

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik der Medizinischen Klinik C (Kardiologie und Angiologie)
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. G. Breithardt -

**Torsade de pointes bei Medikamenten-induzierter abnormer
QT-Verlängerung:
Einfluß von Alter und Geschlecht**

INAUGURAL - DISSERTATION
zur
Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von:
Helke Schüler
aus Frankfurt am Main

2006

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. L. Eckardt

2. Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. A. Meißner

Tag der mündlichen Prüfung: 12.10.2006

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik der Medizinischen Klinik C (Kardiologie und Angiologie)
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. G. Breithardt -

Referent: Prof. Dr. med. L. Eckardt
Koreferent: Priv. Doz. Dr. med. A. Meißner

Zusammenfassung

Torsade de pointes bei Medikamenten-induzierter abnormer QT-Verlängerung:

Einfluß von Alter und Geschlecht

Helke Schüler

Über die Verlängerung der QT-Dauer und die Auslösung von Torsade de Pointes (TDP) durch Medikamente verschiedener Wirkstoffgruppen wurde in den letzten Jahren mit zunehmender Häufigkeit berichtet.

In dieser retrospektiven Studie wurden bei hundert Patienten, bei denen TDP aufgetreten waren, die Häufigkeiten von bekannten Herzerkrankungen und Rhythmusstörungen, die Art und Dauer der QT-verlängernden Medikation, Symptome, die Akuttherapie und Folgen der TDP sowie die Daten der Diagnostik wie EKG's und invasive Diagnostik untersucht.

Die Altersgruppe von 60-69 Jahren war bei beiden Geschlechtern am häufigsten vertreten. Strukturelle Herzerkrankungen waren bei den Männern auffallend häufig zu finden. Frauen befanden sich im besseren Stadium der Herzinsuffizienz. Bei den Männern traten höhergradige Rhythmusstörungen wie ventrikuläre Tachykardien, bei den Frauen geringergradige Rhythmusstörungen wie VES gehäuft auf. Die meisten Episoden traten in den ersten vier Wochen nach Beginn der verursachenden Medikation auf, auch bei Langzeit-Therapie ist mit TDP zu rechnen. Überdosierungen waren selten dokumentiert. Bei keinem der Patienten ließen sich in der elektrophysiologischen Untersuchung polymorphe VT's im Sinne der TDP auslösen.

Unsere Untersuchung zeigt, dass sich bei medikamentenbedingten TDP häufig mehrere Risikofaktoren (Hypokaliämie, Bradykardie, etc.) finden lassen. Ältere Frauen scheinen eine Prädisposition für diese unerwünschte Arzneimittelwirkung aufzuweisen.

Tag der mündlichen Prüfung: 12.10.2006

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Das QT-Intervall	1
1.2 Elektrophysiologische Grundlagen	4
1.3 Angeborene QT-Syndrome	6
1.4 Erworbenes QT-Syndrom	9
1.5 Pharmakokinetische Faktoren	12
1.6 Risikofaktoren	13
1.7 Diagnose und Therapie	15
2 Ziel der Studie	16
3 Methodik	17
3.1 Patientenkollektiv	17
3.2 Datenerhebung	17
3.3 Statistik	18
4 Ergebnisse	20
4.1 Altersverteilung	20
4.2 Kardiale Grunderkrankung	21
4.3 Herzinsuffizienz	22
4.4 Arrhythmien vor Auftreten der Torsade de pointes	24
4.5 Sonstige Erkrankungen	25
4.6 Ereignis der Torsade de pointes	26
4.6.1 Klinik während der Torsade de pointes	26
4.6.2 Torsade de Pointes	27
4.6.3 Akut-Therapie	28
4.6.4 EKG-Befunde	29
4.7 Invasive Diagnostik	33
4.7.1 Linksherzkatheteruntersuchung	33
4.7.2 Elektrophysiologische Untersuchung	34
4.8 Labor	37
4.9 Medikamente	38
4.9.1 Indikationen der Medikamente	40
4.9.2 Dauer der Medikamenteneinnahme	41
4.9.3 Dosis der Medikamente	41
4.10 Nachbeobachtung	42

5 Diskussion	44
5.1 Patientencharakteristika	44
5.2 Strukturelle Herzerkrankungen	44
5.3 EKG-Befunde und Klinik	45
5.4 Bradykardie	46
5.5 Elektrophysiologische Untersuchung	47
5.6 Medikamente	47
5.6.1 Antiarrhythmika	48
5.6.1.1 Sotalol	48
5.6.1.2 Amiodaron	49
5.6.2 Nichtantiarrhythmika	49
5.6.2.1 Makrolidantibiotika	49
5.6.2.2 Antipsychotika	50
5.6.2.3 Tamoxifen	51
5.7 Cytochrom P450	51
5.8 Polypharmakotherapie	52
5.9 Schlußfolgerung und Ausblick	52
6 Literaturverzeichnis	54
7 Lebenslauf	60
8 Danksagung	61

1 Einleitung

In den vergangenen Jahren wurde vermehrt über eine abnorme QT-Verlängerung nicht nur unter der Einnahme von repolarisationsverlängernden Antiarrhythmika, sondern auch unter der Einnahme von anderen Medikamenten aus verschiedenen pharmakologischen Gruppen berichtet [6,8,21].

Die überschüssige Verlängerung der QT-Zeit kann gefährliche Rhythmusstörungen auslösen. Dabei handelt es sich um polymorphe ventrikuläre Tachykardien, bei denen sich die QRS-Komplexe um die isoelektrische Linie drehen. Sie wurden von dem französischen Kardiologen Francois Dessertenne [7] in den 60er Jahren als *Torsade de pointes* bezeichnet, im deutschen Sprachraum werden sie auch „Spitzenumkehr-Tachykardien“ genannt. Oft wird die Rhythmusstörung von einem Bigeminus begleitet. Häufig beginnt sie mit einer sogenannten short-long-short-Sequenz im EKG: es tritt eine vorzeitige Herzaktion ein, der eine kompensatorische Pause folgt; der Herzschlag nach dieser Pause initiiert den Beginn der Torsades de Pointes-Tachykardie. Häufig terminieren diese ventrikulären Tachykardien sich selbst; sie können jedoch auch in Kammerflimmern übergehen [36].

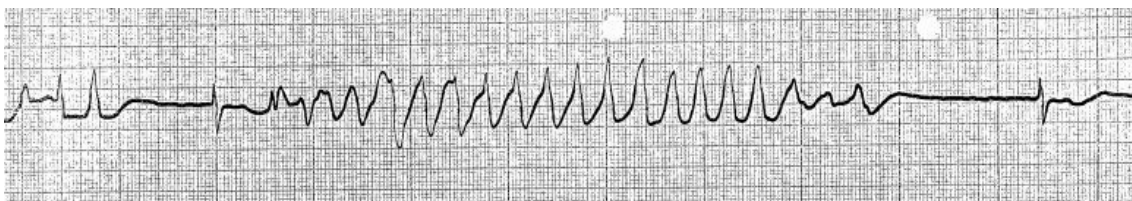


Abbildung 1.1 Torsades de Pointes mit einer short-long-short-Sequenz

1.1 Das QT-Intervall

Das QT-Intervall umfaßt die Zeit der myokardialen Erregungsausbreitung und -rückbildung dar und ist als Intervall zwischen dem Beginn der Q-Zacke und dem Ende der T-Wellen im Oberflächen-EKG meßbar. Es entspricht der Dauer des zellulären Aktionspotenzials des Myokards. Obere Grenzwerte des QT-

Intervalls betragen bei Frauen <470 ms und bei Männern <450ms [42]. Das Intervall ist eine „dynamische Größe“[3], die von verschiedenen Faktoren beeinflusst wird. Es ist frequenzabhängig und unterliegt daher unterschiedlichen Einflüssen:

-Das autonome Nervensystem verändert nicht nur die Herzfrequenz, es kann auch die Depolarisation und Repolarisation an der Herzmuskelzelle über neuronale und rezeptorvermittelte Mechanismen beeinflussen [1,3].

-Elektrolytstörungen spielen eine bedeutende Rolle, vor allem können eine Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie die QT-Zeit verlängern [3].

-Endokrinologische Einflüsse wirken sich auf das QT-Intervall aus, zum Beispiel bei gestörtem Schilddrüsen-Stoffwechsel [3,9].

-ZNS-Erkrankungen wie Subarachnoidalblutungen können ebenfalls zu einer QT-Verlängerung führen [57].

-Kardiovaskuläre Erkrankungen wie arterielle Hypertonie und Myokardinfarkte können ebenfalls zu einer verlängerten Repolarisation führen [9,19].

Die Messung des QT-Intervalles auf dem Oberflächen-EKG erfolgt standardisiert vom Beginn der Q-Zacke bis zum Ende der T-Welle. Teilweise ist das Ende der T-Welle nicht sicher auszumachen. Um dieses Problem zu minimieren, kann von dem abfallenden Schenkel der T-Welle mit eine Tangente konstruiert werden: an der Stelle, an der diese die Null-Linie überkreuzt, wird das Ende der T-Welle bestimmt. Manchmal ist die T-Wellen-Amplitude sehr niedrig, so daß die Messung der QT-Zeit insgesamt nicht genau ist. In der Regel wird zur Messung die Ableitung II herangezogen, da sich in dieser Ableitung die U-Welle am besten von der T-Welle abgrenzt.

Das QT-Intervall ist abhängig von der Herzfrequenz. Um die QT-Zeit bei verschiedenen Herzfrequenzen miteinander vergleichen zu können, wurden verschiedene Formeln zur Korrektur der QT-Zeit aufgestellt. Die bis heute am meisten benutzte Formel stammt schon von H.C. Bazett aus dem Jahre 1920

[2]. Bazett war der Auffassung, daß sich das QT-Intervall mit der Quadratwurzel des RR-Intervalls verändert:

$$[QTc = QT\text{-Dauer}/RR\text{-Abstand}^{1/2}]$$

Die frequenzkorrigierte QT-Zeit (QTc) entspricht der QT-Zeit bei einer Herzfrequenz von 60 Schlägen pro Minute. Jedoch ist diese Formel nur im Bereich von 60 bis 100 Schlägen pro Minute anwendbar, da in den Randbereichen unter- bzw. überkorrigiert wird. Daher wird häufig auch die Formel von L.S. Fridericia angewandt, die dieses berücksichtigt:

$$[QTc = QT\text{-Dauer}/RR\text{-Abstand}^{1/3}, \text{ bei Frequenzen } > 80 \text{ bpm}]$$

Jedoch hat sich bisher keine Formel als wirklich exakt erwiesen. Dennoch ist die Frequenzkorrektur erforderlich, um eine Vergleichbarkeit zwischen den Herzfrequenzen zu erreichen [3, 22, 24].

	Kinder (n =158)	Männer (n =222)	Frauen (n=198)
Alter (Jahre)			
Mittel±SD	9±4	37±13	40±15
Rang	1 bis 15	15 - 81	15-76
RR Intervall (msec)			
Mittel±SD	760±110	960±150	880±130
Rang	0,60-1,00	0,62-1,46	0,64-1,30
QT Intervall (msec)			
Mittel±SD	370±3,0	400±3,0	390±3,0
Rang	0,13-0,42	0,33-0,51	0,33-0,48
QTc (msec -1/2)			
Mittel±SD	420±2,0	410±1,0	420±2,0
Rang	0,38-0,46	0,38-0,44	0,37-0,48
QTc > 440 msec -1/2 (%)	5,7	0	8,6

Tabelle 1.1.1 QT, RR und QTc bei 581 gesunden Probanden modifiziert nach Moss AJ [42]

Das QT-Intervall ist auch abhängig vom Alter. Bei Männern verkürzt sich die QT-Dauer während der Pubertät. Es wird angenommen, daß die Androgene eine gewisse Schutzfunktion für die Repolarisation darstellen [38,42]. Die

Tabelle 1.1.1 stellt die QT-Zeiten von Männern, Frauen und Kindern aus einer Übersichtsarbeit von A.J. Moss [42] dar.

1.2 Elektrophysiologische Grundlagen

Die Verlängerung des QT-Intervalls, die als Voraussetzung zum Auslösen von Torsade de Pointes gilt, wird durch die Verlängerung der Aktionspotentialdauer in den ventrikulären Myokardzellen verursacht. Entweder werden während der Phase 2 und 3 des Aktionspotentials die Auswärtsströme reduziert und/oder die Einwärtsströme verstärkt. Im Ventrikelmyokard befinden sich verschiedene repolarisationsterminierende Ionenkanäle, die in unterschiedlicher Dichte verteilt sind. Beim Menschen ist der schnelle Kalium-Gleichrichterstrom (I_{Kr} = schnell aktivierende Komponente des verzögerten Kaliumgleichrichterstromes) der dominante Ionenkanal [4,21].

Vier Zelltypen lassen sich unterscheiden: Purkinjenzellen, subendokardiale Myozyten, innermyokardiale M-Zellen und subepikardiale Myozyten. Die I_{Kr} - Kanäle sind vor allem in den Purkinjenzellen und den M-Zellen vorhanden. Werden diese Ionenkanäle blockiert oder wird die genetische Expression geändert, bewirkt dies eine Reduzierung des Nettoauswärtsstromes [21,55].

Diese Reduktion des Nettoauswärtsstroms, zum Beispiel durch die Blockade von I_{Kr} und/oder Zunahme des Nettoeinwärtsstroms, kann darüber hinaus zur Entwicklung von frühen Nachdepolarisationen (early afterdepolarisations, EAD) führen. EAD's ereignen sich bevorzugterweise in den Purkinjenzellen und M-Zellen. Dadurch können L-Typ-Calcium-Ströme reaktiviert und/oder Natriumkanäle während des Aktionspotentialplateaus aktiviert werden, die das Auftreten von Torsades de Pointes triggern können. Es ergibt sich zudem eine Zunahme der Dispersion der Repolarisation, wie in der Abbildung 1.2.2 dargestellt. So kann es zu EAD-getriggertem Reentry und letztendlich zur Manifestation Torsade de pointes kommen. Nahezu alle repolarisationsverlängernde Pharmaka blockieren I_{Kr} [21].

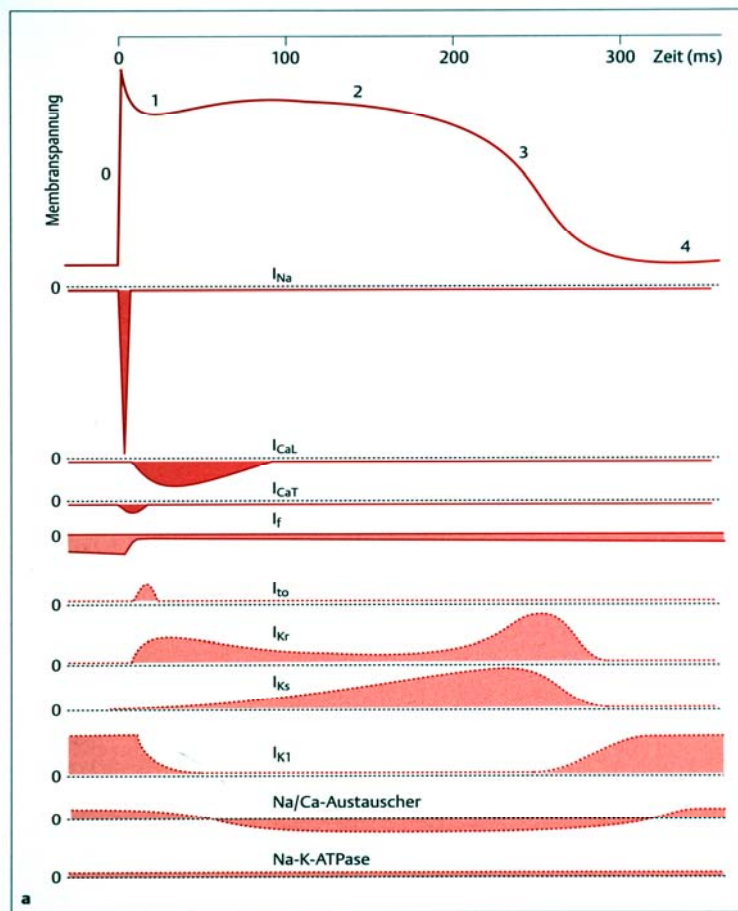


Abb.1.2.1 Ionenströme, die an der Entstehung des Ruhe- und Aktionspotentials beteiligt sind. Oben: Aktionspotential. Mitte: Einwärtsströme. Unten: Auswärtsströme. [21]

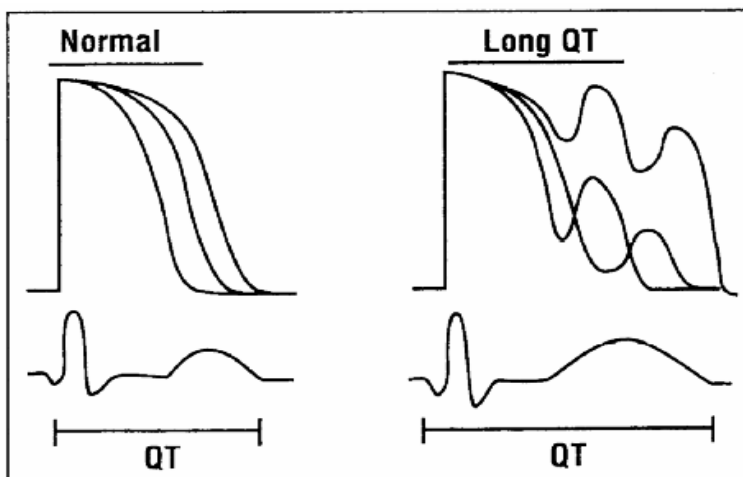


Abb.1.2.2 Dispersion der Repolarisation [41].

1.3 Angeborene QT-Syndrome

Die angeborenen Formen des QT-Syndroms, bei denen genetische Veränderungen der Kalium- oder Natriumkanäle vorliegen, wurde erstmalig 1957 von den norwegischen Internisten Anton Jervell und Fred Lange-Nielsen beschrieben. Sie stellten in einer achtköpfigen Familie, die vier taubstumme Kinder hatte, bei diesen Kindern eine erhebliche QT-Verlängerung im Oberflächen-EKG fest. Die Kinder waren durch rezidivierende Synkopen aufgefallen. Drei der Kinder starben später an plötzlichem Herztod. Das *Jervell-und-Lange-Nielsen-Syndrom* wird autosomal rezessiv vererbt und tritt extrem selten auf.

Der Italiener C. Romano und der Ire O.C. Ward, beides Kinderärzte, beschrieben 1963 und 1964 unabhängig voneinander Fälle von normalhörenden Kindern, die ebenfalls unter rezidivierenden Synkopen litten und im EKG verlängerte QT-Intervalle aufwiesen. Die als *Romano-Ward-Syndrom* bezeichnete Form des QT-Syndroms wird autosomal-dominant vererbt; es tritt nach aktuellen Schätzungen mit einer Häufigkeit von 1:5000-7000 auf. [23]

Charakteristisch für beide Formen des angeborenen QT-Syndroms sind wiederholt auftretende Synkopen, die im Zusammenhang mit den oben beschriebenen ventrikulären Tachykardien vom Typ der Torsade de Pointes stehen. Die Synkopen treten oft bereits im Kindes- und Jugendalter auf. Es überwiegt das weibliche Geschlecht. Häufig werden die Synkopen als vasovagale Synkopen fehldiagnostiziert. Dauern die Synkopen längere Zeit an, können sich aufgrund der zentralen Hypoxie myoklonische oder cerebrale Krampfanfälle ereignen, die ebenfalls zu der entsprechenden Fehldiagnose Epilepsie führen können. In der Regel terminieren die Rhythmusstörung sich selbst, jedoch können sie auch zu Kammerflimmern degenerieren und zum plötzlichen Herztod führen. Ein Teil dieser Fälle wird dem plötzlichen Kindstod zugeschrieben [20].

Bei den angeborenen QT-Syndromen liegen Mutationen verschiedener Gene vor, die Ionenkanäle bzw. deren Untereinheiten kodieren. Am häufigsten finden sich Mutationen von KVNQ1(40-50%) und HERG (20-30%) [18].

Eine Mutation von KVNQ1 in homozygoter Form wurde beim *Jervell-und-Lange-Nielsen-Syndrom* entdeckt, alternativ kommen aber auch heterozygote Mutationen in verschiedenen Genen vor. Die folgende Tabelle zeigt einen aktuellen Überblick.

Syndrom	Locus	Gen	Gen-Produkt	Vererbung
LQT1	11p15.5	KCNQ1	Kaliumkanal (I_{Ks})	dominant
LQT2	7q35-36	HERG	Kaliumkanal (I_{Kr})	dominant
LQT3	3p21-24	SCN5A	Natriumkanal (I_{Na})	dominant
LQT4	4q25-27	AnkyB		dominant
LQT5	21q22.1-22	KCNE1	Kaliumkanal (I_{Ks})	dominant
LQT6	21q22.1-22	KCNE2	Kaliumkanal (I_{Kr})	dominant
LQT7	17q23	KCNJ2	Kaliumkanal (I_{k1} Kir2.1)	dominant
JNL1	11p15.5	KCNQ1	Kaliumkanal (I_{Ks})	rezessiv
JNL2	21q22.1-22	KCNE1	Kaliumkanal (I_{Ks})	rezessiv
JNL3	JNL1-JNL2	?	?	rezessiv
	ausgeschlossen			

Tab.1.3.1 Angeborene QT-Syndrome: LQT1-7 sind Unterformen des Romano-Ward Syndroms, JNL 1-3 sind Unterformen des Jervell-und-Lange-Nielsen-Syndroms; I_{Kr} = schnell aktivierende Komponente des verzögerten Kalium-Gleichrichterstromes I_K ; I_{Ks} = langsam aktivierende Komponente des verzögerten Kalium-Gleichrichterstromes I_K ; I_{Na} = schneller Natrium-Einwärtsstrom.

Es scheint ein Zusammenhang zwischen dem Genotyp und Phänotyp zu bestehen. Beispielsweise zeigen Patienten mit einem LQT1-Syndrom Synkopen vornehmlich unter erhöhter sympathischer Stimulation bei psychischer oder physischer Belastung, wie beim Schwimmen („plötzlicher Badetod“), während bei Patienten mit LQT3 die Synkopen eher in Ruhesituationen (während des Schlafes) vorkommen [18]. Die Ausprägung (Penetranz) ist ebenfalls unterschiedlich stark. Innerhalb einer asymptomatischen, genetisch positiven Familie kann ein plötzlicher Herztod im Jugendalter, der sich Generationen zuvor ereignet hat, erster Anlaß zur diagnostischen Abklärung sein.

Bei symptomatischen Patienten kommt es zu Synkopen und/oder plötzlichen Todesfällen, die QT-Zeit im Oberflächen-EKG ist verlängert. In Fällen, bei denen die QT-Zeit grenzwertig oder auch normal ist, kann eine genetische Untersuchung weiterhelfen. Auch Patienten mit einer molekulargenetisch gesicherten Mutation können durchaus normale QT-Intervalle aufweisen, während andererseits bei Einzelfällen mit verlängerter QT-Zeit keine Mutationen gefunden werden. Daraus schließt man, daß weitere bisher nicht entdeckte Mutationen vorliegen müssen [18]. Zur Diagnostik bietet die Tabelle 1.3.2 eine Hilfestellung an.

EKG		Punkte
A.	QTc nach Bazett	
	> 480 ms ^{1/2}	3
	460-470 ms ^{1/2}	2
	450 ms ^{1/2} bei Männern	1
B.	Torsade de pointes	2
C.	T-Wellen Alternans	1
D.	eingekerbte T-Wellen in drei Ableitungen	1
E.	altersbezogen zu niedrige Herzfrequenz in Ruhe	0,5
<u>Klinik</u>		
A.	Synkope	
	streßbedingt(psychisch/physisch)	2
	ohne psychischen/physischen Streß	1
B.	angeborene Taubheit	0,5
<u>Familien-Anamnese</u>		
A.	Familienmitglieder mit QT-Syndrom	1
B.	plötzlicher (Herz-)Tod bei Familienmitgliedern < 30 Jahren	0,5

Tab. 1.3.2 Kriterien zur Diagnose eines QT-Syndroms

Wertung: Punktsomme 1= QT-Syndrom unwahrscheinlich; 2-3= mittlere Wahrscheinlichkeit; > bzw gleich 4= hohe Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines QT-Syndroms (nach Schwartz PJ et al.[46])

Eine Indikation zur Therapie liegt bei symptomatischen Patienten immer vor. Sie erfolgt mit Beta-Rezeptorenblockern zur Abschirmung von sympathischen Einflüssen. Ist der Patient reanimationspflichtig gewesen, wird ein implantierbarer Kardioverter/Defibrillator eingesetzt. Aufgrund der molekulargenetischen Forschungsergebnisse ist im Einzelfall auch eine

genspezifische Therapie sinnvoll: bei Patienten mit LQT3, bei denen eine Mutation des Natriumkanals vorliegt, kann eventuell mit Mexiletin, einem Klasse Ib- Antiarrhythmikum, die Aktionspotentialdauer verkürzt werden [18].

Die Indikation zur prophylaktischen Therapie wird großzügig gehandhabt, dies gilt vor allem für Kleinkinder [20].

1.4 Erworbenes QT-Syndrom

Häufiger als das angeborene ist das erworbene QT-Syndrom. Die ursächlichen Zusammenhänge wurden zuvor vorgestellt. In der Regel besteht ein Zusammenhang mit der Einnahme von repolarisationsverlängernden Medikamenten. Bei den betroffenen Patienten liegen ursprünglich normale QT-Zeiten vor, die sich unter der Medikamenteneinnahme abnorm verlängern und sich nach Absetzen des Medikamentes wieder normalisieren.

Erste Beschreibungen über den Zusammenhang zwischen Torsade de Pointes und Medikamenten sind schon Anfang der 1960er Jahre publiziert worden. Damals fiel bei Chinidin, einem Klasse Ia-Antiarrhythmikum nach der Vaughan-Williams-Klassifikation, auf, diese Form der Arrhythmie gehäuft zu entwickeln [22]. Chinidin bewirkt über eine Natriumkanal-Blockade eine Verlängerung der Aktionspotentialdauer, eine erwünschte Wirkung des Arzneimittels zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen. Weitere Antiarrhythmika, die die QT-Zeit verlängern und ebenfalls Torsade de Pointes auslösen können, kamen hinzu. Zu nennen sind unter anderem die Klasse III-Antiarrhythmika Sotalol, Amiodaron und Dofetilide. Letzteres ist aufgrund von Torsade de Pointes nicht mehr auf dem Markt [5,8,19,21,39]. Die erwähnten Medikamente werden in erster Linie bei Vorhofflimmern eingesetzt [21,25]. Die Inzidenz zu Torsade de Pointes bei Chinidin beträgt etwa 2-8%, bei d,l-Sotalol etwa 2-5% [21].

In den letzten Jahren wurde vermehrt über Beobachtungen berichtet, daß Torsade de Pointes bei Patienten auftreten können, die keine kardiovaskuläre

Medikation erhalten haben. Tatsächlich haben diese Patienten Arzneimittel mit nichtkardialer Indikation bekommen und darunter als unerwünschte Nebenwirkung eine Verlängerung der QT-Zeit entwickelt. Teilweise ist es auch zu plötzlichen Todesfällen gekommen. Es sind unter nichtkardialer Medikation Torsade de Pointes dokumentiert worden. Die Medikamentendosen bewegten

sich in der Regel innerhalb der therapeutischen Breite. Inzwischen konnten verschiedene repolarisationsverlängernde Arzneimittel eruiert werden, die Liste wird laufend erweitert. Es handelt sich um Medikamente unterschiedlicher Substanzen und Substanzklassen, von Antibiotika über Antidepressiva bis hin zu Röntgenkontrastmitteln. Mehrere sind deshalb bereits vom Markt genommen worden, wie zum Beispiel Astemizol (Antihistaminikum), Terfenadin (Antihistaminikum) und in einigen Ländern Cisaprid (Prokinetikum). Teilweise ist der Handel eingeschränkt worden [21,59]. Die Tabelle 1.4.1 auf Seite 15 gibt eine Übersicht über die Medikamente, bei denen die Auslösung von Torsade de pointes beschrieben worden sind.

Die repolarisationsverlängernden Medikamente haben die gemeinsame Eigenschaft, daß sie I_{Kr} , also die schnell aktivierende Komponente des verzögerten Kalium-Gleichrichterstromes blockieren. Weshalb gerade I_{Kr} von vielen Medikamenten blockiert wird, ist zur Zeit noch unklar [6,35].

Abgesehen von medikamenten-induzierten Torsade de Pointes ist auch über spontane Torsades de Pointes als Folge eines kompletten AV-Blockes berichtet worden [23].

Liste der repolarisationsverlängernden Medikamente

Substanzgruppe	Beispiele
Antiarrhythmika	Amiodaron, Sotalol Ajmalin, Prajmalin Chinidin, Alupent Disopyramid Dofetilid, Ibutilid Propafenon, Flecainid, Mexiletin, Procainamid
Antibiotika	Clarithromycin, Erythromycin, Spiramycin, Azithromycin Cotrimoxazol, Sparfloxacin, Ciprofloxacin, Moxifloxacin Ampicillin
Chemotherapeutika	Doxorubicin, Tamoxifen
Immunsuppressiva	Tacrolimus
Antifungizide	Fluconazol, Itrakonazol, Ketokonazol
Antihistaminika	Terfenadin, Clemastin, Astemizol
Antihypertensiva	Bepridil, Nicardipin
Antidepressiva	Amitriptylin, Imipramin, Doxepin, Amoxapin Clomipramin, Desipramin, Citalopram, Sertralin
Phenothiazine	Chlorpromazin, Thioridazin
Neuroleptika	Haloperidol, Melperon, Risperidon, Sulpirid
Anderer Psychopharmaka	Chloralhydrat, Lithium Methylphenidat, Amphetamin
Malaria Mittel	Chinin, Mefloquin, Chloroquin, Halofantrin
Parkinsonmittel	Amantadin, Budipin
Motilitätsanreger	Cisaprid, Domperidon
Anderer Antiemetika	Dolasetron, Ondansetron
Anderer Pharmaka	Galantamin (Anti-Alzheimermedikament) Methadon Salmeterol, Terbutalin Cocain
Röntgenkontrastmittel	Ioxaglinsäure
Substanzen, die zur Kaliumausscheidung bzw. zu Elektrolytverlusten führen	nicht-kalium sparende Diuretika Amphotericin B, Laxantien, Lakritz-Abusus Persistierendes Erbrechen und Diarrhoe

Tab. 1.4.1 Auswahl der Medikamente, die das QT-Intervall verlängern und Torsade de Pointes auslösen können. Auf der Homepage www.torsades.org wird die Liste der Medikamente laufend aktualisiert.

1.5 Pharmakokinetische Faktoren

Pharmakokinetische Störungen können zu einer unerwünschten Erhöhung des Plasmaspiegels des Wirkstoffs führen. Viele Menschen, gerade ältere Patienten werden häufig mit mehreren Medikamenten aus verschiedenen Stoffgruppen gleichzeitig behandelt. Die Metabolisierung und Ausscheidung spielt in der Polypharmakotherapie eine nicht unerhebliche Rolle, wenn man bedenkt, daß mit zunehmendem Alter die Leber- und Nierenleistung nachläßt.

Bei der Metabolisierung lipophiler Pharmaka in der Leber hat das Cytochrom P450 mit seinen Untereinheiten einen hohen Stellenwert. Einige Beispiele werden im folgenden aufgezeigt:

- CYP 3A4 Das Enzym befindet sich in erster Linie in der Leber, aber auch in der Niere und im Darm. Die Aktivität dieses Enzyms ist individuell sehr verschieden. Das Antihistaminikum Terfenadin beispielsweise blockiert den I_{kr} stark, wird jedoch von dem Enzym CYP 3A4 vor dem Eintritt in den großen Kreislauf metabolisiert. Erhält ein Patient nun zusätzlich z.B. Cisaprid, ein Propulsivum, welches das CYP 3A4 inhibiert, steigt die Plasmakonzentration des Terfenadins aufgrund unterdrückter Metabolisierung um das hundertfache an und kann dadurch Torsade de Pointes auslösen.

Als weitere Inhibitoren sind zahlreiche andere Medikamente bekannt, wie Amiodaron, Verapamil oder Erythromycin. CYP 3A4 kann aber auch unter anderem von Rifampicin, Phenobarbital oder Phenytoin induziert werden, so daß die Wirkung von gleichzeitig gegebenem von Medikamenten wie Chinidin oder Mexiletin sinkt.

- CYP 2D6 Dieses Enzym übernimmt in der Leber die Biotransformation vor allem von Beta-Rezeptorenblockern, aber auch von Klasse-IC-Antiarrhythmika wie Propafenon oder Flecainid. Sieben Prozent der Menschen gelten als „poor metaboliser“. Erhalten diese Beta-Rezeptorenblocker und dazu eine Substanz wie Flecainid, kann dieses die Wirkung des Beta-Rezeptorenblockers steigern.

- P-Glykoprotein In der Membran von Darmzellen, Leberzellen und Kapillaren der Blut-Hirn-Schranke wird das P-Glykoprotein gebildet. Digoxin wird über diesem Stoffwechselweg metabolisiert, der von verschiedenen Medikamenten wie unter anderem Amiodaron, Ciclosporin und Verapamil gehemmt wird. Als Folge daraus steigt der Digoxinspiegel an und erniedrigt so die Herzfrequenz [22,45].

	<u>CYP 3A4</u>	<u>CYP 2D6</u>	<u>P-Glykoprotein</u>
Substrate	Amiodaron Chinidin viele HMG-Reduktasehemmer Terfenadin, Astemizol Cisaprid Kalziumblocker Mexiletin	Propafenon Flecainid Metoprolol Propranolol	Digoxin
Inhibitoren	Amiodaron Verapamil Ciclosporin Erythromycin Ketaconazol Kalziumblocker	Chinidin Propafenon Trizyklische Antidepressiva	Chinidin Amiodaron Verapamil Ciclosporin Erythromycin Ketokonazol
Induktoren	Rifampicin Phenytoin Phenobarbital		

Tab 1.5.1 Übersicht über Metabolisierung verschiedener Pharmaka (modifiziert nach Roden DM: Heart 2000; 84:339-346 [45])

1.6 Risikofaktoren

Generell ist die Inzidenz der Torsade de Pointes niedrig. Nicht alle Medikamente, die Ikr blockieren, besitzen das gleiche proarrhythmische Potential. Antiarrhythmika werden bei Patienten verschrieben, die an Herzrhythmusstörungen leiden, während andere Pharmaka, zum Beispiel Erythromycin, auch von Patienten ohne Herzerkrankung eingenommen werden [21]. Weshalb manche Patienten Torsades des Pointes entwickeln und andere nicht, ist letztlich noch ungeklärt. Jedoch sind verschiedene Risikofaktoren

bekannt. Bei Patienten, bei denen Torsades de Pointes vorgekommen sind, sind die QTc-Zeiten erheblich länger als bei Patienten, bei denen keine Torsades de Pointes aufgetreten sind. So liegt die Vermutung nahe, dass bestimmte Individuen eine Prädisposition besitzen, zumal das Auftreten der Rhythmusstörungen unabhängig von der Dosis und der Therapiedauer ist [12].

Möglicherweise ist eine genetische Disposition von Bedeutung, bei der die Schwelle für die Entwicklung von Torsades de Pointes erniedrigt ist. Man vermutet, daß bei den Betroffenen eine sogenannte „reduzierte Repolarisationsreserve“ vorliegt [21,44].

Bei Verdacht auf ein kongenitales QT-Syndrom schließt ein negativer Befund bei einer genetischen Untersuchung eine Mutation nicht aus. Die Suche nach den bisher nicht bekannten genetischen Mutationen ist Gegenstand intensiver Forschung [11,23].

Andere Risikofaktoren können Torsade de Pointes provozieren, zum Beispiel Bradykardien, da bei langsamer Herzfrequenz die QT-Zeit physiologisch zunimmt. Bei einem AV-Block III° kann es auch in Abwesenheit von Medikamenten zu Torsade de Pointes kommen. Elektrolytstörungen, vor allem Hypokaliämie und Hypomagnesiämie sind bekannt dafür, daß sie die QT-Dauer verlängern. Hierbei sind Nierenerkrankungen und Diuretikatherapien zu erwähnen. Unter vorbestehenden Herzerkrankungen wie Herzinsuffizienz oder linksventrikuläre Hypertrophie können ebenfalls Torsades de Pointes auftreten, ebenso bei bradykardie-fördernder Begleitmedikation. Auch pharmakokinetische Faktoren wie Überdosierungen und Polypharmakotherapie sind, wie schon erwähnt, von Bedeutung. Jedoch treten die Torsades de Pointes häufig unter normaler Dosierung auf [22]. Makkar et. al. fanden in einer umfangreichen Literaturrecherche heraus, daß Frauen ein doppelt so hohes Risiko wie Männer haben, Torsades de Pointes zu entwickeln [38]. Häufig sind diese Risikofaktoren auch kombiniert vorhanden.

Sind die genannten Risikofaktoren bei einem Patienten nicht vorhanden, schätzt man das Risiko für Torsade de Pointes dem entsprechend als sehr niedrig ein.

1.7 Diagnose und Therapie

Im Einzelfall vorauszusagen, ob der Betreffende Rhythmusstörungen aufgrund einer Medikation bekommen könnte, ist sehr schwierig. Erschwerend ist sicherlich die Tatsache, daß die erwähnten Risikofaktoren (Bradykardien, Hypokaliämie, Herzerkrankungen) im klinischen Alltag sehr häufig vorkommen, Torsade de Pointes jedoch selten auftreten. Bei Risikopatienten sollten in der Initialphase der Medikamententherapie mehrere EKG's geschrieben und darauf geachtet werden, daß der Kaliumspiegel hochnormal ($>4,0\text{mmol/l}$) gehalten wird. Es wird empfohlen, bei einem frequenzkorrigierten QT-Intervall länger als 500ms das Medikament abzusetzen[4].

Ereignen sich Torsade de Pointes, kann es zu Schwindel bis hin zur Synkope kommen. Das auslösende Arzneimittel muß unverzüglich abgesetzt werden. Als Medikament kann Magnesium und bei Hypokaliämie Kalium intravenös gegeben werden. In mehreren Studien fand man heraus, daß Magnesium die QT-Zeit verkürzt, Extrasystolen und EAD's unterdrückt und die Aktionspotentialdauer verkürzt [52]. Ein passagerer Herzschrittmacher zur Beschleunigung der Herzfrequenz kann zusätzlich eingesetzt werden. Verkürzt sich die QTc-Zeit wieder, so ist eine Korrelation zum Pharmakon nachgewiesen. Dem Patienten muß eine Liste mit repolarisationsverlängernden Medikamenten, die er in Zukunft vermeiden sollte, mitgegeben werden. In unklaren Fällen sollte im Einzelfall eine elektrophysiologische Untersuchung durchgeführt werden. Es sollte auch eine genetische Untersuchung zum Ausschluß eines kongenitalen QT-Syndroms erfolgen, welche jedoch nur die bisher bekannten Genmutationen des Long-QT-Syndroms ausschließt [12].

2 Ziel der Studie

Ziel der Studie war es, Patienten, die im Rahmen einer Medikation mit repolarisationsverlängernden Medikamenten oder aus anderen erworbenen Ursachen heraus Torsade de Pointes entwickelten, zu charakterisieren. Insbesondere wurde die Frage untersucht, inwieweit sich bei den betroffenen Patienten geschlechts- und altersabhängig Unterschiede in den klinischen Charakteristika bzw. der Arrhythmiemanifestation ergeben.

3 Methodik

3.1 Patientenkollektiv

In die Studie wurden Patienten aufgenommen, bei denen eine oder mehrere Episoden von Torsade de Pointes und/oder Kammerflimmern im Zusammenhang mit einer verlängerten QT-Zeit unter einer Medikamenten-Einnahme dokumentiert worden ist. Patienten mit angeborenen QT-Syndromen wurden nicht berücksichtigt.

3.2 Datenerhebung

Allgemeine klinische Parameter: Zu den Grunddaten der Patienten zählten das Geschlecht, das Alter und die kardialen Grunderkrankungen.

Kardiologischer Status vor Auftreten der Torsade de Pointes: Die Einstufung des Schweregrades der Herzinsuffizienz erfolgte entsprechend der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) nach den Angaben der Arztberichte.

Wurde eine Koronarangiographie während des stationären Aufenthaltes durchgeführt, so wurde der Koronarstatus und die Ejektionsfraktion entsprechend erfaßt.

Darüber hinaus wurden die Ergebnisse der elektrophysiologischen Untersuchung, in die Datenbank aufgenommen.

Lag ein EKG vor Einnahme des auslösenden Medikamentes vor, wurden die PQ, QRS- und QT-Zeiten ausgemessen, die frequenzkorrigierte QTc-Dauer berechnet und die Ergebnisse dokumentiert. Ebenso wurden vorher bekannte Arrhythmien dokumentiert.

Auftreten der Torsade de Pointes: Es wurden die Umstände beschrieben, unter denen die Torsades de Pointes auftraten.

In die Datenbank wurden die klinischen Symptome der Torsades de Pointes, die Therapie und deren Erfolg aufgenommen.

Bei der Medikamentenanamnese sind Einnahmedauer, tägliche Dosis, Gesamtdosis des auslösenden Medikamentes sowie die Einnahme von Herzglykosiden und Diuretika berücksichtigt worden.

Die dokumentierten Torsades de Pointes wurden auf das Auftreten des Short-Long-Short-Phänomens und/oder eines Bigeminus, die durchschnittliche Zyklusdauer, das Kopplungsintervall und die Degeneration ins Kammerflimmern/-flattern hin untersucht und das zu dem Zeitpunkt nächstgelegene EKG in die Datei aufgenommen.

Die Labordaten der Elektrolyte (Kalium, Natrium, Kalzium und Magnesium), der Kreatinin-Wert und ggf. die Medikamentenspiegel im Serum (auslösendes Medikament, Herzglykoside), die an dem Tag der Torsades de Pointes-Ereignisses bestimmt worden waren, wurden den Unterlagen der Patienten entnommen. Ebenso wurde die Durchführung der Akuttherapie erfaßt.

Nachbeobachtung: Hierzu zählt die weiterführende Diagnostik wie die elektrophysiologische Untersuchung, die Echokardiographie und ein EKG einige Tage nach den Torsades de Pointes sowie weitere Therapien wie die Medikamentengabe bei Entlassung, die Implantation eines Schrittmachers oder eines implantierbaren Kardioverters/Defibrillators (ICD).

Folgeschäden und Rezidive wurden in der Regel den Entlassungsberichten entnommen.

3.3 Statistik

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe des Software-Programms SPSS (Statistical Package for Social Sciences, Version 10.0) durchgeführt. Das Kollektiv wurde in acht Gruppen unterteilt, pro Geschlecht vier Altersgruppen. Bei den angegebenen Werten handelt sich in der Regel um Mittelwerte und Standardabweichungen.

Einige Patienten hatten mehr als ein Ereignis, sodaß sich die Prozentangaben auf die Gesamtzahl der Ereignisse, die zum Teil zu unterschiedlichen Zeitpunkten aufgetreten waren, und nicht auf die Gesamtzahl der Patienten bezieht.

Da es sich um eine retrospektive Studie handelte, lagen die Daten der Patienten zum Teil nicht vollständig vor.

In der Auswertung wurde der t-Test für unverbundene Stichproben verwendet. Alle statistischen Tests waren zweiseitig, das Signifikanzniveau lag bei $p < 0,05$. Aufgrund der zum Teil sehr unterschiedlichen Größe der Altersgruppen wurde auf Signifikanztests weitgehend verzichtet.

4 Ergebnisse

Das *Patientenkollektiv* dieser retrospektiven Studie bildeten 100 Patienten (65 Frauen und 35 Männer im Alter von 8 bis 84 Jahren), bei denen im Zusammenhang mit einem erworbenem QT-Syndrom Torsade de Pointes beobachtet wurden. Bei neun Patienten wurden zwei, bei einem Patienten drei Ereignisse untersucht. Die Datei dieses Patientenkollektivs umfaßt den Zeitraum von 1978 bis 2001.

42 Patienten befanden sich zum Zeitpunkt des Ereignisses in der Medizinischen Klinik C und Poliklinik des Universitätsklinikums Münster, 38 Patienten wurden von anderen Kliniken zugewiesen. Von 20 auswärts behandelten Patienten wurden die Unterlagen der Medizinischen Klinik C und Poliklinik der Uniklinik Münster zur Stellungnahme vorgelegt.

4.1 Altersverteilung

Das Durchschnittsalter aller Patienten zum Zeitpunkt der Torsades de Pointes betrug $59,21 \pm 14,92$ Jahre. Bei den Männern lag es bei $59,47 \pm 14,72$ Jahren und bei den Frauen bei $59,08 \pm 15,14$ Jahren.

Die folgende Tabelle gibt die Altersverteilung wieder:

Altersgruppen	Gesamtkollektiv	Frauen	Männer	F:M
0-49 Jahre	18	13	5	2,6
50-59 Jahre	23	15	8	1,9
60-69 Jahre	34	20	14	1,42
>70 Jahre	25	17	8	2,13

Tab. 4.1 Verteilung der Altersgruppen (F Frauen, M Männer)

4.2 Kardiale Grunderkrankung

Eine *koronare Herzkrankheit* in der Anamnese bestand bei 35 Betroffenen (35%) als Grunderkrankung, 16 von ihnen haben einen Myokardinfarkt erlitten.

Bei den Männern war der Anteil der koronaren Herzkrankheit deutlich höher als bei den Frauen (47,1% gegenüber 27,7%), dies galt auch für den Anteil der Patienten mit durchgemachtem Myokardinfarkt (26,5% vs. 10,8%). Die Verteilung in den Altersgruppen stellt Abbildung 4.1 dar.

Keine KHK hatten 42,4% der männlichen und 66,7% der weiblichen Betroffenen.

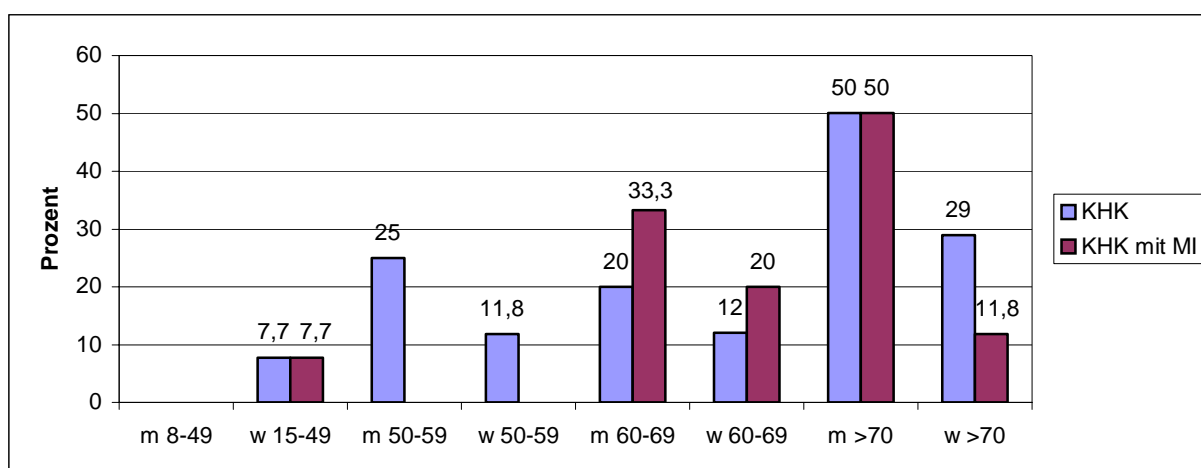


Abb. 4.1 Alters und Geschlechtsverteilung bzgl. koronarer Herzkrankheit.
m männlich, w weiblich, KHK koronare Herzkrankheit; MI Myokardinfarkt

Klappenfehler wiesen 33 Patienten (33%) auf, wobei die Mitralklappenfehler mit 22 Fällen (22%) am häufigsten waren. Ein Aortenklappenfehler lag bei drei Patienten und bei vier Patienten ein kombiniertes Vitium vor. Die Mitralklappenfehler wurden bei beiden Geschlechtern etwa gleich häufig beobachtet (22,9% bei den Männern versus 21,9% bei den Frauen), Dies traf auf die Aortenklappenfehler ähnlich zu (2,9% versus 3,1%). Abbildung 4.2 stellt die Verteilung der Klappenfehler in Altersgruppen dar.

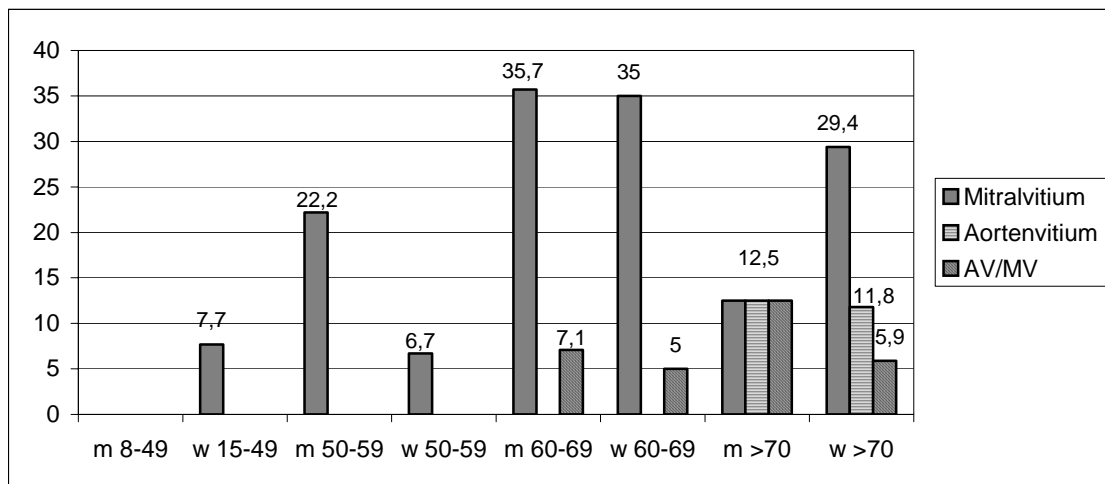


Abb. 4.2 Alters- und Geschlechtsverteilung bei Klappenvitien
m männlich, w weiblich, AV Aortenvitium, MV Mitralvitium

Eine *dilatative Kardiomyopathie* bestand bei 16 Patienten (16,2%), wobei deutlich mehr Männer davon betroffen waren (23,5% versus 12,3%). Besonders häufig waren eher jüngere Männer (in der Altersgruppe der 8-49jährigen) betroffen, nämlich bei drei von fünf Fällen (60%). Bei den Frauen war der Anteil mit 20% in der Altersgruppe der 60-69 Jährigen am höchsten.

An *sonstigen kardialen Grunderkrankungen* waren Myokarditis (n=4), Ventrikelseptumdefekt (n=3) und arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (n=3) zu nennen. Es handelte sich in allen Fällen um Frauen.

Eine *arterielle Hypertonie* war in 44 Fällen (43,6%) bekannt. Betroffen waren 15 Männer (42,9%) und 29 Frauen (44,6%). Die Männer waren im Durchschnitt $59,80 \pm 14,63$ Jahre, die Frauen waren mit $59,08 \pm 15,14$ nicht wesentlich jünger.

4.3 Herzinsuffizienz

Über die Hälfte der Patienten (59,1%) befanden sich zu dem Zeitpunkt der Torsades de Pointes in einem kardial stabilen Zustand: 28 Patienten (25,5%) waren im Stadium I und 37 Patienten (33,6%) im Stadium II. 34 Patienten

befanden sich im Stadium III. 3,6% der Patienten (n=4) hatten eine dekompensierte Herzinsuffizienz im Stadium NYHA IV.

Vergleicht man die Verteilung in die NYHA-Klassen nach Geschlecht, so zeigten sich deutliche Unterschiede: bei den Männern befanden sich fünf Patienten (13,2%) im Stadium NYHA I und 15 Patienten (39,5%) im Stadium II. Bei den Frauen waren jeweils bei 23 Patientinnen (31,9%) im Stadium I und 22 Patientinnen (30,6%) im Stadium II nach NYHA. Weniger Frauen befanden sich in den Stadien III und IV (32,0% der Frauen versus 39,8% der Männer). Die Abbildungen W und I zeigen die Altersverteilung bei Männern und Frauen:

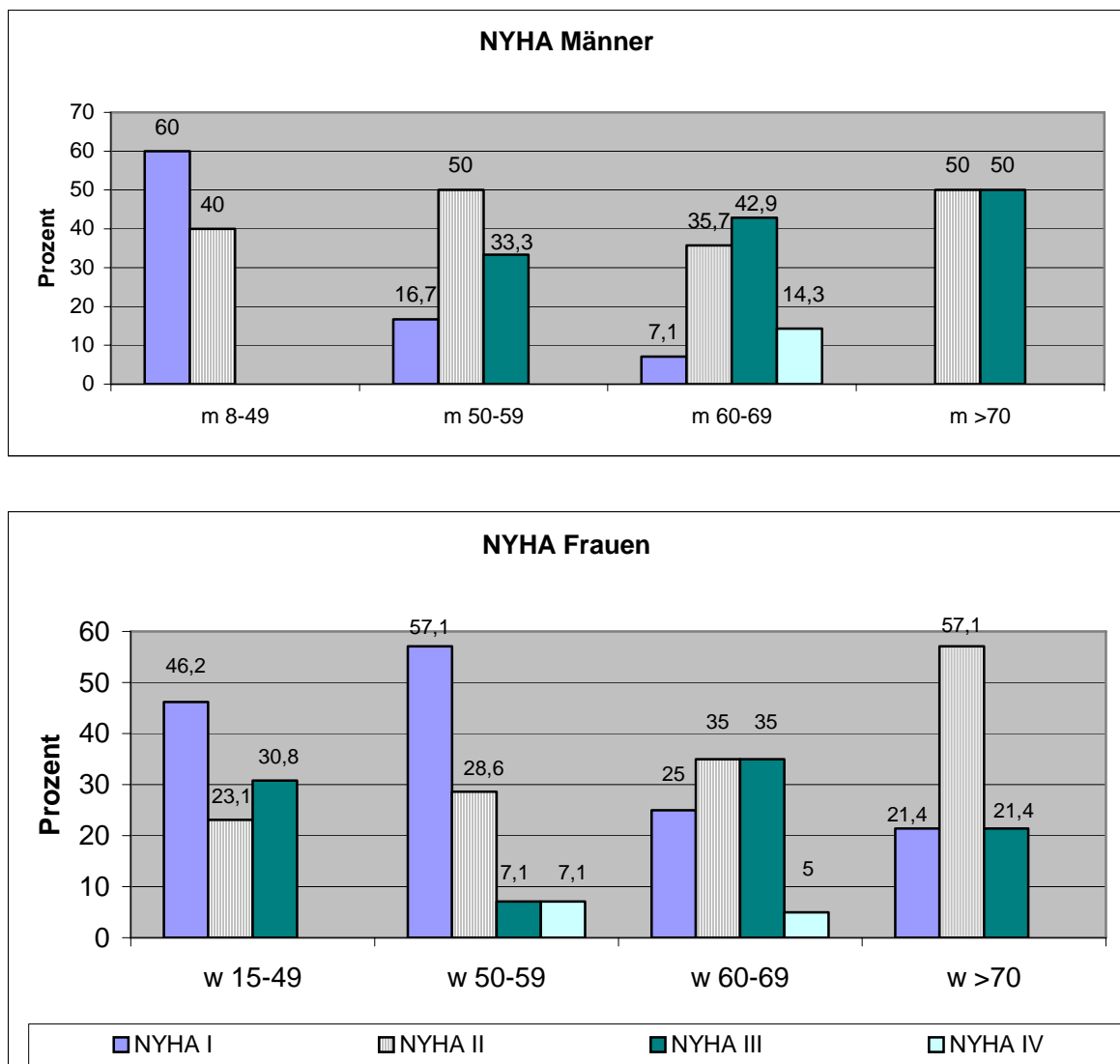


Abb. 4.4 Verteilung der NYHA-Klassifikation in den Altersgruppen m männlich, w weiblich, NYHA New York Heart Association

4.4 Arrhythmien vor dem Auftreten der Torsades de Pointes

Vorhofflimmern war mit 51 Fällen (48,6% der Frauen, n=35; 32,9% der Männer, n=16) die häufigste Arrhythmieform, von denen 10 Patienten (12,5% der Frauen, n=9; 2,6% der Männer, n=1) ein permanentes und 40 (36,1% der Frauen, n=26; 36,8% der Männer, n=14) intermittierendes Vorhofflimmern hatten. Bei einem Fall war die Art des Vorhofflimmerns nicht eindeutig zuzuordnen. Der Durchschnittsalter betrug im Gesamtkollektiv $62,6 \pm 10,7$ Jahre. Die Männer waren durchschnittlich $60 \pm 13,9$, die Frauen $63,9 \pm 8,7$ Jahre alt. Sieben Patienten wiesen neben dem Vorhofflimmern ventrikuläre Rhythmusstörungen in Form von ventrikulären Extrasystolen (zwei Frauen, 55 und 67 Jahre), komplexen ventrikulären Extrasystolen wie Salven und nichtanhaltende ventrikuläre Tachykardien (zwei Frauen, 64 und 66 Jahre; zwei Männer 66 und 72 Jahre) und chronisch rezidivierende ventrikuläre Tachykardien (eine 55jährige Frau) auf. Dies traf auf 14,3% der Frauen mit Vorhofflimmern und 12,5% der Männer mit Vorhofflimmern zu.

Ventrikuläre Herzrhythmusstörungen fanden sich bei 43 Patienten (26 Frauen, 36,1%; 17 Männer, 44,7%) in der Anamnese. Der Altersdurchschnitt betrug $60,9 \pm 14,9$ Jahre.

Bei den Männern waren die chronisch rezidivierenden ventrikulären Tachykardien mit 21,1% (n=8) am häufigsten, bei den Frauen dagegen mit 18,1% die komplexen ventrikulären Rhythmusstörungen wie Bigeminus bis zu Salven (n=13).

Die Frauen waren deutlich jünger als die Männer: der Altersdurchschnitt betrug bei den Männern $66,2 \pm 9,0$ und bei den Frauen $57,1 \pm 17,1$ Jahre.

An seltenen Rhythmusstörungen waren Bradykardien (m=4;11,4%, w=12;18,5%), WPW-Syndrom (n=4), eine AV-Knoten-Reentry-Tachykardie (n=2) sowie AV-Block dritten Grades (n=6) und AV-Block ersten Grades (n=2) zu nennen. Es handelte sich bis auf die Bradykardien ausschließlich um Frauen.

Einen permanenten *Schrittmacher* trugen vier Männer (11,4% der Männer) und neun Frauen (12,5% der Frauen). Bei acht Patienten führten Vorhofflimmern (Tachy-Bradysyndrom beziehungsweise Bradyarrhythmia absoluta) zur Schrittmacherversorgung (m=3, w=5). Fünf Patienten (w=4, m=1) erhielten aufgrund eines kompletten AV-Blockes einen Schrittmacher. Ein Patient hatte im Rahmen einer hypertrophen obstruktiven Cardiomyopathie und Synkope unter Bradykardie einen Schrittmacher erhalten.

Eine Patientin trug zum Zeitpunkt der Torsades de Pointes einen passageren Schrittmacher aufgrund eines kompletten AV-Blockes, der im Rahmen eines Myokardinfarktes aufgetreten war.

Keine Herzrhythmusstörungen waren bei 12 Patienten (10,9%), sechs Männer (15,7% der Männer) und sechs Frauen (5,5% der Frauen), vor dem Torsade de pointes-Ereignis bekannt. Der Durchschnittsalter lag bei $50,7 \pm$ Jahren; der Unterschied zwischen den Männern und den Frauen war nicht signifikant ($50,3 \pm 12,7$ Jahre bei den Männern; $51 \pm 11,6$ Jahre bei den Frauen).

4.5 Sonstige Erkrankungen

An nichtkardialen Krankheiten fanden sich ein Mamma-Carcinom (n=1), Carotisstenose (n=1), periphere arterielle Verschlusskrankheit (n=1) und Morbus Parkinson (n=1). Diabetes mellitus hatten acht Personen (7,3%).

Eine Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention war bei 16 Patienten (14,5%) bekannt (26,3% der Männer, n=10; 8,3% der Frauen, n=6). Bei zwei Patientinnen (2,8% der Frauen) lag eine terminale Niereninsuffizienz vor, bei einem Patienten (2,6% der Männer) ein akutes Nierenversagen. Ein Patient war nierentransplantiert (2,6% der Männer).

4.6 Ereignis der Torsade de Pointes

4.6.1 Klinik während der Torsades de pointes

In 63 Fällen (57,3%) wurden die Torsades de Pointes hämodynamisch nicht toleriert, so daß Reanimationsmaßnahmen notwendig waren. Bei vier von diesen Patienten kam es zu zerebralen Krampfanfällen, es handelte sich bei allen vier um Frauen. In 36 Fällen (32,8%) zeigten die Torsades de Pointes einen selbsterterminierenden Verlauf: bei 18 Patienten (16,4%) kam es zu Synkopen, sechs Patienten (5,5%) erlitten einen Schwindelanfall und zwölf Personen (10,9%) hatten einen asymptomatischen Verlauf.

Der Alterdurchschnitt der asymptomatischen Fälle betrug $64,8 \pm 11,1$ Jahre. Die Patienten, die Schwindel hatten, waren im Durchschnitt $69,3 \pm 4,3$ Jahre alt. Diejenigen, die eine Synkope erlitten, waren $62,5 \pm 12,7$ Jahre alt.

Die Frauen neigten eher zu Synkopen (18,1% vs. 13,2%). Einen asymptomatischen Verlauf zeigten dagegen mehr Männer (18,4% vs. 6,9%).

Bei den Reanimationen bzw. Defibrillationen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede: 57,9% der Männer (n=22) und 56,9% der Frauen (n=41) wurden reanimiert. Bei den Defibrillationen betrug der Anteil bei den Männern 55,3% (n=21) und bei den Frauen 54,2% (n=39).

Bei den Altersgruppen mußten vor allem jüngere Patienten reanimiert werden. Der Altersdurchschnitt lag bei $56 \pm 17,3$ Jahre. Bei den Männern in der Altersgruppe der 8 bis 49jährigen wurden vier von fünf reanimiert, ebenso die 50 bis 59jährigen mit sechs von acht Fällen. Bei den Frauen waren es ebenfalls die jüngeren: in der jüngsten Altersgruppe mußten zehn von 13 Patientinnen und in der nächsten Altersgruppe 11 von 17 reanimiert werden.

Folgende Abbildung zeigt die Verteilung in den Altersgruppen. Bei den Interventionen handelt es sich um Ereignisse, die zufällig auf EKG's, Monitoren und während einer Koronarangiographie erfaßt wurden. Die Klinik ist in diesen Fällen nicht protokolliert worden.

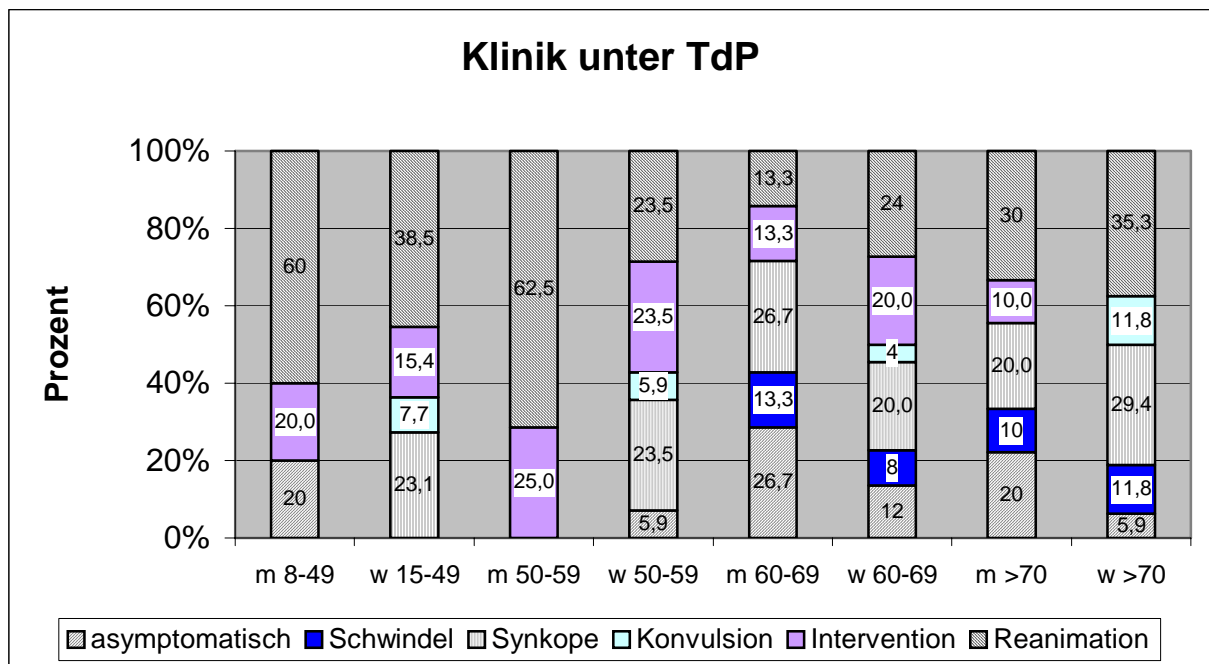


Abb. 4.7 Klinik während der Torsades de Pointes: Verteilung von Alter und Geschlecht m männlich, w weiblich

4.6.2 Torsades de Pointes

Mit einem *Short-long-short-Phänomen* begannen die Torsades de Pointes bei 79 Patienten (84,0%). Dieser Beginn fand sich bei 86,9% der Frauen (n=53) und bei 78,8% der Männer (n=26). Die Verteilung in den Altersgruppen war gleichmäßig.

Ein *ventrikulärer Bigeminus* ließ sich bei 54 Personen (49,1%) finden. Die Männer waren mit einem 50%igen Anteil häufiger betroffen als die Frauen, bei denen betrug der Anteil 48,6%. Am häufigsten trat der Bigeminus bei den 50-59jährigen auf (62,5% bei den Männern, 58,8% bei den Frauen).

In 52 Fällen (47,3%) war ein Übergang in *Kammerflimmern* zu beobachten. Bei den Männern trat dies häufiger auf (52,6% versus 44,4%), besonders in den beiden jüngeren Altersgruppen mit 80% bis 75% der Fälle. Die beiden älteren Altersgruppen hatten einen Anteil von 33 bis 50%. Dies betraf weniger ausgeprägt auch die Frauen, die ebenfalls die höchsten Anteile in den beiden

jüngeren Altersgruppen hatten (53,8% und 58,8%), in den älteren Altersgruppen waren in 32,0 bis 41,2% der Fälle ein Übergang ins Kammerflimmern dokumentiert.

Wiederholte TDP-Episoden traten bei den meisten Patienten auf. Bei 18 Patienten (16,4%) wurde nur eine Episode, bei 16 Patienten (14,5%) zwei Episoden dokumentiert. Mehrfache Episoden, in der Regel zwischen drei und acht, in einem Fall bis zu zwanzig Episoden, wurden in 74 Fällen (67,2%) registriert.

Die Frauen hatten häufiger mehrfache Episoden (69,5% vs. 63,1%), auch trat bei den Männern häufiger nur eine Episode auf (21,1% versus 13,9%). Jedoch nahm bei ihnen die Häufigkeit von mehrfachen Episoden mit zunehmendem Alter zu (von 40% in der jüngsten Altersgruppe bis zu 70 % in der ältesten Altersgruppe). Bei den Frauen waren in der jüngsten Altersgruppe mit 84,6% die meisten Episoden dokumentiert. Die Anzahl der Fälle, die wiederholt Torsades de pointes hatten, nahm von Altersgruppe zu Altersgruppe über 70,6% bis hin zu 58,9% ab.

4.6.3 Akut-Therapie

Zur Akuttherapie der Torsade de pointes wurden neben Reanimationsmaßnahmen Elektrolytsubstitutionen und Medikamente eingesetzt.

Zur intravenösen *Elektrolytsubstitution* bekamen 15 Männer (39,5%) und 29 Frauen (40,3%) Magnesium; Kalium erhielten 18 Männer (47,4%) und 25 Frauen (34,7%).

An *Medikamenten* wurde Lidocain am häufigsten eingesetzt. 31 Patienten (22 Frauen (30,6%) und 9 Männer (23,7%)) erhielten Lidocain während der Torsade de Pointes. Bei 9 Patienten (29,0%) konnten mit diesem Medikament die Torsades de Pointes erfolgreich beendet werden. Bei den Frauen zeigte die

Gabe von Lidocain mit einem Anteil von 22,7% (w=5) in einem geringeren Prozentanteil als bei den Männern (44,4% (m=4)) als effektiv.

Dagegen war der Einsatz bei folgenden Medikamenten wirksam: Amiodaron war in vier von fünf Fällen (w=1, m=4) effektiv; bei der Patientin zeigte Amiodaron keine Wirkung. Alupent zeigte sich in einem von 3 Fällen, Ajmalin in den beiden Fällen, β -Blocker in zwei von drei, Suprarenin in einem von zwei Fällen erfolgreich. Das QT-verlängernde Medikament wurde unmittelbar nach dem Auftreten der Torsade de Pointes abgesetzt.

Einen transvenösen *temporären Schrittmacher* bekamen 20 Patienten (13 Frauen und 7 Männer) zur Erhöhung der Herzfrequenz. Diese Therapieform führte bei 11 Patienten zum Sistieren der Herzfrequenz.

4.6.4 EKG-Befunde

EKG vor Einnahme der Medikamente: In 63 Fällen konnten Ruhe-EKGs ausgewertet werden. Sie zeigten bei 38 Patienten (60,3%) einen Sinusrhythmus, bei 21 Patienten (33,3%) Vorhofflimmern, bei 3 Patienten (4,8%) einen Schrittmacher-Rhythmus und bei einer Patientin (1,6%) einen AV-junktionalen Rhythmus.

Die mittlere QT-Zeit betrug $384,12 \pm 62,79$ ms bei einer Herzfrequenz von $83,97 \pm 25,51$ Schläge pro Minute. Die frequenzkorrigierte QTc-Dauer betrug nach der Berechnung der Formel nach Bazett $408,36 \pm 75,81$ ms^{1/2}.

Bei den Männern war die QT-Zeit bei $362,90 \pm 67,05$ ms bei einer Herzfrequenz von $93,78 \pm 31,10$ Schlägen pro Minute. Die QTc-Dauer betrug $463,69 \pm 59,35$ ms^{1/2}. Die Frauen hatten eine Herzfrequenz von $78,71 \pm 20,48$ Schlägen pro Minute; die QT-Dauer betrug $396,16 \pm 57,73$ ms, die QTc-Dauer $465,33 \pm 49,07$ ms^{1/2}.

EKG am Tag der TDP: Von den 100 am Tag der Torsades de Pointes aufgezeichneten EKG`s (35 Männer und 65 Frauen) zeigten vierzehn EKG`s Vorhofflimmern; das Durchschnittsalter betrug $59,6 \pm 17,3$. Einundvierzig

Patienten im Durchschnittsalter von 56,4±13,4 Jahren zeigten in diesem EKG einen Sinusrhythmus.

37 Patienten im Durchschnittsalter von 62,3±12,4 Jahren hatten eine Bradykardie: Sechs Männer und 31 Frauen. Bei achtzehn Patienten (m=5), w=13) lag ein AV-Block vor: zwölf Patienten hatten einen AV-Block ersten Grades (m=5, w=7) und sechs Frauen hatten einen AV-Block dritten Grades.

Tabelle 4.2 zeigt die Verteilung der Rhythmusformen von Männern und Frauen während der Episoden (Mehrfachnennung möglich):

Rhythmus	Männer	Frauen
Sinusrhythmus	23 (65,7%)	18 (27,7%)
Vorhofflimmern	3 (8,6%)	6 (9,2%)
AV Block ersten Grades	5 (14,3%)	6 (9,2%)
AV Block dritten Grades	--	4 (6,2%)
AV-junktionaler Rhythmus	1 (2,9%)	4 (6,2%)
Schrittmacher-Rhythmus	--	5 (7,7%)
Bradykardie	6 (17,7%)	31 (47,7%)

Tab.4.2 Verteilung der Rhythmusformen von Männern und Frauen während der Torsades de Pointes

Vor dem Auftreten der Torsade de Pointes-Episode betrug die QT-Dauer 503,8±100,5ms, die frequenzkorrigierte QTc-Dauer auf 519,4±76,4ms^{1/2}. Die QT-Dauer war bei den Frauen geringfügig länger (510,1±106,3ms versus 492,2±89,2ms, p=ns (0,417)). Die QTc-Dauer unterschied sich ebenfalls nicht signifikant (519,15±73,96 ms^{1/2} bei den Frauen, 519,9±82ms^{1/2} bei den Männern, p=ns (0,996)). Die Herzfrequenz verringerte sich auf 64,8±14,6ms, bei den

Frauen auf 62,2±15,2 und bei den Männern auf 69,6±12,3 Schlägen pro Minute (p= 0,015).

Eine U-Welle hatten 41 Patienten (41,8%), es betraf zur Hälfte die Männer (n=18; 51,4%), dagegen nur ein Drittel der Frauen (n=23; 36,5%).

Der Verlauf der TDP: Bei 79 Patienten (71,8%) begannen die Torsades de Pointes mit einem short-long-short-Phänomen. Dieser Beginn fand sich bei

86,9% der Frauen (n=53) und bei 78,8% der Männer (n=26). In sechs Fällen war der Beginn nicht dokumentiert.

Das mittlere Kopplungsintervall (Intervall zwischen der früheinsetzenden Extrasystole und dem Beginn der Torsade de pointes) betrug $614,1 \pm 167,1$ ms. Bei den Männern war die Dauer mit $644,2 \pm 231,9$ ms länger als bei den Frauen ($595,0 \pm 106,3$ ms; p=ns).

Die mittlere Herzfrequenz der Torsade de pointes Episoden lag bei $218,0 \pm 42,1$ Schlägen pro Minute. Die Männer hatten eine etwas höhere Frequenz als die Frauen ($220,5 \pm 32,3$ versus $216,6 \pm 46,9$; p=ns).

EKG nach TDP: Im Nachbeobachtungszeitraum erhöhte sich in den 84 vorliegenden EKG's die mittlere Herzfrequenz auf $73,8 \pm 18,5$ Schläge pro Minute im Vergleich zum EKG während der TdP. Bei den Frauen war die Herzfrequenz niedriger als bei den Männern ($71,9 \pm 17,1$ versus $77,2 \pm 20,7$), der Unterschied war nicht signifikant.

Die QT-Dauer verkürzte sich auf $399,5 \pm 61,9$ ms. Die Männer hatten eine QT-Dauer von $398,1 \pm 54,2$ ms, die Frauen $400,3 \pm 66,3$ ms. Die QTc-Dauer betrug $437,5 \text{ ms}^{1/2}$ (w= $435,0 \pm 62,2$; m= $441,9 \pm 55,6$). Der Unterschied zwischen Männern und Frauen war nicht signifikant.

Die Abbildungen 4.8 bis 4.10 stellen die Verteilung in den Altersgruppen dar.

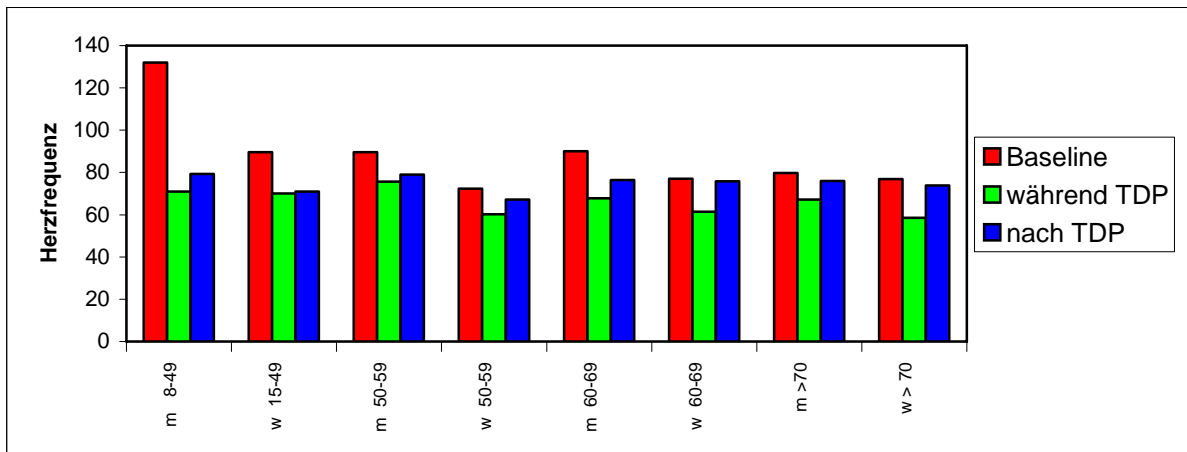


Abb. 4.8 Verteilung der Herzfrequenzen

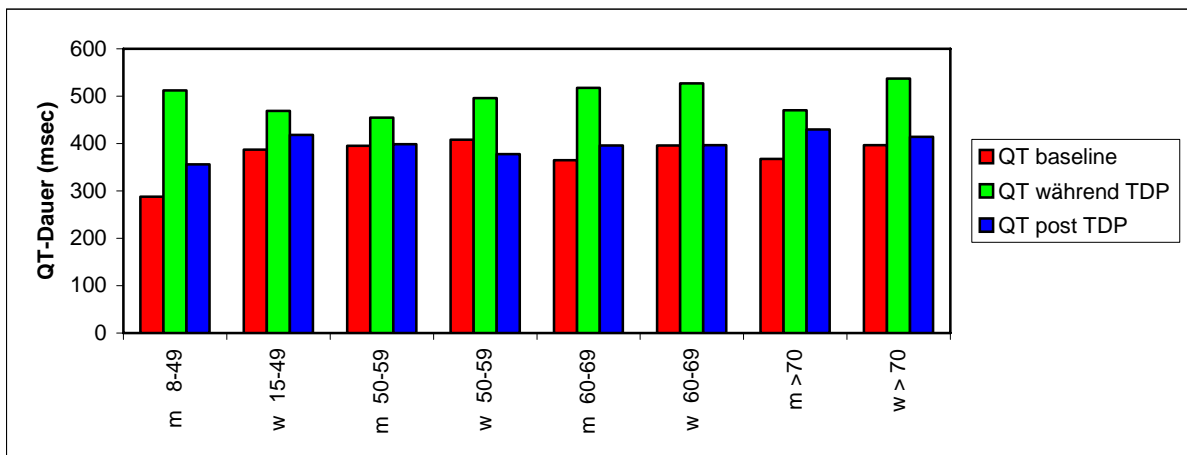


Abb. 4.9 Verteilung der QT-Dauer

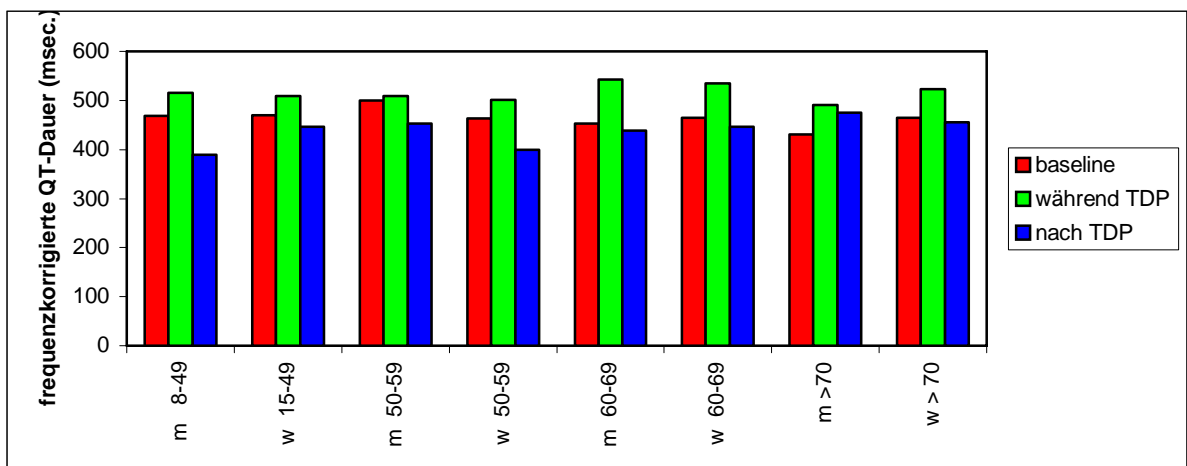


Abb. 4.10 Verteilung der frequenzkorrigierten QT-Dauer

m männlich w weiblich; Altersangaben in Jahren

Tabelle 4.3 stellt die Anteile der Patienten, die eine QTc-Dauer <440 ms und >440 ms hatten, im Zusammenhang mit dem Alter dar.

	alle	Männer	Frauen
Baseline (63 EKG`s)			
QTc < 440 ms	22 (34,9%)	9 (40,9%)	13 (31,7%)
Alter (mean, Jahre)	60,8±12,6	64,0±7,8	58,7±14,9
QTc > 440 ms	41 (65,1%)	13 (59,1%)	28 (68,3%)
Alter (mean, Jahre)	57,9±13,3	55,8±12,3	58,8±13,9
Während TDP (98 EKG`s)			
QTc < 440 ms	12 (13,3%)	5 (14,7%)	8 (12,5%)
Alter (mean, Jahre)	53,7±16,5	50,4±19,4	55,8±15,5
QTc > 440 ms	85 (86,7%)	29 (85,3%)	56 (87,5%)
Alter (mean, Jahre)	60,8±13,4	63,6±8,92	59,3±15,1
Nach TDP (82 EKG`s)			
QTc < 440 ms	50 (61,0%)	17 (58,6%)	33 (62,3%)
Alter (mean, Jahre)	57,6±13,7	56,4±12,4	58,3±14,4
QTc > 440 ms	32 (39%)	12 (41,4%)	20 (37,7%)
Alter (mean, Jahre)	61,8±13,4	67,9±8,0	58,2±14,8

Tab.4.3 QTc-Dauer und Durchschnittsalter

4.7 Invasive Diagnostik

4.7.1 Linksherzkatheter-Untersuchung

92 Patienten (83,6%) wurden mit einem Linksherzkatheter auf den Status der Koronararterien und die Leistung des linken Herzens, d.h. die Ejektionsfraktion hin untersucht.

Bei 54 Patienten (58,1%) fand sich keine KHK (w=66,7%, m=42,4%). Insgesamt hatten Frauen einen besseren Koronarstatus als die Männer. Vor allem bei der 1-Gefäß-KHK und der 2-Gefäß-KHK waren deutlich mehr

Männer betroffen, bei der 3-Gefäss-KHK waren die geschlechtsspezifischen Unterschiede nicht signifikant.

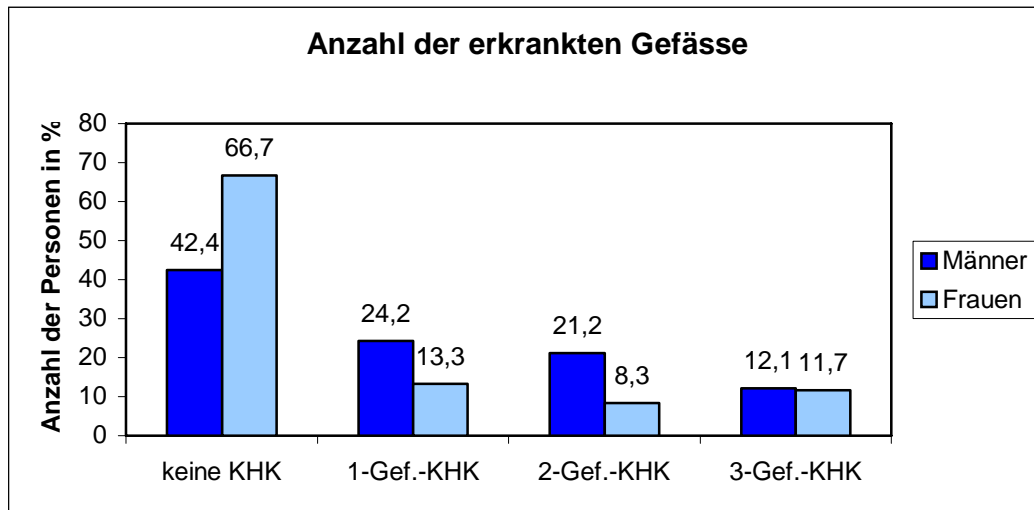


Abb. 4.11 Anzahl der erkrankten Gefäße

Die mittlere *Ejektionsfraktion* betrug $54,2 \pm 17,8\%$. Bei den Frauen war die mittlere Ejektionsfraktion $56,1 \pm 17,1\%$, bei den Männern $50,4 \pm 18,9\%$. Bei Patienten, die keine kardiale Erkrankung aufwiesen, war die Ejektionsfraktion bei $66,5 \pm 13,3\%$. Besonders niedrig war die Ejektionsfraktion bei Patienten mit KHK mit $50,2 \pm 18,4\%$ (Männer $52,5 \pm 19,4\%$; Frauen $47,9 \pm 17,9\%$) und bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie mit $43,3 \pm 13,9\%$. Die Frauen mit DCM hatten eine höhere Ejektionsfraktion als die Männer: $46,6 \pm 10,4\%$ versus $37,4 \pm 18,6\%$.

4.7.2 Elektrophysiologische Untersuchung

Vor Auftreten der *Torsades de Pointes* waren 30 Patienten (20 Frauen, 10 Männer) elektrophysiologisch untersucht worden.

Ventrikuläre Arrhythmien waren in 18 Fällen (13 Frauen, 5 Männer) induzierbar: bei zehn Personen (w=8; m=2) ließen sich anhaltende sowie bei einer Patientin

nichtanhaltende monomorphe ventrikuläre Tachykardien (VT's) auslösen; polymorphe VT's ließen sich in drei Fällen (w=1, m=2) induzieren, davon bei einem der beiden Männern nichtanhaltende polymorphe ventrikuläre Tachykardien. Bei vier Patienten, davon drei Frauen, war Kammerflimmern auslösbar. Von diesen achtzehn Patienten hatten elf (m=3, w=8) auch klinisch ventrikuläre Herzrhythmusstörungen.

Andere Rhythmusstörungen waren supraventrikuläre Tachykardien (n=2, bei einem Fall spontan und in dem anderen Fall bei Vorhofstimulation) und Vorhofflimmern (n=1). In sechs Fällen (w=3; m=3) brachte die elektrophysiologische Untersuchung keine auffälligen Ergebnisse. Bei drei Patienten wurden in der elektrophysiologischen Untersuchung Ablationen, in zwei Fällen eine AV-Knotenablation und in einem Fall eine Ablation im Rahmen eines WPW-Syndroms, durchgeführt.

Bei sieben Patienten waren vor dem Auftreten einer TdP *zwei elektrophysiologische Untersuchungen* durchgeführt worden, in der Regel im Rahmen einer Medikamenteneinstellung. In fünf Fällen (ein 60jähriger Mann und vier Frauen im Alter zwischen 43 und 70 Jahren) waren wiederholt ventrikuläre Arrhythmien auslösbar, i.d.R. ventrikuläre Tachykardien. Bei einem 73jährigen Patienten, der bei der ersten EPU monomorphe ventrikuläre Tachykardien gezeigt hatte, traten jetzt supraventrikuläre Tachykardien auf. Bei einer 55 Jahre alten Patientin, die zuvor keine Arrhythmien in der ersten EPU gezeigt hatte, war bei der zweiten Untersuchung Vorhofflimmern ausgelöst worden.

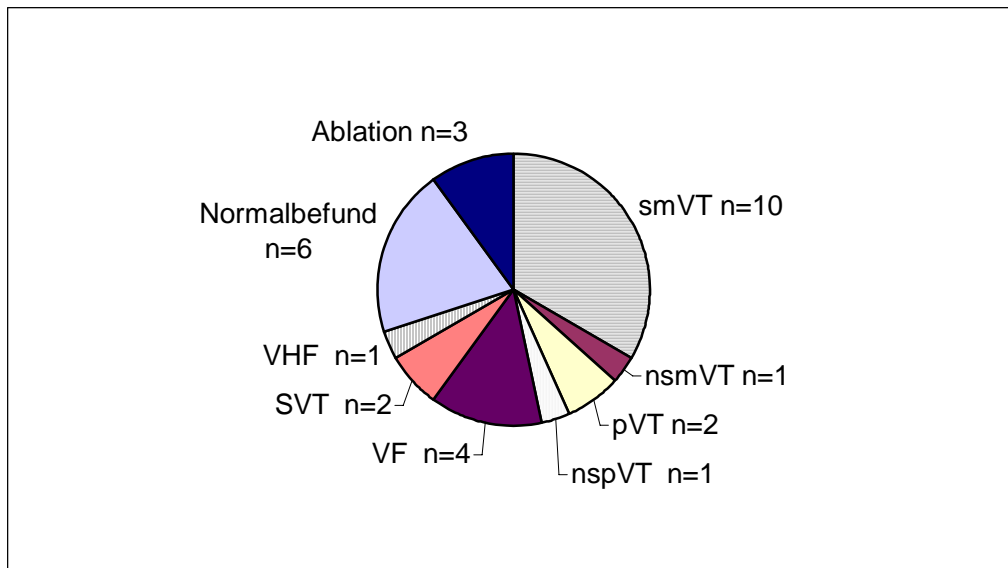


Abb. 4.12 Ergebnisse der EPU vor Auftreten der TDP

Abkürzungen: VHF Vorhofflimmern; smVT anhaltende monomorphe ventrikuläre Tachykardien; nsmVT nicht anhaltende monomorphe ventrikuläre Tachykardien; pVT polymorphe ventrikuläre Tachykardien; nspVT nichtanhaltende polymorphe ventrikuläre Tachykardien; VF Kammerflimmern; SVT supraventrikuläre Tachykardien.

Nach dem Auftreten der Torsades de Pointes wurden 37 Patienten (23 Frauen und 14 Männer) untersucht. Polymorphe ventrikuläre Tachykardien ließen sich in zwölf Fällen (jeweils sechs Männer und sechs Frauen) induzieren, davon waren fünf nichtanhaltend (m=3; w=2). Bei sechs Patienten (w=4, m=2) hatten die Kammertachykardien ein monomorphes Muster. Bei einer weiteren Patientin traten bei der Untersuchung verschiedene Morphologien auf. Kammerflimmern ließ sich in drei Fällen (m=2; w=1) induzieren. Zwei Patienten wiesen supraventrikuläre Tachykardien auf (7,1% der Männer, 4,2% der Frauen). Bei dreizehn Patienten ließen sich keine Arrhythmien auslösen (37,5% der Frauen, n=9, 28,6% der Männer, n=4). Bei keinem Patienten waren Torsades de Pointes vor bzw. nach deren Auftreten induzierbar.

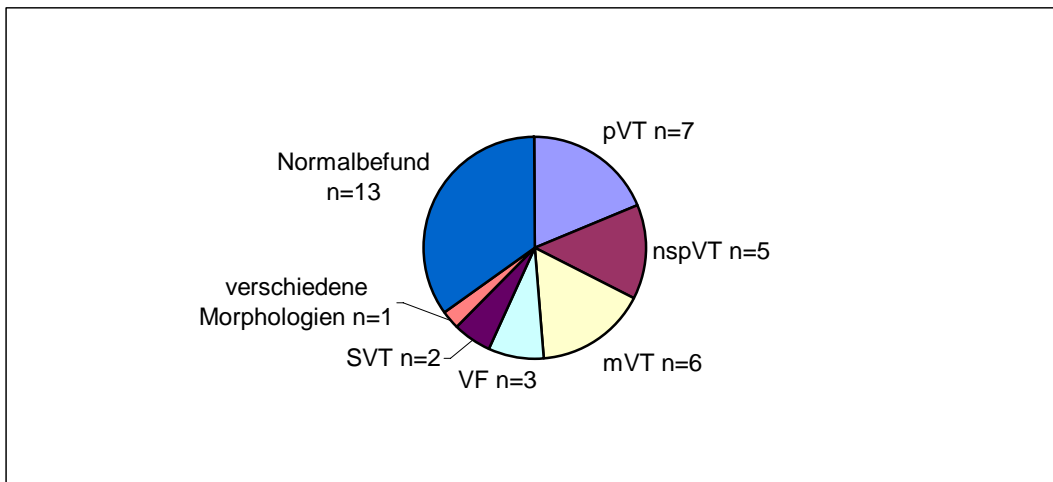


Abb. 4.13 Ergebnisse der EPU nach Auftreten der TDP
 pVT polymorphe ventrikuläre Tachykardien; nspVT nicht anhaltende polymorphe ventrikuläre Tachykardien; mVT monomorphe ventrikuläre Tachykardien; VF Kammerflimmern; SVT supraventrikuläre Tachykardien

4.8 Labor

Die folgende Tabelle stellt die am Tag des Torsade de pointes-Ereignisses im Serum gemessenen Elektrolytwerte in mmol/l dar:

	N	Frauen(w) Männer(m)	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Natrium (mmol/l)	73	w45,m28	128	151	139,19	5,13
Kalium (mmol/l)	81	w54,m27	2,50	5,14	3,7140	0,5965
Kalzium (mmol/l)	68	w43,m25	1,60	4,30	2,2753	0,3522
Magnesium (mmol/l)	26	w16,m10	0,59	2,48	0,9365	0,4212

Tab. 4.4 Laborparameter

Eine *Hypokaliämie* (Serumkalium < 3,60 mmol/l) bestand bei 35 Patienten (31,8%). Betroffen sind 11 Männer und 24 Frauen. Bei 21 Patienten (m=8; w=13) befand sich der Kaliumspiegel im unteren Normbereich (Serumkalium < 4,00 mmol/l). Etwa die Hälfte der Patienten hatte normale Kaliumspiegel.

Der *Magnesiumspiegel* war nur in 26 Fällen gemessen worden. In zehn Fällen fand sich ein zu niedriger Serumspiegel.

Bei 32 Patienten wurde ein *Digitalis*spiegel bestimmt. Bei sieben Personen fand sich ein erhöhter Digitalispiegel.

Der durchschnittliche *Kreatininspiegel im Serum* betrug $1,24 \pm 1,11$ mg/dl. Der Spiegel war bei 28 Patienten erhöht. Bei den Männern waren mit 34,2% (n=13) signifikant häufiger erhöhte Kreatininspiegel zu finden als bei den Frauen (20,8% (n= 15)).

4.9 Medikamente

In der folgenden Abbildung sind die während der Torsades de Pointes eingenommenen repolarisationsverlängernden Medikamente erfaßt:

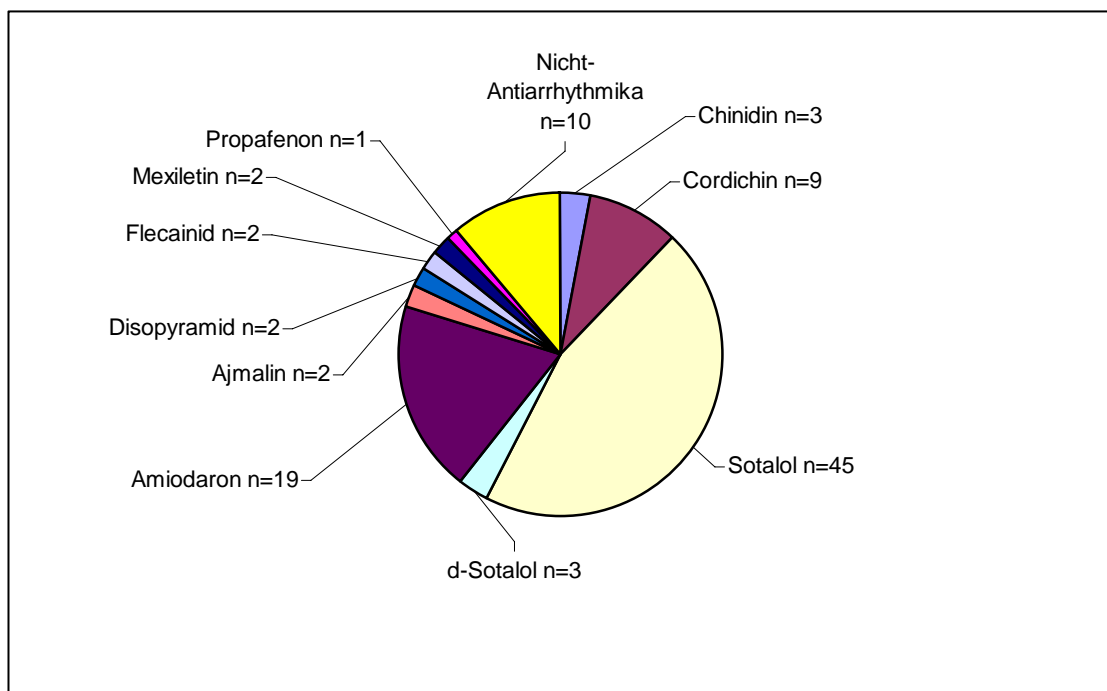


Abb. 4.16 Verteilung der Medikamente (Mehrfachnennung möglich)

65,8% der Männer (n=25) und 76,4% der Frauen (n=55) erhielten Antiarrhythmika. Sechs Männer und vier Frauen nahmen andere Medikamente ein: Kontrastmittel (w=2, m=2), Erythromycin (w=1, m=1), Budipin und

Amantadin (m=1), Tamoxifen (w=1), Haloperidol (m=1) und ein Antihistaminikum (m=1).

In der Gruppe der Patienten, die unter einer nichtkardialen Medikation gestanden hatten, waren strukturelle kardiale Erkrankungen bekannt: eine koronare Herzkrankheit bestand bei vier Patienten, bei zwei Patienten eine dilatative Cardiomyopathie sowie bei zwei weiteren Patienten ein Klappenvitium.

Einundzwanzig Patienten standen zum Zeitpunkt der Torsades de Pointes nicht unter dem Einfluß eines repolarisationsverlängernden Medikamentes (w=10; m=4). In zehn Fällen wurde eine Hypokaliämie (m=2, w=8), in drei Fällen eine Bradykardie (m=1, w=2) und bei einem männlichen Patienten eine Hypomagnesiämie festgestellt.

Bei sieben Patienten (m=4, w=3), war eine Ursache wie ein repolarisationsverlängerndes Medikament, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie oder Bradykardie nicht zu eruieren. Genetische Untersuchungen sind bei diesen Patienten nicht durchgeführt worden.

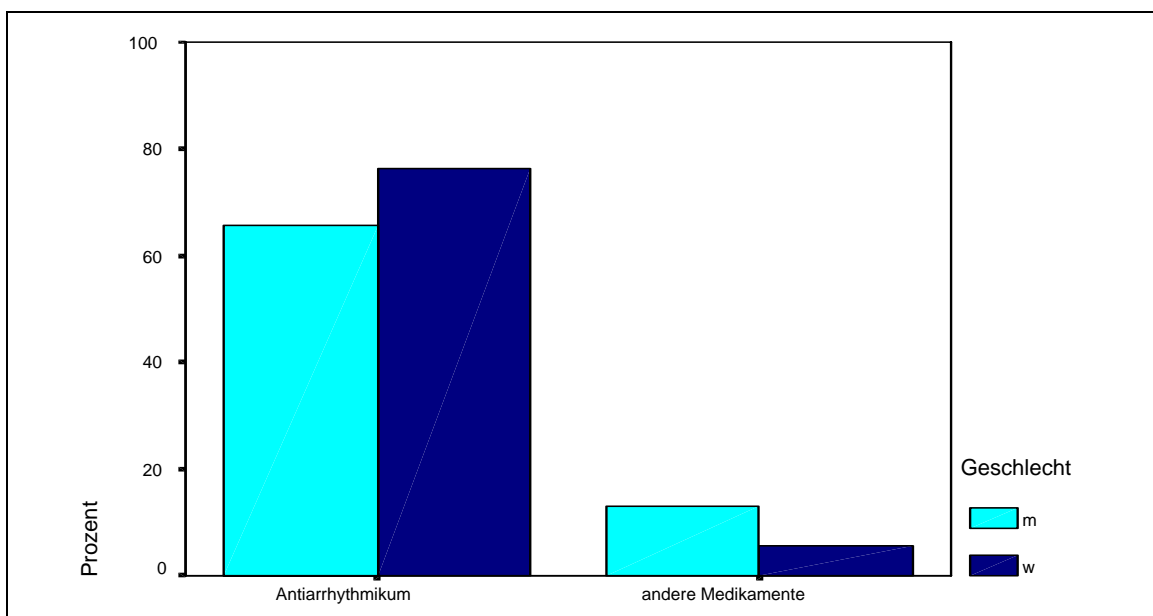


Abb. 4.17 Verteilung von Männern und Frauen bzgl. der Medikamentengruppe

Neun Patienten (w=5, m=4) nahmen zwei repolarisationsverlängernde Medikamente gleichzeitig ein:

Fünf Personen hatten neben Sotalol Kontrastmittel (w, +Digitalis), Mexiletin (m, +Digitalis und Diuretikum), Flecainid (m,+Digitalis) erhalten, und zwei nahmen Amiodaron ein (w, +Digitalis; w, +Diuretikum).

Ein Patient hatte als Therapie neben einem Digitalis und einem Diuretikum Amiodaron und Ajmalin, eine Patientin Disopyramid und Mexiletin, ebenfalls zu einer Digitalis- und Diuretikumtherapie.

Ein Parkinson-Patient hatte als Kombinationstherapie Amantadin und Budipin bekommen.

Zwei Jahre nach Therapiebeginn mit Tamoxifen im Rahmen ihres Mammacarcinoms hatte eine Patientin wegen Vorhofflimmern Amiodaron bekommen. Die QT-Zeit war bereits seit der Tamoxifen-Einnahme verlängert.

33 Patienten nahmen neben dem QT-verlängernden Medikament gleichzeitig sowohl ein Digitalispräparat als auch ein Diuretikum ein: 29 Patienten (m=10, w=19) nahmen ein Antiarrhythmikum ein, vier Patienten ein nichtkardiales Medikament (m=2, w=2).

4.9.1 Indikationen der Medikamente

In den meisten Fällen wurden *Antiarrhythmika* wegen Vorhofflimmern (33 Fälle) oder ventrikulären Rhythmusstörungen (39 Fälle) eingesetzt.

Sotalol bekamen 22 Patienten wegen ventrikulären Extrasystolen bzw. Kammertachykardien. In 16 Fällen war Vorhofflimmern die Indikation (w=7; m=9).

Die Indikation für *Amiodaron* bestand in 12 Fällen ventrikuläre Arrhythmien und in fünf Fällen supraventrikuläre Rhythmusstörungen.

Bei allen neun Patienten, die *Cordichin* nahmen, bestand Vorhofflimmern.

Von den beiden Patienten, die *Erythromycin* erhielten, hatte eine ein Erysipel, der andere eine Pneumonie.

Die Kombinationstherapie aus *Amantadin* und *Budipin* erhielt ein Patient wegen Morbus Parkinson.

Haloperidol bekam ein Patient wegen eines Durchgangssyndroms nach einer Herzoperation.

Ein *Antihistaminikum* erhielt eine Patientin wegen ihrem Heuschnupfen. Um welches Antihistaminikum es sich handelte, war leider nicht zu eruieren.

Vier Patienten wurde *Kontrastmittel* im Rahmen einer Koronarangiographie injiziert. Bei drei von ihnen wurde eine KHK festgestellt.

4.9.2 Dauer der Medikamenteneinnahme

95 Episoden traten innerhalb eines Monats auf, 46 Episoden innerhalb der ersten sieben Tage. Noch nach Monaten traten die Torsade de pointes bei zwanzig Patienten auf, vor allem unter der Medikation mit Amiodaron und Sotalol. Bei den Frauen war das Intervall bis zum Auftreten der TDP kürzer als bei den Männern: innerhalb der ersten sieben Tage nach Therapiebeginn hatten 35 Frauen und 11 Männer die erste Episode.

Vier Patienten, denen Kontrastmittel im Rahmen einer Koronarangiographie injiziert wurden, entwickelten innerhalb der Untersuchung Torsades de Pointes. Eine Patientin stand dabei gleichzeitig unter einer Sotalol-Therapie.

Die beiden Patientinnen, die Erythromycin erhalten hatte, bekamen am siebten bzw. am elften Tag die Torsades de Pointes.

Bei dem Patienten, der wegen M. Parkinson Amantadin und Budipin erhalten hatte, war der Beginn der Therapie nicht zu erfassen.

4.9.3 Dosis der Medikamente

Die übliche Dosierung der Medikamente wurde nur in wenigen Fällen überschritten. Drei Patientinnen erhielten Sotalol in überhöhter Dosierung (Höchstdosis: 480 mg/d; Patientendosis 640 mg/). Dies traf ebenso für die Patientin, die Erythromycin, erhalten hatte, zu (Höchstdosis 1-1,5 g/d, Patientendosis 4 g). Eine Patientin erhielt die Höchstdosis von Disopyramid (800 mg/d). Drei Patientinnen nahmen überhöhte Dosen an Cordichin ein, die Höchstmenge für Tabletten ist mit drei angegeben: zwei nahmen vier Tabletten pro Tag ein, die dritte sechs Tabletten. Bei den Männern waren keine Überdosierungen bekannt.

4.10 Nachbeobachtung

Als Folge der Torsade de pointes erlitten fünf Frauen und ein Mann neurologische Defizite. Hierbei handelte es sich in der Regel um leichtere hypoxische Hirnschäden, die sich dann wieder zurückbildeten. In 2 Fällen (jeweils bei einer Frau und einem Mann) trat als Folge eines ausgeprägten hypoxischen Hirnschadens im Rahmen einer protrahierten Reanimation ein apallisches Syndrom auf.

Einen implantierbaren Kardioverter/Defibrillator (ICD) erhielten 45 Patienten, dies entsprach 73% der reanimierten Patienten.

Bei 5 ICD-Trägern (m=2, w=3) sind erneut Torsade de Pointes aufgetreten. Bei einem Patienten ist die Dosierung des beta-Blockers erhöht worden, danach erfolgten keine Torsade de pointes-Episoden mehr. Bei einer Patientin kam es zu spontaner Terminierung.

Die Patienten, die keinen ICD erhielten, bekamen zur Entlassung beta-Blocker (n=18, m=7, w=10), Amiodaron (n=3, m=1, w=2), Klasse Ia-Antiarrhythmika (m=1), Klasse Ic-Antiarrhythmika (n=3, m=1, w=2) und Verapamil (n=8, m=1, w=7).

Erneute Torsades de Pointes erlitten sechs Patienten (m=2, w=4), die nicht mit einem ICD behandelt worden waren. Bei drei Frauen und vier Männern ereigneten sich im Nachbeobachtungszeitraum erneut ventrikuläre Tachykardien.

In dem Nachbeobachtungszeitraum (von dem Tag nach dem Ereignis an) verstarben 13 Patienten (12,7%) (9 Männer (24,6%) und 4 Frauen (5,6%)). In 4 Fällen war eine Sepsis die Todesursache. Im Rahmen einer ICD-Implantation führte bei einer 52jährigen Patientin ein Hämatothorax zum Tode. Bei einem Patienten war ein Mesenterialinfarkt die Todesursache. Zwei Patienten verstarben an einem Vorwärtsversagen bei Linksherzinsuffizienz. Ein 80jähriger Mann verstarb bei einem Anteroseptalinfarkt nach einer Bridenileus-Operation. Ein Patient erlag im Alter von 59 Jahren einem Krebsleiden. Eine 35jährige

Patientin (der eine von den beiden Fällen, die ein apallisches Syndrom entwickelt hatten) verstarb an einem Hydrozephalus internus. In zwei Fällen war die Todesursache nicht bekannt.

5 Diskussion

5.1 Patientencharakteristika

Wie in vielen Berichten über Torsade de Pointes sind auch in unserem Kollektiv die Frauen mit einem 65%igen Anteil deutlich in der Überzahl. Makkar et al. fanden in einer Literaturrecherche bei 332 Patienten einen Frauenanteil von 70% [38]. Lehmann und Mitarbeiter [33] berichteten über ihre Studie mit d,l-Sotalol, daß 4,1% Frauen und 1,9% der Männer unter der Therapie mit d,l-Sotalol TDP erlitten.

Das durchschnittliche Alter liegt bei unseren Patienten bei 59 Jahren. Der Altersunterschied zwischen Männern und Frauen ist nicht signifikant. Die Frauen sind in allen Altersgruppen in der Überzahl. In der jüngsten und ältesten Altersgruppe ist das Überwiegen des weiblichen Geschlechts ausgeprägter als in den beiden mittleren Altersgruppen.

In der Literatur lassen sich Unterschiede in der QT-Intervalldauer in Abhängigkeit vom Alter finden. Im Alter bis zu 15 Jahren bestanden zwischen Mädchen und Jungen keine signifikanten Unterschiede der QT-Dauer, ab einem Alter von 16 Jahren verkürzte sich die QTc-Dauer bei den Männern [37]. Mit zunehmendem Alter wird der Unterschied der QT-Dauer bei Männern und Frauen wieder geringer [32]. Möglicherweise bietet Testosteron einen gewissen Schutz vor übermäßiger QT-Verlängerung [10].

5.2 Strukturelle Herzerkrankungen

Eine koronare Herzkrankheit haben in unserem Kollektiv 36% der Patienten. Halkin et. al. untersuchten acht Patienten mit akutem Myokardinfarkt. Die QT-Verlängerung während der Ischämiephase war exzessiv, im Zeitraum von 3 bis

11 Tagen traten Torsades des Pointes auf. Elektrolytstörungen bestanden dabei nicht. Die QT-Zeit verkürzte sich wieder innerhalb von zehn Tagen [17]. Bei gut 60% der Patienten in unserem Kollektiv sind keine Erkrankungen der Koronarien bekannt.

5.3 EKG-Befunde und Klinik

Während des Auftretens der Torsades de Pointes ist die durchschnittliche frequenzkorrigierte QT-Dauer mit $519\text{ms}^{1/2}$ im Vergleich zum Ausgangs-EKG deutlich verlängert. Vielfach ist in der Literatur über die Bedeutung der Verlängerung der QT-Dauer berichtet worden. Als oberen tolerablen Grenzwert schlagen Moss und Mitarbeiter bei den Frauen 470ms und bei den Männern 450ms vor. Weitere Arbeiten zeigen die erhöhte Empfindlichkeit für das Auftreten von Torsade de Pointes bei einer QT-Verlängerung von über 500ms auf. Generell wird die relative QT-Dauer von mehr als 440ms als verlängert angesehen.

Typischerweise begannen die Torsade de Pointes mit dem short-long-short-Phänomen. Kay und Mitarbeiter beobachteten in ihrer Studie diese Sequenz bei 41 von 44 Patienten, die mit Antiarrhythmika behandelt worden waren [29]. Auch Roden et al beschrieben 1986 bei 32 Patienten mit Chinidin-induziertem Long-QT-Syndrom dieses typische Muster [43]. Locati EH et al beschrieben dieses Phänomen ebenfalls in Beobachtungen in Langzeit-EKG's [36]. Viskin und Mitarbeiter stellten dies auch für das angeborene QT-Syndrom fest [53].

Die TDP-Arrhythmie stellte sich als eine schnelle polymorphe ventrikuläre Tachykardie mit durchschnittlich 218 Schlägen pro Minute dar. Je höher die Frequenz, desto eher kommt es zu einer Degeneration in anhaltende ventrikuläre Tachykardien bzw. Kammerflimmern, die eine Defibrillation erfordert. Dies ist bei 32,4% mit einer Frequenz <200 , jedoch bei 57,6% mit einer Frequenz $> 200\text{ms}$ der Fall. Kukla et al bestätigen diese Beobachtung in

ihrer Studie über elektrokardiographische Charakteristika über die potentielle Malignität von schnellen und langsamen Torsade de Pointes bei sechs Patienten; eine Degeneration ins Kammerflimmern trat in ihrer Studie bei 3,2% mit einer Herzfrequenz von weniger als 200ms und 34,7% mit einer Herzfrequenz von mehr als 200ms [30].

Die Letalität von Torsade de pointes wird in der Literatur mit bis zu 16% angegeben. In unserer Studie verstarb kein Patient direkt an den Folgen, jedoch erlitten zwei Patienten ein apallisches Syndrom in Folge eines hypoxischen Hirnschadens. Es besteht auch wahrscheinlich eine Dunkelziffer, da häufig bei reanimationspflichtigen Patienten mit einer bekannten QT-Verlängerung, bei denen jedoch kein Monitoring und daher auch keine Dokumentation erfolgt war, Torsades de Pointes vermutet werden.

5.4 Bradykardie

Bei unseren Patienten sind die Herzfrequenzen am Tag der Torsades de Pointes gegenüber dem Ausgangs-EKG signifikant niedriger gewesen. Bei sechs Patienten besteht ein kompletter AV-Block, bei zwölf weiteren Patienten ein AV-Block ersten Grades.

Vos und Mitarbeiter wiesen bei 36 Hunden mit komplettem AV-Block nach, daß Torsades de Pointes durch eine niedrige Herzfrequenz induziert werden konnten. Bei den Hunden wurde die Herzfrequenz über einen Schrittmacher variiert. Dann erfolgte die Gabe von Sotalol. Hierunter ließen sich bei niedriger Herzfrequenz Torsades de Pointes induzieren und durch Heraufsetzen der Herzfrequenz unterdrücken. Ihre Studie bestätigte so die Bedeutung der Bradykardie in der Genese von Torsade de Pointes [56].

In ihrer Arbeit über Patienten, die mit einem Schrittmacher versorgt wurden, untersuchten Kurita et al 14 Patienten mit komplettem AV-Block den Einfluß der Herzfrequenz auf die QT-Dauer mittels Änderung der Stimulationsfrequenz.

Sechs Patienten hatten daraufhin Torsade de Pointes entwickelt. Die relative QT-Dauer verlängerte sich bei einer Stimulationsfrequenz von unter 60 Schlägen pro Minute insbesondere bei den Patienten, bei denen Torsade de Pointes aufgetreten waren. Die Autoren gingen von einem abnormalen Verhalten in der bradykardie-sensitiven Repolarisation aus [31]. Ähnliches hielten Viskin et. al. in ihrer Arbeit über die optimale Stimulationsfrequenz bei Schrittmacherpatienten fest [54].

Weitere Arbeiten berichten von der Bedeutung der Bradykardie und komplettem AV-Block in Bezug auf das Auftreten von Torsade de Pointes in Fallberichten (Skanes AC [48]; Gladman G [14], Tan HL et al [49]. Dies unterstreicht die Wichtigkeit aufgrund der Assoziation von Bradykardie und verlängerter QT-Dauer, die Herzfrequenz anzuheben, beispielsweise durch Absetzen von bradykardisierenden Medikamenten und ggf. die Einhaltung einer Mindest-Stimulationsfrequenz bei disponierten Schrittmacher-Patienten. Empfohlen werden 70 Schläge pro Minute.

5.5 Elektrophysiologische Untersuchung

Bei keinem unserer Patienten sind Torsades de Pointes im Rahmen der elektrophysiologischen Untersuchung auslösbar gewesen. Locati EH und Mitarbeiter führten bei zwölf Patienten aus diesem Grund ein Langzeit-EKG durch, da Torsades de Pointes durch die programmierte elektrische Stimulation nicht induzieren ließen [36].

5.6 Medikamente

Wie in der Einleitung erwähnt, induzieren zahlreiche Medikamente aus vielen verschiedenen Medikamentengruppen - sowohl kardiale als auch nicht-kardiale

Pharmaka - eine Verlängerung der QT-Dauer und konsekutiv Torsade de Pointes.

5.6.1 *Antiarrhythmika*

Am häufigsten - wie auch in unserem Kollektiv - sind als TDP-auslösende Medikamente Antiarrhythmika zu nennen. Die mit Abstand häufigste Medikamentengruppe sind die Antiarrhythmika der Klasse III - insbesondere ist hier Sotalol nennen.

5.6.1.1 *Sotalol*

Die Indikation zu dieser Medikamententherapie ist in der Regel Vorhofflimmern nach Konversion in den Sinusrhythmus und/oder ventrikuläre Rhythmusstörungen bis hin zu Tachykardien. Diese Patienten neigen daher bereits dazu, eine Proarrhythmie zu entwickeln.

Die Inzidenz für Torsade de pointes unter Sotalol liegt in der Literatur bei bis zu 5%. Lehmann und Mitarbeiter [33] untersuchten die Häufigkeit von Torsade de Pointes in einer Datenbank mit 22 Studien von Patienten, die Sotalol erhalten hatten. Bei über 3000 Patienten lag die Inzidenz bei 2,5%, wobei deutlich mehr Frauen (4,1%) als Männer (1,9%) die TDP-Arrhythmie entwickelten. Insbesondere wurde bei Sotalol eine Dosisabhängigkeit gesehen, je höher die Dosis, desto eher traten TDP auf. In unserer Studie wird die Höchstdosis in nur drei Fällen überschritten, die durchschnittliche Tagesdosis liegt bei 299 mg.

In der PAFAC-Studie mit 848 Patienten wurde Sotalol mit Cordichin (Kombinationspräparat aus Chinidin und Verapamil) zur Behandlung von Vorhofflimmern nach Cardioversion verglichen. In der Sotalol-Gruppe traten Torsade de Pointes mit einer Inzidenz von 2,3% auf, in der Cordichin-Gruppe hingegen wurden keine TDP beobachtet [13].

5.6.1.2 *Amiodaron*

Amiodaron weist in der Literatur eine sehr niedrige Inzidenz zu TDP auf. Hohnloser et al wiesen in einer Datenbankrecherche bei 2878 Patienten eine Inzidenz von 0,7% nach [25].

Immer wieder erscheinen vereinzelte Fallberichte über das Auftreten von TDP unter Amiodaron, in der Regel bestanden bei den angeführten Fällen weitere Risikofaktoren. Unter Amiodaron wird eine QT-Dauer von bis 550ms als noch tolerabel angesehen. Das komplexe Wirkprofil macht die vergleichsweise geringe Arrhythmogenität aus [4].

In unserem Kollektiv finden wir vergleichsweise eine niedrigere Ejektionsfraktion und häufig Hypokaliämie bzw. niedrig normale Kaliumspiegel. Zudem haben bis auf zwei Patienten alle gleichzeitig ein Digitalis-Präparat in ihrer Medikation.

5.6.2 *Nichtantiarrhythmika*

Relativ neu ist die Erkenntnis, daß auch nichtkardiale Medikamente eine Verlängerung der QT-Dauer auslösen können. Wie in der Einleitung berichtet, sind zahlreiche unterschiedliche Medikamentengruppen davon betroffen. Oft sind es nur einzelne Vertreter einer Medikamentenklasse, die zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen können. Nachfolgend werden einige Beispiele aus unserem Kollektiv diskutiert.

5.6.2.1 *Makrolidantibiotika*

Die beiden Patienten, die unter Erythromycin TDP entwickelt haben, weisen gleichzeitig eine Bradykardie und einen niedrignormalem Kaliumspiegel bei gleichzeitiger Digitalis-Einnahme bzw. einer Hypokaliämie auf.

Zahlreiche Arbeiten berichten sowohl in Fallbeschreibungen als auch im experimentellen Bereich über Torsadogenität von Makrolidantibiotika, insbesondere Clarithromycin und Erythromycin, Torsade de pointes zu entwickeln (Goldschmidt N [15]; Kamochi H [27]; Katapadi K [28]; Haffner S [16]). Shaffer et al [47] untersuchten eine Datenbank der US Food and Drug

Administration über Berichte von Arzneimittelnebenwirkungen bezüglich makrolidassoziierte Torsade de Pointes. Im Zeitraum bis zum Jahr 2000 sind bei 156 Patienten TDP unter einem Makrolidantibiotikum aufgetreten; in der Hälfte der Fälle lag eine Comedikation mit einem QT-verlängernden Medikament vor. Milberg und Mitarbeiter [40] untersuchten die Proarrhythmie von Erythromycin, Clarithromycin und Azithromycin an 37 Langendorff-Kaninchen und demonstrierten, daß alle drei Makrolide zu einer QT-Verlängerung insbesondere unter einer Hypokaliämie führten, jedoch Azithromycin weder frühe Nachdepolarisationen noch Torsade de Pointes auslöste. Auch in dem obengenannten Bericht von Shaffer et al wurde eine nur sehr geringe Zahl von Torsade de Pointes unter Azithromycin gefunden.

5.6.2.2 Antipsychotika

Im Rahmen eines Durchgangssyndroms nach ACVB-OP und Mitralklappenersatz bei dilatativer Cardiomyopathie erhielt der Patient in unserer Studie Haldol, woraufhin er Torsade de Pointes entwickelte. Über die QT-verlängernde Wirkung zahlreicher Antipsychotika wie Haloperidol, Droperidol und andere, trizyklische Antidepressiva (Beispiele Amitriptylin, Imipramin) und tetrazyklische Antidepressiva (Maprotilin) ist vielfach berichtet worden, wie die Zusammenfassung von Justo D und Mitarbeiter [26] über 45 Fallberichte von 70 Patienten, die verschiedene psychotrope Substanzen eingenommen hatten, zeigt. Nahezu alle Patienten wiesen hierbei mindestens zwei Risikofaktoren auf.

In unserem Fall besteht eine grenzwertige Bradykardie mit 55 Schlägen pro Minute und eine Comedikation mit Digitalis, zudem hat der Patient eine Herzinsuffizienz im Stadium NYHA IV. Im klinischen Alltag werden bei den psychiatrischen Patienten unter Medikamenteneinstellung regelmäßig EKGs zur Überwachung der QT-Dauer abgeleitet.

5.6.2.3 Tamoxifen

Wegen Brustkrebs nahm eine Patientin in unserem Kollektiv seit zwei Jahren Tamoxifen ein. Als Vorhofflimmern auftrat, erhielt sie zusätzlich Amiodaron bei bereits vorbestehender QT-Verlängerung. Unter dieser Comedikation entwickelte sie Torsade de Pointes.

Erstmalig berichteten Trump und Mitarbeiter über eine verlängerte QT-Dauer in einer Beobachtungsstudie über unerwünschte Wirkungen unter Tamoxifen [51]. Mehrere experimentelle Arbeiten über QT Verlängerung mit Tamoxifen wiesen eine Blockade des I_{kr} mit Tamoxifen in Muskelzellen von Kaninchen [34] sowie eine Hemmung des HERG-Gens, welches den I_{kr} exprimiert [50] nach.

Berichte über das Auftreten von Torsade de Pointes unter alleiniger Medikation mit Tamoxifen liegen in der Literatur bislang nicht vor. Trotzdem muß Tamoxifen als eine Substanz mit einer potentiellen Entwicklung von Torsade de Pointes gesehen werden [www.qtdrugs.org].

Bei vielen weiteren Substanzen ist eine Hemmung des Kaliumstroms I_{kr} nachgewiesen, wodurch deren verlängernde Wirkung der Repolarisationsdauer erklärbar ist [10].

5.7 Cytochrom P450

Die Mehrzahl der genannten Medikamente wird in der Leber über das Cytochrom P450-System insbesondere über das Isoenzym CYP3A4 verstoffwechselt, wie Wolbrette et al [58] berichten. In der Comedikation kann das entsprechende Medikament entweder um dieses Isoenzym konkurrieren oder von ihm inhibiert werden, so daß es zu einer Erhöhung des Medikamentenspiegels und somit zu einer Wirkungsverstärkung bzw. Wirkungsverlängerung kommen kann. Roden DM beschreibt dies ebenfalls beispielhaft für viele Medikamente insbesondere für CYP3A4, CYP2D6 und das P-Glykoprotein, hierzu sei auf den entsprechenden Abschnitt in der Einleitung auf Seite 12 verwiesen [45].

5.8 Polypharmakotherapie

Bei den meisten Patienten lagen bei Auftreten der Torsade de Pointes in der Regel weitere Risikofaktoren vor, oft bestand eine Therapie mit mehreren Medikamenten gleichzeitig. Daher läßt es sich gut erklären, daß die Rhythmusstörung eher im höheren Alter auftritt. Neben der Polypharmakotherapie lassen im Alter die Leber- und Nierenleistung nach, die Pharmakokinetik ist verlangsamt. Die Überrepräsentation des weiblichen Geschlechts ist zwar zum großen Teil mit der höheren Sensibilität für die Entwicklung von Rhythmusstörungen erklärbar, jedoch muß auch berücksichtigt werden, daß die Frauen ein höheres Alter erreichen und daher eine höhere Inzidenz an Multimorbidität besitzen.

Unter gleicher Dosierung wird bei den Frauen ein stärkerer Effekt erzielt, da Frauen und Männer zum Beispiel eine unterschiedliche Fett- und Muskelverteilung haben und über unterschiedliche Stoffwechselforgänge verfügen [10].

5.9 Schlußfolgerung und Ausblick

Die Torsade de Pointes ist eine selten auftretende lebensbedrohliche Arrhythmie. Risikofaktoren sowie Medikamente oder Kaliummangel sind im klinischen Alltag häufig, es besteht jedoch die Schwierigkeit, spezifische Risikopatienten zu finden. Bei häufig berichteten medikamenteninduzierten TDP zum Beispiel unter Sotalol oder Antipsychotika werden in der Regel EKG's abgeleitet.

Als häufiger Risikofaktor ist ein zu niedriger Kaliumspiegel, auch insbesondere ein Kaliumspiegel im niedrignormalem Bereich, d.h. zwischen 3,5 und 4,0 mmol/l. Der untere Grenzwert sollte daher auf mindestens 4,0 mmol/l angehoben werden.

Torsade de Pointes betreffen nicht nur überwiegend Frauen, sondern sie treten eher im höheren Alter auf. Da die Menschen in den entwickelten Ländern immer älter werden, ist zu erwarten, daß die Arrhythmie an Häufigkeit zunehmen wird.

Torsade de Pointes treten bei Frauen wesentlich häufiger auf, jedoch sind Frauen bei klinischen Studien oft unterrepräsentiert.

In der Literatur finden sich insbesondere bei nichtkardialen Medikamenten nur Fallbeschreibungen. Treten bei einem Medikament Torsade de Pointes auf, sollte eine Beobachtungsstudie zu dieser Substanz initiiert werden.

Bei Auftreten einer Torsade de Pointes sollten die Patienten analog zum angeborenen QT-Syndrom in ein internationales Register für „acquired LQTS“ aufgenommen werden. Die Indikation zur genetischen Untersuchung sollte unter Berücksichtigung der Kosten gezielt aber großzügig erfolgen.

Bei der Entwicklung neuer Substanzen muß bereits bei präklinischen pharmakologischen Studien die Wirkung auf den schnellen Kalium-Gleichrichterstrom getestet werden.

Die Bedeutung iatrogener Ursachen zum Auslösen von Torsade de Pointes ist nicht zu unterschätzen. Eine gezielte Fortbildung in dieser Richtung sollte angestrebt werden, zumal gerade nichtkardiale Medikamente nicht von Kardiologen verordnet werden.

Es geht nicht grundsätzlich darum, QT-verlängernde Medikamente zu vermeiden und damit zum Teil auf wichtige Therapieoptionen zu verzichten, jedoch ist deren Indikation kritisch zu überprüfen und ggf. auf Alternativen zurückzugreifen.

6 Literatur

1. Arildsen H, May O, Christiansen EH, Damsgaard EM (1999) Increased QT dispersion in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Intern J Cardiol* 71:235-242
2. Bazett HC(1920) An analysis of the time-relations of electrocardiograms *Heart* 7:353-370
3. Brandes A, Potratz J, Bethge KP (1998) Die prognostische Bedeutung der QT-Verlängerung. *Herzschr Elektrophys* 9:203-211
4. Brunner M, Zehender M (1998) Das erworbene Long-QT Syndrom. *Intensivmed* 35:557-564
5. Cammu G, Geelen P, Baetens P, De Vos J, Demeyer I (1999) Two cases of torsades de pointes caused by sotalol therapy. *Resuscitation* 40:49-51
6. DePonti F, Poluzzi E, Montanaro N (2000) QT interval prolongation by non-cardiac drugs: lessons to be learned from recent experience. *Eur J Clin Pharmacol* 56:1-18
7. Dessertenne F (1966) La tachycardie ventriculaire a deux foyers opposes variables. *Arch Mal Cœur* 59:263-272
8. Dhein S (2000) Arzneimittel-induzierte QT-Verlängerung und Torsade de Pointes-Arrhythmien. *Dtsch Med Wschr* 125:703-708
9. Drici MD, Burklow TR, Haridasse V, Glazer RI, Woosley RL (1996) Sex hormones prolong the QT-Interval and downregulate potassium channel expression in the rabbit heart. *Circulation* 94:1471-1474
10. Drici MD, Clément N (2000) Is gender a risk factor for adverse drug reactions? The example of drug-induced long QT syndrome. *Drug Saf* 24:575-585
11. Eckardt L, Haverkamp W, Borggrefe M, Breithardt G (1998) Experimental models of torsade de pointes. *Cardiovasc Res* 39:178-193
12. El-Sherif N, Turitto G. The long QT-syndrome and torsade de pointes (1999) *PACE* 22:91-110

13. Fetsch T, Bauer P, Engberding R, Koch HP, Luki J, Meinertz T, Oeff M, Seipel L, Trappe HJ, Treese N, Breithardt G for The Prevention of Atrial Fibrillation after Cardioversion Investigators (2004) Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J* 25:1385-1394
14. Gladman G, Davis AM, Fogelman R, Hamilton RM, Gow RM (1996) Torsade de pointes, acquired complete heart block and inappropriately long qt in childhood. *Can J Cardiol* 12:683-5
15. Goldschmidt N, Azaz-Livshits T, Gotsman, Nir-Paz R, Ben-Yehuda A, Muszkat M (2001) Compound cardiac toxicity of oral erythromycin and verapamil. *Ann Pharmacother* 35:1396-1399
16. Haffner S, Lapp H, Thürmann PA (2002) Unerwünschte Arzneimittelwirkungen – Der konkrete Fall. *Dtsch med Wochenschr* 127:1021
17. Halkin A, Roth A, Lurie I, Fish R, Belhassen B, Viskin S (2001) Pause-dependent torsade de pointes following acute myocardial infarction. A variant of the acquired long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 38:1168-1174
18. Haverkamp W, Eckardt L, Kirchhof P, Mönnig G, Schulze-Bahr E, Wedekind H, Borggrefe M, Madeja M, Breithardt G (2000) Neue Erkenntnisse in der Arrhythmiegenese- Die Rolle der Ionenkanäle und genetische Aspekte. *Z Kardiologie* 89:X/2-X/10
19. Haverkamp W, Martinez-Rubio A, Hief C, Lammers A, Mühlkamp S, Wichter T, Breithardt G, Borggrefe M (1997) Efficacy and safety of d,l-sotalol in patients with ventricular tachycardia and in survivors of cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 30:487-95
20. Haverkamp W, Schulze-Bahr E, Hördt M, Wedekind H, Funke H, Borggrefe M, Assmann G, Breithardt G (1997) QT-Syndrome. *Dt Ärztebl* 94:A-667-672

21. Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, Janse MJ, Rosen MR, Antezelevich C, Escande D, Franz M, Malik M, Moss A, Shah R and the other speakers in the sessions and the chairs of the workshop (2000) The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 21:1216-1231
22. Haverkamp W, Haverkamp F, Breithardt G (2001) Medikamentenbedingte QT-Verlängerung und Torsade de Pointes - ein multidisziplinäres Problem. *Dt.Ärztebl* 99,28-29:C1556-1562
23. Haverkamp W, Mönnig G, Schulze-Bahr E, Wedekind H, Haverkamp F, Eckardt L, Kirchhof P, Loh P, Breithardt G (2001) QT-Syndrome. *J Kardiol* 8:402-406
24. Hodges M (1997) Rate correction of the QT interval. *Cardiac Electrophysiol Rev* 3:360–363
25. Hohnloser SH, Klingenhöfen T, Singh BN (1994) Amiodarone-associated proarrhythmic effects. A review with special reference to torsade de pointes tachyarrhythmia. *Ann Intern Med* 121:529-535
26. Justo D, Prokhorov V, Heller K, Zeltser D (2005) Torsade de pointes induced by psychotropic drugs and the prevalence of its risk factors. *Acta Psychiatr Scand* 111:171-176
27. Kamochi H, Nii T, Eguchi K, Mori T, Yamamoto A, Shimoda, Ibaraki K (1999) Clarithromycin associated with torsades de pointes. *Jpn Circ* 63:421-422
28. Katapadi K, Kostandy G, Katapadi M, Hussain KM, Schifter D (1997) A review of erythromycin-induced malignant tachyarrhythmia – torsade de pointes. A case report. *Angiology* 48:821-826
29. Kay GN, Plumb VJ, Archiniegas JG, Henthorn RW, Waldo AL (1983) Torsade de Pointes: the long-short initiating sequence and other clinical features: observations in 32 patients. *J Am Coll Cardiol* 2:806-817

30. Kukla P, Slowiak-Lewinska T, Szsuka K, Plato A, Bromblik A, Hajduk B, Kluczewski M, Przewor M (2004) Fast and slow Torsade de pointes – electrocardiographic characteristics. Polish Heart Journal 60:342-347
31. Kurita T, Ohe T, Myrui N, Aihara N, Takaki H, Kamakura S, Matsuhisa M, Shimomura K (1995) Bradykardia-induced abnormal QT prolongation in patients with complete atrioventricular block with Torsade de pointes. Am J Cardiol 69:628-633
32. Legato MJ (2000) Gender and the heart: specific differences in normal anatomy and physiology. J Gend Specif Med 3:15-18
33. Lehmann MH, Hardy S, Archibald D, Quart B, MacNeil DJ (1996) Sex difference in risk of torsade de pointes with d,l-sotalol. Circulation 94:2535-2541
34. Liu XK, Katchman A, Ebert SN, Woosley RL (1998) The antiestrogen tamoxifen blocks the delayed rectifier potassium current I_{Kr} in rabbit ventricular myocytes. J Pharmacol Exp Ther 287:877-883
35. Liu XK, Wang W, Ebert SN, Franz MR, Katchman A, Woosley RL (1999) Female gender is a risk factor for torsades de pointes in an in vitro animal model. J Cardiovasc Pharmacol 34:287-294
36. Locati EH, Maison-Blanche P, Dejode P, Cauchemez B, Coumel P (1995) Spontaneous sequences of onset of torsade de pointes in patients with acquired prolonged repolarization: quantitative analysis of holter recordings. J Am Coll Cardiol 25:1564-1575
37. Locati EH, Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ, Vincent GM, Lehmann MH, Towbin JA, Priori SG, Napolitano C, Robinson JL, Andrews M, Timothy K, Hall WJ (1998) Age- and sex-related differences in clinical manifestations in patients with congenital long QT-syndrome. Circulation 97:2237-2244
38. Makkar RR, Fromm BS, Steinman RT, Meissner M, Lehmann MH (1993) Female gender as a risk factor for torsades de pointes associated with cardiovascular drugs. JAMA 270:2590-2597

39. Middlekauff HR, Stevenson WG, Saxon LA, Stevenson LW (1995) Amiodarone and torsades de pointes in patients with advanced heart failure. *Am J Cardiol* 76:499-502
40. Milberg P, Eckardt L, Bruns HJ, Biertz J, Ramtin S, Reinsch N, Fleischer D, Kirchhof P, Fabritz L, Breithardt G, Haverkamp W (2002) Divergent proarrhythmic potential of makrolide antibiotics despite similar QT prolongation: fast Phase 3 repolarisation prevents early afterdepolarisations and torsade de pointes. *J Pharmacol Exp Ther* 303:218-225
41. Moore EN (1993) Mechanisms and Models to Predict a Qtc Effect. *Am J Cardiol* 72:4B-9B
42. Moss AJ (1993) Measurement of the QT-interval and the risk associated with Qtc interval prolongation: a review. *Am J Cardiol* 72:23B-25B
43. Roden DM, Woosley RL, Primm RK (1986) Incidence and clinical features of the quinidine-associated long qt syndrome: implications for patient care. *Am Heart J* 111:1088-1093
44. Roden DM (1998) Taking the "idio" out of "idiosyncratic": predicting torsade de pointes. *Pacing Clin Electrophysiol* 21:1029-1034
45. Roden DM (2000) Antiarrhythmic drugs: from mechanisms to clinical practice. *Heart* 84:339-346
46. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS (1993) Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation* 88:782-784
47. Shaffer D, Singer S, Korvick J, Honig P (2002) Concomitant risk factors in reports of torsades de pointes associated with macrolide use: review of the United States Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Clin Infect Dis* 35:197-200
48. Skanes AC, Morton BC, Green MS, Tang AS (1997) Torsade de pointes with amiodarone in an patient with previous torsade during beta-receptor blockade. *Can J Cardiol* 13:383-386
49. Tan HL, Wilde AAM, Peters RJG (1998) Suppression of torsades de pointes by atropine. *Heart* 79:99-100

50. Thomas D, Gut B, Karsai S, Wimmer AB, Wu K, Wendt-Nordahl G, Zhang W, Kathofer S, Schoels W, Katus HA, Kiehn J, Karle CA (2003) Inhibition of cloned HERG potassium channels by the antiestrogen tamoxifen. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 368:41-48
51. Trump DL, Smith DC, Ellis PG, Rogers MP, Schold SC, Winer EP, Panella TJ, Jordan VC, Fine RL (1992) High-dose oral tamoxifen, a potential multidrug-resistance-reversal agent: phase I trial in combination with vinblastine. *J Natl Cancer Inst* 84:1811-1816
52. Verduyn SC, Vos MA, van der Zande J, van der Hulst FF, Wellens HJ (1997) Role of interventricular dispersion of repolarization in acquired torsade de pointes arrhythmias: reversal by magnesium. *Cardiovasc Res* 34:453-463
53. Viskin S, Alla SR, Barron HV, Heller K, Saxon L, Kitzis I, Hare GF, Wong MJ, Lesh MD, Scheinman MM (1996) Mode of onset of torsade de pointes in congenital long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 28:1262-1268
54. Viskin S, Glikson M, Fish R, Glick A, Copperman Y, Saxon LA (2000) Rate smoothing with cardiac pacing for preventing torsade de pointes. *Am J Cardiol* 86:K111-K115
55. Viswanathan PC, Rudy Y. Pause induced early afterdepolarizations in the long QT syndrome: a stimulation study. *Cardiovasc Res* 1999;42:530-542
56. Vos MA, Verduyn SC, Gorgels APM, Lipcsei GC, Wellens HJ (1995) Reproducible induction of early afterdepolarizations and torsade de pointes arrhythmias by d-sotalol and pacing in dogs with chronic atrioventricular block. *Circulation* 91:864-872
57. Witchel HJ, Hancox JC (2000) Familial and acquired long QT-syndrome and the cardiac rapid delayed rectifier potassium current. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 27:753-766
58. Wolbrette DL (2004) Drugs that cause torsade de pointes and increase the risk of sudden cardiac death. *Curr Cardiol Rep* 6:379-84
59. Yap YG, Camm J (2000) Risk of torsade de pointes with non-cardiac drugs. *BMJ* 320:1158-1159

8 Danksagung

Herrn PD Dr. med. Wilhelm Haverkamp danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und für die gute Betreuung, insbesondere für die Weiterführung der Mitbetreuung nach seinem Wechsel nach Berlin. Ebenso danke ich Herrn PD Dr. med. Lars Eckardt für die Übernahme der Betreuung nach dem Weggang von Herrn PD Dr. med. W. Haverkamp nach Berlin.

Frau Dr. med. Franziska Haverkamp danke ich für die Bereitstellung des EKG-Auswertungs-Programms ihrer Firma ExCardResearch.

Ebenso danke ich den Mitarbeitern der Medizinischen Klinik C für deren Unterstützung beim Aufbau der Patientendatei sowie bei der statistischen Auswertung.

Meinen Freunden und Kollegen danke ich sehr herzlich für deren moralische Unterstützung und ihren wertvollen Ratschlägen.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, Dr. med. Georg Schüler und seiner Frau Elisabeth, die mich in meiner Ausbildung zur Ärztin und während meiner Dissertation stets voll unterstützt haben.