ANTIDEPRESSIVA

Vorsicht Arrhythmien

Von Peter Schweikert-Wehner / Das QT-Syndrom ist eine seltene, aber potenziell lebensbedrohliche Störung der Erregungsbildung im Herzmuskel. Es kann erblich bedingt sein, aber auch durch zahlreiche Arzneistoffe ausgelöst werden. Apotheker können dazu beitragen, das Risiko für die Patienten zu minimieren.

Mehrere Arzneistoffe haben am Herzen eine repolarisationsverlängernde Wirkung, was sich im EKG als eine Verlängerung des QT-Intervalls manifestiert. Dieses bleibt in der Regel asymptomatisch, kann aber in seltenen Fällen zu ventrikulären Arrhythmien, sogenannten Torsade de Pointes, führen und tödlich enden. In den meisten Fällen kommen Torsades-de-pointes-Ereignisse spontan vor und lösen Schwindel und Synkopen aus. Berichte über derartige unerwünschte Arzneimittelwirkungen hatten die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA zu pharmakokinetischen Untersuchungen veranlasst, in denen eine dosisabhängige Verlängerung des QT-Intervalls gefunden wurde. Auf zellulärer Ebene liegt der medikamenteninduzierten QT-Verlängerung eine Hemmung von Ionenströmen zugrunde, die während der Phase der Repolarisierung des Aktionspotenzials eine Rolle spielen. In erster Linie ist die schnelle aktivierende Komponente des Kalium-Gleichrichterstroms zu nennen. Er ist maßgeblich für die Rückkehr des Aktionspotenzials zum Ruhemembranpotenzial verantwortlich. Wird dieser Ionenstrom zum Beispiel durch Pharmaka gehemmt, verlängert sich das Aktionspotenzial, was sich in der Verlängerung des QT-Intervalls widerspiegelt.

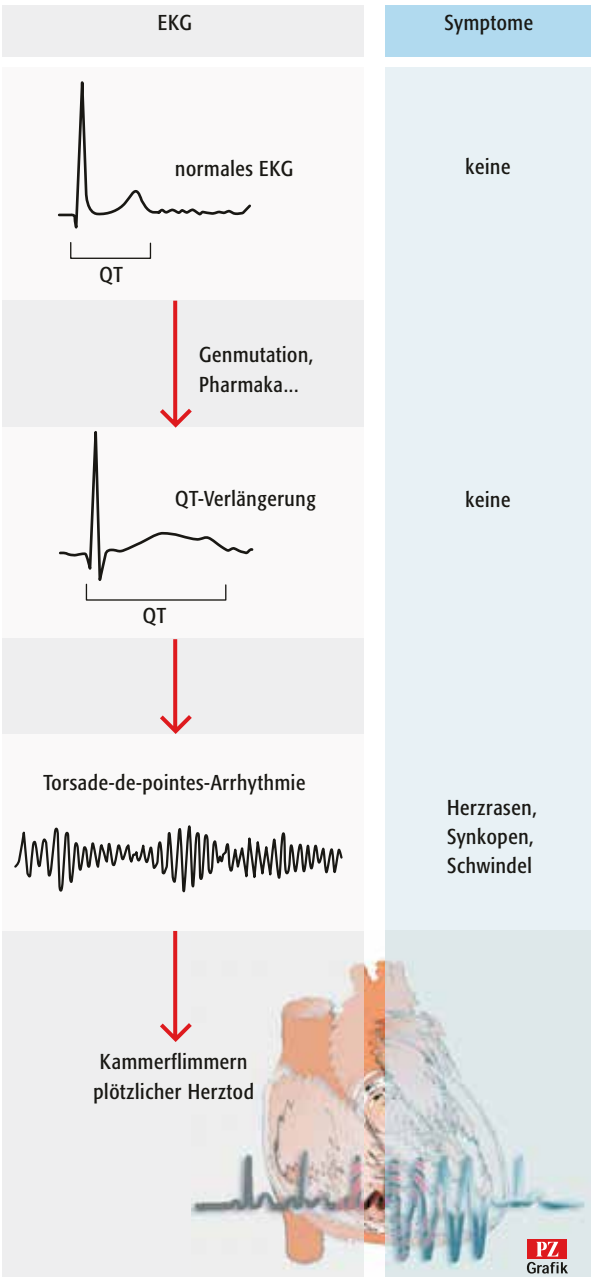

Abbildung: QT-Zeit-Verlängerung, Torsades-de-pointes-Arrhythmie und klinische Symptome

170 Pharmaka kommen als Auslöser infrage

Eine angeborene QT-Verlängerung kommt beispielsweise beim Romano-Ward-Syndrom vor, bei dem eine genetisch bedingte Veränderung die Ionenkanäle moduliert und letztendlich den Ionenstrom hemmt. Des Weiteren gelten Elektrolytstörungen wie eine Hypokaliämie und Hypomagnesiämie als Risiko. Bei einer Bradykardie nimmt das QT-Intervall physiologischerweise zu. Die myokardiale Hypertrophie, zum Beispiel als Folge der Herzinsuffizienz, ist ebenfalls mit vermehrtem Auftreten von Torsades-de-pointes assoziiert.

Die Liste der Arzneimittel, die Torsades-de-pointes auslösen können, umfasst aktuell etwa 170 Arzneistoffe. Bei den Antidepressiva können neben den tricyclischen Arzneistoffen auch selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (Fluoxetin, Citalopram, Paroxetin, Sertralin) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (Venlafaxin, Trazodon) QT-Verlängerungen hervorrufen. Des Weiteren enthält die Liste vor allem Arzneimittel aus folgenden Gruppen: Antiarrhythmika Klasse IA oder III (Amiodaron, Cisaprid) Antibiotika, Malariamittel, Antihistaminika, Neuroleptika, und Parkinsonmittel. Sie wird ständig aktualisiert und ist unter www.torsades.org abrufbar.

Tri- und tetracyclische Antidepressiva werden größtenteils über das Cytochrom P450 (CYP)-System metabolisiert (Tabelle). Eine Begleitmedikation, die zwar selbst nicht das QT-Intervall

	Amitriptylin	Clomipramin	Doxepin	Imipramin	Maprotilin	Nortriptylin	Trimipramin
Standarddosis in mg	100-300	100-250	100-300	100-300	100-225	50-200	100-300
Plasmaspiegel in ng/ml	80-200	175-450	50-150	175-300	125-200	70-170	150-350
Abbau über Cytochrom-P450 Enzym	3A4 → Nortriptylin teilweise über: 2D6	teilweise über: 2D6	Verschiedene CYP's unter anderem 2D6	Verschiedene CYP's → Desipramin 2D6	2D6	2D6	2D6

Tabelle: Antidepressiva

verlängert, aber über eine CYP-Hemmung den Abbau des repolarisationsverlängernden Arzneimittels hemmt, kann zu erheblichen Anstiegen der Plasmakonzentrationen mit entsprechender Zunahme der Dauer des QT-Intervalls führen.

Wie aus der Tabelle ersichtlich, werden Amitriptylin, Clomipramin, Desipramin aus Imipramin, Nortriptylin und Trimipramin in klinisch relevantem Maße über CYP2D6 abgebaut. Demzufolge führen CYP2D6-Inhibitoren zu einem Anstieg der Plasmaspiegel, durch den das Risiko der QT-Verlängerung zum Teil deutlich erhöht ist. Dazu zählen zum Beispiel Fluoxetin, Paroxetin, Bupropion, Amiodaron, Nicardipin, Propafenon, Duloxetin, Clomipramin, Chinidin, Levomepromazin, Ritonavir, Chlorphenamin und Methadon. Klinische Daten zeigen, dass bei Patienten mit Homozygotie (Poor Metabolizer) bei nicht-funktionalen CYP2D6-Allelen, deutlich erhöhte Plasmaspiegel auftreten können. Dies betrifft vor allem Amitriptylin, Clomipramin, Desipramin, Nortriptylin und Trimipramin. Insofern kann vorab eine 2D6-Genotypisierung angedacht werden.

Doxepin dagegen wird durch verschiedene CYP-Isoenzyme abgebaut, sodass die Hemmung eines Systems klinisch keinen relevanten Anstieg des Plasmaspiegels bewirkt, da der Abbau ausweichen kann.

Fazit

Arrhythmien kommen bei klassischen Antidepressiva häufig bis sehr häufig vor. Liegen Vorerkrankungen oder Risikoumstände für QT-Verlängerungen vor, sollten vor einer Therapie elektrographische Kontrollen erfolgen. Diese sind auch während der Behandlung sinnvoll. Prinzipiell ist die Einnahme von mehreren QT-verlängernden Arzneimitteln zu vermeiden. Auch die regelmäßige Kontrolle der Kalium-Serumspiegel hat sich bewährt. Umstände, die die Plasmaspiegel der Antidepressiva erhöhen, sind pharmakokinetische Interaktionen, genetische Dispositionen und die Insuffizienz der Leber und Nieren. Um die hieraus entstehende Erhöhung des Plasmaspiegels zu messen, eignet sich auch das therapeutische Drugmonitoring (Werte der Soll-Plasmaspiegel in Tabelle). Dies wird aber in der Praxis selten durchgeführt, da die therapeutische Breite der Substanzen ausreichend groß und die Methode teuer und aufwendig ist. /