT2) im proximalen Tubulusepithel der Niere ist, die OCT2-vermittelte renale Elimination des Klasse-III-Antiarhythmikums Dofetilid inhibiert und so die systemische Dofetilid-Exposition um ca. 50% erhöht, die gleichzeitig mit einer ca. 33%igen Verlängerung des QTc-Intervalls unter der Dofetilid-Cimetidin-Kombination einherging.^[16]

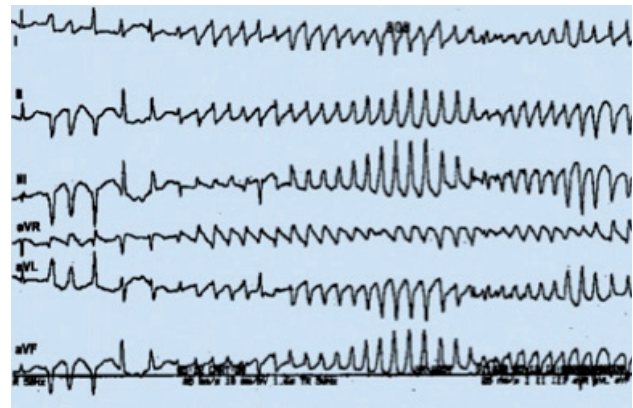


Abbildung 1
Torsade de Pointes („Spitzenumkehrtachykardie“).

Pharmakodynamische Arzneimittelinteraktionen

Die Bedeutung pharmakodynamischer Arzneimittelinteraktionen für die Manifestation von TdP ist erstaunlicherweise allgemein weit weniger gut untersucht. Dies steht im Widerspruch zu der Beobachtung, dass zahlreiche Fallberichte vorliegen, in denen gleichzeitig mehrere Medikamente, die eine QT-Verlängerung bewirken können, verabreicht wurden.^{[1] [2]} Der Beitrag der einzelnen Substanzen bei der Manifestation von TdP ist dabei nur schwer abzuschätzen. Nur vereinzelt liegen experimentelle Untersuchungen vor, die belegen, dass bei gemeinsamer Gabe QTc-verlängernder Medikamente auch überadditive Effekte auf das QTc-Intervall resultieren können. Der resultierende QTc-Effekt ist durch die Möglichkeit komplexer Interaktionen der einzelnen Substanzen am IKr-Ionenkanal oder durch kombinierte Effekte an verschiedenen kardialen Ionenkanälen (Na⁺, K⁺ und Ca⁺⁺ Kanäle kommen hier in Betracht) nahezu unvorhersehbar. So ist z.B. unklar, wie sich die Amiodaron-bedingte erhebliche QTc-Verlängerung, die überraschenderweise mit einer nur relativ geringen Proarrhythmierate einhergeht, bei Komedikation mit anderen QTc-verlängernden Substanzen wie z.B. Haloperidol, Cisaprid oder Tacrolimus in der Summe auf die kardiale Repolarisation auswirkt.

Eine der wenigen systematischen Studien zu möglichen pharmakodynamischen QTc-Interaktionen liegt zu dem Neuroleptikum Dihydrobenzperidol (Droperidol, DHB) und dem HT₃-antagonistischen Antiemetikum Ondansetron vor.^[17] Übliche Einmaldosen beider Substanzen verlängern das QT-Intervall signifikant mit numerisch ausgeprägteren Effekten im Falle des DHB (mittlere maximale QTc-Zunahme von 25±8 ms vs. Placebo) als für Ondansetron beobachtet (mittlerer maximaler QTc-Anstieg von 17±10 ms vs. Placebo). Die Kombination beider Substanzen erzeugte eine entsprechende QTcF-Zunahme von 28±10 ms, und übertraf damit die alleine durch DHB vermittelten Effektgrößen nicht signifikant (P = 0.33). Auch waren keine pharmakokinetischen Interaktionen zwischen beiden Substanzen zu beobachten. Die Studie legt nahe, dass sich QTc-verlängernde Effekte zweier Einzelsubstanzen nicht notwendigerweise additiv oder syn-

• Vorbestehende QT-Verlängerung (z.B. Vorliegen eines kongenitalen QT-Syndroms)
• Myokardiale Hypertrophie (z.B. bei arterieller Hypertonie)
• Weibliches Geschlecht
• Bradykardien
- Sinusbradykardien, intermittierender Sinusknotenstillstand
- höhergradige AV-Blockierungen (AV-Block II.- und III. Grades)
- relative Bradykardie durch kompensatorische Pausen nach Extrasystolen
• Elektrolytstörungen
- Hypokaliämie
- Hypomagnesiämie
• Hohe Plasmakonzentrationen bei
- Überdosierung
- Intoxikation
- normaler Dosierung, aber gleichzeitiger Hemmung des Metabolismus und/oder der Ausscheidung (z.B. Nieren-, Leberinsuffizienz, Hemmung der Metabolisierung durch eine entsprechende Begleitmedikation (z.B. Cytochrom P-450-Hemmer)
- schneller Injektions-/ Infusionsgeschwindigkeit
• Begleitmedikation mit anderen repolarisationsverlängernden Pharmaka

Tabelle 4
Risikofaktoren für Torsade de Pointes unter repolarisationsverlängernden Pharmaka.

CYP3A4 Substrate	CYP3A4 Inhibitoren	CYP2D6 Substrate	CYP2D6 Inhibitoren
- Amiodaron	- Amiodaron	- Amitriptylin	- Amiodaron
- Chinidin	- Chinidin	- Clozapin	- Celecoxib
- Disopyramid	- Cimetidin	- Desipramin	- Chinidin
- Erythromycin	- Ciprofloxacin	- Doxepin	- Cimetidin
- Halofantrin	- Cisaprid	- Flecainid	- Citalopram
- Imipramin	- Clarithromycin	- Fluoxetin	- Fluoxetin
- Ondansetron	- Diltiazem	- Halofantrin	- Fluphenazin
- Pimozid	- Erythromycin	- Haloperidol	- Haloperidol
- Sertraline	- Fluconazol	- Imipramin	- Paroxetin
- Tacrolimus	- Fluoxetin	- Nortriptylin	- Propafenon
- Tamoxifen	- Fluvoxamin	- Paroxetin	- Ritonavir
	- Indinavir	- Risperidon	- Terbinafin
	- Intraconazol	- Tamoxifen	- Thioridazin
	- Ketoconazol	- Thioridazin	
	- Nefazodon		
	- Nelfinavir		
	- Nifedipin		
	- Omeprazol		
	- Ritonavir		
	- Saquinavir		
	- Verapamil		
	- Voriconazol		
	- Zafirlukast		
	- Zileuton		

Tabelle 5
Ausgewählte QTc-Intervall-verlängernde Substanzen, die sensitive Substrate von CYP3A4 sind, und in-vivo-Inhibitoren von CYP3A4.

Tabelle 6
Ausgewählte QTc-Intervall-verlängernde Substanzen, die sensitive Substrate von CYP2D6 sind, und in-vivo-Inhibitoren von CYP2D6.

ergistisch verhalten müssen, schließt dies allerdings für andere Substanzkombinationen keineswegs aus. Weitere pharmakodynamische Interaktionsstudien zwischen Substanzen mit intrinsischen QT-verlängernden Eigenschaften erscheinen daher dringend erforderlich, um die notwendige Wissensbasis für eine sichere Kombinationstherapie solcher Substanzen zu schaffen.

Weitere Beispiele von QTc-relevanten pharmakodynamischen Interaktionen betreffen die Komedikation von Substanzklassen, die Kalium- oder Magnesium-Bilanz oder die intra/extrazelluläre Elektrolyt-Balance beeinflussen, wie z.B. Diuretika, Laxantien oder β -Adrenoceptor-Agonisten. Ebenso sind pharmakodynamische Interaktionen mit Substanzklassen denkbar, die Bradykardien vermitteln, wie z.B. β -Rezeptoren-Blocker.

Empfehlungen für die Praxis

Aus dem oben Gesagten ergibt sich als wichtigste Empfehlung für die Praxis, dass das Potential von Arzneimittelkombinationen bezüglich des Auftretens von proarrhythmischen Effekten vom Typ der TdP ernster genommen werden muss. Auch bei an sich geringfügiger QTcI-Veränderung durch Monosubstanzen können im Einzelfall drastische Verlängerungen bei Anwendung in Kombination resultieren. Basis solcher Effekte können pharmakokinetische und/oder pharmakodynamische Interaktionen sein.

Es gilt diesbezüglich, Kontraindikationen und Warnhinweise in den Fachinformationen zu beachten. Lässt sich eine mit einem erhöhten Proarrhythmie-Risiko einhergehende Komedikation nicht vermeiden, z. B. weil andere therapeutische Optionen nicht zur Verfügung stehen, dann sollte der EKG-Befund vor Therapie dokumentiert, und im Verlauf (im Steady-State) kontrolliert werden. Eine aktuelle Studie aus einem Universitätsklinikum in den Niederlanden zeigt, dass trotz spezifischer Warnhinweise auf das Risiko von QTcI-relevanten Interaktionen durch ein elektronisches Verordnungssystem, nur in 29% der Fälle vor und nach Verordnung der Risiko-Kombinationen überhaupt EKGs dokumentiert wurden.^[18] Die Tatsache, dass in 31% der Fälle mit vorliegender EKG-Dokumentation relevante QTcI-Verlängerungen als Folge der Verordnung der Risiko-Kombinationen festgestellt wurden, weist auf die hohe Relevanz der QTcI-Interaktionsproblematik hin sowie auf die dringende Notwendigkeit eines EKG-Monitorings QTcI-kritischer Risiko-Kombinationen. Weiterhin sollte in solchen Fällen für normale Kalium-Spiegel gesorgt werden. Darüber hinaus müssen alle Patientenfaktoren, die eine Expositionserhöhung verursachen können (Leber- und/oder Niereninsuffizienz, Medikationserweiterungen), insbesondere bei Langzeitanwendung kritischer Kombinationstherapien, sorgfältig kontrolliert werden.

Diesen Artikel finden Sie auch unter dem **QUICKCODE DZ0007**.

LITERATUR

- [1] Haverkamp W, Shenasa M, Borggrefe M, Breithardt G: Torsades de Pointes. In: Zipes DP, Jalife J (eds). Cardiac Electrophysiology - From Cell to Bedside (2nd edition). WB Saunders Company, Philadelphia 1995; 886-899.
- [2] Haverkamp W, Breithardt G, Janse MJ, Camm AJ, Rosen MR, Antzelevitch C, Escande D, Franz M, Malik M, Moss A, Shah R, and the other speakers in the sessions and the chairs of the workshops. The potential for QT prolongation by non-antiarrhythmic drugs. Clinical and regulatory implications. Report on a policy conference of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2000;21:1216-1231.
- [3] Dessertenne F: La tachycardie ventriculaire a deux foyers opposes variables. Arch Mal Coeur 59:263-272, 1966.
- [4] Haverkamp W, Martinez-Rubio A, Hief C, Lammers A, Mühlenkamp S, Wichter T, Breithardt G, Borggrefe M. Efficacy and safety of d,l-sotalol in patients with ventricular tachycardia and in survivors of cardiac arrest. J Am Coll Cardiol 1997; 30:487-495.
- [5] Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. N Engl J Med 2004; 350: 1013-22.
- [6] International Conference on Harmonization (ICH). E14 - Clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs. 2005.
- [7] Shah RR. Pharmacogenetic Aspects of Drug-Induced Torsade de Pointes. Potential Tool for Improving Clinical Drug Development and Prescribing Drug Safety 2004; 27: 145-172.
- [8] Lehmann MH, Hardy S, Archibald D, Quart B, MacNeil DJ. Sex difference in risk of torsade de pointes with d,l-sotalol. Circulation 1996; 94:2535-2541.
- [9] Monahan BP, Ferguson CL, Killeavy ES, et al. Torsades de pointes occurring in association with terfenadine use. JAMA 1990; 264: 2788-2790.
- [10] Honig PK, Wortham DC, Zamani K, Conner DP, Mullin JC, Cantilena LR. Terfenadine-ketoconazole interaction. Pharmacokinetic and electrocardiographic consequences, JAMA 1993;269:1513-18.
- [11] Ray WA, Murray KT, Meredith S, Narasimulu SS, Hall K and Stein CM. Oral Erythromycin and the Risk of Sudden Death from Cardiac Causes. N Engl J Med 2004; 351: 1089-96.
- [12] Orlando R, Piccoli P, De Martin S, Padrini R, Pietro Palatini. Effect of the CYP3A4 inhibitor erythromycin on the pharmacokinetics of lignocaine and its pharmacologically active metabolites in subjects with normal and impaired liver function. Br J Clin Pharmacol 2003, 55: 86-93.
- [13] Wysowski DK, Bacsanyi J. Cisapride and fatal arrhythmia. N Engl J Med 1996; 335: 290-1.
- [14] Wysowski DK, Corken A, Gallo-Torres H, et al. Postmarketing reports of QT prolongation and ventricular arrhythmia in association with cisapride and Food and Drug Administration regulatory actions. Am J Gastroenterol 2001; 96: 1698-703.
- [15] Ehret GB, Voide C, Gex-Fabry M, Chabert J, et al. Drug-Induced Long QT Syndrome in Injection Drug Users Receiving Methadone. Arch Intern Med. 2006; 166:1280-1287.
- [16] Abel S, Nichols DJ, Brearley CJ, et al. Effect of cimetidine and ranitidine on pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of dofetilide. Br J Clin Pharmacol 2000; 49: 64-71.
- [17] Charbit B, Alvarez JC, Dasque E, Abe E, et al. Droperidol and Ondansetron-induced QT Interval Prolongation. Anesthesiology 2008; 109:206-12
- [18] van der Sijs H, Kowlesar R, Klootwijk AP, et al. Clinically relevant QTc prolongation due to overridden drug-drug interaction alerts: a retrospective cohort study. Br J Clin Pharmacol 2009; 67:347-54.

**PROF. DR. MED. WILHELM HAVERKAMP**

Stellvertr. Medizinischer Direktor Kardiologie
am Kampus Virchow-Klinikum,
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1, D-13353 Berlin
Tel.: +49 30 450 553 752 742
E-Mail: wilhelm.haverkamp@charite.de

**DR. MED. ROBERT HERMANN**

Arzt für Anästhesiologie und Klinische Pharmakologie
Managing Director
Clinical Research Appliance (cr.appliance)
Rossittenstraße 15, D-78315 Radolfzell
Tel.: +49 7732 820 951
E-Mail: robert.hermann@cr-appliance.com