

# Medikamenteninduzierte QT-Verlängerung

## EINLEITUNG

Das QT-Intervall im Elektrokardiogramm (EKG) reflektiert die Dauer des Aktionspotentials der ventrikulären Kardiomyozyten vom Beginn der Depolarisation (Natrium- und Calciumeinstrom) bis zum Ende der Repolarisation (Kaliumausstrom). Zahlreiche Medikamente verlängern die kardiale Repolarisation und damit das QT-Intervall, meist durch Blockade von Kaliumkanälen. Eine QT-Verlängerung ist assoziiert mit dem episodischen Auftreten einer Kammer-tachykardie mit ständig wechselnder Vektorachse des QRS-Komplexes (*Torsades de pointes* [TdP], vgl. [i.mail-Offizin Nr. 20/2007](#)). Während eine QT-Verlängerung in Abwesenheit von Arrhythmien asymptomatisch ist, können sich TdP in Unwohlsein, Palpitationen und Synkopen äussern und selten zum plötzlichen Herztod führen.<sup>1-4</sup>

## DEFINITION QT-VERLÄNGERUNG

Das QT-Intervall variiert mit der Herzfrequenz (Abnahme bei Tachykardie, Zunahme bei Bradykardie) und wird daher zur intra- und interindividuellen Vergleichbarkeit meist mittels Bazett-Formel für die Herzfrequenz korrigiert. Die frequenzkorrigierte QT-Zeit (QTc) gilt für Männer je nach Quelle ab 450-470 Millisekunden (ms) und für Frauen ab 470-480 ms als verlängert.<sup>1,3,5</sup> Es ist jedoch zu beachten, dass die mittels Bazett-Formel berechnete Länge der QTc-Zeit bei sehr tiefer Herzfrequenz unterschätzt und bei sehr hoher Herzfrequenz überschätzt wird.<sup>2,5</sup> Das Risiko, eine TdP-Tachykardie zu erleiden, steigt mit zunehmender QTc-Zeit graduell an (um ca. 5-7 % je 10 ms Zunahme der QTc-Zeit). Es gibt keinen Schwellenwert, über welchem TdP mit Sicherheit auftreten und viele Patienten mit verlängertem QT-Intervall erleiden niemals Arrhythmien. Eine QTc-Zeit von > 500 ms erhöht das TdP-Risiko jedoch um das 2- bis 3-Fache und gilt im Allgemeinen als Wert, ab welchem spätestens Interventionen ergriffen werden sollten.<sup>1,2,5</sup>

## RISIKOKONSTELLATIONEN

Medikamente, die das QT-Intervall verlängern können, sind in vielen therapeutischen Gruppen zu finden. Häufig eingesetzte und diesbezüglich problematische Wirkstoffklassen und Wirkstoffe sind zum Beispiel Azol-Antimykotika, Fluorchinolone, Makrolide, Domperidon, Ondansetron, Neuroleptika, trizyklische und tetrazyklische Antidepressiva, Trazodon, Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Amiodaron, Methadon, Donepezil, Tacrolimus sowie einige Malariamittel, HIV-Medikamente und Zytostatika.<sup>1-4,6</sup> Die wohl ausführlichste Zusammenstellung QT-verlängernder Medikamente wird vom Arizona Center for Education and Research on Therapeutics (AZCERT) zur Verfügung gestellt und ist über [www.crediblemeds.org](http://www.crediblemeds.org) kostenfrei zugänglich (Registrierung erforderlich). Die Datenbank klassifiziert mehr als 200 Wirkstoffe in verschiedene Risikokategorien basierend auf deren Potenzial, QT-Verlängerungen und TdP auszulösen, und wird regelmässig aktualisiert.<sup>7</sup> Für fast alle QT-verlängernden Medikamente nimmt das TdP-Risiko mit steigender Dosis bzw. Plasmakonzentration zu.<sup>2,3,5</sup> In der Praxis ist selten ein Medikament in therapeutischer Dosierung alleine für das Auftreten von TdP verantwortlich. Relevante Probleme treten meist dann auf, wenn es z. B. aufgrund von pharmakokinetischen Arzneimittelinteraktionen und/oder einer Niereninsuffizienz zu erhöhten Plasmaspiegeln kommt oder wenn durch weitere QT-verlängernde Medikamente additive Effekte in Erscheinung treten (pharmakodynamische Arzneimittelinteraktionen). Weitere Risikofaktoren für QT-Verlängerung und TdP sind genetische Disposition (Long QT-Syndrom), weibliches Geschlecht, Alter > 65 Jahre, Bradykardie, strukturelle Herzerkrankungen (z. B. linksventrikuläre Hypertrophie, eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion, frischer Herzinfarkt) und Elektrolytstörungen (Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, seltener Hypocalcämie).<sup>1,3,5,6</sup>

## PRÄVENTIONSMASSNAHMEN

Die einfachste Massnahme, um einer medikamenteninduzierten QT-Verlängerung vorzubeugen, ist es, auf die gleichzeitige Anwendung mehrerer QT-verlängernder Arzneimittel zu verzichten.<sup>1</sup> Ist dies nicht möglich, sollte die QTc-Zeit im EKG kontrolliert werden, insbesondere, wenn weitere Risikofaktoren vorliegen. Idealerweise erfolgt ein erstes EKG vor Therapiebeginn (Baseline) und ein Folge-EKG nach Erreichen des Steady States (nach ca. 5 Halbwertszeiten).<sup>1-3</sup> Bei Risikopatienten kann ein Kontroll-EKG bereits vor Erreichen des Steady States gerechtfertigt sein.<sup>5</sup> Bei länger dauernden Therapien empfehlen sich wiederholte EKGs im ersten Halbjahr monatlich, danach alle 6 bis 12 Monate. Ferner sollten sowohl bei Therapiebeginn als auch im Verlauf allfällige Elektrolytstörungen gesucht und gegebenenfalls korrigiert werden.<sup>2</sup>

Es besteht kein klarer Konsens darüber, ab welcher gemessenen QTc-Zeit die verantwortlichen Medikamente abgesetzt werden müssen. Bei nicht essentiellen Behandlungen kann bereits eine QTc-Erhöhung um 30 ms oder ein Wert von > 470 ms den Therapieabbruch rechtfertigen. Bei essentiellen Behandlungen, für die keine geeignete therapeutische Alternative besteht, wird ein QTc-Wert < 500 ms meist akzeptiert, sofern sich im 24-Stunden-EKG keine Arrhythmien zeigen.<sup>1</sup> Beim Vorliegen von Arrhythmien, bei absoluter QTc-Erhöhung  $\geq 60$  ms oder Werten  $\geq 500$  ms müssen jedoch auch diese Behandlungen in der Regel gestoppt werden.<sup>1,3,5</sup>

## MANAGEMENT IN DER APOTHEKE

Da in der Offizinapotheke normalerweise weder Diagnosen noch QTc-Werte bekannt sind, liegt der Hauptaugenmerk auf dem Erkennen von Arzneimittelinteraktionen, die das Risiko für QT-Verlängerung erhöhen sowie auf der korrekten Dosisanpassung von renal eliminierten QT-verlängernden Medikamenten bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.<sup>6</sup> Soll ein Patient gleichzeitig mehr als ein QT-verlängerndes Medikament erhalten und ist



unbekannt, ob eine EKG-Messung stattgefunden hat, empfiehlt sich die Kontaktaufnahme mit dem Arzt, insbesondere wenn die Kombination formal kontraindiziert ist (siehe Fachinformationen), die betreffenden Medikamente mit einem hohen Risiko für TdP assoziiert sind (siehe Risikokategorien auf [www.crediblemeds.org](http://www.crediblemeds.org)), hohe Dosen verordnet wurden, zusätzlich eine pharmakokinetische Interaktion vorliegt oder wenn Medikamente eingenommen

werden, die potentiell Elektrolytstörungen verursachen können (z.B. Diuretika). Nebst der Empfehlung, ein EKG zu schreiben, um die QTc-Zeit zu kontrollieren und ggf. die Dosis anzupassen, können dem Arzt therapeutische Alternativen ohne oder mit geringerem Potential für QT-Verlängerung/TdP vorgeschlagen werden (s. **Tabelle 1**). Patienten mit Risiko für QT-Verlängerung sollten darüber informiert werden, dass beim plötzlichen Auftreten von Palpita-

tionen, Schwindel, Benommenheit oder Synkopen umgehend eine Notfallstation aufzusuchen ist.<sup>2</sup>

Wenn durch die Apotheke selbst QT-verlängernde Medikamente empfohlen werden (z.B. Domperidon, ehemals Liste C) sollten prinzipiell dieselben Vorsichtsmaßnahmen beachtet werden. Liegt keine Risikokonstellation vor (siehe oben), ist die Abgabe unproblematisch.

**Tabelle 1: Häufig eingesetzte Medikamente mit bekanntem oder möglichem/bedingtem Risiko für Torsades de Pointes (TdP) sowie therapeutische Alternativen ohne bekannte Assoziation mit QT-Verlängerung/TdP<sup>8</sup>**

Medikamentenklasse	Bekanntes Risiko für TdP	Mögliches/bedingtes Risiko für TdP	Keine bekannte Assoziation mit QT-Verlängerung und TdP	
Analgetika	Methadon	Levomethadon Buprenorphin Tramadol	Codein Fentanyl Hydromorphon Morphin	Oxycodon Ibuprofen Naproxen Paracetamol
Antibiotika	Ciprofloxacin Levofloxacin Moxifloxacin Azithromycin Clarithromycin Erythromycin	Metronidazol Trimethoprim-Sulfamethoxazol Piperacillin/Tazobactam	Amoxicillin/ Clavulansäure Imipenem Meropenem Cefepim Ceftriaxon Doxycyclin	Nitrofurantoin Fosfomycin Rifampicin Vancomycin Amikacin Gentamicin Tobramycin
Antiemetika	Domperidon Ondansetron	Metoclopramid	Meclozin	
Antidepressiva	Citalopram Escitalopram	Amitriptylin Doxepin Clomipramin Imipramin Nortriptylin Fluoxetin	Paroxetin Sertralin Venlafaxin Trazodon Mianserin Mirtazapin	Bupropion Duloxetin Vortioxetin
Antipsychotika	Chlorprothixen Haloperidol Levomepromazin	Aripiprazol Clozapin Flupentixol Olanzapin	Paliperidon Pipamperon Quetiapin Risperidon	Brexpiprazol

**KONKLUSION**

**Zahlreiche Medikamente können das QT-Intervall im EKG verlängern und in der Folge TdP-Tachykardien auslösen, die potentiell lebensbedrohlich sind. Relevante Probleme treten aber meist erst beim Vorliegen von Risikokonstellationen auf, beispielsweise wenn es aufgrund von pharmakokinetischen Arzneimittelinteraktionen und/oder einer Niereninsuffizienz zu erhöhten Plasmaspiegeln der betreffenden Medikamente kommt, wenn durch weitere QT-verlängernde Medikamente additive Effekte in Erscheinung treten und/oder bei Patienten mit angeborener QT-Verlängerung (Long QT-Syndrom).**

**Referenzen**

1. Delacrétaiz E. Medikamente und verlängertes QT-Intervall. Schweiz Med Forum 2007; 7:814-9.
2. Trinkley KE et al. QT interval prolongation and the risk of torsades de pointes: essentials for clinicians. Curr Med Res Opin 2013; 29(12):1719-26.
3. QT interval and drug therapy (Clinical review from Drug and Therapeutics Bulletin). BMJ 2016; 354:i4331.
4. Crouch MA et al. Clinical relevance and management of drug-related QT interval prolongation. Pharmacotherapy 2003; 23(7):881-908.
5. Drew BJ et al. Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. J Am Coll Cardiol 2010; 55(9):934-47.
6. Tisdale JE. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: Role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management. Can Pharm J (Ott) 2016; 149(3):139-52.
7. Woosley RL et al. CredibleMeds.org: What does it offer? Trends Cardiovasc Med 2018; 28(2):94-9.
8. [www.crediblemeds.org](http://www.crediblemeds.org) (letzter Zugriff am 27.9.2020).