

HERZRHYTHMUS-STÖRUNGEN UNTER BETA-2-SYMPATHOMIMETIKA



Beta-2-Sympathomimetika gehören zu den am häufigsten eingesetzten Wirkstoffen in der bedarfsorientierten Behandlung und gegebenenfalls in der Langzeittherapie [1] von Asthma und chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease, COPD). Trotz ihrer zuverlässigen Wirksamkeit bergen diese Arzneistoffe in Kombination mit anderen Medikamenten allerdings das Risiko von Herzrhythmusstörungen, die in seltenen Fällen auch tödlich enden können.

Aufgrund ihrer hohen Selektivität an Beta-2-Rezeptoren der Bronchialmuskulatur erzielen Beta-2-Sympathomimetika eine zuverlässige broncholytische Wirkung.

Sympathomimetische kardiale Wirkungen

Insbesondere bei höheren oder oral eingesetzten Dosierungen kann es aber auch zu sympathomimetischer Aktivität an Beta-Rezeptoren des Herzens kommen, wodurch in der Folge unerwünschte kardiale Effekte wie Tachykardien oder Arrhythmien auftreten können.

Das Risiko steigt bei der Kombination mit anderen sympathomimetisch wirksamen Arzneistoffen, wie **Xanthinen** (zum Beispiel Theophyllin), **Anticholinergika** (vor allem systemisch verfügbare Substanzen wie Pirenzepin), **L-Thyroxin** oder **weiteren Sympathomimetika** (zum Beispiel Orciprenalin, Ephedrin). Durch die verstärkte Noradrenalin-Wirkung birgt auch die gleichzeiti-

ge Gabe von **trizyklischen Antidepressiva** oder **selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern** das Risiko von Herzrhythmusstörungen. Darüber hinaus können hochdosierte Beta-2-Sympathomimetika zu Hypokaliämien führen, die ihrerseits wiederum einen Risikofaktor für Arrhythmien darstellen. Dieser Effekt kann durch die Kombination mit **Digitallyglykosiden**, **Glucocorticoiden**, **nicht-kaliumsparenden Diuretika** oder **Laxantien** verstärkt werden, sodass hier ein Monitoring des Serumkaliumspiegels empfohlen wird.

QT-Zeit-verlängernde Wirkungen

Neben diesen Wirkmechanismen ist für Salbutamol [2], Terbutalin [2], Salmeterol [2], Fenoterol [3] und Formoterol [4] auch eine **Verlängerung der QT-Zeit** beschrieben. Vor allem in Kombination mit anderen QT-Zeit-beeinflussenden Arzneistoffen wird das Risiko für ein Long-QT-Syndrom erhöht. Bei ge-

ringeren Veränderungen der QT-Zeit treten häufig Unwohlsein und wiederholte Palpitationen auf, in schwereren Fällen kann sich ein Long-QT-Syndrom mit Synkopen oder Torsades de pointes-Arrhythmien manifestieren, das zu Kammerflimmern oder plötzlichem Herztod führen kann.

Durch diese unerwünschte Arzneimittelwirkung kann das Risiko den Nutzen eines Arzneistoffs überwiegen. So führte der Einfluss auf die QT-Zeit und das damit verbundene Arrhythmie-Risiko bei Wirkstoffen wie Astemizol (Hismanal®), Grepafloxacin (Vaxar®) und Clobutinol (Silomat®) zur Marktrücknahme. Dennoch ist die Zahl der im Markt befindlichen QT-Zeit-verlängernden Medikamente nach wie vor groß und umfasst verschiedenste Wirkstoffgruppen. Neben den dafür bekannten **Antiarrhythmika der Klasse Ia, Ic und III** können zahlreiche **Antibiotika**, **Antihistaminika**, **Antipsychotika** sowie **Antidepressiva** zu einer Verlängerung der QT-Zeit führen. Die

relevantesten Wirkstoffe, die das QT-Intervall verlängern, sind in Tabelle 1 dargestellt. Eine stets aktuelle Liste kann unter www.qtsyndrome.ch oder www.qtdrugs.org abgerufen werden.

Mit Ausnahme der Antiarrhythmika, die bereits als Monotherapie ein Long-QT-Syndrom mit Herzrhythmusstörungen auslösen können, tritt bei den anderen Arzneistoffen diese schwerwiegende Nebenwirkung meist erst in Kombination mit weiteren Wirkstoffen oder aufgrund einer Vorbelastung auf [5]. Zu den bisher bekannten Risikofaktoren gehören **Elektrolytstörungen** wie Hypokaliämie, Hypokalzämie oder schwere Hypomagnesiämie, **Bradykardie**, **paroxysmales Vorhofflimmern**, **Herzinsuffizienz**, **genetische Prädisposition** (zum Beispiel aufgrund von Mutationen kardialer Ionenkanäle), **Niereninsuffizienz** (cave: reduzierte Ausscheidung renal eliminerter Arzneistoffe) oder **weibliches Geschlecht**

(zirka zweifach erhöhtes Arrhythmierisiko [6]). Zusätzlich müssen bei Arzneistoffen, die über bestimmte CYP-Enzyme abgebaut werden, gegebenenfalls Interaktionen mit CYP-Inhibitoren berücksichtigt werden, da diese zu einer erhöhten Wirkstoffexposition führen können.

Die Charité publizierte im Juli 2013 Ergebnisse einer Beobachtungsstudie in Berlin und schätzt die Inzidenz des arzneimittelinduzierten Long-QT-Syndroms für Männer auf 2,5 pro Million pro Jahr, für Frauen auf 4,0 pro Million pro Jahr [7].

Behandlung

Die Behandlung [8] von Torsades de pointes-Arrhythmien erfolgt stationär unter Überwachen des Herzrhythmus und umfasst das Identifizieren und Absetzen der QT-Zeit-verlängernden Arzneimittel und gegebenenfalls den Ausgleich von Elektrolytstörungen.

Prävention von Arrhythmien

Um das Risiko lebensbedrohlicher Arrhythmien zu senken, sollte die gleichzeitige Anwendung mehrerer QT-Intervall-verlängernder Medikamente grundsätzlich vermieden werden. Da in manchen Fällen jedoch kritische Kombinationen erforderlich sein können, sollte dann die QT-Zeit wenige Tage nach Behandlungsbeginn kontrolliert werden. Auch beim Ansetzen kritischer Antiarrhythmika oder hoher Arzneistoff-Dosierungen ist dieses Vorgehen empfehlenswert. Je nach Ausmaß der beobachteten QT-Zeit-Verlängerung, der Notwendigkeit der verantwortlichen Medikation, dem Vorhandensein möglicher Therapiealternativen und dem individuellen Risiko (Geschlecht, aktueller Gesundheitszustand, Long-QT-Syndrom in der Krankengeschichte) muss gegebenenfalls ein Absetzen des Arzneimittels erwogen werden. In jedem Fall sollten Sie als Arzt bei jeder Neuverordnung die bisherige Medikation berücksichtigen, gegebenenfalls den Serumkaliumspiegel und/oder das EKG monitoren und Ihren Patienten für mögliche Warnsignale sensibilisieren.

Katharina Kreitmeyr (KVB)

| Wirkstoffe, die zu einer Verlängerung der QT-Zeit führen können (Auszug)[2] | |
|---|--|
| Wirkstoffgruppe | Arzneistoffe |
| Antiarrhythmika Klasse Ia, Ic, III | Amiodaron, Dronedaron, Flecainid, Sotalol |
| Antihistaminika | Diphenhydramin, Terfenadin |
| Antiemetika und Prokinetika | Ondansetron, Domperidon |
| Antibiotika | Azithromycin, Clarithromycin, Erythromycin, Roxithromycin, Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Trimethoprim |
| Antimykotika | Fluconazol, Itraconazol, Ketoconazol |
| HIV-Therapeutika | Atazanavir, Fosarnet, Ritonavir |
| Antipsychotika | Amisulpirid, Haloperidol, Melperon, Risperidon, Quetiapin |
| trizyklische Antidepressiva | Amitriptylin, Doxepin, Trimipramin |
| selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren | Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Sertralin |
| andere Antidepressiva | Venlafaxin, Mirtazapin |
| Opiode | Methadon |

Tabelle 1

Quelle: KVB

[1] bei Asthma ab Stufe III in Kombination mit inhalativen Glucocorticoiden; bei COPD ab Stufe II

[2] www.qtdrugs.org

[3] Kiely et al. Abnormal myocardial repolarization in response to hypoxaemia and fenoterol. Thorax 1995

[4] Zieglmeier et al. Interaktionen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 2003

[5] Delacrétaç et al. Medikamente und verlängertes QT-Intervall. Schweiz Med Forum 2007

[6] Pham et al. Impact of sex and gonadal steroids on prolongation of ventricular repolarization and arrhythmias induced by I(K)-blocking drugs. Circulation 2001

[7] Sarganas et al. Epidemiology of symptomatic drug-induced long QT syndrome and torsade de pointes in Germany. Europace 2013

[8] Abriel et al. Molecular and clinical determinants of drug-induced long QT syndrome: an iatrogenic channelopathy. Swiss Medical Weekly 2004