

Arbeitskreis AIDS, Berlin 05.01.11

Veränderungen der QTc-Dauer durch Medikamente

Jörg H. Götz

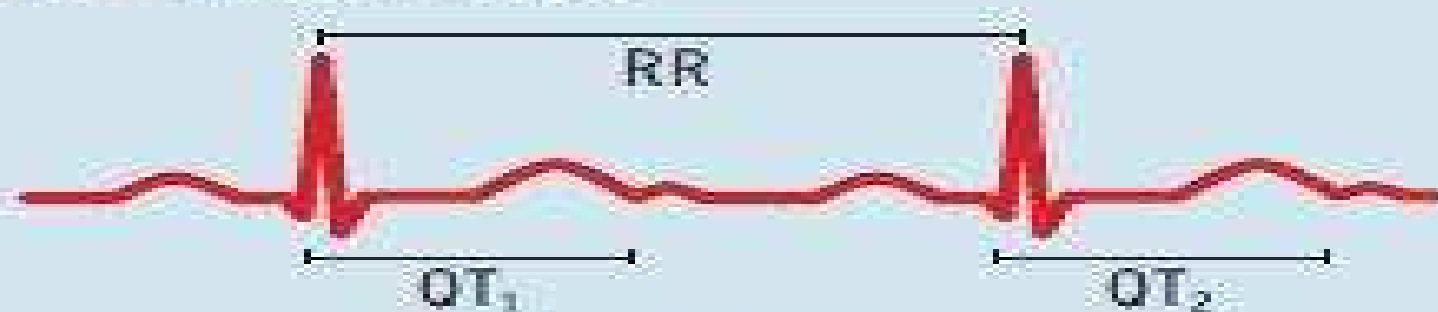
Praxiszentrum Kaiserdamm

Häufigkeit

- Jährlich sterben 80 – 100 000 Menschen in der BRD an plötzlichem Herztod. 10-15% dieser Todesfälle sind durch Störungen an den kardialen Ionenkanälen verursacht
- QTc-Verlängerungen waren für 1/3 aller Marktrücknahmen von Arzneimitteln zwischen 1990 bis 2006 verantwortlich.

QT-Dauer und QTc-Dauer

Abb.: Bestimmung des QT-Intervalls



$$QTc = QT/RR^{0.33}$$

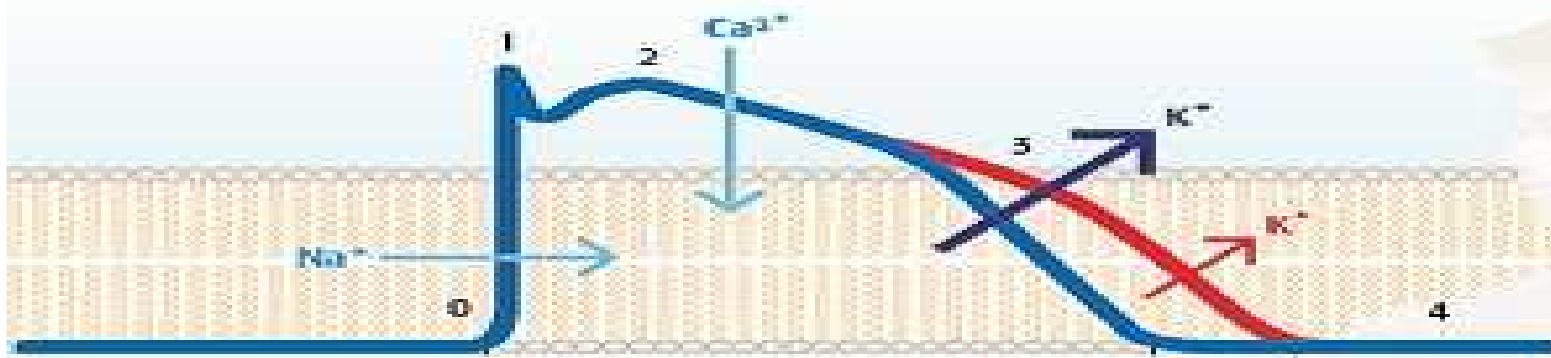
Mittelung von 2 Zyklen: $QT = (QT_1 + QT_2)/2$

$$QTc = \frac{QT\text{-Zeit}}{\sqrt{RR\text{-Abstand}}}$$

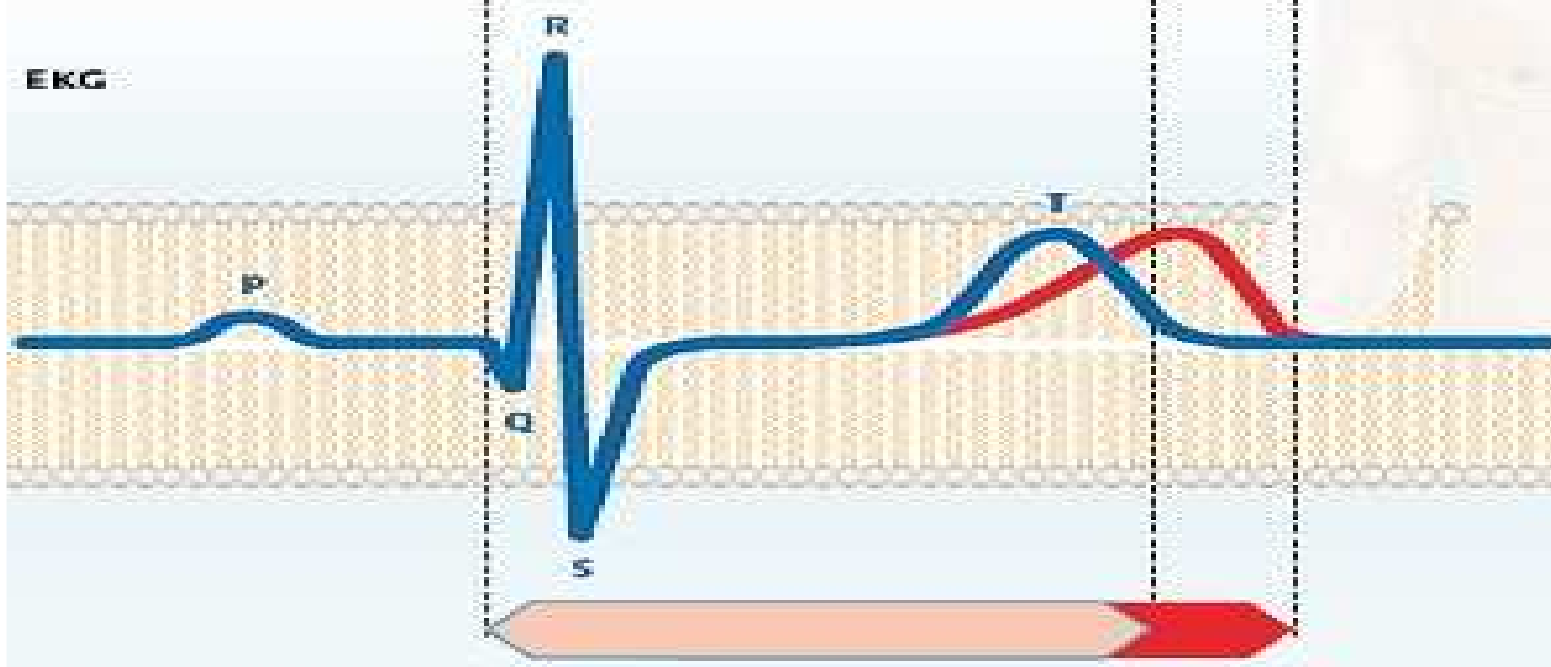
Bereiche der QTc-Dauer

- Bis 450 msec normal
- 450-500 msec Grenzbereich
- > 500 msec hohes Risiko
für Torsaden

Aktionspotenzial



EKG



Erregung der Vorhöfe

Erregung der Kammern

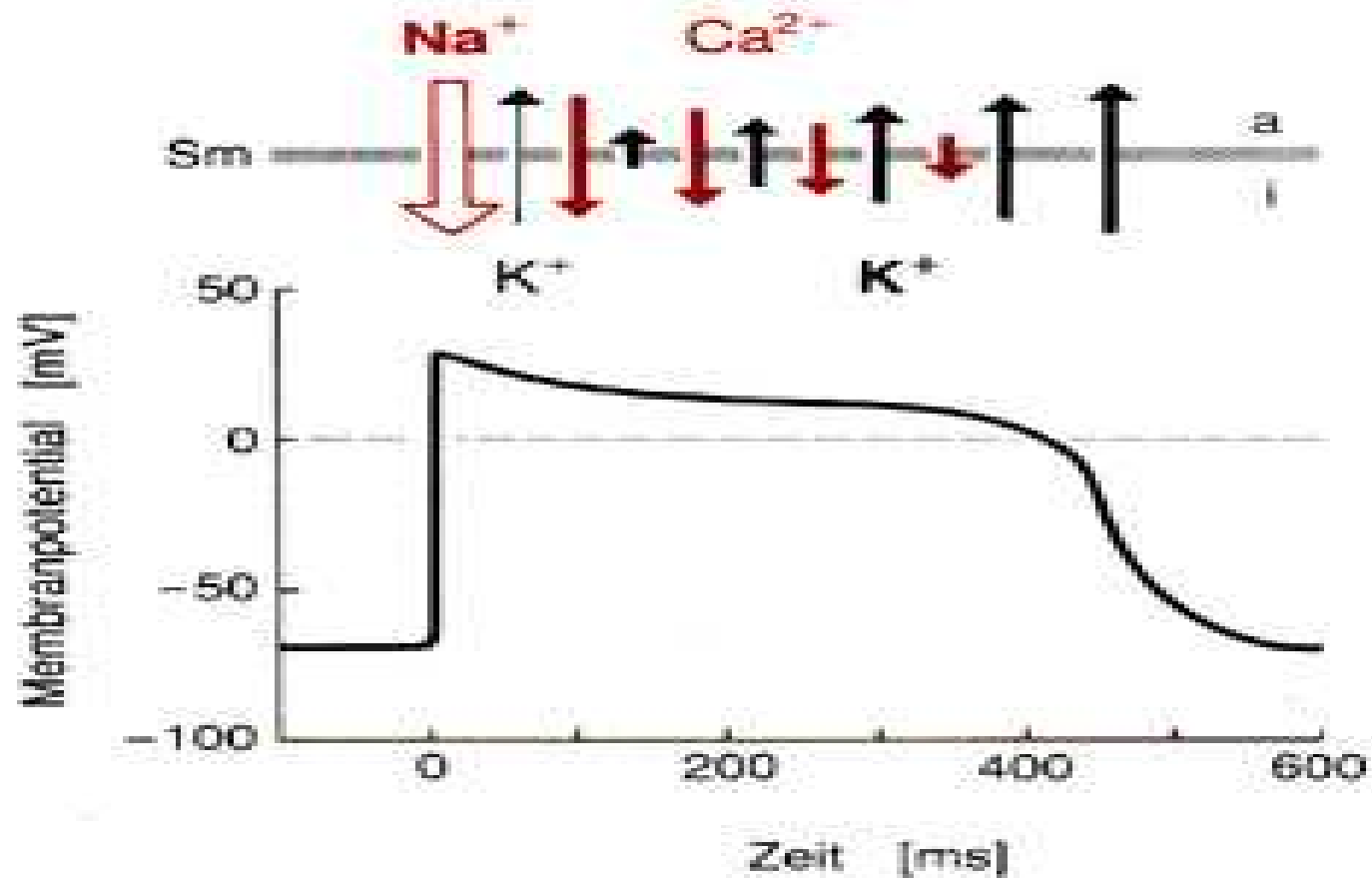
QT-Zeit

Rückbildung der Kammererregung

Ionenkanäle und Herzaktion

- Ionenkanäle sind transmembranäre Glykoproteine, die es dem Ion ermöglichen die Lipiddoppelschicht der Zellwand zu durchqueren
- Der gesteuerte Ein- und Ausstrom von K^+ , Na^+ und Ca^{++} -Ionen reguliert die elektrische Herzaktionen

Ionenströme und Membranpotential



hERG-Kanäle am Herzen

- Kalium-Kanäle in den Herzmuskelzellen
- Namensgebung:
human Ether-a-go-go Related Gene
(Das gleiche Gen bewirkt bei Drosophila unter Äthernarkose ein Zucken der Beine aus, wie beim Rock'n Roll)
- Vererbtes Long-QT-Syndrom (LQTS)
erworbenes Long-QT-Syndrom (LQTS)

Folge blockierter hERG-Kanäle

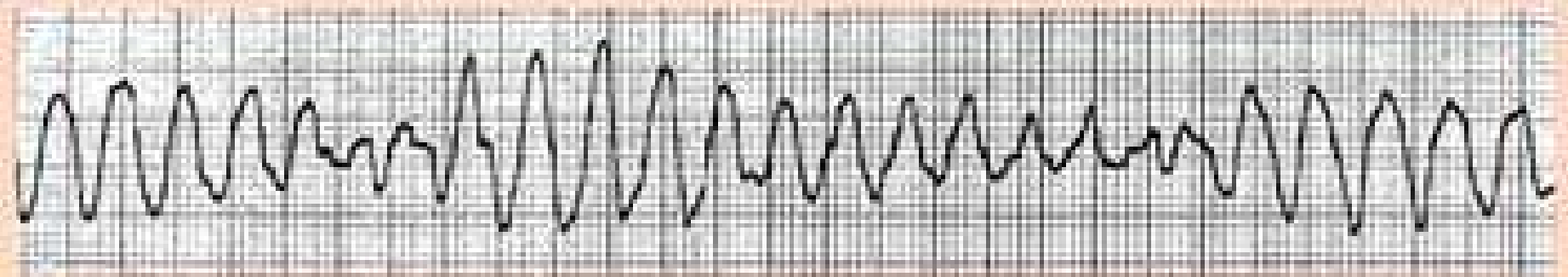
- **Die Blockierung der hERG-Kanäle durch Medikamente führt zur QTc-Verlängerung**
- **Eine QTc-Verlängerung bei Männern über 450 msec und bei Frauen über 470 msec kann zu TdP-Arrhythmien führen.**
- **80% der TdP selbstlimitierend (Schwindel, Synkope)**
- **20% der TdP führen zu Kammerflimmern mit akutem Herztod**

Selbstlimitierende TdP mit Synkopen

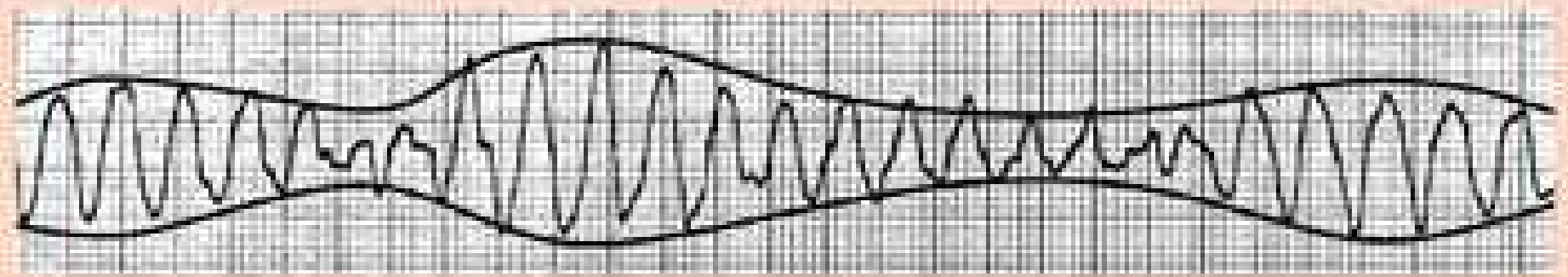


Torsade-Tachykardie > 150 Schläge/Minute

Torsades de Pointes



outline looks like a party streamer



Todesursachen IDU 1990-2010

(n 143)

- AIDS 41
- Leberversagen HIV/HCV 32
- Intoxikation 30
- Andere Ursachen (Sepsis) 18
- Suicid 9
- Herzversagen 8
- Ungeklärt 5

Besonderheiten bei Herzversagen der IDU (n 8)

- Keine kardiale Vorerkrankung
- Medikamentöse Therapie:
 - 7 x hohe Dosis Methadon (170-260 mg)
 - 8 x Antidepressiva
(Amitriptylin, Doxepin, Citalopram)
 - 5 x HAART mit SQV oder ATV
 - 3 x Neuroleptika
(Haloperidol, Olanzapin, Quetiapin)
- QTc-Dauer letztes Ekg: 467-512 msec
bei 6 Patienten

Ekg bei Drogenabhängigen (n 511)

-

61% zeigen Auffälligkeiten

13% verlängerte QTc – Zeit

Wallner et al. Addiction 2008;12:1987-93

QTc-Verlängerung: HIV-Medikamente und Antibiotika

- Atazanavir**, Saquinavir**, Ritonavir*
- Pentamidin***, Foscarnet**
- Voriconazole**, Fluconazol*, Itraconazol*, Ketoconazol*
- Levofloxazin**, Moxifloxazin**, Ofloxacin**, Ciprofloxacin*
- Clarithromycin***, Erythromycin***, Roxithromycin**, Azithromycin**
- Cotrimoxazol*

QTc-Verlängerung: Neuroleptika und Antidepressiva

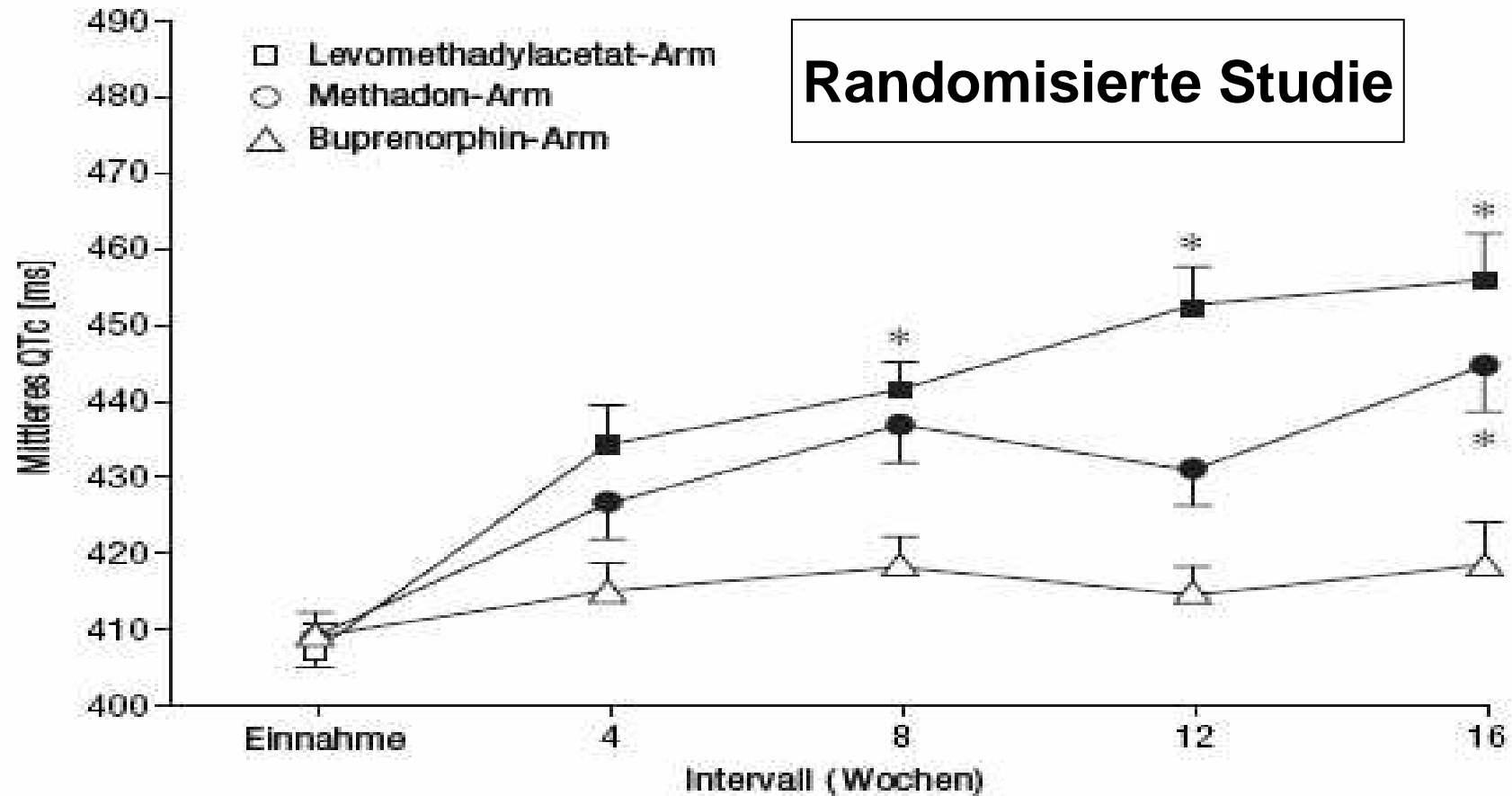
- Haloperidol^{***}, Thioridazine^{***}, Pimozide^{***}
Chlorpromazin^{***}, Clozapin^{**}, Quetiapin^{**}
Risperidon^{**}, Sertindol^{**}
- Lithium^{**}, Escitalopram^{**}, Venlafaxin^{**}
Amitriptylin^{*}, Nortriptylin^{*}, Citalopram^{*}
Doxepin^{*}, Fluoxetin^{*}, Clomipramin^{*}
Imipramin^{*}, Trimipramin^{*}, Paroxetin^{*}
Sertalin^{*}

QTc-Verlängerung:

Antiarrythmika, Opiate, Malaria

- Sotalol^{***}, Amiodaron^{***}, Quinidin^{***}
Procainamid^{***}, Flecainid^{**}, Dofetilid^{**}
Ibutilid^{**}
- D-L-Methadon^{***}, L-Methadon^{*},
Buprenorphin^{*} Morphinsulfat^{*}
- Chloroquine^{***}, Halofantrine^{***}

Veränderung der QTc-Dauer durch Opiate



Wedam et al. Arch Intern Med 2007;167:2469-75

Qtc-Verlängerung: Verschiedene Medikamente

- Antihistaminika:
Astemizol^{***}, Terfenadine^{***}, Diphenhydramin^{*}
- Gastropromotika:
Droperidol^{***}, Domperidon^{***}, Cisapride^{***}
Ondansetron^{**}
- Urologie:
Alfuzosin^{**}, Vardenafil^{**}
- Sonstige:
Tacrolimus^{**}, Tamoxifen^{**}

Häufigkeit von Medikamenten mit torsadogener Potenz

- Kohortenstudie mit 5 Millionen Rezepten

9,4 % mit mindestens zwei QT-
verlängernden Medikamenten

oder

ein QT-verlängerndes Medikament
plus abbauhemmender Arzneistoff

Curtis et al. Am J Med 114;2003:135-41

Genußmittel mit arrhythmogener Potenz

-

- **Kaffee**
- **Nikotin**
- **Alkohol**

Interaktion Medikament und anderen Stoffen

- Konservierungsmittel Chlorbutanol verstärkt die QT-Zeit-verlängernde Wirkung von Methadon

Kornick et al. Pain 105;2003:499-506

- Alle Medikamente mit hemmender Wirkung auf Cyp P 3A4 erhöhen die Blutspiegel vieler QTc-verlängernden Medikamente

Risiko für QTc-Verlängerungen

- - weibliches Geschlecht
- - Elektrolytstörungen (cave Diuretika)
- - Herzerkrankungen
(Hypertrophie, Kardiomyopathie, Herzinsuffizienz)
- - gleichzeitige Einnahme von mehreren QTc-Dauer verlängernden Medikamenten

Prototyp der Gefährdeten in unserem Bereich

- HIV-infizierter Patient mit folgenden Medikamentenkombinationen
 - hohe Methadondosis (Substitution)
- hohe Morphindosis (Schmerztherapie)
- - ATV oder SQV
 - Antidepressivum oder Neuroleptikum oder Antibiotikum / Antimykoticum

Kasuistik V.H.

- 45 jährige HIV-Patienten, homosexuell
Ansteckung heterosexuell
Diagnosen: HIV-Infektion CDC C3
HIV-assoziierte Myelopathie
Zust. n. Analcarcinom
Niereninsuffizienz
(Kreatinin 1,5)

Kasuistik V.H.

- **Aktuelle Medikation:**
 - 1x1 Videx 400**
 - 2x1 Isentress 400**
 - 2x1 Celsentri 300**
 - 1x1 Arcoxia 60**
- **Schmerztherapeut möchte zusätzlich zu Arcoxia 150mg Amitriptylin geben**
Ekg: QTc-Zeit 472 msec
Wegen Niereninsuffizienz plus verlängerter QTc-Zeit Entscheidung für Mirtazapin

Aufsummierung der QTc-Verlängerungen

- 36 jährige IDU, HIV-HCV-koinfiziert

2004: 20 ml Polamidon

TDF + FTC + LPV QTc 412

2005: wegen Diarrhoe

Umstellung auf SQV QTc 473

2006: 75 mg Amitriptylin

stellt sich 7 Tage später mit „Herzstolpern“ vor

QTc 517

Der Tod der Schwimmerin

- **23 jährige Sprachstudentin**
- **Plötzlicher Tod beim Schwimmen**
- **Medikamente:**
150 mg Venlafaxin wegen Depression
60 mg Terfenadin wegen allergischer
Rhinitis

Rätselraten über Todesursache

Ein Kardiologe veranlaßt Gen-Test:

**Beim Vater Gendefekt für LQT-Syndrom
im Sinne eines Romano-Ward-Syndroms**

Vorkommen: auf 5000 Kinder 1 x

Kasuistik T.O. I

- 50 jähriger, HIV-infizierter IDU
- Diagnosen: HIV-Infektion CDC C3
Zust. n. CMV-Retinitis
paranoide Psychose
- Stationäre Aufnahme wegen beidseitiger bakterieller Pneumonie

Kasuistik T.O. II

(* QTc-verlängernde Medikamente)

- **Aktuelle Medikation bei Aufnahme:**

*D-/L-Methadon Substitution

*Atazanavir

*Ritonavir HAART

Truvada

*Risperdal Psychose

Diazepam

- **Stationär zusätzlich:**

*Clarithromycin

Kasuistik T.O. III

- 1 Tag nach Clarithromycin-Gabe:
(Clarithromycin und ATV hemmen beide Cyp3A4)
Kammerflimmern → Reanimation
- Umstellung der Medikamente:
 - Methadon → Buprenorphin
 - Atazanavir → Lopinavir/r
 - Risperidon → Amisulprid
 - Clarithromycin → Cephalosporin

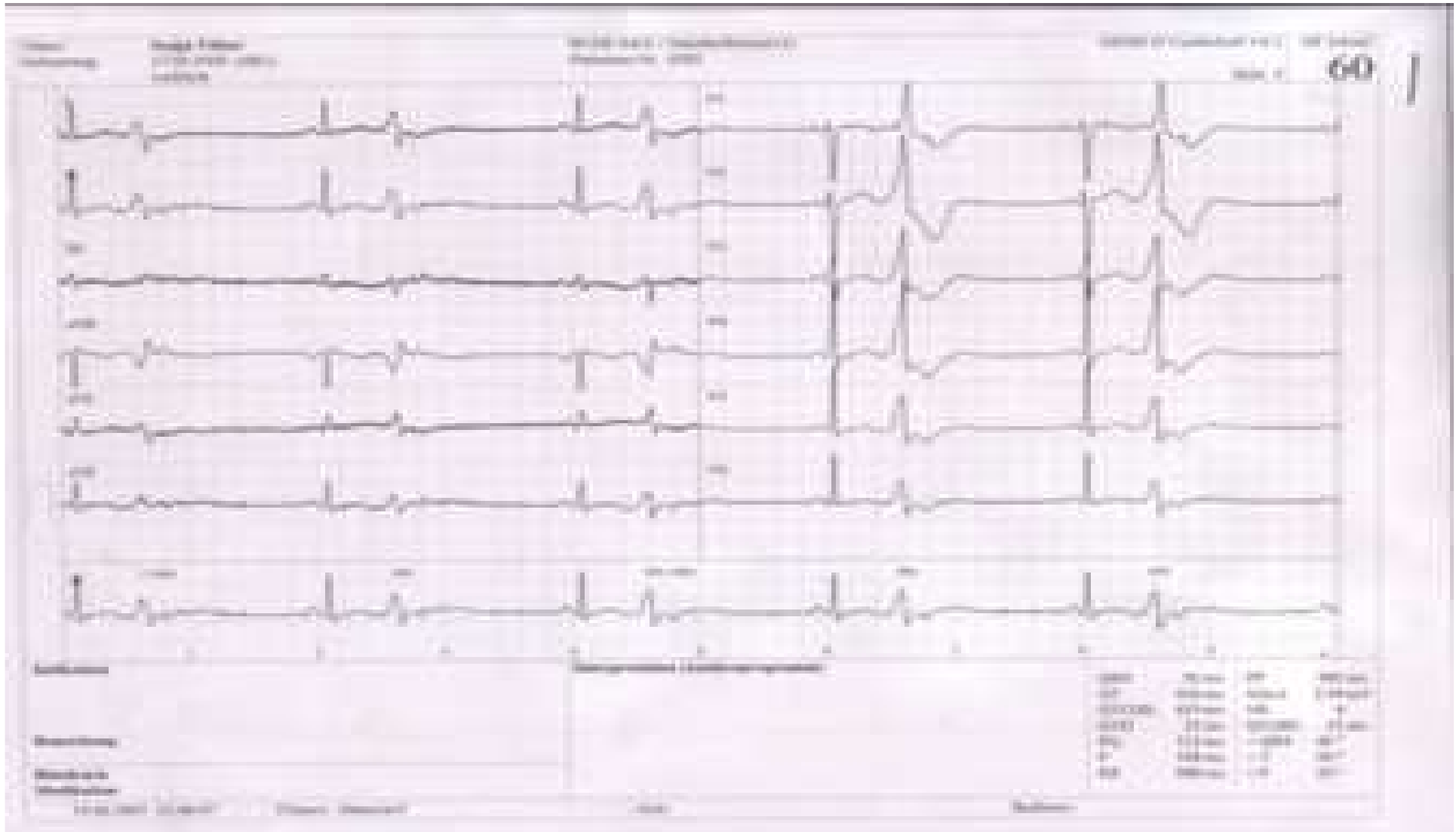
Kasuistik A.S. I:

- 48 jährige IDU
- Diagnosen:
 - chronische HCV-Infektion Genotyp 3a
 - Zustand nach mehrfacher Sepsis
 - Zustand nach Spondylodiscitis L4/S1 nach inguinaler Injektion
 - Zustand nach Lungentuberkulose
 - paranoide Psychose
 - Depression

Kasuistik A.S.II: (*arrhythmogene Substanzen)

- Aktuelle Medikation:
 - 120 mg Methadon *
 - 6 mg Haloperidol *
 - 20 mg Fluoxetin *
 - 1x wöchentlich 100 mcg pegIFN *
 - 1000 mg Rebetal
- Nach 3 Monaten pegIFN/RBV
Nasenbeinfraktur nach Synkope
Ekg: QTc-Dauer von 512 msec, Bradykardie mit Bigeminus

Kasuistik A.S. III: Bigeminus mit Bradykardie



Kasuistik A.S. IV:

- **Absetzen von Haloperidol, Fluoxetin und pegIFN, Umstellung D-L-Methadon auf L-Methadon**
- **Modifizierung der psychiatrischen Therapie:**
 - 10 mg Olanzapin**
 - 30 mg Mianserin**
- **Normalisierung der QTc-Dauer innerhalb einer Woche (<450)**
- **Fortsetzung der HCV-Therapie**

Kasuistik G.H. I

- 38 jähriger HIV-infizierter Mann mit chronischen Schmerzsyndrom bei Spondylolisthesis
- Medikation:
 - *2 x 150 mg Morphinsulfat
 - *1 x 75 mg Amitriptylin
 - Truvada
 - * Invirase
 - * Ritonavir

Kasuistik G.H. II

- Wegen mangelnder Schmerzwirkung Erhöhung der Morphindosis auf 2 x 200 mg Morphinsulfat
- Patient klagt zwei Tage später über „Herzflattern“, „Herzfliegen“
- Im Ekg QTc-Zeit: 497 msec
- Umstellung von auf Nevirapine und Mianserin → QTc-Zeit: 412 msec

Zusammenfassung

- QTc-Zeit über 450 msec bei jedem neuen HIV-Patienten in Karte vermerken
- Mehr als zwei QTc-Zeit verlängernde Substanzen meiden
- Besonderes Risiko bei ATV- , SQV-Patienten mit bestimmten Antibiotika, Antimykotika, Psychopharmaka und mit Methadon