

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Torsade de Pointes: Prävalenz von Risikofaktoren

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Diana Seel

aus Berlin-Mitte

Betreuender Hochschullehrer: Prof. Dr. med. Wilhelm Haverkamp

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. W. Haverkamp
2. Prof. Dr. med. S. Willems
3. Prof. Dr. med. D. Bänsch

Datum der Promotion: 08.04.2011

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	5
1.1 Entstehung von medikamenteninduzierter QT-Verlängerung und Torsade de Pointes.....	6
1.2 Das QT-Intervall.....	8
1.3 Risikofaktoren für das Auftreten von einer abnormen medikamenteninduzierten QT-Verlängerung und Torsade de Pointes.....	11
1.4 QT-Intervall-verlängernde Medikamente.....	12
1.5 Diagnostik und Therapie von Torsade de Pointes.....	13
2 Aufgabenstellung	15
3 Methodik	16
3.1 Literaturquellen und Suchbegriffe.....	16
3.2 Ein- und Ausschlusskriterien für Fallberichte.....	16
3.3 Datenerhebung.....	17
3.4 Statistik.....	17
4 Ergebnisse	18
4.1 Torsade-de-Pointes auslösende Medikamente.....	19
4.1.1 Geschlechtsspezifische Einnahme der Medikamente.....	23
4.2 Prävalenz der Risikofaktoren.....	24
4.2.1 Weibliches Geschlecht.....	24
4.2.2 Strukturelle Herzerkrankung.....	25
4.2.3 Bradykardie.....	26
4.2.4 Hypokaliämie.....	26
4.2.5 Hypomagnesiämie.....	26
4.2.6 Begleitmedikation mit einem weiteren QT-verlängernden Medikament.....	26
4.2.7 Hohe Plasmakonzentration des QT-verlängernden Medikaments.....	26
4.2.8 Kongenitales Long-QT-Syndrom.....	27
4.2.9 Hypothyreose.....	27
4.3 Anzahl der Risikofaktoren beim Auftreten der Torsade de Pointes.....	28
4.3.1 Anzahl der TdP-Risikofaktoren abhängig vom Geschlecht.....	28
4.4 Altersverteilung.....	29

4.5 Nebenerkrankungen.....	30
4.5.1 Herzrhythmusstörung.....	30
4.5.2 Arterielle Hypertonie.....	30
4.5.3 Niereninsuffizienz.....	31
4.5.4 Diabetes mellitus.....	31
4.5.5 Leberinsuffizienz.....	31
4.6 Begleitmedikation mit einem metabolischen Inhibitor.....	31
4.7 Dauer der Medikamenteneinnahme.....	32
4.8 QT-Dauer vor, während und nach Torsade de Pointes.....	33
4.9 Herzfrequenz vor, während und nach Torsade de Pointes.....	33
4.10 Klinik unter Torsade de Pointes.....	34
4.11 Therapie der Torsade de Pointes.....	35
4.11.1 Akut-Therapie.....	35
4.11.2 Langzeit-Therapie.....	36
4.12 Tod durch Torsade de Pointes.....	36
5 Diskussion.....	37
5.1 Prävalenz der Risikofaktoren für Torsade de Pointes.....	37
5.2 Stärken und Grenzen der Studie.....	41
5.3 Klinische Implikationen.....	42
6 Zusammenfassung.....	45
7 Literaturverzeichnis.....	46
Lebenslauf.....	77
Danksagung.....	78
Erklärung	79

1 Einleitung

Das medikamentenbedingte Long-QT-Syndrom (LQTS), welches erstmalig als „Chinidin-Synkope“ im Jahr 1964 von Selzer und Wray [361] beschrieben wurde, ist eine seit langem bekannte Komplikation verschiedener Antiarrhythmika.

Durch Hemmung myokardialer transmembranöser Kaliumströme steigern antiarrhythmische Substanzen die Plateauphase des Aktionspotenzials. Dies geht mit einer Zunahme der myokardialen Refraktärzeit einher, welche sich im Oberflächen-EKG in einem verlängerten QT-Intervall widerspiegelt. Diese Eigenschaft spielt für die therapeutische Wirkung von Antiarrhythmika, wie z.B. Sotalol [6] und Amiodaron [402] eine wichtige Rolle, da nachgewiesen werden konnte, dass das Ausmaß der unter Therapie aufgetretenen QT-Verlängerung direkt mit der antiarrhythmischen Wirkung korreliert.

Leider reagieren einzelne Patienten auf die gleiche Medikation mit einer abnormen, d.h. überschießenden QT-Verlängerung, die zu der potenziell lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörung vom Typ der Torsade de pointes (TdP) führen kann. So bezeichnete Desertenne 1966 die spindelförmig um die isoelektrische Linie tanzenden QRS-Komplexe („Ventricular tachycardia with 2 variable opposing foci.“ [75]). Erschwerend kommt hinzu, dass auch Medikamente mit nichtkardiovaskulärer Indikation bei therapeutischer Dosis eine QT-Verlängerung provozieren können, was bei diesen Pharmaka prinzipiell als unerwünschte Nebenwirkung anzusehen ist. Im vergangenen Jahrzehnt mussten mehrere vielversprechende Medikamente aufgrund von aufgetretenen QT-Zeit Verlängerungen, assoziiert mit Torsades de pointes, vom Markt genommen, bzw. ihr Einsatz eingeschränkt werden [329]. Neben dem erworbenen LQTS existiert das angeborene Syndrom, das bei betroffenen Individuen häufig zum plötzlichen Herztod führt. Das kongenitale LQTS ist durch die Registrierung in internationalen Datenbanken gut erforscht. Dagegen weiß man aufgrund des seltenen Auftretens und des Fehlens einer umfassenden Datenbank sehr viel weniger über das medikamentenbedingte LQTS.

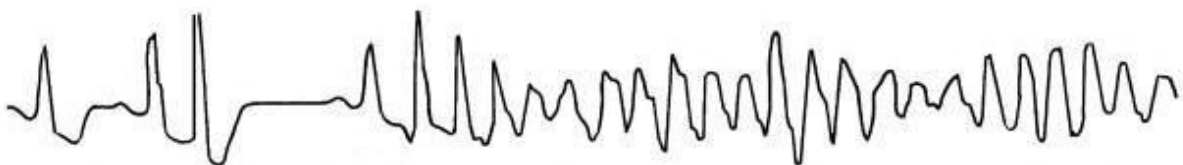


Abb 1: Charakteristische short-long-short Sequenz mit darauffolgender TdP (Vieweg 2003 [418])

1.1 Entstehung von medikamenteninduzierter QT-Verlängerung und Torsade de Pointes

Das im Oberflächen-EKG auszumessende QT-Intervall umfasst die Phase der myokardialen Erregungsausbreitung und -rückbildung. Es entspricht der Dauer des zellulären Aktionspotenzials. Die Verlängerung des QT-Intervalls, die als eine Voraussetzung für das Auftreten von TdP gilt, entsteht, wenn während der Phase 2 und 3 des Aktionspotenzials die repolarisierenden Auswärtsströme (z.B. K^+) abnehmen und/oder die depolarisierenden Einwärtsströme (Na^+ , Ca^{++}) zunehmen.

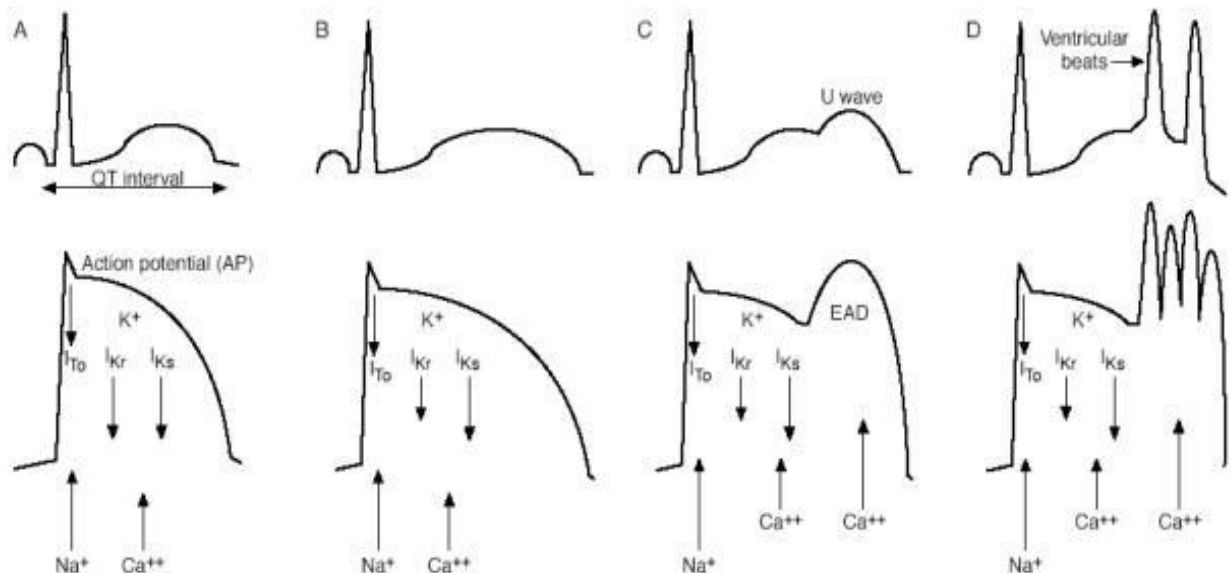
Auf zellulärer Ebene wird die Repolarisationsphase der Myozyten hauptsächlich durch den Auswärtsstrom von Kaliumionen erzeugt. Im Ventrikelmyokard existieren eine Vielzahl von verschiedenen K^+ -Kanalsubtypen mit unterschiedlicher Verteilungsdichte. Die beiden Subtypen des verzögerten Kaliumgleichrichterstroms, I_{Kr} („rapid“-schnell aktivierend) und I_{Ks} („slow“-langsam aktivierend) dominieren dabei den Repolarisationsvorgang. I_{Kr} reagiert am sensibelsten auf Medikamente. So hat man erkannt, dass die I_{Kr} -Blockade zumindest teilweise für den proarrhythmischen Effekt repolarisationsverlängernder Medikamente verantwortlich ist.

Der verminderte Nettoauswärtsstrom, einhergehend mit einer verlängerten Repolarisation, führt zur Aktivierung spannungsabhängiger Kalziumkanäle. Es kommt zum Nettoeinwärtsstrom und zu frühen Nachdepolarisationen (early after depolarisations, EADs). EADs - im Oberflächen-EKG als hohe U-Wellen erkennbar – triggern die Aktivität und können durch einen Reentry-Mechanismus Torsade de Pointes provozieren (Abb 2). Dieser Vorgang wird durch die begleitende erhöhte Dispersion der Repolarisation, d.h. durch eine heterogene Exzitationsbereitschaft, verstärkt.

Von den vier Zelltypen, die sich im Herzmuskel unterscheiden lassen, nämlich den subendokardialen und subepikardialen Myozyten, den Purkinjenzellen und innermyokardialen M-Zellen, sind die I_{Kr} -Kanäle vorrangig auf die beiden zuletzt genannten verteilt. Damit lässt sich im Falle einer I_{Kr} -Blockade die Entstehung einer funktionellen Refraktärzone im inneren Myokard, die ein Reentry und damit anhaltende Torsade de Pointes begünstigt, erklären [12]. Im EKG zeigt sich eine charakteristische Sequenz unmittelbar vor dem Auftreten von Torsade de Pointes (Abb 1).

Die erste Kammererregung der Sequenz entspricht gewöhnlich einer ventrikulären Extrasystole (VES) oder dem letzten Schlag einer Salve von VES. Es folgt eine kompensatorische Pause, die

durch einen Sinuskomplex mit häufig langem QT-Intervall und großer U-Welle terminiert wird. Eine ventrikuläre Extrasystole fällt in die U-Welle und leitet die Torsade de Pointes ein. Es wird für möglich gehalten, dass die morphologische Veränderung der T-Welle und das Auftreten von U-Wellen bessere Prädiktoren für das Auftreten von Torsade de Pointes sind als ein verlängertes QT-Intervall [326].



A: Normales AP und entsprechendes EKG. (↑) zelleinwärts gerichteter und AP-anhebender Ionenstrom.
(↓) AP-verkürzender Auswärtsstrom.

B: Gestörte Funktion des verzögerten Kaliumgleichrichterstroms (I_{Kr}). Verminderter Kaliumauswärtsstrom resultiert in gesteigerten Nettoeinwärtsstrom und zur AP-Verlängerung.

C: Verlängertes AP rekrutiert zusätzliche spannungsabhängige Kanäle (Kalziumkanäle), weiterer Einwärtsstrom. Entstehung von EADs, d.h. hohen U-Wellen im Oberflächen-EKG.

D: Einige der EADs erreichen die Schwellenamplitude und triggern Extrasystolen (PVCs → Torsade de Pointes).

Abkürzungen: AP = Aktionspotential, EAD = early after depolarization, I_{To} = transient outward potassium current, I_{Kr} = rapid delayed rectifier potassium currents, I_{Ks} = slow delayed rectifier potassium currents, PVC = premature ventricular contraction

Abb 2: EKG, Aktionspotential und Torsade de Pointes (nach Vieweg 2003 [418])

1.2 Das QT-Intervall

Die Messung des QT-Intervalls vom Beginn der Q-Zacke bis zum Ende der T-Welle erfolgt für gewöhnlich in der Extremitätenableitung II [107]. Oft gestaltet sich die Bestimmung als schwierig, z.B. wenn die Amplitude der T-Welle niedrig und dadurch das Ende der T-Welle schwer abgrenzbar ist. In diesem Fall empfiehlt es sich eine Tangente am deszendierenden Schenkel der T-Welle zu konstruieren. Der Schnittpunkt von Tangente und isoelektrischer Linie entspricht dem Ende der T-Welle.

Das QT-Intervall ist frequenzabhängig, d.h. die Repolarisationsdauer nimmt bei steigender Herzfrequenz ab und bei langsamer Frequenz zu. Um vergleichbare Werte bei unterschiedlichen Herzfrequenzen zu erhalten, macht man sich Korrekturformeln zunutze. Die Frequenzkorrektur mittels der Bazett-Formel wird am häufigsten angewandt:

$$QTc = \frac{QT - Dauer [ms]}{\sqrt{RR - Abstand [sec]}}$$

oder

$$QTc = \frac{QT - Dauer [ms]}{\sqrt{60 \div Frequenz [1/min]}}$$

Sie liefert jedoch nur in einem relativ schmalen Frequenzbereich, nämlich bei Frequenzen von 60-80/min, valide korrigierte Werte [145, 265].

Alternativ bietet sich die Formel nach Fridericia an, deren Fehlkorrekturen insbesondere bei höheren Frequenzen (>80/min) weniger ausgeprägt zu sein scheinen:

$$QTc = \frac{QT [ms]}{\sqrt[3]{RR [ms]}}$$

Bei Außerachtlassung geschlechtsabhängiger Unterschiede wird ein QTc-Intervall von über 440ms^{1/2} von den meisten Experten, wenngleich diesem Grenzwert keine gesicherten Daten zugrunde liegen [133], einstimmig als pathologisch gewertet.

	QTc-Werte für Altersgruppe und Geschlecht (ms ^{1/2})		
	Kinder, 1-15 J	Männer	Frauen
Normal	<440	<430	<450
Borderline	440-460	430-450	450-470
Verlängert	>460	>450	>470

Tabelle 1: QTc-Werte für normales und verlängertes QT-Intervall nach Korrektur mittels der Bazett-Formel (Moss 1992 [266])

Abgesehen von der Herzfrequenz wird das QT-Intervall von einer Vielzahl von Faktoren beeinflusst.

- *Geschlecht, Alter.* Frauen besitzen ein längeres QTc (~ 10 bis 20 ms^{1/2}) als Männer [70, 217, 236, 267, 327]. Die Tatsache, dass sich bei Männern das QT-Intervall in der Pubertät verkürzt, bei Frauen dagegen nicht [313], lässt eine Modulation der Repolarisation durch Geschlechtshormone vermuten. Testosteron steigert I_{Kr} und I_{Kur}-Ströme [18], verkürzt dadurch das QTc, und wird als wesentliche Ursache für das geringere TdP-Risiko bei Männern angesehen. Generell nimmt die QT-Zeit im späteren Lebensalter wieder zu [188].
- *Autonomes Nervensystem.* Zirkadiane Schwankungen des parasympathischen und sympathischen Tonus variieren das QT-Intervall, es ist nachts um ca. 20 ms länger [41, 262].

Folgende Konditionen führen zu einer QT-Verlängerung:

- *Kongenitales QT-Syndrom.* Die autosomal-dominante Form, die mit einer Häufigkeit von 1:5000 bis 1:7000 auftritt, wird nach den Erstbeschreibern als Romano-Ward-Syndrom [331, 430], die seltenere autosomal-rezessive Variante, bei der zusätzlich eine Taubheit vorliegt, als Jervell-Lange-Nielsen-Syndrom [164] bezeichnet. Die Krankheit manifestiert sich meist im Jugendalter [354] in Form von Synkopen, welche häufig als Epilepsie verkannt werden [148], oder in Form eines plötzlichen Herztodes. In den vergangenen zwei Jahrzehnten konnten sieben krankheitsverursachende Gene identifiziert werden [355]. In allen Fällen handelt es sich um Gene, die für die geregelte Funktion von Ionenkanälen verantwortlich sind.

- *Elektrolytstörungen.*
 - Hypokaliämie. Ein niedriger extrazellulärer K^+ -Spiegel reduziert paradoxerweise I_{Kr} , durch verstärkte Inaktivierung [445] oder durch eine verstärkte Blockade mittels Natrium [272].
 - Hypomagnesiämie geht gewöhnlich mit einer Kaliumdepletion einher und zeigt die EKG-Veränderungen einer Hypokaliämie [53]. Magnesium ist für die Kontrolle der intrazellulären Kaliumkonzentration essentiell und sorgt so für die zelluläre elektrische Stabilität. Aufgrund seines antiarrhythmischen Potentials hat sich Magnesium in der Behandlung von TdP bewährt [417].
- *Kardiovaskuläre Erkrankungen* [175].
 - Myokardiale Hypertrophie. Im hypertrophen Myokard ist die elektrische Überleitung gestört, was sich in Veränderungen der Aktionspotenzialdauer widerspiegelt. Zusätzlich kommt es zu multiplen pathologischen Veränderungen, wie Myokardfibrose, Myozytenhypertrophie, Zelltod und Störungen der neurohormonalen Regulation, die eine QT-Verlängerung bewirken.
 - Herzinsuffizienz. Die selektive Downregulation von den Kaliumkanälen I_{to1} und I_{kl} im Rahmen einer Herzinsuffizienz verlängert das Aktionspotenzial.
- *Endokrinologische/ metabolische Störungen.*
 - Hypothyroidismus. Eine QT-Verlängerung wurde bei hypothyroiden Patienten beobachtet [287] und ist gewöhnlich bei Hormonsubstitution reversibel [298].
 - Diabetes mellitus. Arildsen et al. konnten in ihrer Studie [15] bei Patientin mit insulinabhängigem Diabetes eine QT-Verlängerung und QT-Dispersion nachweisen, wobei die Veränderung der Repolarisation wahrscheinlich eher auf die Komplikationen des Diabetes, wie der kardialen autonomen Neuropathie oder der koronaren Herzkrankheit, als auf den Diabetes selbst zurückzuführen sind.
- *ZNS-Erkrankungen.* EKG-Veränderungen treten am häufigsten bei Patienten mit subarachnoidealen Hämorrhagien auf, wurden aber auch u.a. in Fällen von intrazerebralen Blutungen, Schlaganfällen und Schädel-Hirn-Traumen beschrieben [285]. Dafür verantwortlich sind wahrscheinlich zerebrale Reflexmechanismen, die zu transienten elektrophysiologischen Veränderungen im Herzen führen [295].

1.3 Risikofaktoren für das Auftreten von einer abnormen medikamenteninduzierten QT-Verlängerung und Torsade de Pointes

In fast allen Fällen hängt das Potential eines Patienten zur Entwicklung einer abnormen QT-Verlängerung oder von Torsade de Pointes nicht allein vom eingenommenen Medikament ab, sondern wird ganz wesentlich durch zusätzliche externe und interne Faktoren bestimmt [130] (Tabelle 2).

Zu den Letzteren gehören die unter 1.2 genannten Konditionen, die zur QT-Verlängerung führen, allen voran das kongenitale QT-Syndrom und das weibliche Geschlecht. Frauen sind von medikamenteninduzierten Torsade de Pointes etwa doppelt so häufig betroffen wie Männer [236].

Hinzu kommen Risikofaktoren in Form von einer ebenfalls repolarisations-verlängernden Begleitmedikation, sowie pharmakokinetischen Bedingungen, die zu einer unerwünschten Erhöhung des Plasmawirkstoffspiegels mit entsprechender Zunahme der QT-Dauer führen. Eine verminderte Metabolisierung bzw. Ausscheidung findet sich im Rahmen einer Leber- oder Niereninsuffizienz. Eine wichtige Rolle spielt die Begleitmedikation mit Pharmaka, welche die Biotransformation von TdP-verursachenden Wirkstoffen in nicht-kardioaktive Metaboliten hemmen. Insbesondere die Hemmung des hepatischen Enzyms Zytochrom P 450 und seiner Isoenzyme CYP3A4 und CYP2D6 kann zu einem 5 bis 20 fachen Anstieg des Wirkstoffs im Plasma führen [135].

Nicht immer muss eine hohe Substanzkonzentration vorliegen um eine abnorme QT-Verlängerung zu bewirken. So wurde unter Chinidin das Auftreten von Torsade de Pointes nach Einnahme einer oder weniger Tabletten beschrieben [325]. Die individuell vorhandene Neigung mancher Menschen abnorm auf ein QT-verlängerndes Medikament zu reagieren, bezeichnete Roden als „herabgesetzte Repolarisationsreserve“ [328]. Eine mögliche genetische Ursache wäre ein Defekt im I_{Ks} . Betroffene zeigten aufgrund des robusten I_{Kr} ein normales QT-Intervall, würden jedoch auf eine Behandlung mit einem I_{Kr} -Blocker mit einer überschießenden QT-Verlängerung reagieren [330].

Zusammenfassung - Risikofaktoren für ein Auftreten von Torsade de Pointes unter repolarisationsverlängernden Pharmaka

1. Kongenitales QT-Syndrom, z.B.
 - Autosomal-dominantes QT-Syndrom (Romano-Ward Syndrom)
 - Autosomal-rezessives QT-Syndrom (Jervell-und-Lange-Nielsen Syndrom)
2. Weibliches Geschlecht
3. Höheres Alter
4. Bradykardien
 - Sinusbradykardien, intermittierender Sinusknotenstillstand
 - Höhergradige AV-Blockierungen
 - Relative Bradykardie durch kompensatorische Pausen nach Extrasystolen
5. Elektrolytstörungen
 - Hypokaliämie
 - Hypomagnesiämie
6. Strukturelle Herzerkrankungen (z.B. myokardiale Hypertrophie bei arterieller Hypertonie)
7. Zerebrovaskuläre Erkrankungen (z.B. Subarachnoidalblutungen)
8. Hypothyreose
9. Begleitmedikation mit anderen repolarisationsverlängernden Pharmaka
10. Hohe Plasmakonzentrationen der QT-verlängernden Substanz bei
 - Überdosierung
 - Intoxikation
 - Hemmung des Metabolismus und/oder der Ausscheidung (z.B. Nieren-, Leberinsuffizienz, Begleitmedikation mit Zytochrom-P-450-Hemmer)
 - Schnelle Injektions-/Infusionsgeschwindigkeit
11. Vorbestehende EKG-Veränderungen
 - QT-Verlängerung
 - Pathologische U-Wellen
12. Phasen der temporären elektrischen Instabilität (z.B. innerhalb der ersten Stunden nach elektrischer Kardioversion von Vorhofflimmern)

Tabelle 2: basierend auf einem Review von Haverkamp, 2002 [135]

1.4 QT-Intervall-verlängernde Medikamente

Die Liste der repolarisationsverlängernden Medikamente wird ständig erweitert (Arizona CERT. QT drug lists. [16]). Anfangs gehörten die meisten Medikamente, denen man eine Verlängerung des QT-Intervalls zuschrieb, zu den Antiarrhythmika mit Chinidin als der am häufigsten beteiligten Substanz [361]. In den letzten Jahrzehnten häuften sich die Berichte über Torsade de Pointes in Zusammenhang mit nichtkardialen Medikamenten. Tatsächlich sind zahlreiche unterschiedliche Medikamentengruppen betroffen, von denen oft nur einzelne Vertreter klinisch zu einer QT-Verlängerung führen. Ihnen gemein ist die Hemmung des Kaliumstroms I_{Kr} . Mitcheson erkannte in seinen Untersuchungen, dass der Kanal einen besonders großen Zugang zur Pore, durch die die Kaliumionen strömen, aufweist [255]. Möglicherweise bietet dies eine

Erklärung für die Wirkung der vielen chemisch unterschiedlichen Substanzen auf denselben Kanal.

Die genaue Inzidenz Medikamenten-induzierter Torsade de Pointes in der Bevölkerung ist nicht bekannt. Der Großteil der Erkenntnisse über die Häufigkeit, Risikofaktoren und Interaktionen von proarrhythmischen Medikamenten wird aus epidemiologischen Studien, anekdotischen Berichten, präklinischen und klinischen Studien bezogen.

Torsade de pointes treten häufiger während einer Therapie mit repolarisationsverlängernden Antiarrhythmika als während einer Therapie mit Medikamenten nicht-kardiovaskulärer Indikation auf. Substanzen mit einem hohen proarrhythmischen Potenzial finden sich vor allem bei den Klasse Ia- (z.B. Chinidin, Procainamid) und Klasse III- Antiarrhythmika (Sotalol, Dofetilid, Amiodaron).

Die Inzidenz von Torsade de Pointes bei mit Chinidin behandelten Patienten wird auf ca. 4 % geschätzt [325]. Bei Sotalol rangieren die Schätzungen bezüglich der Inzidenz zwischen 1,8 und 2,3 % [131, 217]. Die Therapie mit Amiodaron, die oft mit einer erheblichen QT-Verlängerung einhergeht, führt wahrscheinlich nur in 0,5 % zu Torsade de Pointes [146].

Bei nichtkardialen Medikamenten geht man von einem Risiko von 0,1 % aus [362].

Auch wenn sicher eine bedeutsame Dunkelziffer besteht, handelt es sich also um eine seltene Nebenwirkung, was die relative Häufigkeit anbelangt. Hierbei sollte allerdings nicht die absolute Häufigkeit berichteter Fälle mit oftmals tödlichem Ausgang, z.B. in Zusammenhang mit dem Prokinetikum Cisaprid [9], außer Acht gelassen werden, vor allem angesichts der Tatsache, dass QT-verlängernde Medikamente in den meisten Fällen millionenfach verschrieben werden.

1.5 Diagnostik und Therapie von Torsade de Pointes

Gänzlich auf den Einsatz QT-Intervall verlängernder Medikamente zu verzichten ist im klinischen Alltag sicherlich nicht möglich und würde in vielen Fällen einen Verzicht auf wichtige Therapieoptionen bedeuten. Präventivmaßnahmen beinhalten die Reduktion vermeidbarer Risikofaktoren, wie beispielsweise den Ausgleich einer Hypokaliämie oder die Dosisanpassung des repolarisationsverlängernden Medikaments im Falle einer Nieren- oder Leberinsuffizienz. Bei Risikopatienten sollten vor allem in der Initialphase regelmäßige elektrokardiographische Kontrollen erfolgen. Von einer bedeutsamen, vermutlich auf ein Medikament zurückzuführenden QT-Verlängerung wird gesprochen, wenn die QTc-Zeit

während einer Therapie um 30 bis 60 ms^{1/2} zunimmt. Man geht weiterhin von einem deutlichen Anstieg des proarrhythmischen Risikos aus, wenn die QTc-Zunahme während der Therapie 60ms^{1/2} übersteigt [56].

Typische Symptome einer Torsade de Pointes sind plötzliche Schwindelattacken und Synkopen. Die Diagnostik basiert hauptsächlich auf der Erkennung der typischen EKG-Veränderungen. Weiterhin sollten klinische Merkmale und Risikofaktoren, wie z.B. das Alter, die Begleitmedikation oder vorbestehende Herzrhythmusstörungen, in die Überlegungen miteinbezogen werden. Dies ist nicht zuletzt sinnvoll, um zwischen einem angeborenen und erworbenen LQTS zu unterscheiden, was wiederum Konsequenzen für die weitere Therapie birgt. Zunächst sollten alle potentiell QT-verlängernden Substanzen abgesetzt und eine eventuelle Hypokaliämie ausgeglichen werden. Weiterhin hat sich die intravenöse Gabe von Magnesium beginnend mit einem Bolus von 2 g bewährt. Bei anhaltender Torsade de Pointes ist Magnesium als Dauerinfusion zu verabreichen [412]. Die Herzfrequenz kann medikamentös (durch Sympathikomimetika bzw. Parasympathikolytika) oder durch einen passageren Herzschrittmacher angehoben werden. Das Auftreten von Kammerflimmern wird durch die elektrische Kardioversion beendet.

Torsade de Pointes bei Patienten mit angeborenem Long-QT-Syndrom werden durch gesteigerte Sympathikusaktivität getriggert. Nicht nur in der Akut- sondern auch in der Dauertherapie sind β -Blocker deshalb erfolgreich [45, 49]. Des Weiteren haben sich implantierbare Cardio-defibrillatoren sowohl bei Patienten mit kongenitalem LQTS als auch bei Patienten mit hohem Risiko für medikamentös induzierte Torsade de Pointes bewährt.

2 Aufgabenstellung

Das medikamenteninduzierte QT-Syndrom stellt eine gesundheitliche Gefahr für breite Bevölkerungsgruppen dar. Angesichts der potenziell lebensbedrohlichen Wirkung so häufig verschriebener Medikamente ist es erforderlich, Charakteristika von Patienten mit erhöhtem Risiko für Torsade de Pointes zu identifizieren.

Die in Tabelle 2 aufgeführten Risikofaktoren für das Auftreten von Torsade de Pointes unter QT-verlängernden Medikamenten gelten in Fachkreisen als gesichert.

Weit weniger bekannt ist die Prävalenz der einzelnen Risikofaktoren beim Auftreten von Medikamenten-bedingten Torsade de Pointes.

Die wissenschaftliche Aufgabenstellung bestand in der Erfassung publizierter Fälle von Medikamenten-assoziierten Torsade de Pointes in einer Datenbank und der systematischen Untersuchung der Patientenberichte hinsichtlich der Prävalenz von Risikofaktoren vor oder während der Medikamenteneinnahme.

3 Methodik

Die Identifizierung von Patientenfällen und die Extraktion klinischer Informationen wurden nach folgendem Protokoll vorgenommen.

3.1 Literaturquellen und Suchbegriffe

In dieser Literaturarbeit wurde eine PubMed [303] gestützte Sammlung von Fallberichten medikamentenbedingter Torsade de pointes aus den Jahren 1964 bis 2007 durchgeführt.

Als Suchbegriffe dienten „torsade(s)“, „long qt“, „polymorphic tachycardia“, „atypical tachycardia“ in Zusammenhang mit den einzelnen QT-verlängernden Medikamenten, denen das Center for Education and Research on Therapeutics (CERT) der University of Arizona [16] ein gesichertes bzw. mögliches Risiko für diese Art von Rhythmusstörung zuschreibt.

Das Arizona CERT bezieht sich größtenteils auf Substanzen mit Zulassung für den US-amerikanischen Raum. Es wurden aber auch andere Medikamente berücksichtigt (Tabelle 3). Des Weiteren wurden die Referenzen eines jeden Fallberichts auf zusätzliche Fallpublikationen hin untersucht.

Bearbeitet wurden ausschließlich in englischer, deutscher und französischer Sprache publizierte Fallberichte.

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien für Fallberichte

In die Datenbank gingen Fallberichte ein, in denen über medikamentenbedingte Torsade de pointes berichtet wurde. Anders als in vorangegangenen ähnlich konzipierten Studien [169, 448] wurden auch Patienten mit genetischem Long-QT-Syndrom und TdP-Fälle in Folge von Medikamentenüberdosierung, akkzidentiell oder suizidal bedingt, berücksichtigt.

Das Vorliegen eines im Artikel abgebildeten EKG mit Nachweis der Torsade de Pointes war kein Einschlusskriterium. Ausgeschlossen wurden Patientenfälle mit verlängerten QT-Intervallen in Kombination mit monomorphen ventrikulären Tachykardien. Weiterhin fanden ausschließliche Berichte von Patientenkollektiven keinen Eingang in die Datenbank.

3.3 Datenerhebung

Jeder Fallbericht wurde gezielt auf folgende Risikofaktoren untersucht:

- Weibliches Geschlecht
- Strukturelle Herzerkrankung (akuter Myokardinfarkt, alter Myokardinfarkt, Koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, Klappenerkrankung oder Kardiomyopathie)
- Kongenitales Long-QT-Syndrom
- Hypothyroidismus
- Bradykardie
- Begleitmedikation mit einem weiteren QT-verlängernden Medikament
- Hohe Plasmakonzentration des ursächlichen Medikaments (Überdosierung/Intoxikation, Nieren-/Leberinsuffizienz oder Begleitmedikation mit einem Metabolisationshemmer)
- Hypokaliämie
- Hypomagnesiämie

Weiterhin wurden folgende Kriterien in der Datenbank erfasst:

- Alter
- Begleiterkrankungen, insbesondere arterieller Hypertonus und Diabetes mellitus
- Dosierung, Therapiedauer bzgl. des QT-verlängernden Medikaments
- Begleitmedikation
- Klinische Manifestation der TdP (Synkope, Bewusstlosigkeit/Koma, Reanimation, Konvulsionen, Angina Pectoris, Palpitationen, Übelkeit, Dyspnoe, Hypotension)
- QT und QTc (Bazett) - Zeiten, sowie Herzfrequenz vor, während und nach der TdP
- Plasmakalium- und -magnesiumspiegel während der TdP
- Akuttherapie: Defibrillation, temporäres Pacing, medikamentös, Magnesiumgabe
- Langzeittherapie: medikamentös, Pacemaker, Implantierbarer Cardiodefibrillator
- Outcome: Erholung, Tod infolge der TdP

3.4 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS® Software, Version 11.5 (statistical package for social sciences).

4 Ergebnisse

In diese Literaturarbeit wurden 379 Artikel aus dem Zeitraum von 1964 bis 2007 eingeschlossen. Damit fanden 704 Fallberichte von medikamenteninduzierten Torsade de Pointes Eingang in die Datenbank. Die Anzahl der jährlichen Fallberichte nahm Anfang der Achtziger Jahre des vergangenen Jahrhunderts sprunghaft zu. Während von 1964 bis 1979 jährlich rund 3,4 Fälle publiziert wurden, waren es in den 80er Jahren mit 28,2 Fällen über 8 mal so viel.

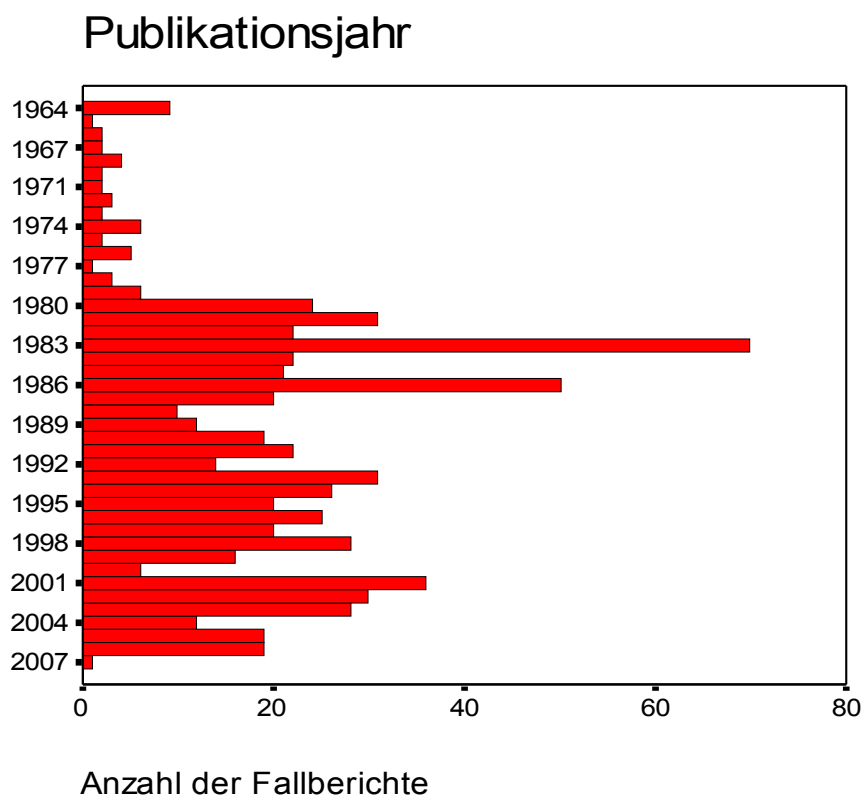


Abb 3

4.1 Torsade-de-Pointes auslösende Medikamente

Insgesamt 74 Medikamente wurden als TdP-auslösend identifiziert (Tabelle 3). Mit einem Anteil von 45,3 % bilden Antiarrhythmika die Substanzgruppe mit den meisten Fällen von medikamenteninduzierten Torsade de Pointes, gefolgt von den Antibiotika (11,8 %) und den Vasodilanzien (11,6 %) (Abb 4).

In 94 Fällen (13,4 %) und somit am häufigsten war das Antiarrhythmikum Chinidin TdP-auslösend. Es wurden 73 Fälle (10,4 %) in Zusammenhang mit Amiodaron und 51 Fälle (7,2 %) in Zusammenhang mit Sotalol ausgewertet.

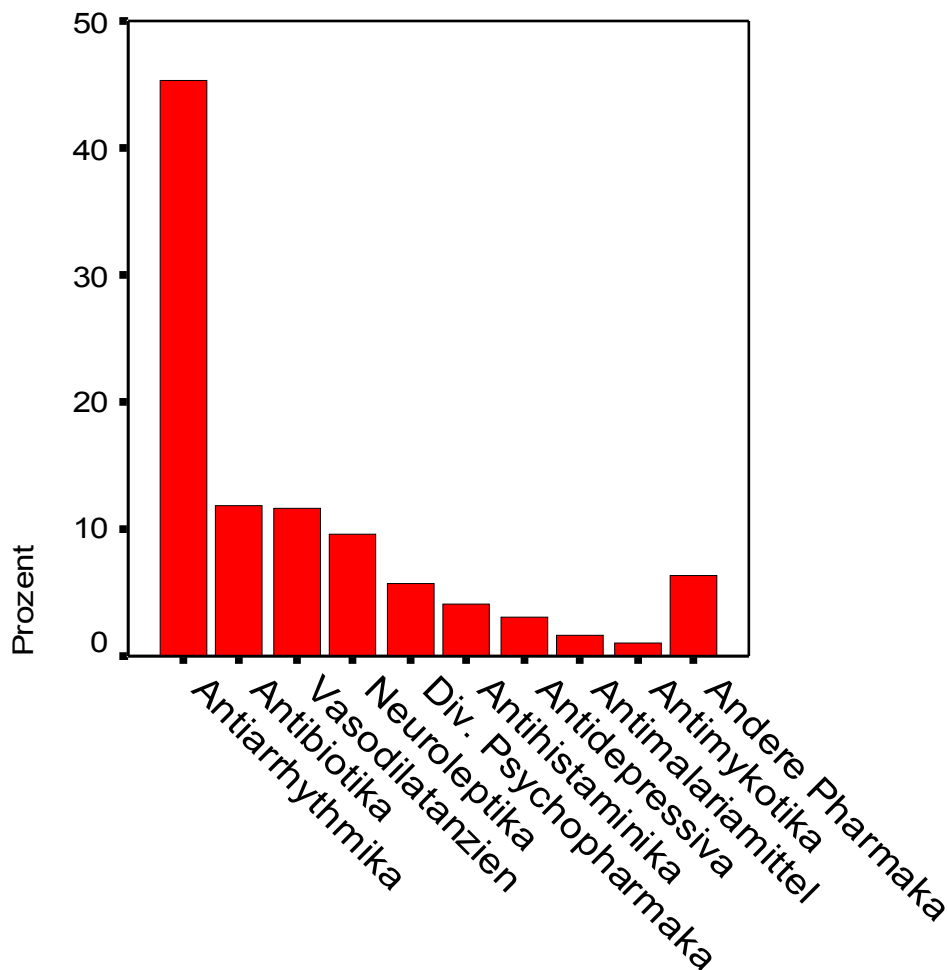


Abb 4: Häufigkeitsverteilung der TdP-auslösenden Medikamente

Substanzgruppen	Fallzahl	Referenz (Anzahl der Patientenfälle, wenn mehr als einer)
Antiarrhythmika	319	
Ajmalin	3	134 (2), 181
Almokalant	8	62, 149 (6), 437
Amiodaron	73	8, 11 (6), 20, 21, 22 (2), 40 (5), 87, 88, 108, 161, 166, 183 (2), 186, 198, 208 (2), 219, 221, 226 (2), 243, 244, 263, 276 (3), 299, 340, 348, 352, 356 (5), 359, 366, 353 (3), 371, 390 (6), 400, 401 (7), 403, 407, 411, 424, 433, 444 (2)
Aprinidine	6	346 (5), 365
Atropin	1	268
Chinidin	94	7, 38, 58, 64, 78 (6), 84, 87 (2), 100, 108, 143, 154 (2), 162 (2), 176, 177, 183 (19), 185 (4), 197 (3), 231, 252, 273, 276 (15), 286, 308 (2), 317, 341, 357, 358, 361 (8), 364, 374, 375 (2), 393 (5), 401, 403, 404, 426
Disopyramid	29	38, 47, 58, 103, 154, 183 (2), 185 (5), 191 (3), 248, 276, 277 (3), 322, 333, 347, 405, 427, 410 (4)
Dofetilid	2	270, 314
Flecainid	4	281, 395, 432, 435
Ibutilid	5	10, 118 (4)
Lidocain	4	42, 180, 269, 333
Mexilitin	2	52,18
Procainamid	32	25, 98, 141, 183 (6), 276 (7), 284, 341, 378, 382, 385 (7), 411, 422 (4)
Propafenon	2	143,33
[d-]Sotalol	51	17, 19, 24 (5), 27, 46 (2), 60, 61, 72, 76, [117], 132, 156 (3), 196, 203, 206, 211, 212, 229, 248 (10), 276, 310, 311, 315, 324, 343, 369, 383, 384, 387, 388, 389, 401 (2), 414, 415, 443
Tocainid	2	85 (2)
Antibiotika	83	
Azithromycin	1	14
Ciprofloxacin	4	67, 95, 301 (2)
Clarithromycin	9	50, 136, 174 (2), 215 (2), 289, 360 (2)
Cotrimoxazol	2	233,44
Erythromycin	28	33, 37, 44, 48, 71, 102, 111 (2), 119, 122, 123, 124, 150, 152, 178, 190, 195, 210, 227, 228 (2), 245, 273, 290, 309 (2), 318, 349
Gatifloxacin	5	30 (4), 104

Levofloxacin	4	5, 105, 339, 442
Pentamidin	25	32, 55, 86, 90, 115 (2), 120, 128, 205, 232, 234, 237 (2), 253, 254, 283, 288, 304 (2), 376 (3), 392, 434 (2)
Roxithromycin	3	126, 169, 302
Sparfloxacin	1	82
Spiramycin	1	416
Vasodilanzien	82	
Bepridil	44	26, 193, 214 (16), 239 (9), 282, 294 (11), 334 (5)
Lidoflazin	4	93, 127 (3)
Papaverin	8	158, 160, 187 (2), 426, 438 (2), 449
Prenylamin	26	28, 43, 78 (2), 99 (2), 121 (8), 171, 279 (4), 293, 321, 357, 385 (3)
Neuroleptika	67	
Amisulprid	2	159 (2)
Droperidol	3	89, 125, 251
Haloperidol	38	2, 31, 77 (3), 80, 89 (2), 92, 139, 153 (3), 204, 249 (2), 280, 291, 363 (8), 397 (6), 439 (4), 447 (2)
Phenothiazin	3	261, 401 (2)
Pimozid	1	199
Quetiapin	1	419
Risperidon	1	394
Sultoprid	1	260
Thioridazin	15	73 (2), 74, 110, 151, 183, 184, 192, 223, 224, 306, 308, 350, 399, 406
Zimeldin	1	225
Ziprasidon	1	138
Andere Psychopharmaka	40	
Chloralhydrat	1	446
Levomethadyl	1	68
Methadon	38	3, 69 (2), 109 (4), 200 (17), 201, 202, 213, 257, 300, 307, 336 (4), 423, 428 (3)
Antihistaminika	29	
Astemizol	17	39, 51, 57, 116, 129, 157, 179, 207, 240, 312, 335, 345, 367, 372, 401, 408, 425
Cetirizin	1	316

Diphenhydramin	1	167
Terfenadin	10	65, 94, 101, 168, 173, 194, 235, 258, 275, 297
Antidepressiva	21	
Amitriptylin	4	66, 79, 163, 238
Citalopram	1	250
Clomipramin	1	97
Desipramin	4	323 (4)
Doxepin	2	4,38
Fluoxetin	3	13, 222, 440
Imipramin	1	411
Maprotilin	5	59, 142, 216, 218, 319
Malariamittel	11	
Chinin	6	34, 106, 113, 140, 264, 441
Chloroquin	1	91
Halofantrin	4	259 (3), 398
Antimykotika	7	
Fluconazol	5	189, 292, 391, 396, 431
Ketokonazol	2	256,45
Andere Pharmaka	45	
Amantadin	1	342
Arsenik [-Trioxid]	4 [6]	114, 230 (2), 373, [23, 271 (2), 413 (3)]
Cisaprid	6	36, 147, 274, 296, 421 (2)
Cocain	3	320, 351, 368
Indapamid	3	220, 305, 429
Probucol	4	112, 172, 241, 386
Sevofluran	2	1, 344
Tacrolimus	2	144, 165
Terodilin	10	54 (5), 247, 379 (4)
Vasopressin	4	83, 209, 242, 377

Tabelle 3: TdP-auslösende Medikamente

4.1.1 Geschlechtsspezifische Einnahme der Medikamente

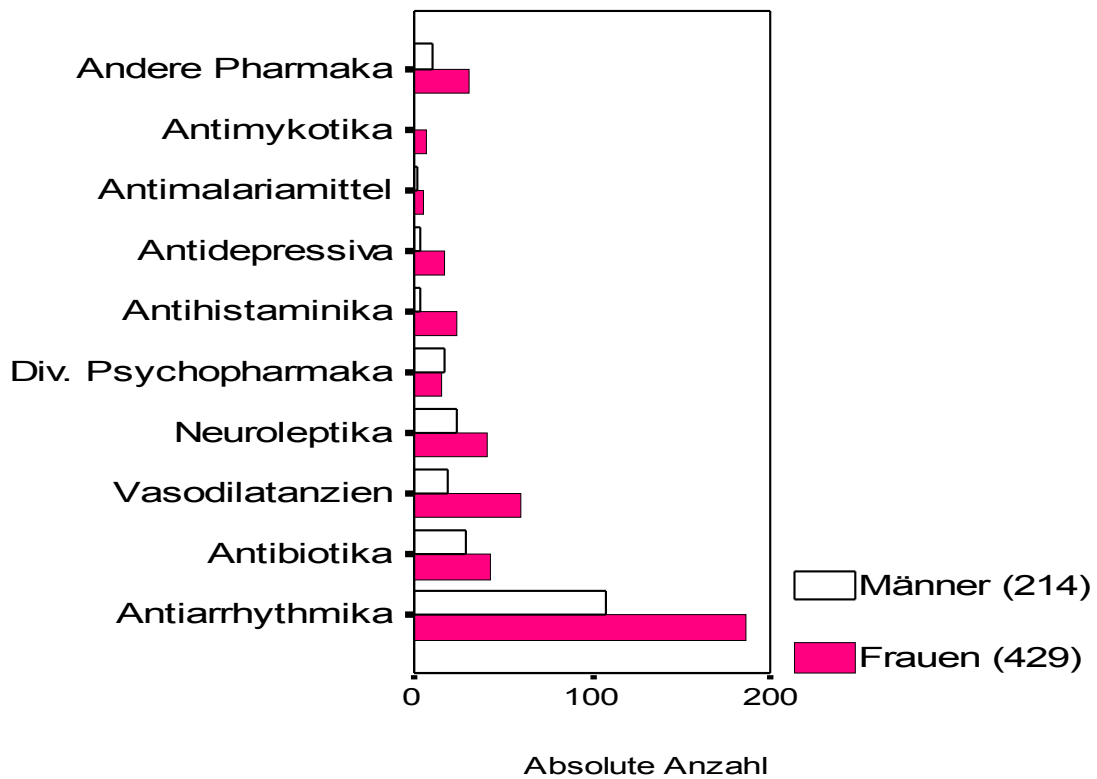


Abb 5: Anzahl der Medikamenteneinnahme abhängig vom Geschlecht

Angaben über das Geschlecht waren in 643 Fallberichten verfügbar. Mit 429 Frauen war das weibliche Geschlecht fast genau doppelt so häufig vertreten wie das männliche. Dies spiegelt sich in der geschlechtsabhängigen Medikamenteneinnahme wider. Allein bei den diversen Psychopharmaka (Chloralhydrat, Levomethadyl und Methadon) überwog das männliche Geschlecht das weibliche.

4.2 Prävalenz der Risikofaktoren

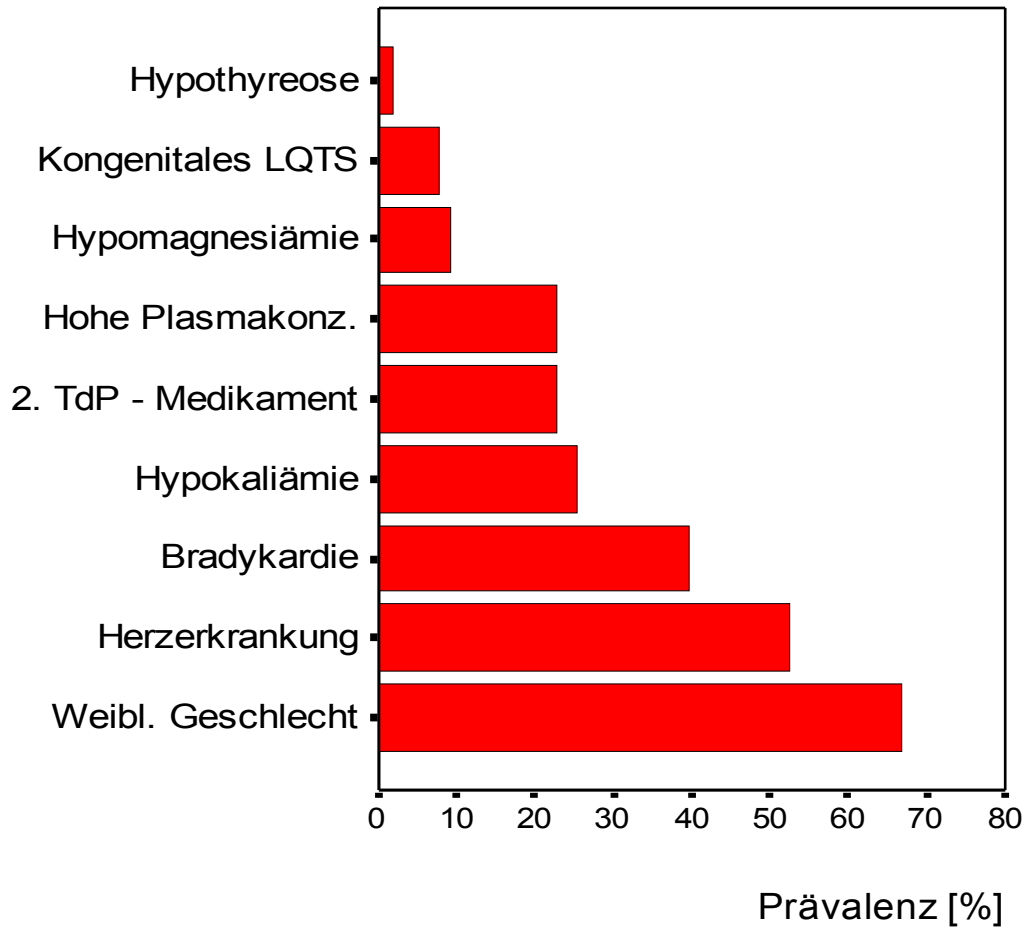


Abb 6: Prävalenz der Risikofaktoren.

4.2.1 Weibliches Geschlecht

Von 643 Patienten waren 429 weiblichen Geschlechts. Mit 66,7 % war dies der am häufigsten auftretende Risikofaktor in dieser Studie.

4.2.2 Strukturelle Herzerkrankung

Unter dem Risikofaktor „strukturelle Herzerkrankung“ wurde das Vorliegen mindestens einer der folgenden Erkrankungen zusammengefasst:

- akuter Myokardinfarkt
- alter Myokardinfarkt
- Koronare Herzerkrankung
- Herzinsuffizienz
- Klappenerkrankung
- Kardiomyopathie.

Eine strukturelle Herzerkrankung lag bei 281 von 535 Patienten vor und stellte mit 52,5 % den zweit häufigsten Risikofaktor. Mit 27,6 % dominierte die koronare Herzerkrankung diese Risikogruppe.

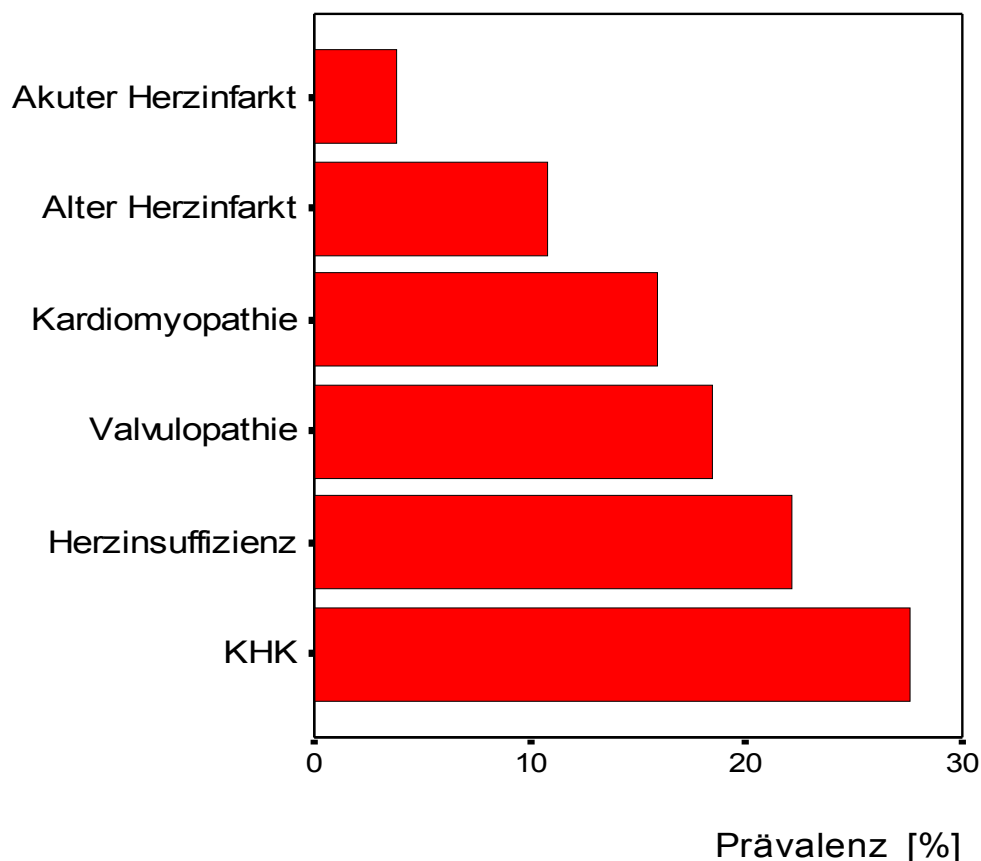


Abb 7: Prävalenz der Herzerkrankungen

4.2.3 Bradykardie

Bei 39,7 % der Patienten (154 von 388) wurden kurz vor oder nach dem Auftreten der Torsade de Pointes Herzfrequenzen von unter 60 Schlägen pro Minute gemessen.

4.2.4 Hypokaliämie

Eine Hypokaliämie, sprich Plasmakaliumwerte von unter 3,5 mmol/l, lagen in 25,3 % (130 von 540 Patienten) vor.

4.2.5 Hypomagnesiämie

9,1 %, d.h. 35 von 287 Patienten wiesen in dem Zeitraum der Torsade de Pointes Magnesiumwerte von unter 1,6 mg/dl auf.

4.2.6 Begleitmedikation mit einem weiteren QT-verlängernden Medikament

Eine Einnahme von mehr als einem QT-verlängernden Medikament fand sich bei 22,9 % der Patienten (149 von 652). Hier stehen abermals Antiarrhythmika im Vordergrund. So wurden Amiodaron und Procainamid in jeweils 15 Fällen und Disopyramid in 13 Fällen als Begleitmedikation eingenommen.

4.2.7 Hohe Plasmakonzentration des QT-verlängernden Medikaments

Von einer hohen Plasmakonzentration des TdP-verursachenden Medikaments war im Falle einer Überdosierung oder Intoxikation mit der entsprechenden Substanz auszugehen. Des Weiteren wurden auch das Vorliegen einer Nieren- oder Leberinsuffizienz und die begleitende Einnahme eines metabolisationsinhibierenden Medikaments als Voraussetzung für hohe Plasmaspiegel betrachtet. Bei 160 von 704 Patienten, d.h. 22,7 %, war mindestens eine dieser Konditionen für hohe Plasmakonzentrationen gegeben.

4.2.8 Kongenitales Long-QT-Syndrom

In 21 von 279 Fällen (7,5 %) wurde von einem kongenitalen Long-QT-Syndrom ausgegangen, beispielsweise bei Patienten, die bereits vor Therapiebeginn mit dem QT-verlängernden Medikament auffällige QT-Intervalle zeigten oder TdP erlitten, und bei Patienten mit positiver Familienanamnese bzgl. eines LQTS.

Bei 10 Individuen wurde eine Genanalyse durchgeführt, die in 9 Fällen die für das LQTS ursächliche Genmutation bestätigte.

4.2.9 Hypothyreose

Der seltenste Risikofaktor mit einer Prävalenz von 2 % (12 von 597) war eine hypothyreotische Stoffwechsellage.

4.3 Anzahl der Risikofaktoren beim Auftreten der Torsade de Pointes

Ausgehend von allen 704 Fallberichten dieser Studie waren während des TdP-Ereignisses meistens 2 Risikofaktoren für das Auftreten (in 35 %) vorhanden. 87,78 % der Patienten hatten mindestens einen Risikofaktor. Dabei fällt das weibliche Geschlecht als der häufigste Risikofaktor für Torsade de Pointes am stärksten ins Gewicht.

4.3.1 Anzahl der TdP-Risikofaktoren abhängig vom Geschlecht

Die geschlechtsspezifische Betrachtung der Häufigkeit der Risikofaktoren ergibt keine relevanten Unterschiede. Bei Männern und Frauen ist meistens nur ein Risikofaktor während des Ereignisses vorhanden gewesen (33,64 %, 38,69 %). Der Risikofaktor „weibliches Geschlecht“ wurde bei Frauen in dieser Analyse nicht als solcher berücksichtigt.

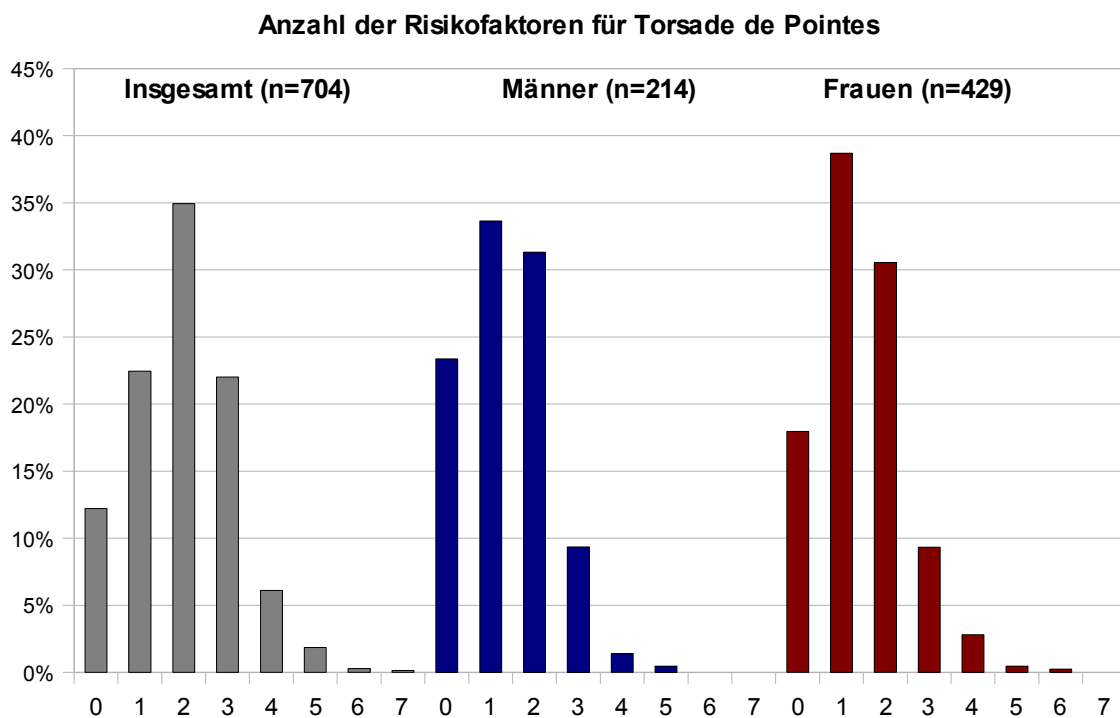


Abb 8: Verteilung der Patienten mit TdP abhängig von Geschlecht und der Anzahl der Risikofaktoren für TdP. Weibliches Geschlecht ist ein Risikofaktor für TdP und wurde bei den Frauen nicht gewertet.

4.4 Altersverteilung

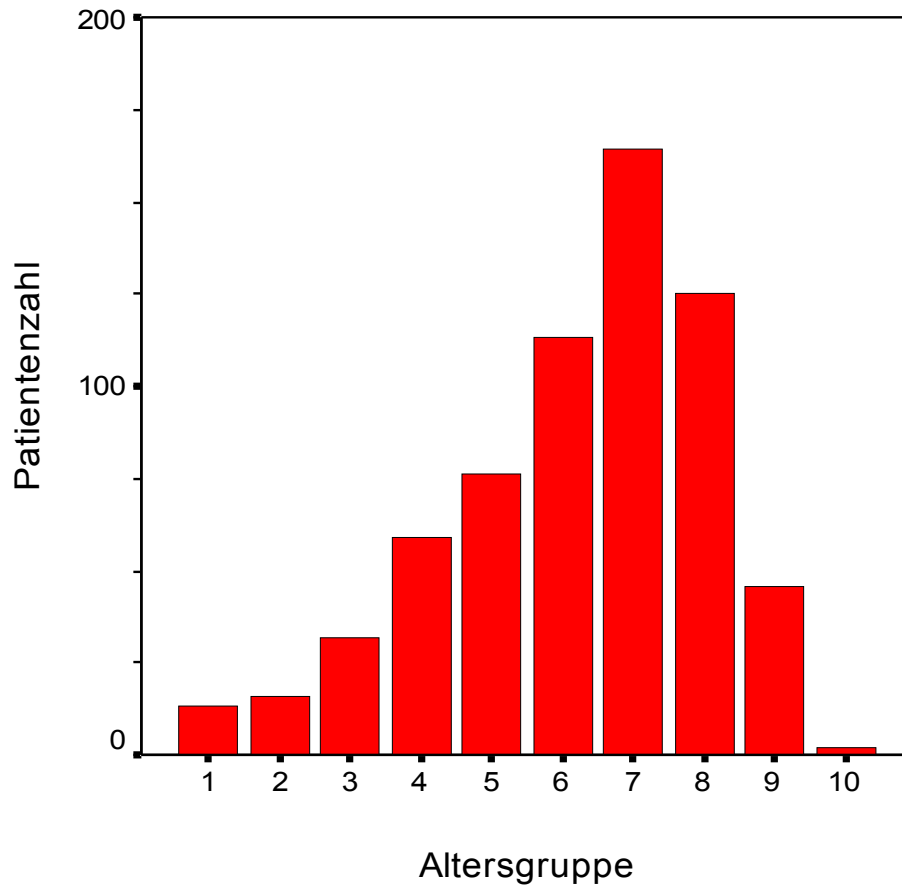


Abb 9: Altersverteilung.

Das 1. bis 10. Lebensjahr entspricht der Altersgruppe "1", das 11. bis 20. Lebensjahr der Gruppe "2" u.s.w.

Bei 646 Patienten war eine Altersangabe verfügbar. Ein Viertel der Patienten (25,4 %) mit Torsade de Pointes befanden sich in der 7. Lebensdekade. Frauen waren mit einem mittleren Alter von 59,06 Jahren (Standardabweichung 17,96) im Durchschnitt 4 Jahre älter als Männer (54,95 J., SA 18,86). Dieser Altersunterschied ist mit $p = 0.008$ signifikant (T-Test). 67 Fälle wurden nicht in diese Analyse miteinbezogen, da bei diesen entweder die Alters- und/oder Geschlechtsangabe fehlte.

4.5 Nebenerkrankungen

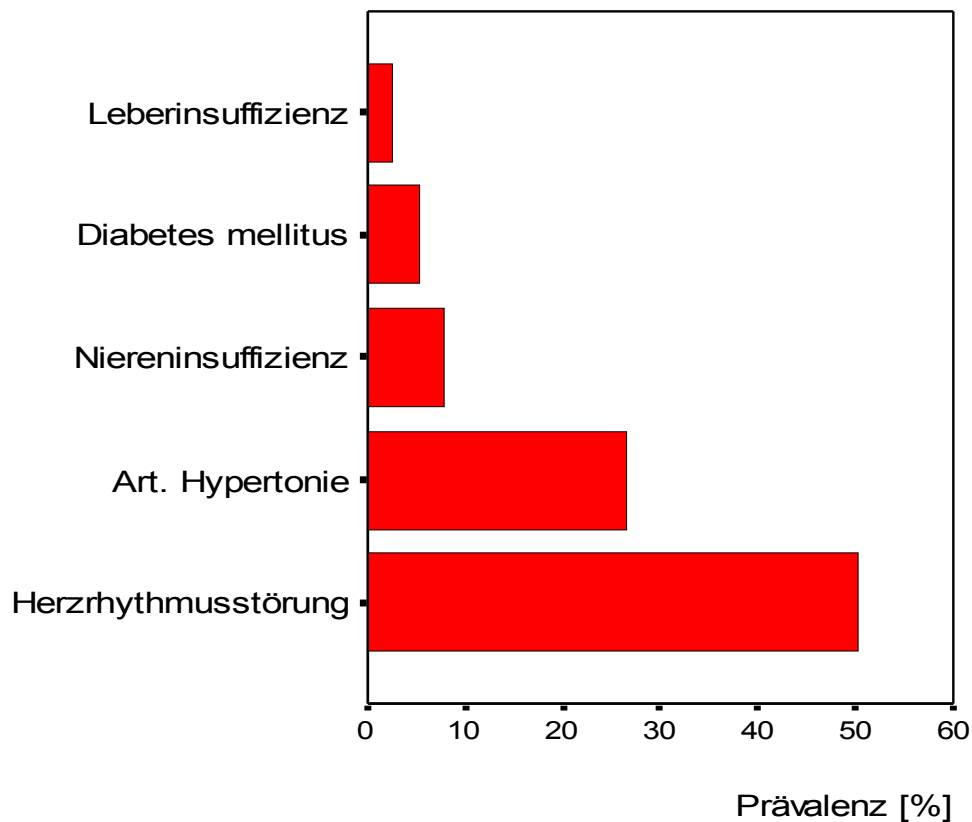


Abb 10: Prävalenz der häufigsten Nebenerkrankungen.

4.5.1 Herzrhythmusstörung

In 594 Fällen waren Angaben über eventuelle, bereits vor dem TdP-Ereignis aufgetretene Herzrhythmusstörungen verfügbar. 299 Patienten, d.h. 50,3 % waren betroffen, wobei Vorhofflimmern die mit Abstand häufigste kardiale Arrhythmie (mindestens 26,9 %) stellte. Es ist von einem noch höheren Anteil des Vorhofflimmerns auszugehen, da in 21 Fällen eine supraventrikuläre Arrhythmie nicht genauer definiert wurde.

4.5.2 Arterielle Hypertonie

Die zweit häufigste Nebenerkrankung war die arterielle Hypertonie. Unter 434 Fällen konnten 115 Bluthochdruckpatienten identifiziert werden (Prävalenz 26 %).

4.5.3 Niereninsuffizienz

Eine eingeschränkte Nierenfunktion trat mit einer Prävalenz von 8 % auf (40 von 503 Patienten).

4.5.4 Diabetes mellitus

Von 598 Patienten waren 32 Patienten Diabetiker (Prävalenz 5,4 %).

4.5.5 Leberinsuffizienz

Eine eingeschränkte Leberfunktion wurde bei 12 von 499 Patienten beschrieben (Prävalenz von 2,4 %).

4.6 Begleitmedikation mit einem metabolischen Inhibitor

In 63 von 474 Patientenfällen (13,3 %) kam es zu einer erhöhten Plasmakonzentration des TdP-auslösenden Medikaments, bedingt durch eine Begleittherapie mit einem metabolischen Inhibitor. Zu diesen wurden Pharmaka gezählt, die die enzymatisch gesteuerte Biotransformation, sprich die Metabolisierung und Ausscheidung torsadogener Medikamente, hemmen. Dabei handelte sich es überwiegend um Inhibitoren der Enzyme CYP 3A4 und CYP 2D6.

4.7 Dauer der Medikamenteneinnahme

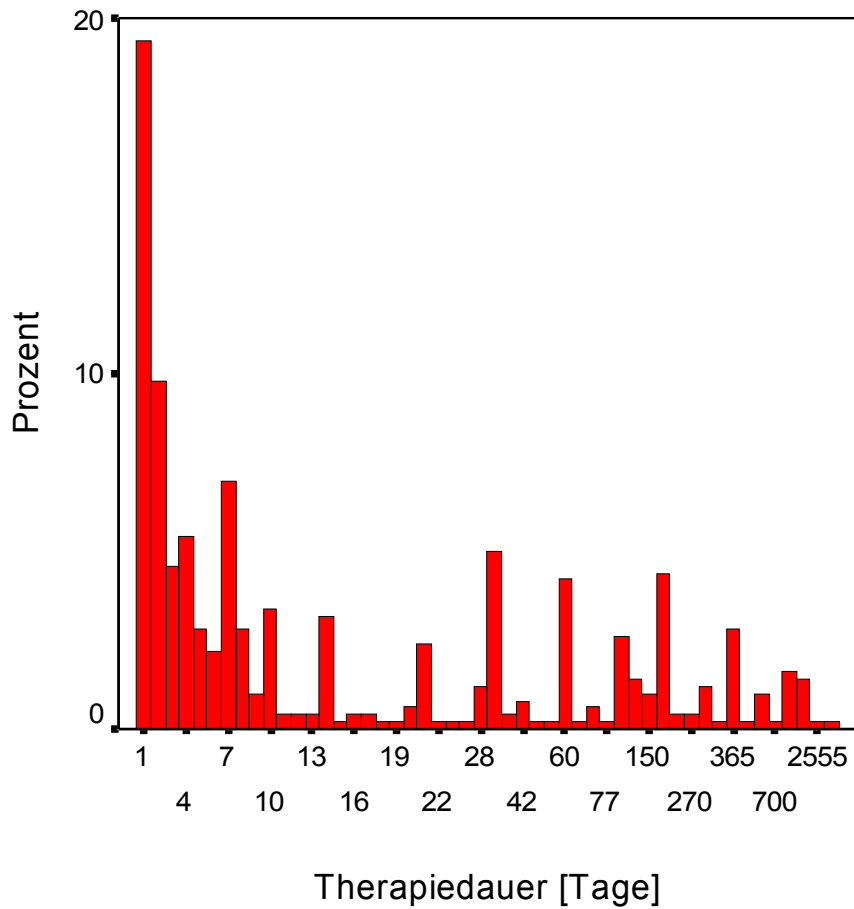


Abb 11: Dauer der Therapie mit TdP-auslösendem Medikament.

In 500 Patientenfällen wurde die Dauer der Therapie mit dem TdP-auslösendem Medikament angegeben. Diese beschränkte sich am häufigsten auf einen Tag (19,4 %). Das Medikament wurde in 51,2 % nicht länger als eine Woche lang verabreicht. Die längsten Therapiezeiträume beliefen sich auf 7 (Amiodaron) und 13 Jahre (Maprotriline) bei jeweils einem Patient.

4.8 QT-Dauer vor, während und nach Torsade de Pointes

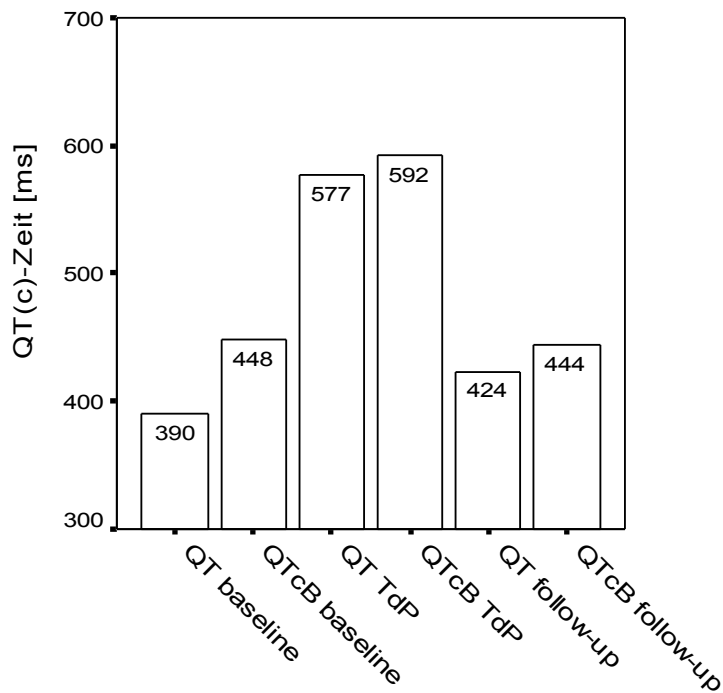


Abb 12:

Abbildung 12 zeigt das QT-Intervall und das nach Bazett-Formel korrigierte QT-Intervall, jeweils vor, während und nach dem TdP- Ereignis.

4.9 Herzfrequenz vor, während und nach Torsade de Pointes

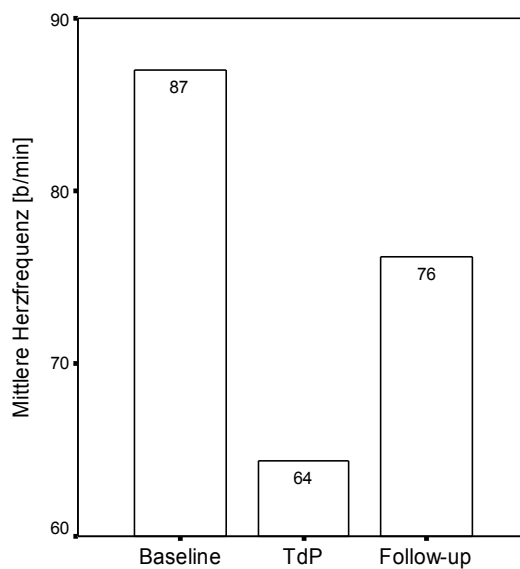


Abb 13:

Die Dynamik der Herzfrequenz während und nach TdP wird in Abbildung 13 veranschaulicht.

4.10 Klinik unter Torsade de Pointes

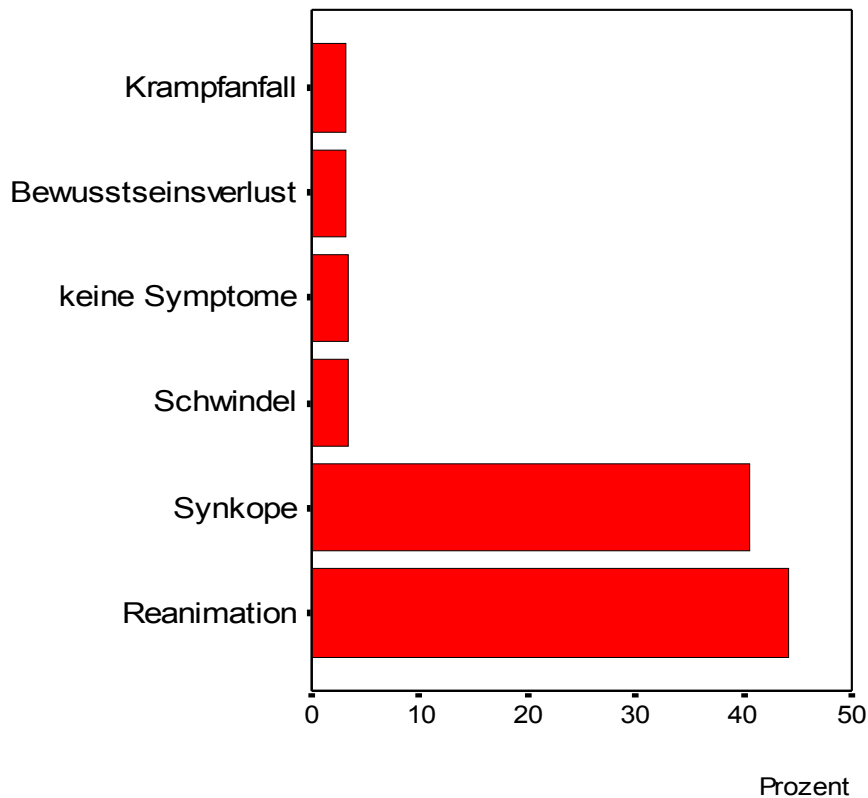


Abb 14: Klinik während der Torsade de Pointes.

In 448 Patientenfällen wurde auf die Klinik während des TdP- Ereignis eingegangen.

198 Patienten (44,2 %) tolerierten dieses hämodynamisch nicht und mussten reanimiert werden. Das zweit häufigste Symptom war mit 40,6 % (182 Patienten) die Synkope. 15 Patienten (3,3 %) erlitten einen Schwindelanfall, ebenso viele hatten einen asymptomatischen Verlauf. Zu zerebralen Krampfanfällen und einem länger anhaltenden Bewusstseinsverlust kam es bei jeweils 14 Patienten (3,1 %).

Selten dokumentierte und nicht in Abbildung 13 dargestellte Symptome waren zudem Palpitationen, Angina Pectoris, Dyspnoe und arterielle Hypotonie, welche zusammengenommen eine Häufigkeit von 2,2 % ausmachten.

4.11 Therapie der Torsade de Pointes

4.11.1 Akut-Therapie

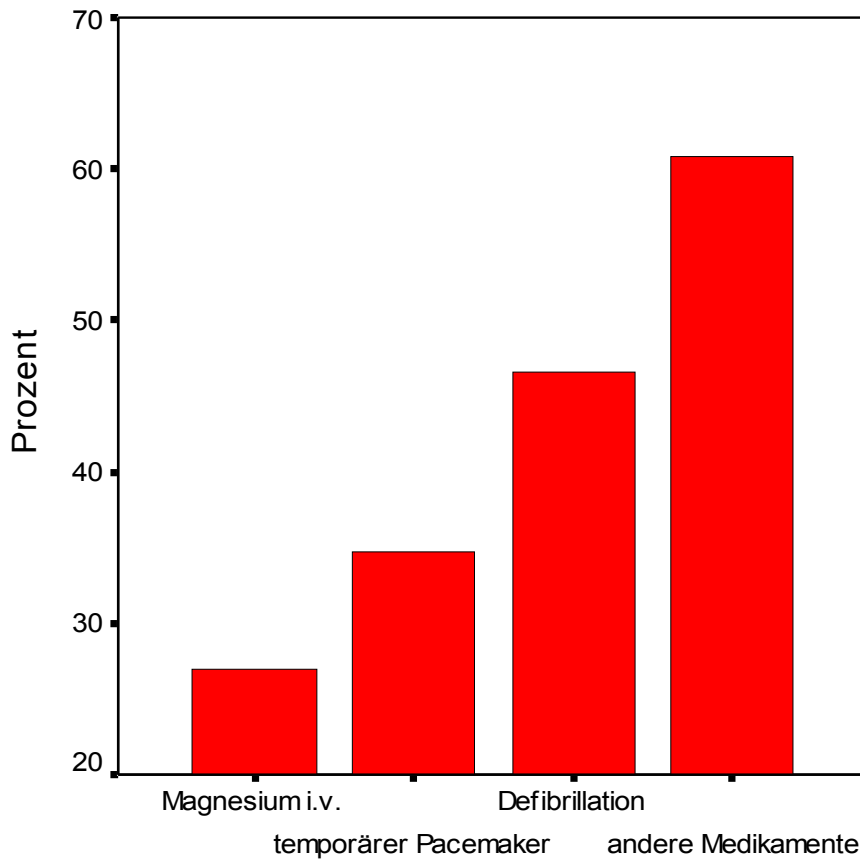


Abb 15: Akut-Therapie der Torsade de Pointes.

In 207 von 445 Fällen (46,5 %) degenerierten die Torsade de Pointes in Kammerflimmern und erforderten eine Defibrillation.

Zur Erhöhung der Herzfrequenz wurde bei 174 von 502 Patienten (34,7 %) ein transvenöser temporärer Schrittmacher eingesetzt.

Eine intravenöse Magnesiumgabe erfolgte bei 128 von 476 Patienten (26,9 %).

287 von 472 Patienten (60,8 %) erhielten andere Medikamente, vor allem in Form von Kalium, Lidocain und Amiodaron.

4.11.2 Langzeit-Therapie

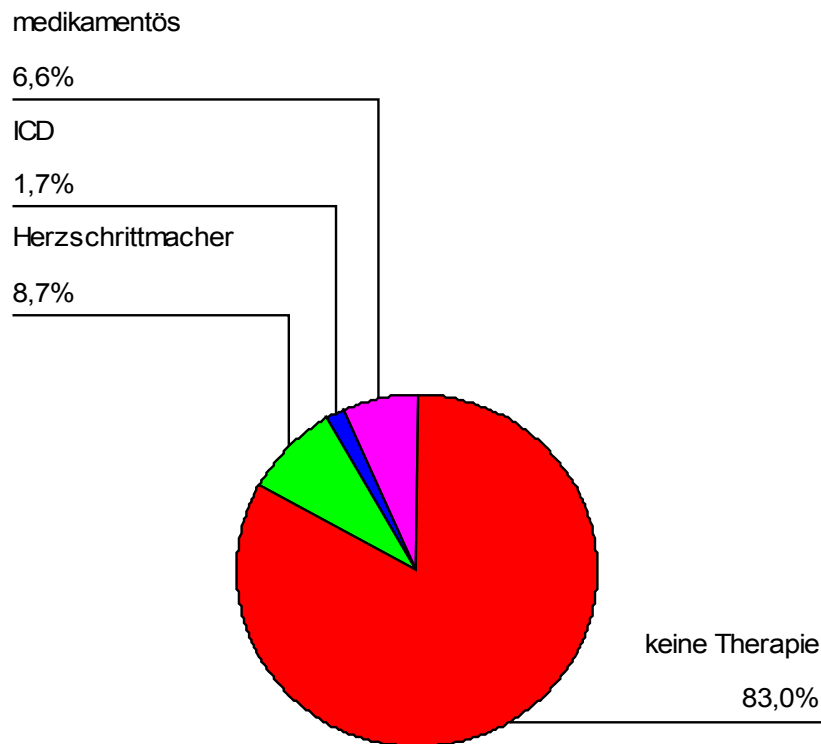


Abb 16: Langzeit-Therapie der TdP

483 Patientenfälle beinhalteten Informationen über Langzeit-therapeutische Maßnahmen nach dem TdP-Ereignis. Die meisten Patienten (83 %) erhielten keine weitere Therapie. Bei 42 Patienten (8,7 %) wurde ein Herzschrittmacher implantiert. 8 Patienten (1,7 %) wurden mit einem implantierbaren Cardiodefibrillator (ICD) versorgt. Eine medikamentöse Dauertherapie wurde bei 32 Patienten (6,6 %) initiiert.

4.12 Tod durch Torsade de Pointes

36 von 607 Patienten (5,9 %) verstarben unmittelbar oder an den Folgen einer Torsade-de-Pointes Tachykardie. Bei 23 Patienten (3,3 %), die nach einem TdP-Ereignis verstarben, wurde eine andere Todesursache verantwortlich gemacht.

5 Diskussion

Die Verlängerung des QT-Intervalls im Oberflächen-EKG kann zu einer potentiell lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörung vom Typ der Torsade-de-pointes Tachykardie führen. Die wissenschaftliche Aufgabenstellung meiner Arbeit bestand in der Untersuchung der Prävalenz von Risikofaktoren für das Auftreten von Torsade de pointes. Dabei konzentrierte ich mich auf klar zu identifizierende Risikofaktoren, die in Fachkreisen als gesichert gelten.

5.1 Prävalenz der Risikofaktoren für Torsade de Pointes

In dieser Studie untersuchte ich 704 publizierte Fallberichte über Medikamenten-assoziierte Torsade de Pointes und kam zu dem Ergebnis, dass 87,8 % der Patienten mindestens einen leicht nachweisbaren TdP- Risikofaktor vor dem Auftreten dieser Herzrhythmusstörung besaßen. Am häufigsten war das gleichzeitige Vorhandensein von zwei Risikofaktoren (35 %).

Der am häufigsten vorhandene Risikofaktor war mit 66,7 % das weibliche Geschlecht. Hierfür gibt es mehrere Erklärungen. Zum einen ist das QT-Intervall bei Frauen nach der Pubertät länger als bei männlichen Individuen [420], zudem kommt es bei Frauen, die mit Kalium-Kanal Blockern behandelt werden, zu einer deutlicheren Verlängerung des QT-Intervalls [29]. Sie besitzen ein höheres TdP-Risiko, wenn sie mit Antiarrhythmika behandelt werden [236] oder spontane Bradyarrhythmien entwickeln [182].

Auffällig ist, dass die meisten weiblichen Patientinnen (82%) zusätzliche Risikofaktoren aufwiesen. Tatsächlich war die Verteilung des Auftretens von Risikofaktoren in Männern wie in Frauen etwa gleich.

Frauen waren in dieser Studie durchschnittlich 4 Jahre älter als Männer. Die meisten Torsade-de-Pointes Ereignisse traten in der 7. Lebensdekade auf. Ein hohes Alter stellt einen unabhängigen Risikofaktor für Torsades de Pointes dar. Angesichts der Tatsache, dass QT-Intervall und Begleiterkrankungen im Alter zunehmen, ist es verständlich, dass Frauen, die ein höheres Lebensalter als Männer erreichen, einem größeren Risiko Torsade de Pointes zu entwickeln ausgesetzt sind.

Weltweit gewonnene epidemiologische Daten zeigen, dass eine depressive Erkrankung fast zweimal häufiger bei Frauen als bei Männern vorkommt. Dies hat zur Folge, dass die Einnahme von Antidepressiva bei Frauen quantitativ mehr ins Gewicht fällt, was wiederum ein vermehrtes Auftreten von medikamenteninduzierten Torsade de Pointes in der weiblichen Patientenpopulation erklärt. Dies ist eine mögliche Erklärung für die höhere Prävalenz des Risikofaktors „weibliches Geschlecht“ (71,4 %) in der Studie von Justo et al. [170], bei der durch Psychopharmaka induzierte TdP-Fälle analysiert wurden.

Der zweithäufigste Risikofaktor war mit 52,5 % die strukturelle Herzerkrankung. In diese Risikogruppe gingen wiederum verschiedene Pathologien ein. Mit einer Prävalenz von 27,6 % war die koronare Herzerkrankung die häufigste strukturelle Herzerkrankung, gefolgt von der Herzinsuffizienz mit 22,1 %. Akute Myokardischämien können sofortige Herzrhythmusstörungen aufgrund eines gestörten Elektrolytgleichgewichts hervorrufen, was oft nur vorübergehend ist. Wenn die Myokardischämie zu einer Infarktzierung führt, können Erregungsüberleitungsstörungen auftreten, was das Infarkttherz so empfindlich für medikamenteninduzierte QT-Verlängerung und Torsade de Pointes macht. Es ist bekannt, dass bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Linksherzhypertrophie eine Down-Regulation der Kaliumkanäle [409] und Hoch-Regulation der Kalziumkanäle [370] auftritt, was letztlich zu einer Aktionspotentialverlängerung führt. Des Weiteren ist eine Dilatation des linken Ventrikels mit einer Down-Regulation des gap-junction Proteins Connexin43 vergesellschaftet [81]. All diese Faktoren verlängern signifikant die Dauer und Dispersion der Repolarisation und erhöhen somit das (pro)arrhythmische Potential eines QT-verlängernden Medikaments. Dies lässt sich sowohl auf Antiarrhythmika als auch auf Medikamente mit nichtkardialer Indikation, die zufällig Kalium-Kanäle blockieren, anwenden. Sicherlich ist die Prävalenz der strukturellen Herzerkrankungen bei Patienten, die mit Antiarrhythmika behandelt wurden, im Vergleich zu den Patientenkollektiven aus anderen Medikamentengruppen höher. Mit einer Häufigkeit von 45,3 % stellten die Antiarrhythmika fast die Hälfte der TdP-Medikamente. Beispielsweise zeigte sich in einer Studie von Zeltser et al. [448] die strukturelle Herzerkrankung bei mit Antihistaminika behandelten Patienten als weitaus weniger prävalent (17,1%), was am ehesten auf das jüngere Alter der Allergie-Patienten zurückzuführen ist. Hingegen war auch in der Studie von Justo et al. [170], in der die Prävalenz der Risikofaktoren bei durch Psychopharmaka ausgelösten Torsades de Pointes untersucht wurde, ebenfalls die strukturelle Herzerkrankung der zweithäufigsten Risikofaktor (34,2 %). Angaben über das Alter der

Patienten waren aus dieser Studie allerdings nicht erhältlich.

Ich habe in meiner Studie im Gegensatz zu den meisten vergleichbar aufgebauten Studien das Auftreten einer Bradykardie kurz vor oder nach dem Auftreten der Torsade de Pointes untersucht. Es stellte sich heraus, dass 39,7 % der Patienten eine Herzfrequenz von unter 60 Schlägen pro Minute hatten, und wiederum einen Risikofaktor boten, der leicht im Voraus hätte erkannt werden können.

Letzteres gilt auch für die Hypokaliämie (Plasmakaliumwerte von unter 3,5 mmol/l), die mit einer Prävalenz von 25,3 % den vierthäufigsten Risikofaktor stellte. In der Arbeit von Zeltser et al. [448] wurde eine Hypokaliämie in 28 % der Fälle beobachtet. In diese Studie gingen nur TdP-Fälle, die durch Medikamente mit nicht-kardialer Indikation verursacht wurden, ein. Zu diesen gehörten Psychopharmaka, Antibiotika, Antihistaminika und andere Medikamente. Seltener war das Auftreten der Hypokaliämie bei den mit Psychopharmaka behandelten Patienten in der Studie von Justo et al (14,2 %). Während sich bei Patienten mit Torsades de Pointes nach Einnahme von Antiarrhythmika, niedrige Kaliumspiegel leicht erklären lassen – die Diuretika-einnahme ist in dieser Gruppe aufgrund von gleichzeitig bestehenden Herzerkrankungen häufig – sind die Gründe für das Auftreten von Hypokaliämien infolge von nicht-kardialen Medikamenten schwieriger zu eruieren. Die Kaliumspiegel beim Auftreten von Torsade de Pointes repräsentieren häufig das Ergebnis von Untersuchungen des Blutes, welches unmittelbar nach oder bei Wiederbelebungsmaßnahmen abgenommen wurde. Es ist möglich, dass der Stress oder die Therapie, die auf die Arrhythmie folgten, zu der Hypokaliämie führten und nicht anders herum [337].

Mit einer fast identischen Prävalenz waren die Risikofaktoren „Begleitmedikation mit einem torsadogenen Medikament“ (22,9 %) und „erhöhte Plasmakonzentration des TdP-Medikaments“ (22,7 %) vertreten. In der Begleitmedikation mit einem weiteren QT-verlängernden Medikament bildeten Antiarrhythmika mit Amiodaron und Procainamid, gefolgt von Disopyramid, die größte Medikamentengruppe. Bei Justo betrug die Prävalenz der zusätzlichen Medikation mit einem weiteren QT-verlängernden Medikament 30 %, wobei es sich hier wiederum ausschließlich um Psychopharmaka handelte, bei Zeltser wurde eine Häufigkeit von 39 % ermittelt. Zu einer der häufigsten Kombinationen gehörte dort der gleichzeitige Einsatz von Antihistaminika mit Makrolid-oder Imidazol-Antibiotika.

Für das Vorliegen einer hohen Plasmakonzentration des QT-verlängernden Medikaments waren

verschiedene Ursachen zu eruieren. Neben einer Nieren- oder Leberinsuffizienz konnte auch die begleitende Einnahme eines metabolisationshemmenden Medikaments den Plasmaspiegel erhöhen. Im Gegensatz zu der Arbeit von Justo et al. wurden auch Patientenfälle mit Überdosierungen und Intoxikationen im Rahmen von Suizidversuchen in die Studie miteinbezogen. Trotzdem zeigte sich in meiner Arbeit eine niedrigere Prävalenz dieses Risikofaktors (22,7 % versus 27,1 %). Die Begleitmedikation mit einem metabolischen Inhibitor war in 13,3 % zu beobachten und dürfte eine der Hauptursachen für erhöhte Plasmakonzentrationen des TdP-Medikaments darstellen.

Von dem Vorliegen eines kongenitalen Long-QT-Syndroms wurde in 7,5 % der Patienten ausgegangen. Dazu muss erwähnt werden, dass nur 279 Fälle hinsichtlich dieser Fragestellung ausgewertet werden konnten. Die im Vergleich zu Justo's und Zeltser's Arbeiten niedrigere Prävalenz des kongenitalen LQTS (bei Justo waren 18,5 % aller Patienten, bei Zeltser 18 % aller Patienten und 26 % der Patienten mit Antihistaminika-Einnahme von einem kongenitalen LQTS betroffen) legt die Vermutung nahe, dass die angeborene QT-Verlängerung bei den mit Antiarrhythmika behandelten Patienten seltener ist.

Hinsichtlich der Prävalenz der Hypomagnesiämie (9,1 %) und der Hypothyreose (2 %) ließen sich keine Vergleichsdaten finden. Diese Risikofaktoren spielen wahrscheinlich eine eher untergeordnete Rolle.

Eine einzige einheitliche Liste der TdP-Risikofaktoren gibt es nicht, jedoch besteht ein Konsens über die wichtigsten. Diese habe ich in meiner Arbeit untersucht. Risikofaktoren wie zerebrovaskuläre Erkrankungen, kürzliche Konversion von Vorhofflimmern in den Sinusrhythmus, physikalische Verausgabung, Hypokalziämie, Anorexie oder Infektion mit dem Human-immunodeficiency Virus waren zu seltene klinische Konditionen und wurden deshalb nicht ausgewertet.

5.2 Stärken und Grenzen der Studie

Die systematische Prüfung und Extraktion von Daten aus originalen Patientenfällen bildet eine der wichtigsten Stärken meiner Studie. Sie bietet die Möglichkeit Daten zu gewinnen, die in klinischen Studien nicht verfügbar sind und eine direkte klinische Relevanz besitzen.

In die Studie wurden 379 Artikel eingeschlossen. Mit der Auswertung von 704 Fallberichten handelt es sich um die umfangreichste Literaturarbeit auf dem Gebiet der medikamentös-induzierten Torsade de Pointes.

Bei der Interpretation von aus Fallberichten gewonnenen Daten müssen diverse Einschränkungen berücksichtigt werden.

Experten sind sich einig, dass bezüglich medikamenteninduzierten Torsade de Pointes eine hohe Dunkelziffer besteht. Viele Patientenfälle mit dieser Komplikation werden nicht veröffentlicht. Dies unterbleibt insbesondere dann, wenn ein ähnliches Ereignis durch ein bestimmtes Medikament schon publiziert wurde, wenn der Patient an der Arrhythmie verstarb oder wenn zu augenscheinliche Risikofaktoren für Torsades de Pointes, von dem auslösenden Medikament abgesehen, vorlagen. Ich bin mir der Tatsache bewusst, dass einige Fallberichte aufgrund meiner allein auf PubMed gestützten Suche und durch die Beschränkung auf deutsch-, englisch- und französischsprachige Literatur nicht berücksichtigt wurden.

Die Darstellung von Kasuistiken ist uneinheitlich. Während viele Fallberichte sehr ausführlich aufgearbeitet sind, fehlen anderen Informationen, beispielsweise über Nebenerkrankungen, Begleitmedikationen, Blutwerte, Therapiemaßnahmen und so weiter. Da die TdP-Risikofaktoren den Autoren im Allgemeinen bekannt sind, ist davon auszugehen, dass diese bevorzugt berichtet werden, während andere mögliche Zusammenhänge in dem Report keine Erwähnung finden. Manchmal wiederum betonen Fallberichte atypische Merkmale und Outcomes, und vermitteln so eher verfälschte Patientencharakteristika.

Die Studie zeigt, dass fast alle Patienten mit medikamentös induzierten Torsade de Pointes mindestens einen leicht zu identifizierenden Risikofaktor vor dem Einsatz des entsprechenden Medikaments aufwiesen. Da in der Studie keine Kontrollgruppe untersucht werden konnte, lässt sich nicht mit letzter Sicherheit sagen, ob die gewonnenen Patientencharakteristika tatsächlich als Risikofaktoren für das Entstehen dieser speziellen ventrikulären Tachykardie anzusehen sind. Hierfür wurde auf die Ergebnisse aus vorangegangenen Studien, in denen man sich auf die

häufigsten Risikofaktoren einigte, zurückgegriffen.

Weiterhin basiert die Studie auf Torsade-de-Pointes Fälle, die in der Fachliteratur publiziert wurden und somit nicht unbedingt repräsentativ für eine größere Patientenpopulation ist. Dennoch möchte ich darauf hinweisen, dass Autoren die einen Fallbericht von medikamenten-induzierten Torsade de Pointes publizieren wollen, den Zeitschriftenherausgeber und Manuskriptleser von der ursächlichen Bedeutung des Medikaments hinsichtlich der Arrhythmie überzeugen müssen. Folglich ist es wahrscheinlich, dass Patientenfälle mit allzu offensichtlichen Risikofaktoren eine geringere Chance auf Veröffentlichung besitzen. Deshalb gehe ich davon aus, dass meine Ergebnisse die wahre Prävalenz der Risikofaktoren bei Patienten mit Torsade de Pointes eher unter- als überbewerten.

Die Literaturarbeit umfasst einen Zeitraum von 1964 bis zum Jahr 2007. Erst seit den 80er Jahren des vergangenen Jahrhunderts legten sich die Fachleute nach Kenntniserwerb über pathophysiologische Grundlagen bezüglich der Torsade-de-Pointes Tachykardie auf Risikofaktoren fest. Eine unvollständige Berücksichtigung der Risikofaktoren, vor allem in den frühen Fallberichten, ließe sich mit der Unkenntnis dieser erklären. Da jedoch die Veröffentlichungsrate der Patientenfälle gerade in den 80er Jahren deutlich zunahm und sich die Mehrzahl der Berichte auf die Jahre 1980 bis 2006 beschränken, fällt die quantitative Unterbewertung der Risikofaktoren hier nicht sonderlich ins Gewicht.

Rückschlüsse über die Wahrscheinlichkeit eines Auftretens von Torsade de Pointes anhand der Anzahl von Risikofaktoren lassen sich aus dieser Arbeit nicht ziehen. Auch ist das Bilden kausaler Zusammenhänge aufgrund unbekannter Confounding-Faktoren sicherlich problematisch. Vielmehr ging es um die Gewichtung der TdP-Risikofaktoren, die unter Fachleuten als gesichert gelten.

5.3 Klinische Implikationen

Es ist davon auszugehen, dass das Problem der medikamentenbedingten QT-Verlängerung den Kliniker auch in den kommenden Jahren noch beschäftigen wird. In meiner Arbeit war die Mehrheit der Patienten mit Torsade de Pointes über 50 Jahre alt, insbesondere das erworbene

Long-QT-Syndrom tritt in einem höheren Lebensalter auf. Angesichts der demographischen Entwicklung in den Industrienationen ist ein häufigeres Auftreten dieser Arrhythmie wahrscheinlich. Ein gänzlicher Austausch von gut wirksamen Medikamenten gegen therapeutisch gleichwertige Arzneimittel ohne QT-verlängernde Wirkung ist nicht immer möglich, der grundsätzliche Verzicht auf torsadogene Medikamente meistens nicht sinnvoll. Es gilt daher eher, einen kritischen Umgang mit dem QT-verlängernden Agens zu pflegen und sich bei dessen Einsatz stets die potentiellen Nebenwirkungen und Risikofaktoren zu vergegenwärtigen. Die in meiner Arbeit untersuchten Risikofaktoren sind leicht zu identifizieren. Vor der Einleitung einer repolarisationsverlängernden Therapie ist die Aufzeichnung eines Elektrokardiogramms unabdingbar. Einerseits kann eine vorbestehende QT-Verlängerung oder Bradykardie ausgeschlossen werden, vor allem aber ist so der Medikamenteneffekt im Therapieverlauf besser einzuschätzen. Eine Hypokaliämie oder -magnesiämie sollten ausgeglichen, empfohlene Richtdosen nicht überschritten und auf potentielle Medikamenteninteraktionen geachtet werden. Tatsächlich steigt die Menge an Medikamenten, die zu unerwünschten Nebenwirkungen führen können, kontinuierlich an. Es ist unrealistisch von einem Arzt das Bewusstsein über alle potentiellen Neben- und Wechselwirkungen der von ihm verschriebenen Medikamente ohne Hilfsmittel zu erwarten. Computer-assistierte Warnungen oder Hinweise werden sicherlich zukünftig eine zunehmend bedeutende Rolle einnehmen. Internetseiten, die kontinuierlich die Liste von gesichert bzw. potentiell torsadogenen Medikamenten (Arizona CERT. QT drug lists. [16]) oder Medikamenten mit möglichen unerwünschten Nebenwirkungen erneuern (Flockhart DA. Cytochrome P450 drug interaction Table. [96]), bieten dem Mediziner im Klinikalltag eine wertvolle Unterstützung.

Dass gerade bei Neubeginn einer Therapie mit einem repolarisationsverlängernden Medikament die eben genannten Faktoren ausgeschlossen bzw. reduziert werden sollten, zeigt sich in meiner Analyse der Dauer der Medikamenteneinnahme bis zum TdP-Ereignis. Am häufigsten beschränkte sich die Therapiedauer auf einen Tag (19,4 %). In der Hälfte der Fälle wurde das Medikament nicht länger als eine Woche verabreicht. Gleichzeitig zeigen die beschriebenen selteneren Ereignisse von Torsades de Pointes nach Jahren einer Medikamenteneinnahme, dass eine fortwährende Risikokontrolle unerlässlich ist.

Insbesondere bei Frauen und bei herzkranken Patienten ist das proarrhythmische Risiko einer repolarisationsverlängernden Therapie einzukalkulieren.

Das TdP-Risiko ist bei Patienten mit einem angeborenem Long-QT-Syndrom besonders hoch. Die klinische Relevanz eines genetischen LQTS-Screening liegt in der Identifizierung von Mutationsträgern und Nicht-LQTS-Trägern. Während die erste Gruppe asymptomatisch aber dennoch durch einen plötzlichen Herztod gefährdet sein können [355], kann die zweite Gruppe möglicherweise von dem Wissen, nicht gefährdet zu sein, profitieren. Besonders bei Neugeborenen, bei denen sich eine EKG-Auswertung als schwierig gestaltet, wäre die Genanalyse mithilfe einer für das Neugeborenen-Screening entwickelten Guthrie-Karte ein wichtiger diagnostischer Test [278]. Trotz der vielen Vorteile, die das Verständnis der LQTS-Genetik bietet, muss betont werden, dass die Diagnose des Long-QT-Syndroms immer noch eine klinische ist, und ein Genscreening normalerweise in nur 70 bis 80 % der Fälle eine krankheitsverursachende Mutation nachweisen wird [137]. Der Einsatz einer relevanten prophylaktischen Therapie bei einem Index-Patienten und dessen symptomatischen Verwandten sollte nicht bis zum Erhalt der Genanalyse hinausgezögert werden. Weiterhin ist es bei gegebenem genetischen Background sinnvoll, die Prophylaxe auf asymptotische Mutationsträger auszuweiten.

Nach den Meldungen von Todesfällen durch Cisaprid- oder Terfenadin-Einnahme formulierte die International Conference for Harmonization ein Leitliniendokument (guidance E14). Dieses erklärt, dass alle neuen Medikamente einer „thorough QT/QTc- (TQT-) Studie“ unterzogen werden müssen um eine medikamenteninduzierte QT-Verlängerung aufzudecken. Auch Pharmakonzerne modifizieren Phase1 Studien um QTc-Veränderungen früh zu entdecken und somit Zeit und Ressourcen für weitere Studien zu sparen. Fakt ist, dass nicht alle Medikamente, die eine QT-Intervall Verlängerung bewirken, gleichzeitig das TdP-Risiko erhöhen. Trotz millionenfacher Verschreibung von Alfuzosin, welches das QT-Intervall verlängert, wurden nur selten Torsade de Pointes bei diesem Medikament beobachtet [35]. Wissenschaftler in Kontrolleinrichtungen, Universitäten und in der Wirtschaft versuchen deshalb bessere Biomarker für medikamenteninduzierte Torsade de Pointes zu finden, was eine Abkehr von vielversprechenden Medikamenten verhindern würde. Mit weniger QT-verlängernden Medikamenten, die das Lizenzstadium erreichen, ist es um so schwerer herauszufinden, welches dieser Medikamente tatsächlich torsadogen ist. Paradoxe Weise erschwert somit die Effektivität der E14 guidance eine prospektive Validierung neuer Biomarker [338].

6 Zusammenfassung

Die Verlängerung des QT-Intervalls im Oberflächen-EKG kann zu einer potentiell lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörung vom Typ der Torsade-de-pointes Tachykardie führen. Das kongenitale Long-QT-Syndrom ist durch jahrelange Sammlung von Daten und eine internationale Registrierung recht gut erforscht. Dagegen weiß man weit weniger über das medikamentenbedingte QT-Syndrom, was sich anhand des seltenen und spontanen Auftretens von Arrhythmien und des Fehlens einer umfassenden Datenbank erklären lässt.

Die wissenschaftliche Aufgabenstellung bestand in der Untersuchung der Prävalenz von Risikofaktoren für das Auftreten von Torsade de pointes.

Diese Literaturarbeit beinhaltet die PubMed gestützte Sammlung von 704 Patientenfällen mit medikamenteninduzierten Torsade de pointes und deren statistischen Analyse.

Die Suche konzentrierte sich auf Patientenfälle im Zusammenhang mit Medikamenten, denen das Center for Education and Research on Therapeutics der University of Arizona ein gesichertes bzw. mögliches Risiko für diese Art von Rhythmusstörung zuschreibt.

Das weibliche Geschlecht war mit einer Prävalenz von 66,7 % der häufigste Risikofaktor für Torsade de Pointes. Als zweithäufigster Risikofaktor ließ sich die strukturelle Herzerkrankung eruieren (52,5 %). Die weiteren untersuchten Faktoren Bradykardie, Hypokaliämie, Begleitmedikation mit einem weiteren QT-verlängernden Medikament und hohe Plasmakonzentration des TdP-auslösenden Medikaments waren mit einer Prävalenz von 39,7 % bis 22,7 % häufig präsent. Seltener zu beobachten waren dagegen eine Hypomagnesiämie (9,1 %), Hypothyreose (2 %) und ein kongenitales Long-QT-Syndrom (7,5 %).

Bei den meisten Patienten waren bei Auftreten der Torsade de Pointes zwei Risikofaktoren vorhanden (35 %). 87,8 % der Patienten wiesen mindestens einen Risikofaktor auf.

Die hier untersuchten Risikofaktoren sind im klinischen Alltag leicht zu identifizieren.

Ziel dieser Arbeit ist auch die Sensibilisierung von Ärzten, die repolarisationsverlängernde Medikamente verschreiben, um das Auftreten der gefährlichen Nebenwirkung zu minimieren.

7 Literaturverzeichnis

1. Abe K, Takada K, Yoshiya I. Intraoperative torsade de pointes ventricular tachycardia and ventricular fibrillation during sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 1998;86:701-702.
2. Akers WS, Flynn JD, Davis GA, Green AE, Winstead PS, Strobel G. Prolonged cardiac repolarization after tacrolimus and haloperidol administration in the critically ill patient. *Pharmacotherapy* 2004;24:404-408.
3. Almekhmi A, Malas AM, Yousufuddin M, Rosencrance JG. Methadone-induced torsade de pointes in a patient with normal baseline QT interval. *W V Med J* 2004;100:147-148.
4. Alter P, Tontsch D, Grimm W. Doxepin-induced torsade de pointes tachycardia. *Ann Intern Med* 2001;135:384-385.
5. Amankwa K. Torsades de Pointes associated with fluoroquinolones: Importance of concomitant risk factors. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:242-247.
6. Anderson JL, Prystowsky EN. Sotalol: an important new antiarrhythmic. *Am Heart J* 1999;137:388-409.
7. Anderson JL, Mason JW. Successful Treatment by Overdrive Pacing of Recurrent Quinidine Syncope Due to Ventricular Tachycardia. *Am J Med* 1978;64:715-718.
8. Andrivet P, Beasley V, Canh VD. Torsades de pointe with flecainide-amiodarone therapy. *Intensive Care Med* 1990;16:342-343
9. Anonymous: Cisapride withdrawn because of cardiac side effects. *Pharmaceutical Journal* 2000;265:152.
10. Anonymous: Ibutilide (corvert: suspected association with torsades de pointes. *Can Adv reaction newsletter* 2004;14(4).
11. Antonelli D, Atar S, Freedberg NA, Rosenfeld T. Torsade de pointes in patients on chronic amiodarone treatment: contributing factors and drug interactions. *Isr Med Assoc J* 2005;7:163-165.
12. Antzelevitch C, Sicouri S. Clinical relevance of cardiac arrhythmias generated by afterdepolarisations: role of M cells in the generation of U wave, triggered activity, and torsade de pointes. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:259-277.
13. Appleby M, Mbewu A, Clarke B. Fluoxetine and ventricular torsade--is there a link? *Int J Cardiol* 1995;49:178-180.
14. Arellano-Rodrigo E, García A, Mont L, Roqué M. Torsade de pointes and cardiorespiratory arrest induced by azithromycin in a patient with congenital long QT

- syndrome *Med Clin (Barc)* 2001;117:118-119.
15. Arildsen H, May O, Christiansen EH, Damsgaard EM. Increased QT dispersion in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Intern J Cardiol* 1999;71:235-242.
 16. Arizona CERT. QT drug lists. The University of Arizona Center for Education and Research on Therapeutics, Arizona Health Sciences Center, Tucson, AZ. <http://www.torsades.org>.
 17. Arstall MA, Hii JT, Lehman RG, Horowitz JD. Sotalol-induced torsade de pointes: management with magnesium infusion. *Postgrad Med J* 1992;68:289-290.
 18. Arya A. Gender-related differences in ventricular repolarization: beyond gonadal steroids. *J Cardiovas Electrophysiol* 2005;16:525-527.
 19. Assimes TL, Malcolm I. Torsade de pointes with sotalol overdose treated successfully with lidocaine. *Can J Cardiol* 1998;14:753-756.
 20. Atar S, Freedberg NA, Antonelli D, Rosenfeld T. Torsades de Pointes and QT Prolongation due to a Combination of Loratadine and Amiodarone. *PACE* 2003;26:785-786.
 21. Bajaj BP, Baig MW, Perrins EJ. Amiodarone-induced torsades de pointes: the possible facilitatory role of digoxin. *Int J Cardiol* 1991;33:335-338.
 22. Balestra B, Hess T. ['Cardiac ballet' with and without amiodarone]. *Schweiz Med Wochenschr* 1993;123:20-25.
 23. Barbey JT, Pezzullo JC, Soignet SL. Effect of arsenic trioxide on QT interval in patients with advanced malignancies. *J Clin Oncol* 2003;21:3609-3615.
 24. Basta MN, Leitch JW, Fletcher PJ. Sotalol proarrhythmia: a report of five cases and an audit of the use of a sotalol in a teaching hospital. *Aust N Z J Med* 1996;26:167-170.
 25. Bell D, Thoele DG, Mander G, Bauman JL. Effective use of magnesium for acquired torsade de pointes in a 4-month-old infant. *Pediatr Cardiol* 1995;16:79-81.
 26. Bellorini M, Gillot JP, Angelard T, Touboul JL, Dewilde J, Gamerman J. [A case of torsade de point under bepridil treatment]. *Nouv Presse Med* 1982;11:3573-3574.
 27. Bennett JM, Gourassas J, Konstantinides S. Torsade de pointes induced by sotalol and hypokalaemia. *S Afr Med J* 1985;68:591-592.
 28. Bens JL, Duboisset M, Quiret JC, Lesbre JP, Bernasconi P. Syncopes par torsades de pointes induites ou favorisées par la prénylamine. *Arch Mal Coeur* 1973;66(11):1427-1434.
 29. Benton RE, Sale M, Flockhart DA et al. Greater quinidine-induced Qtc interval prolongation in women. *Clin Pharmacol Ther* 2000;67:413-418.

30. Bertino JS, Jr., Owens RC, Carnes Jr TD, Iannini PB. Gatifloxacin-Associated Corrected QT Interval Prolongation, Torsades de Pointes, and Ventricular Fibrillation in Patients with Known Risk Factors. *Clin Infect Dis* 2002;34:861–863.
31. Bett JHN, Holt GW. Malignant ventricular tachyarrhythmia and haloperidol. *Br Med J* 1983;287:1244.
32. Bibler MR, Chou TC, Toltzis RJ, Wade PA. Recurrent ventricular tachycardia due to pentamidine-induced cardiotoxicity. *Chest* 1988;94:1303-1306.
33. Biglin KE, Faraon MS, Constance TD, Lieh-Lai M. Drug-induced torsades de pointes: a possible interaction of terfenadine and erythromycin. *Ann Pharmacother* 1994;28:282.
34. Bodenhamer JE, Smilkstein MJ. Delayed Cardiotoxicity following Quinine overdose: A Casereport. *J Emerg Med* 1993;11:279-285.
35. Borer J, Armstrong P. Proceedings of the 99th Meeting of the Food and Drug Administration Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee. *Circulation* 2003;107:e9052.
36. Bran S, Murray WA, Hirsch IB, Palmer JP. Long QT syndrome during high-dose cisapride. *Arch Intern Med* 1995;155:765-768.
37. Brandriss MW, Richardson WS, Barold SS. Erythromycin-induced QT prolongation and polymorphic ventricular tachycardia (torsades de pointes): case report and review. *Clin Infect Dis* 1994;18:995-998.
38. Breithardt G, Seipel L, Haerten K. [Paradoxical response to disopyramide and quinidine (author's transl)]. *Z Kardiol* 1980;69:556-561.
39. Broadhurst P, Nathan AW. Cardiac arrest in a young woman with the long QT syndrome and concomitant astemizole ingestion. *Br Heart J* 1993;70:469-470.
40. Brown MA, Smith M, Lubbe WF, Norris RM. Amiodarone-induced torsades de pointes. *Eur Heart J* 1986;7:234-239.
41. Browne D, Prystowsky E, Heger JJ, et al. Prolongation of the QT interval in man during sleep. *Am J Cardiol* 1983;52:55-59.
42. Burket MW, Fraker Jr. TD, Temesy-Armos PN. Polymorphous Ventricular Pachycardia Provoked by Lidocaine. *Am J Cardiol* 1985;55:592-593.
43. Burri C, Ajdacic K, Michot F. [Prolonged QT interval and "torsades de pointes" after therapy with prenylamin (Segontin) (author's transl)]. *Schweiz Rundschau Med Prax* 1981;70:717-720.
44. Camilleri JF, Deharo JC, Panagides D, Broin P, Mesana T, Blin D et al. [Jet intravenous injection of erythromycin lactobionate. A possible cause of the occurrence of crisis in

- torsade de pointe]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 1989;38:657-659.
45. Camm AJ, Janse MJ, Roden DM, Rosen MR, Cinca J, Cobbe SM. Congenital and acquired long QT syndrome. *Eur Heart J* 2000;21:1232-1237.
 46. Cammu G, Geelen P, Baetens P, De Vos J, Demeyer I. Two cases of torsades de pointes caused by sotalol therapy. *Resuscitation* 1999;40:49-51.
 47. Casadevant B, Sabaut D, Clementy J, Dallochio M. [Letter: Syncope through the inversion of points in connection with the absorption of disopyramide]. *Nouv Presse Med* 1975;4:2339.
 48. Chennareddy SB, Siddiqe M, Karim MY, Kudesia V. Erythromycin-induced polymorphous ventricular tachycardia with normal QT interval. *Am Heart J* 1996;132:691.
 49. Chiang CE, Roden DM. The long QT syndromes: Genetic basis and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1-12.
 50. Choudhury L, Grais IM, Passman RS. Torsades de pointes due to drug interaction between disopyramide and clarithromycin. *Heart Dis* 1999;1:206-207.
 51. Clark A, Love H. Astemizole-induced ventricular arrhythmias: an unexpected cause of convulsions. *Int J Cardiol* 1991;33:165-167.
 52. Cocco G, Strozzi C, Chu D, Pansini R. Torsades de pointes as a manifestation of mexiletine toxicity. *Am Heart J* 1980;100:878-880.
 53. Commerford PJ, Lloyd EA. Arrhythmias in patients with drug toxicity, electrolyte, and endocrine disturbances. *Med Clin North Am* 1984;68:1051-1078.
 54. Connolly MJ, Astridge PS, White EG, Morley CA, Campbell Cowan J. Torsades de pointes ventricular tachycardia and terodiline. *Lancet* 1991;338:344-345.
 55. Cortese LM, Gasser RA Jr, Bjornson DC, Dacey MJ, Oster CN. Prolonged recurrence of pentamidine-induced torsades de pointes. *Ann Pharmacother* 1992 Nov;26:1365-1369.
 56. CPMP – Committee for Proprietary Medicinal Product. Points to Consider: the assessment of the potential for QT interval prolongation by non-cardiovascular drugs. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products 1997.
 57. Craft TM. Torsade de pointes after astemizole overdose. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;292:660.
 58. Croft CH, Kennelly BM. Ventricular tachyarrhythmias induced by disopyramide and other similar anti-arrhythmic drugs. *S Afr Med J* 1981 59:871-873.
 59. Curtis RA, Giacona N, Burrows D, Bauman JL, Schaffer M. Fatal maprotiline intoxication. *Drug Intell Clin Pharm* 1984;18:716-720.

60. D'Aloia A, Faggiano P, Brentana L, Boldini A, Pedrinazzi C, Procopio R et al. Sustained torsade de pointes occurring early during oral sotalol therapy for atrial fibrillation recurrence prophylaxis in a patient without heart disease. *Int J Cardiol* 2005;105:337-339.
61. Dancy D, Wulffhart Z, McEwan P. Sotalol-induced torsades de pointes in patients with renal failure. *Can J Cardiol* 1997 Jan;13:55-58.
62. Darpö B, Allared M, Edvardsson N. Torsades de pointes induced by transesophageal atrial stimulation after administration of almokalant. *Int J Cardiol* 1996;53:311-313.
63. Davey P. How to correct the QT interval for the effects of heart rate in clinical studies. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2002;48:3-9.
64. Davies P, Leak D, Oram S. Quinidine-induced Syncope. *Br Med J* 1965;2:517-520.
65. Davies AJ, Harindra V, McEwan A, Ghose RR. Cardiotoxic effect with convulsions in terfenadine overdose. *Br Med J* 1989;298:325.
66. Davison ET. Amitriptyline-induced Torsade de Pointes. Successful therapy with atrial pacing. *J Electrocardiol* 1985;18:299-301.
67. Daya SK, Gowda RM, Khan IA. Ciprofloxacin- and hypocalcemia-induced torsade de pointes triggered by hemodialysis. *Am J Ther* 2004;11:77-79.
68. Deamer RL, Wilson DR, Clark DS, Prichard RG. Torsades de pointes associated with high dose levomethadyl acetate (ORLAAM). *J Addict Dis* 2001;20:7-14.
69. De Bels D, Staroukine M, Devriendt J. Torsades de Pointes due to Methadone. *Ann Intern Med* 2003;139:156.
70. De Bruyne MC, Hoes AW, Kors JA, et al. Prolonged QT interval predicts cardiac and all cause mortality in the elderly. *Eur Heart J* 1999;20:278-284.
71. De Koning J, van der Hoeven H, Hamer B, Thompson J. Erythromycin-induced torsades de pointes and ventricular fibrillation in a patient with Legionella pneumonia. *Neth J Med* 1994 Apr;44:131-135.
72. Delacretaz E, Fuhrer J. Fatal torsade de pointes with d,l-sotalol and low potassium. *Clin Cardiol* 1999;22:423-424.
73. Denvir MA, Sood A, Dow R, Brady AJ, Rankin AC. Thioridazine, diarrhoea and torsades de pointe. *J Royal Soc Med* 1998;91:145-147.
74. Desaultes S, Filteau C, St-Jean A. Ventricular Tachycardia Associated with Administration of Thioridazine Hydrochloride (Mellaril): Report of a Case with a Favourable Outcome. *Canad Med Ass J* 1964;90:1030-1031.
75. Desertenne F. Ventricular tachycardia with 2 variable opposing foci. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1966;59:263-267.

76. Desoutter P, Medioni J, Lerasle S, Haiat R. Atrioventricular block and torsade de pointes following sotalol overdose. *Nouv Presse Med* 1982;11:3855.
77. Di Salvo TG, O'Gara PT. Torsade de pointes caused by high-dose intravenous haloperidol in cardiac patients. *Clin Cardiol* 1995;18:285-290.
78. DiSegni E, Klein HO, David D, Libhaber C, Kaplinsky E. Overdrive pacing in quinidine syncope and other long QT-interval syndromes. *Arch Intern Med* 1980;140:1036-1040.
79. Dorsey ST, Biblo LA. Prolonged QT interval and Torsades de Pointes caused by the Combination of Fluconazole and Amitriptyline. *Am J Emerg Med* 2000;18:227-229.
80. Douglas PH, Block PC. Corrected QT interval prolongation associated with intravenous haloperidol in acute coronary syndromes. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000 Jul;50(3):352-355.
81. Dupont E, Matsushita T, Kaba RA et al. Altered connexin expression in human congestive heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 2001;331:359-371.
82. Dupont H, Timsit JF, Souweine B, Wolff M, Regnier B. Torsades de Pointe Probably Related to Sparfloxacin. *Eur J Clin Microbiol Inf Dis* 1996;15:350-351.
83. Eden E, Teirstein A, Wiener I. Ventricular arrhythmia induced by vasopressin: torsade de pointes related to vasopressin-induced bradycardia. *Mt Sinai J Med* 1983;50:49-51.
84. El-Sherif N, Bekheit SS, Henkin R. Quinidine-induced long QTU interval and torsade de pointes: role of bradycardia-dependent early afterdepolarizations. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:252-257.
85. Engler RL, Le Winter M. Tocainide-induced ventricular fibrillation. *Am Heart J* 1981;101:494-496.
86. Engrav MB, Coodley G, Magnusson AR. Torsade de pointes after inhaled pentamidine. *Ann Emerg Med* 1992;21:1403-1405.
87. Faber TS, Zehender M, van de LA, Hohnloser S, Just H. Torsade de pointes complicating drug treatment of low-malignant forms of arrhythmia: four cases reports. *Clin Cardiol* 1994;17:197-202.
88. Faggiano P, Gardini A, D'Aloia A, Benedini G, Giordano A. Torsade de pointes occurring early during oral amiodarone treatment. *Int J Cardiol* 1996;55:205-208.
89. Faigel DO, Metz DC, Kochman ML. Torsade de pointes complicating the treatment of bleeding esophageal varices: association with neuroleptics, vasopressin, and electrolyte imbalance. *Am J Gastroenterol* 1995;90:822-824.
90. Farquhar Zanetti LA, Oliphant CM. Pentamidine-induced torsades de pointes. *Ann Pharmacother* 1994;28:282-283.

91. Fauchier JP, Lanfranchi J, Ginies G, Raynaud R. [Syncope through multifocal ventricular tachycardia during treatment with chloroquine. Study of the hisian electrogram and treatment by verapamil]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 1974;23:341-346.
92. Fayer SA. Torsades de pointes ventricular tachyarrhythmia associated with haloperidol. *J Clin Psychopharmacol*. 1986;6:375-376.
93. Fazekas T, Kiss Z. [Paroxysmal ventricular tachycardias complicated with Adams-Stokes syndrome during lidoflazin treatment (author's transl)]. *Z Kardiol* 1977;66:443-446.
94. Feroze H, Suri R, Silverman DI. Torsades de Pointes from Terfenadine and Sotalol Given in Combination. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996;19:1519-1521.
95. Flanagan MC, Mitchell ES, Haigney MC. Ciprofloxacin-induced torsade de pointes. *Int J Cardiol* 2006;113:239-241.
96. Flockhart DA. Cytochrome P450 drug interaction table. Division of Clinical Pharmacology, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN.
<http://medicine.iupui.edu/flockhart/>.
97. Flugelman MY, Pollack S, Hammerman H, Riss E, Barzilai D. Congenital prolongation of Q-T interval: a family study of three generations. *Cardiology* 1982;69:170-174.
98. Foo D, Ng KS. Electrocardiographical case. A case of wide complex tachycardia. *Singapore Med J* 2005;46:245-249.
99. Fouchard J, Badoual P, Soulié J, Normand JP, Colcher E, Villemin I. [Arrhythmias with syncope, coronarodilators and antiarrhythmics]. *Coeur Med Interne* 1972;11:111-121.
100. Foucher A, Davy JM, Le FC, Sebag C, Chalas J, Motte G. [Clinical electrophysiologic properties of magnesium and correlations with its anti-arrhythmia efficacy in acquired torsade de pointes]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 1989;38:645-650.
101. Fournier P, Pacouret G, Charbonnier B. [A new cause of torsades de pointes: combination of terfenadine and troleandomycin]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 1993;42:249-252.
102. Freedman RA, Anderson KP, Green LS, Mason JW. Effect of Erythromycin on Ventricular Arrhythmias and Ventricular Repolarization in Idiopathic Long QT Syndrome. *Am J Cardiol* 1987;59:168.
103. Frieden J. Quinidine effects due to disopyramide. *N Engl J Med* 1978;298:975.
104. Fteha A, Fteha E, Haq S, Kozer L, Saul B, Kassotis J. Gatifloxacin Induced Torsades de Pointes. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004;27:1449-1450.
105. Gandhi PJ, Menezes PA, Vu HT, Rivera AL, Ramaswamy K. Fluconazole- and levofloxacin-induced torsades de pointes in an intensive care unit patient. *Am J Health Syst Pharm* 2003;60:2479-2483.

106. Garrod GD, Judson JA. Fatal quinine poisoning: a case report. *N Z Med J.* 1981 Sep 23;94:215-216.
107. Garson A Jr. How to measure the QT interval – what is normal? *Am J Cardiol* 1993;72:14b-16b.
108. Genth S, Darius H, Zotz R, Treese N, Himmrich E, Meyer J. [Torsade de pointes during quinidine and amiodarone therapy]. *Med Klin (Munich)* 1996;91:171-173.
109. Gil M, Sala M, Anguera I, Chapinal O, Cervantes M, Guma JR, Segura F. QT Prolongation and Torsades de Pointes in Patients Infected With Human Immunodeficiency Virus and Treated With Methadone. *Am J Cardiol* 2003;92:995-997.
110. Giles TD, Modlin RK. Death associated with ventricular arrhythmia and thioridazine hydrochloride. *JAMA* 1968;205:108-10.
111. Gitler B, Berger LS, Buffa SD. Torsades de pointes induced by erythromycin. *Chest* 1994;105a:368-372.
112. Gohn DC, Simmons TW. Polymorphic ventricular tachycardia (Torsade de Pointes) associated with the use of probucol. *N Engl J Med* 1992;326:1435-1436.
113. Goldenberg AM, Wexler LF. Quinine overdose: review of toxicity and treatment. *Clin Cardiol* 1988;11:716-718.
114. Goldsmith S, From AH. Arsenic-induced atypical ventricular tachycardia. *N Engl J Med* 1980 ;303:1096-1098.
115. Gonzalez A, Sager PT, Akil B, Rahimtoola SH, Bhandari AK. Pentamidine-induced torsade de pointes. *Am Heart J* 1991;122:1489-1492.
116. Goss JE, Ramo BW, Blake K. Torsades de pointes associated with astemizole (Hismanal) therapy. *Arch Intern Med.* 1993;153:2705.
117. Gottlieb SS, Cines M, Marshall J. Torsades de pointes with administration of high-dose intravenous d-sotalol to a patient with congestive heart failure. *Pharmacotherapy* 1997;17:830-831.
118. Gowda RM, Punukollu G, Khan IA, Patlola RR, Tejani FH, Cosme-Thormann BF et al. Ibutilide-induced long QT syndrome and torsade de pointes. *Am J Ther* 2002;9:527-529.
119. Granberry MC, Gardner SF. Erythromycin monotherapy associated with torsade de pointes. *Ann Pharmacother* 1996;30:77-78.
120. Green PT, Reents S, Harman E, Curtis AB. Pentamidine-induced torsades de pointes in a renal transplant recipient with *Pneumocystis carinii* pneumonia. *South Med J* 1990;83:481-484.
121. Grenadier E, Keidar S, Alpan G, Marmor A, Palant A. Prenylamine-induced ventricular

- tachycardia and syncope controlled by ventricular pacing. *Br Heart J* 1980;44:330-334.
122. Guelon D, Bedock B, Chartier C, Haberer JP. QT Prolongation and Recurrent "Torsades de pointes" during Erythromycin Lactobionate Infusion. *Am J Cardiol* 1984;58:666.
 123. Gueugniaud PY, Guerin C, Mahul P, Deu C, Robert D. Torsade de pointes induced by the combination lidocaine-erythromycin and hepatic insufficiency. *Presse Med* 1985 Apr 20;14(16):896.
 124. Gully C, Riem R. [Torsades de pointes caused by the association of terfenadine and erythromycin]. *Ann Med Interne (Paris)* 1994;145:257-258.
 125. Guy JM, André-Fouet X, Porte J, Bertrand M, Lamaud M, Verneyre H. [Torsades de pointes and prolongation of the duration of QT interval after injection of droperidol]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 1991;40:541-545.
 126. Haffner S, Lapp H, Thurmann PA. [Adverse drug reactions. QT-prolongation and torsade-de-pointes arrhythmias]. *Dtsch Med Wochenschr* 2002;127:1022-1024.
 127. Hanley SP, Hampton JR. Ventricular arrhythmias associated with lidoflazine: side-effects observed in a randomized trial. *Eur Heart J* 1983;4:889-893.
 128. Harel Y, Scott WA, Szeinberg A, Barzilay Z. Pentamidine-induced torsades de pointes. *Pediatr Infect Dis J.* 1993;12:692-694.
 129. Hasan RA, Zureikat GY, Nolan BM. Torsade de pointes associated with Astemizole overdose treated with magnesium sulfate. *Pediatr Emerg Care* 1993;9:23-25.
 130. Haverkamp W, Hördt M, Chen X, et al. Torsade de pointes. *Z Kardiologie* 1993;82:763-774.
 131. Haverkamp W, Martinez RA, Hief C, et al. Efficacy and safety of d,l-sotalol in patients with ventricular tachycardia and in survivors of cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:487-495.
 132. Haverkamp W, Hordt M, Breithardt G, Borggrefe M. Torsade de pointes secondary to d,l-sotalol after catheter ablation of incessant atrioventricular reentrant tachycardia--evidence for a significant contribution of the "cardiac memory". *Clin Cardiol* 1998;21:55-58.
 133. Haverkamp W, Breithardt G, Camm AF, et al. The potential for QT prolongation an pro-arrhythmia by non-anti-arrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a Policy Conference of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res* 2000;47:219-233
 134. Haverkamp W, Monnig G, Kirchhof P, Eckardt L, Borggrefe M, Breithardt G. Torsade de pointes induced by ajmaline. *Z Kardiologie* 2001;90:586-590.
 135. Haverkamp W, Mönnig G, Schulze-Bahr E, et al. Long QT Syndrome and Torsade de

- Pointes- Is the doctor or the patient at fault? Physician-Induced Torsade de Pointes – therapeutic implications. *Cardiovasc Drugs Ther* 2002; 16:101-109.
136. Hayashi Y, Ikeda U, Hashimoto T, Watanabe T, Mitsuhashi T, Shimada K. Torsades de Pointes Ventricular Tachycardia Induced by Clarithromycin and Disopyramide in the Presence of Hypokalemia. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999;22:672-674.
 137. Hedley P, Jorgensen P, Schlamowitz S et al. The Genetic Basis of Long QT and Short QT Syndroms: A Mutation Update. *Human Mutation* 2009;30(11):1486-1511.
 138. Heinrich TW, Biblo LA, Schneider J. Torsades de Pointes Associated With Ziprasidone. *Psychosomatics* 2006;47:264-268.
 139. Henderson RA, Lane S, Henry JA. Life-threatening ventricular arrhythmia (torsades de pointes) after haloperidol overdose. *Hum Exp Toxicol*. 1991;10:59-62.
 140. Hermans K, Stockman D, Van den Branden F. Grapefruit and Tonic: A deadly combination in a patient with the Long QT Syndrome. *Am J Med* 2003;114:511-512.
 141. Herre JM, Thompson JA. Polymorphic Ventricular Tachycardia and Ventricular Fibrillation Due to N-Acetyl Procainamide. *Am J Cardiol* 1985;55:227-228.
 142. Herrmann HC, Kaplan LM, Bierer BE. QT Prolongation and Torsades de Pointes Ventricular Tachycardia Produced by the Tetracyclic Antidepressant Agent Maprotiline. *Am J Cardiol* 1983;51:904-906.
 143. Hii JT, Wyse DG, Gillis AM, Cohen JM, Mitchell LB. Propafenone-induced torsade de pointes: cross-reactivity with quinidine. *Pacing Clin Electrophysiol* 1991;14:1568-1570.
 144. Hodak SP, Moubarak JB, Rodriguez I, Gelfand MC, Alijani MR, Tracy CM. QT prolongation and near fatal cardiac arrhythmia after intravenous tacrolimus administration: a case report. *Transplantation* 1998;66:535-537.
 145. Hodges M. Rate correction of the QT interval. *Card Electrophysiol Rev* 1997;3:360-363.
 146. Hohnloser SH, Klingenhöben T, Singh BN. Amiodarone-associated proarrhythmic effects. A review with special reference to torsade de pointes tachycardia. *Ann Intern Med* 1994;121:529-535.
 147. Hoover CA, Carmichael JK, Nolan PE Jr, Marcus FI. Cardiac Arrest Associated With Combination Cisapride and Itraconazole Therapy. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 1996;1:255-258.
 148. Hördt M, Haverkamp W, Oberwittler C, et al. Das idiopathische QT-Syndrom als Ursache epileptischer und nicht epileptischer Anfälle. *Nervenarzt* 1995;66:282-287.
 149. Houltz B, Darpö B, Edvardsson N, Blomström P, Brachmann J, Crijns HJ, Jensen SM, Svernhage E, Vallin H, Swedberg K. Electrocardiographic and clinical predictors of

- torsades de pointes induced by almokalant infusion in patients with chronic atrial fibrillation or flutter: a prospective study. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:1044-1057.
150. Hsieh MH, Chen SA, Chiang CE, Tai CT, Lee SH, Wen ZC, Chang MS. Drug-induced torsades de pointes in one patient with congenital long QT syndrome. *Internat J Cardiol* 1996;54:85-88.
 151. Hulisz DT, Dasa SL, Black LD, Heiselman DE. Complete heart block and torsade de pointes associated with thioridazine poisoning. *Pharmacotherapy* 1994;14:239-245.
 152. Hummel JC, Haberer JP. Perioperative circulatory arrest after intravenous injection of erythromycin lactobionate. *Ann Fr Anesth Reanim* 1988;7(1):85-86.
 153. Hunt N, Stern TA. The Association Between Intravenous Haloperidol and Torsades de Pointes Three Cases and a Literature Review. *Psychosomatics* 1995;36:541-549.
 154. Hust MH, Löllgen H, Just H. QT-Anomalien und Arrhythmien durch Antiarrhythmika. *Med Klin Prax* 1983;78(23):48-55.
 155. Hust MH, Lollgen H, Nitsche K, Bonzel T, Wehrle HJ, Just H. "Torsade de pointes": causes, clinical aspects and therapy based on 9 personal cases and 211 cases from the literature. *Cardiology* 1983;70 Suppl 1:28-36.
 156. Huynh-Do U, Wahl C, Sulzer M, Buhler H, Keusch G. Torsade de pointes during low-dosage sotalol therapy in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:1153-1154.
 157. Ikeda S, Oka H, Matunaga K, Kubo S, Asai S, Miyahara Y, Osaka A, Kohno S. Astemizole-induced torsades de pointes in a patient with vasospastic angina. *Jpn Circ J* 1998;62:225-227.
 158. Inoue T, Asahi S, Takayanagi K, Morooka S, Takabatake Y. QT prolongation and possibility of ventricular arrhythmias after intracoronary papaverine. *Cardiology* 1994;84:9-13.
 159. Isbister GK, Murray L, John S, Hackett LP, Haider T, O'Mullane P, Gosselin S, Daly F. Amisulpride deliberate self-poisoning causing severe cardiac toxicity including QT prolongation and torsades de pointes. *MJA* 2006;184:354-356.
 160. Jain A, Jenkins MG. Intracoronary electrocardiogram during torsade des pointes secondary to intracoronary papaverine. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1989;18:255-257.
 161. Jan F, Wartel JS, Monin JL. L'amiodarone peut-elle être responsable de torsades de pointe? A propos d'une observation. *Revue Cardiologie Practicien* 1996;8:169-173.
 162. Jenzer HR, Hagemeyer F. Quinidine syncope: torsade de pointes with low quinidine plasma concentrations. *Eur J Cardiol* 1976;4:447-451.
 163. Jerjes Sánchez Díaz C, García Hernández N, González Carmona VM, Rosado Buzzo A.

- [Helicoidal ventricular tachycardia caused by amitriptyline. Presentation of a case]. *Arch Inst Cardiol Mex.* 1985;55:353-356.
164. Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the QT interval, and sudden death. *Am Heart J* 1957;54:59-68.
165. Johnson MC, So S, Marsh JW, Murphy AM. QT prolongation and Torsades de Pointes after administration of FK506. *Transplantation* 1992;53:929-930.
166. Jorens PG, van den Heuvel PA, Ranquin RE, van den Branden FA, Parizel GA. Amiodarone induced torsades de pointe. Report of three cases and review of literature. *Acta Cardiol* 1989;44:411-21.
167. Joshi A, DiMino T, Vohra Y, Cui C, Yan GX. Preclinical strategies to assess QT liability and torsadogenic potential of new drugs: the role of experimental models. *J Electrocardiol* 2004;37 Suppl:7-14.
168. June RA, Nasr I. Torsades de pointes with terfenadine ingestion. *Am J Emerg Med* 1997;15:542-543.
169. Justo D, Mardi T, Zeltser D. Roxithromycin-induced torsades de pointes. *Eur J Intern Med* 2004;15:326-327.
170. Justo D, Prokhorov V, Heller K, Zeltser D. Torsade de pointes induced by psychotropic drugs and the prevalence of its risk factors. *Acta Psychiatr Scand* 2005;111:171-176.
171. Kadiwar RM, MacMahon B. Prenylamine induced torsade de pointes. *Ir Med J* 1990;83:163.
172. Kajinami K, Takekoshi N, Mabuchi H. Propranolol for probucol-induced QT prolongation with polymorphic ventricular tachycardia. *Lancet* 1993;341:124-125.
173. Kamisako T, Adachi Y, Nakagawa H, Yamamoto T. Torsades de pointes associated with terfenadine in a case of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Intern Med* 1995;34:92-95.
174. Kamochi H, Nii T, Eguchi K, Mori T, Yamamoto A, Shimoda K, Ibaraki K. Clarithromycin associated with torsades de pointes. *Jpn Circ J* 1999;63:421-422.
175. Kang YJ. Cardiac hypertrophy: a risk factor for QT-prolongation and cardiac sudden death. *Toxicol Pathol* 2006;34(1):58-66.
176. Kaplinsky E, Yahini JH, Barzilai J, Neufeld HN. Quinidine syncope; report of a case successfully treated with lidocaine. *Chest* 1972;62:764-766.
177. Karch M, Schmitt C, Plewan A, Schmidt G, Schomig A. [Torsade de pointes tachycardia during administration of quinidine and verapamil in atrial fibrillation]. *Herz* 1997;22:51-56.

178. Katapadi K, Kostandy G, Katapadi M, Hussain KM, Schifter D. A review of erythromycin-induced malignant tachyarrhythmia--torsade de pointes. A case report. *Angiology* 1997;48:821-826.
179. Katyal VK, Jagdish, Choudhary D, Choudhary JD [corrected to Choudhary. Occurrence of torsade de pointes with use of astemizole. *Indian Heart J* 1994;46:181-182.
180. Kaufmann G. Lignocaine for arrhythmias. *Lancet*. 1968;1:862.
181. Kaul U, Mohan JC, Narula J, Nath CS, Bhatia ML. Ajmaline-induced torsade de pointes. *Cardiology* 1985;72:140-143.
182. Kawasaki R, Machado C, Reinhoehl J et al. Increased propensity of women to develop torsade de pointes during complete heart block. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995;6:1032-1038.
183. Kay GN, Plumb VJ, Arciniegas JG, Henthorn RW, Waldo AL. Torsade de pointes: the long-short initiating sequence and other clinical features: observations in 32 patients. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:806-817.
184. Kemper AJ, Dunlap R, Pietro DA. Thioridazine-induced torsade de pointes. Successful therapy with isoproterenol. *JAMA* 1983;249:2931-2934.
185. Keren A, Tzivoni D, Gavish D, Levi J, Gottlieb S, Benhorin J et al. Etiology, warning signs and therapy of torsade de pointes. A study of 10 patients. *Circulation* 1981;64:1167-1174.
186. Keren A, Tzivoni D, Gottlieb S, Benhorin J, Stern S. Atypical ventricular tachycardia (torsade de pointes) induced by amiodarone: arrhythmia previously induced by quinidine and disopyramide. *Chest* 1982;81:384-386.
187. Kern MJ, Deligonul U, Serota H, Gudipati C, Buckingham T. Ventricular arrhythmia due to intracoronary papaverine: analysis of QT intervals and coronary vasodilatory reserve. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1990;19:229-236.
188. Khan SP, Dahlvani S, Vieweg WVR, et al. Electrocardiographic QT interval in a geropsychiatric inpatient population: a preliminary study. *Med Psychiatr* 1998;1:71-74.
189. Khazan M, Mathis AS. Probable case of torsades de pointes induced by fluconazole. *Pharmacotherapy* 2002;22:1632-1637.
190. Kilani F, Marsepoil T. [Attack of torsades de pointes induced by an intravenous injection of erythromycin lactobionate]. *Ann Fr Anesth Reanim* 1988;7:270-271.
191. Kimura Y, Takayanagi K, Sakai Y, Satoh T, Fujito T, Inoue T, Hayashi T, Morooka S, Takabatake Y. Torsades de pointes in paced patients with sick sinus syndrome after disopyramide administration. *Jpn Heart J* 1994 Mar;35:153-161.
192. Kiriike N, Maeda Y, Nishiwaki S, Izumiya Y, Katahara S, Mui K et al. Iatrogenic torsade

- de pointes induced by thioridazine. *Biol Psychiatry* 1987;22:99-103.
193. Klein JM, Bareiss P, Wahl P, Favier JP, Kiény JR, Hardy A, Mossard JM, Sacrez A. Effets antiarythmiques du magnésium intraveineux dans les torsades de pointe. *J Med Strasbourg* 1987;18:5-7.
 194. Koh KK, Rim MS, Yoon J, Kim SS. Torsade de pointes induced by terfenadine in a patient with long QT syndrome. *J Electrocardiol* 1994 Oct;27(4):343-6.
 195. Koh TW. Risk of torsades de pointes from oral erythromycin with concomitant carbimazole (methimazole) administration. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;24:1575-1576.
 196. Kontopoulos A, Filindris A, Manoudis F, Metaxas P. Sotalol-induced torsade de pointes. *Postgrad Med J* 1981;57:321-323.
 197. Koster RW, Wellens HJ. Quinidine-induced ventricular flutter and fibrillation without digitalis therapy. *Am J Cardiol* 1976;38:519-523.
 198. Kounas SP, Letsas KP, Sideris A, Efraimidis M, Kardaras F. QT interval prolongation and torsades de pointes due to a coadministration of metronidazole and amiodarone. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28:472-473.
 199. Krähenbühl S, Sauter B, Kupferschmidt H, Krause M, Wyss PA, Meier PJ. Case report: reversible QT prolongation with torsades de pointes in a patient with pimozide intoxication. *Am J Med Sci.* 1995;309:315-316.
 200. Krantz MJ, Lewkowicz L, Hays H, Woodroffe MA, Robertson AD, Mehler PS. Torsade de pointes associated with very-high-dose methadone. *Ann Intern Med* 2002;137:501-504.
 201. Krantz MJ, Garcia JA, Mehler PS. Effects of buprenorphine on cardiac repolarization in a patient with methadone-related torsade de pointes. *Pharmacotherapy* 2005;25:611-614.
 202. Krantz MJ, Rowan SB, Mehler PS. Cocaine-related torsade de pointes in a methadone maintenance patient. *J Addict Dis* 2005;24:53-60.
 203. Krapf R, Gertsch M. Torsade de pointes induced by sotalol despite therapeutic plasma sotalol concentrations. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290:1784-1785.
 204. Kriwisky M, Perry GY, Tarchitsky D, Gutman Y, Kishon Y. Haloperidol-induced torsades de pointes. *Chest* 1990;98:482-484.
 205. Kroll CR, Gettes LS. T wave alternans and Torsades de Pointes after the use of intravenous pentamidine. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:936-938.
 206. Kuck KH, Kunze KP, Roewer N, Bleifeld W. Sotalol-induced torsade de pointes. *Am Heart J* 1984;107:179-180.

207. Kulkarni SM, Agarwal HK, Shaikh AA. Torsade de pointes complicating treatment with astemizol. *Indian Heart J* 1994;46:179-180.
208. Kumana CR, Tanser P, Eydt J. Life-threatening ventricular arrhythmias provoked by amiodarone treatment. *Hum Toxicol* 1985;4:169-176.
209. Kupferschmidt H, Meier CH, Sulzer M, Meier PJ, Buhler H. [Clinico-pharmacological case (2). Bradycardia and ventricular tachycardia of the torsades de pointes type as a side effect of vasopressin: 3 case reports]. *Praxis (Bern 1994)* 1996;85:340-343.
210. Kyrmizakis DE, Chimona TS, Kanoupakis EM, Papadakis CE, Velegrakis GA, Helidonis ES. QT prolongation and torsades de pointes associated with concurrent use of cisapride and erythromycin. *Am J Otolaryngol* 2002;23:303-307.
211. Laakso M, Pentikäinen PJ, Pyörälä K, Neuvonen PJ. Prolongation of the Q-T interval caused by sotalol--possible association with ventricular tachyarrhythmias. *Eur Heart J* 1981;2:353-358.
212. Laakso M, Pentikainen PJ, Rehnberg S. Sotalol-induced prolongation of the Q-T interval and attacks of unconsciousness. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1984;22:487-490.
213. Lamont P, Hunt SC. A twist on torsade: a prolonged QT interval on methadone. *J Gen Intern Med* 2006;21:C9-C12.
214. Leclercq JF, Kural S, Valère PE. [Bepridil and torsades de pointes]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1983;76:341-348.
215. Lee KL, Jim MH, Tang SC, Tai YT. QT prolongation and Torsades de Pointes associated with clarithromycin. *Am J Med* 1998;104:395-396.
216. Leitersdorf E, Goshen R, Shefer A. Atypical ventricular tachycardia in combined tetracyclic, antidepressant, neuroleptic and anticholinergic drugs interaction. *Int J Psychiatry Med.* 1982-1983;12:85-91.
217. Lehmann MH, Hardy S, Archibald D, et al: Sex difference in risk of torsade de pointes with d,l-sotalol. *Circulation* 1996;94:2535-2541.
218. Lentini S, Rao ML, Schroder R, Luderitz B, Bauriedel G. [QT prolongation and torsade de pointes tachycardia during therapy with maprotiline. Differential diagnostic and therapeutic aspects]. *Dtsch Med Wochenschr* 2001;126:1396-1400.
219. Leroy G, Haiat R, Barthelemy M, Lionnet F. Torsade de pointes during loading with amiodarone. *Eur Heart J* 1987;8:541-543.
220. Letsas KP, Alexanian IP, Pappas LK, Kounas SP, Efremidis M, Sideris A et al. QT interval prolongation and torsade de pointes associated with indapamide. *Int J Cardiol* 2006;112:373-374.
221. Letsas KP, Filippatos GS, Kounas SP, Efremidis M, Sideris A, Kardaras F. QT interval

- prolongation and Torsades de Pointes in a patient receiving zolpidem and amiodarone. *Cardiology* 2006;105:146-7.
222. Lherm T, Lottin F, Larbi D, Bray M, Legall C, Caen D. [Torsade de pointes after poisoning with fluoxetine alone]. *Presse Med* 2000;29:306-307.
 223. Liao WB, Bullard MJ, Kuo CT, Hsiao CT, Chu PH, Chiang CW. Anticholinergic overdose induced torsade de pointes successfully treated with verapamil. *Jpn Heart J* 1996;37:925-931.
 224. Liberatore MA, Robinson DS. Torsade de pointes: a mechanism for sudden death associated with neuroleptic drug therapy? *J Clin Psychopharmacol* 1984;4:143-146.
 225. Liljeqvist JA, Edvardsson N. Torsade de pointes tachycardias induced by overdosage of zimeldine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989;14:666-670.
 226. Lim HE, Pak HN, Ahn JC, Song WH, Kim YH. Torsade de pointes induced by short-term oral amiodarone therapy. *Europace* 2006;8:1051-1053.
 227. Lin JC, Quasny HA. QT prolongation and development of torsades de pointes with the concomitant administration of oral erythromycin base and quinidine. *Pharmacotherapy* 1997;17:626-630.
 228. Lindsay J Jr, Smith MA, Light JA. Torsades de pointes associated with antimicrobial therapy for pneumonia. *Chest* 1990;98:222-223.
 229. Link MS, Foote CB, Sloan SB, Homoud MK, Wang PJ, Estes NA, III. Torsade de pointes and prolonged QT interval from surreptitious use of sotalol: use of drug levels in diagnosis. *Chest* 1997;112:556-557.
 230. Little RE, Kay GN, Cavender JB, Epstein AE, Plumb VJ. Torsade de pointes and T-U wave alternans associated with arsenic poisoning. *Pacing Clin Electrophysiol* 1990;13:164-170.
 231. Löllgen H, Hust MH, Nitsche K, Wollschläger H, Bonzel T, Just H. [Arrhythmogenic anti-arrhythmia agents]. *Cardiology* 1983;70:129-137.
 232. Loescher T, Loeschke K, Niebel J. Severe ventricular arrhythmia during pentamidine treatment of AIDS-associated *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Infection* 1987;15:455.
 233. Lopez JA, Harold JG, Rosenthal MC, Oseran DS, Schapira JN, Peter T. QT prolongation and torsades de pointes after administration of trimethoprim-sulfamethoxazole. *Am J Cardiol* 1987;59:376-377.
 234. Lortholary O, Caumes E, Valentin MA, Katlama C, Danis M, Gentilini M. [Cardiac complications of pentamidine isethionate. Report of a case]. *Ann Med Interne (Paris)* 1991;142:461-462.
 235. MacConnell TJ, Stanners AJ. Torsades de pointes complicating treatment with

- terfenadine. *Br Med J* 1991;302:1469.
236. Makkar RR, Fromm BS, Steinmann RT, et al. Femal gender as a risk factor for torsades de pointes associated with cardiovascular drugs. *JAMA* 1993;270:2590-2597.
237. Mani S, Kocheril AG, Andriole VT. Case report: pentamidine and polymorphic ventricular tachycardia revisited. *Am J Med Sci* 1993;305:236-240.
238. Manikoth P, Subramanyan R, Menon S, Al Khusaiby SM. A child with cardiac arrhythmia and convulsions. *Lancet* 1999;354:2046.
239. Manouvrier J, Sagot M, Caron C, Vaskmann G, Leroy R, Reade R et al. Nine cases of torsade de pointes with bepridil administration. *Am Heart J* 1986;111:1005-1007.
240. Martin ES, Rogalski K, Black JN. Quinine may trigger torsades de pointes during astemizole therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:2024-2025.
241. Matsushashi H, Onodera S, Kawamura Y, Hasebe N, Kohmura C, Yamashita H, Tobise K. Probucol-induced QT prolongation and torsades de pointes. *Jpn J Med* 1989;28:612-615.
242. Mauro VF, Bingle JF, Ginn SM, Jafri FM. Torsade de pointes in a patient receiving intravenous vasopressin. *Crit Care Med* 1988;16:200-201.
243. Maxa JL, Hebel RF, Adeeko MA. Torsades de pointes following concurrent amiodarone and levofloxacin therapy. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2006;19:345-6.
244. McComb JM, Logan KR, Khan MM, Geddes JS, Adgey AA. Amiodarone-induced ventricular fibrillation. *Eur J Cardiol* 1980;11:381-385.
245. McComb JM, Campbell NP, Cleland J. Recurrent ventricular tachycardia associated with QT prolongation after mitral valve replacement and its association with intravenous administration of erythromycin. *Am J Cardiol* 1984;54:922-923.
246. McKibbin JK, Pocock WA, Barlow JB, Millar RN, Obel IW. Sotalol, hypokalaemia, syncope, and torsade de pointes. *Br Heart J* 1984;51:157-162.
247. McLeod AA, Thorogood S, Barnett S. Torsades de pointes complicating treatment with terodiline. *Br Med J* 1991;302:1469.
248. Meltzer RS, Robert EW, McMorrow M, Martin RP. Atypical ventricular tachycardia as a manifestation of disopyramide toxicity. *Am J Cardiol* 1978;42:1049-1053.
249. Metzger E, Friedman R. Prolongation of the corrected QT and torsades de pointes cardiac arrhythmia associated with intravenous haloperidol in the medically ill. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13:128-132.
250. Meuleman C, Jourdain P, Bellowini M, Sadeg N, Loiret J, Guillard N, Thebault B, Funck F. [Citalopram and Torsades de Pointes. A case report]. *Arch Mal Coeur Vaiss*

2001;94:1021-1024.

251. Michalets EL, Smith LK, Van Tassel ED. Torsade de pointes resulting from the addition of droperidol to an existing cytochrome P450 drug interaction. *Ann Pharmacother* 1998;32:761-765.
252. Miller DS, Blount AW Jr. Quinidine-induced recurrent ventricular fibrillation: (quinidine syncope) treated with transvenous pacemaker. *South Med J* 1971;64:597-601.
253. Miller HC. Cardiac arrest after intravenous pentamidine in an infant. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:694-696.
254. Mitchell P, Dodek P, Lawson L, Kiess M, Russell J. Torsades de pointes during intravenous pentamidine isethionate therapy. *Can Med Assoc J* 1989;140:173-174.
255. Mitcheson JS, Chen J, Lin M, et al. A structural basis for drug-induced long QT syndrome. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 2000;97:12329-12333.
256. Mok NS, Lo YK, Tsui PT, Lam CW. Ketoconazole induced torsades de pointes without concomitant use of QT interval-prolonging drug. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:1375-1377.
257. Mokwe EO, Ositadinma O. Torsade de pointes due to methadone. *Ann Intern Med* 2003;139:W64.
258. Monahan BP, Ferguson CL, Killeavy ES, Lloyd BK, Troy J, Cantilena LR Jr. Torsades de pointes occurring in association with terfenadine use. *J Am Med Assoc.* 1990 Dec 5;264(21):2788-90.
259. Monlun E, Leenhardt A, Pillet O, Gaston R, Receveur MC, Bouabdallah K, Longy-Boursier M, Favarel-Garrigues JC, Le Bras M. [Ventricular arrhythmia and halofantrine intake. Probable deleterious effect. Apropos of 3 cases]. *Bull Soc Pathol Exot* 1993;86:365-367; discussion 367-8.
260. Montaz L, Varache N, Harry P, Aymes C, Turcant A, Delille F, Simonin D, Hass C. [Torsades de pointes during sultopride poisoning]. *J Toxicol Clin Exp* 1992;12:481-486.
261. Moore MT, Book MH. Sudden death in phenothiazine therapy. (A clinicopathologic study of 12 cases). *Psychiatr Q* 1970;44:389-402.
262. Morganroth J, Brozovich FV, MacDonald JT, et al. Variability of the QT measurement in healthy men, with implications for selection of an abnormal QT value to predict drug toxicity and proarrhythmia. *Am J Cardiol* 1991;67:774-776.
263. Moro C, Romero J, Corres Peiretti MA. Amiodarone and hypokalemia. A dangerous combination. *Int J Cardiol* 1986;13:365-368.
264. Morrison LD, Velez LI, Shepherd G, Bey T, Benitez FL. Death by quinine. *Vet Hum*

Toxicol 2003;45:303-306.

265. Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, et al. The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. *Circ* 1991; 84:1136-1144.
266. Moss AJ, Robinson JL. The long QT syndrome: genetic consideration. *Trends Cardiovasc Med* 1992;2:81-83.
267. Moss AJ. Measurement of the QT interval and the risk associated with QTc interval prolongation: A review. *Am J Cardiol* 1993;72:23B-25B.
268. Motte G, Laine JF, Sebag C, Davy JM. [Torsades de pointe promoted by atropine]. *Nouv Presse Med* 1982;11:3571-3572.
269. Nagle RE, Pilcher J. Lignocaine for arrhythmias. *Lancet* 1968;1:1039.
270. Nagra BS, Ledley GS, Kantharia BK. Marked QT prolongation and torsades de pointes secondary to acute ischemia in an elderly man taking dofetilide for atrial fibrillation: a cautionary tale. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2005;10:191-195.
271. Naito K, Kobayashi M, Sahara N, Shigeno K, Nakamura S, Shinjo K et al. Two cases of acute promyelocytic leukemia complicated by torsade de pointes during arsenic trioxide therapy. *Int J Hematol* 2006;83:318-323.
272. Namaguchi H, Johnson JP Jr, Petersen CI, Balsler JR. A sensitive mechanism for cation modulation of potassium current. *Nat Neurosci* 2000;3:429-430.
273. Nattel S, Ranger S, Talajic M, Lemery R, Roy D. Erythromycin-induced long QT syndrome: concordance with quinidine and underlying cellular electrophysiologic mechanism. *Am J Med* 1990;89:235-238.
274. Ng KS, Tham LS, Tan HH, Chia BL. Cisapride and torsades de pointes in a pacemaker patient. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:130-132.
275. Ng PW, Chan WK, Chan TY. Torsade de pointes during the concomitant use of terfenadine and cimetidine. *Aust N Z J Med* 1996;26:120-121.
276. Nguyen PT, Scheinman MM, Seger J. Polymorphous ventricular tachycardia: clinical characterization, therapy, and the QT interval. *Circulation* 1986;74:340-349.
277. Nicholson WJ, Martin CE, Gracey JG, Knoch HR. Disopyramide-induced ventricular fibrillation. *Am J Cardiol* 1979;43:1053-1055.
278. Norgaard-Pedersen B, Simonsen H. Biological specimen banks in neonatal screening. *Acta Paediatr Suppl* 1999;88:106-109.
279. Normand JP, Kahn JC, Mialet G, Bardet G, Bourdarias JP, Mathivat A. ["Torsades de

- pointe' induced or stimulated by prenylamine. Apropos of 4 cases]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 1974;23:527-533.
280. O'Brien JM, Rockwood RP, Suh KI. Haloperidol-induced torsade de pointes. *Ann Pharmacother* 1999;33:1046-1050.
281. Ohki R, Takahashi M, Mizuno O, Fujikawa H, Mitsuhashi T, Katsuki T, Ikeda U, Shimada K. Torsades de pointes ventricular tachycardia induced by mosapride and flecainide in the presence of hypokalemia. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;24:119-121.
282. Ohsawa M, Tanaka F, Kunugita F, Saito H, Nakamura M, Shiroto T, Hotta K, Chiba N, Hiramori K. A case of sick sinus syndrome that developed torsades de pointes, pacing failure and sensing failure during administration of bepridil. *Jpn Heart J* 2003;44:783-788.
283. Olree K, Stein-Gocken J. Torsade de pointes and elevated magnesium and calcium requirements associated with intravenous pentamidine. *Nutr Clin Pract* 1994;9:191-195.
284. Olshansky B, Martins J, Hunt S. N-acetyl procainamide causing torsades de pointes. *Am J Cardiol* 1982;50:1439-1441.
285. Oppenheimer SM, Cechetto DF, Hachinski VC. Cerebrogenic cardiac arrhythmias: cerebral electrocardiographic influences and their role in sudden death. *Arch Neurol* 1990;47:513-519.
286. Oravetz J, Slodki SJ. Recurrent ventricular fibrillation precipitated by quinidine. Report of a patient with recovery after 28 paroxysms. *Arch Intern Med* 1968;122:63-65.
287. Osborn LA, Skipper B, Arellano I, et al. Results of resting and ambulatory electrocardiograms in patients with hypothyroidism after return to euthyroid status. *Heart Dis* 1999;1:8-11.
288. Otsuka M, Kanamori H, Sasaki S, Taguchi J, Harano H, Ogawa K, Matsuzaki M, Mohri H, Okubo T, Sumita S, Ochiai H. Torsades de pointes complicating pentamidine therapy of *Pneumocystis carinii* pneumonia in acute myelogenous leukemia. *Intern Med* 1997;36:705-708.
289. Paar D, Terjung B, Sauerbruch T. Life-threatening interaction between clarithromycin and disopyramide. *Lancet* 1997;349:326-327.
290. Paris DG, Parente TF, Bruschetta HR, Guzman E, Niarchos AP. Torsades de pointes induced by erythromycin and terfenadine. *Am J Emerg Med* 1994;12:636-638.
291. Perrault LP, Denault AY, Carrier M, Cartier R, Bélisle S. Torsades de pointes secondary to intravenous haloperidol after coronary bypass grafting surgery. *Can J Anaesth* 2000;47:251-254.
292. Pham CP, de Feiter PW, van der Kuy PH, van Mook WN. Long QTc interval and torsade

- de pointes caused by fluconazole. *Ann Pharmacother* 2006;40:1456-1461.
293. Picard R, Auzepy P, Chauvin JP. [Syncope and electrocardiographic changes caused by prenylamine]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 1971;20:627-630.
 294. Pinaud D, Chabanier A, Vergnoux H, Bontemps T, Virost P, Blanc P, Doumeix JJ, Leymarie JL, Gueret P, Bensaid J. [Bepridil and torsades de pointes. Apropos of 11 cases]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 1987;36:421-425.
 295. Pine DS, Tierney L. Clinical problem-solving: a stressful interaction. *N Engl J Med* 1996;334:1530-1534.
 296. Piquette RK. Torsade de pointes induced by cisapride/clarithromycin interaction. *Ann Pharmacother* 1999;33:22-26.
 297. Pohjola-Sintonen S, Viitasalo M, Toivonene L, Neuvonen P. Torsades de pointes after terfenadine-itraconazole interaction. *Br Med J* 1993;306:186.
 298. Polikar R, Burger AG, Scherrer U, et al. The thyroid and the heart. *Circulation* 1993;87:1435-1441.
 299. Pongiglione G, Strasburger JF, Deal BJ, Benson DW Jr. Use of amiodarone for short-term and adjuvant therapy in young patients. *Am J Cardiol* 1991;68:603-608.
 300. Porter BO, Coyne PJ, Smith WR. Methadone-related Torsades de Pointes in a sickle cell patient treated for chronic pain. *Am J Hematol* 2005;78:316-317.
 301. Prabhakar M, Krahn AD. Ciprofloxacin-induced acquired long QT syndrome. *Heart Rhythm* 2004;1:624-626.
 302. Promphan W, Khongphatthanayothin A, Horchaiprasit K, Benjacholamas V. Roxithromycin induced torsade de pointes in a patient with complex congenital heart disease and complete atrioventricular block. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:1424-1426.
 303. Pubmed Home Gov. U.S. National Library of Medicine National Institutes of Health. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
 304. Quadrel MA, Atkin SH, Jaker MA. Delayed cardiotoxicity during treatment with intravenous pentamidine: two case reports and a review of the literature. *Am Heart J* 1992;123:1377-1379.
 305. Quek DK, H'ng PK. Torsade de pointes and sudden death associated with diabetic autonomic diarrhoea--a case report. *Singapore Med J* 1993;34:266-270.
 306. Quieffin J, Brochet E, Gamerman G, Assayag P, Antony I, Valère PE. [Ventricular arrhythmia following thioridazine poisoning]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 1991;40:199-201.

307. Rademacher S, Dietz R, Haverkamp W. QT prolongation and syncope with methadone, doxepin, and a beta-blocker. *Ann Pharmacother* 2005;39:1762-1763.
308. Raehl CL, Patel AK, LeRoy M. Drug-induced torsade de pointes. *Clin Pharm* 1985;4:675-690.
309. Ragosta M, Weihl AC, Rosenfeld LE. Potentially fatal interaction between erythromycin and disopyramide. *Am J Med* 1989;86:465-466.
310. Rakovec P, Cercek B, Rode P, Bručan A, Horvat M. Sotalol-induced torsade de pointes. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1984;10:167-170.
311. Rankin AC, Pringle SD, Cobbe SM. Acute treatment of torsades de pointes with amiodarone: proarrhythmic and antiarrhythmic association of QT prolongation. *Am Heart J* 1990;119:185-186.
312. Rao KA, Adlakha A, Verma-Ansil B, Meloy TD, Stanton MS. Torsades de pointes ventricular tachycardia associated with overdose of astemizole. *Mayo Clin Proc* 1994;69:589-593.
313. Rautaharju PM, Zhou SH, Wong S, et al. Sex differences in the evolution of the electrocardiographic QT interval with age. *Can J Cardiol* 1992;8:690-695.
314. Reiffel JA. Atypical proarrhythmia with dofetilide: monomorphic VT and exercise-induced torsade de pointes. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28:877-879.
315. Reisinger J, Gatterer E, Heinze G, Wiesinger K, Zeindlhofer E, Gattermeier M, Poelzl G, Kratzer H, Ebner A, Hohenwallner W, Lenz K, Slany J, Kuhn P. Prospective comparison of flecainide versus sotalol for immediate cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;81:1450-1454.
316. Renard S, Ostorero M, Yvorra S, Zerrouk Z, Bargas E, Bertocchio P, Pracchia S, Ebagosti A. Torsades de pointes caused by cetirizine overdose. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2005;98:157-161.
317. Renz T. A case from practice (234). Torsades de pointes under quinidine therapy and diuretic-induced hypokalemia. 2. Hypertension and coronary heart disease - tachycardia with atrial flutter - biventricular heart insufficiency - sick-sinus syndrome - 3. Arterial hypertension. 4. chronic bilateral venous insufficiency. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1991;80:1487-1488.
318. Rezkalla MA, Pochop C. Erythromycin induced Torsades de Pointes: case report and review of the literature. *S D J Med* 1994;47:161-164.
319. Rialan A, Richard M, Deutsch P, Ouattara B. Torsades de pointes in a patient under long-term maprotiline therapy. Apropos of a case. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 1996;45:123-125.

320. Riaz K, McCullough PA. Fatal case of delayed repolarization due to cocaine abuse and global ischemia. *Rev Cardiovasc Med* 2003;4:47-53.
321. Riccioni N, Bartolomei C, Soldani S. Prenylamine-induced ventricular arrhythmias and syncopal attacks with Q-T prolongation. Report of a case and comment on therapeutic use of lignocaine. *Cardiology* 1980;66:199-203.
322. Riccioni N, Castiglioni M, Bartolomei C. Disopyramide-induced QT prolongation and ventricular tachyarrhythmias. *Am Heart J* 1983;105:870-871.
323. Riddle MA, Geller B, Ryan N. Another sudden death in a child treated with desipramine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993;32:792-797.
324. Rizza C, Valderrabano M, Singh BN. Recurrent Torsades de Pointes After Sotalol Therapy for Symptomatic Paroxysmal Atrial Fibrillation in a Patient with End-Stage Renal Disease. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 1999;4:129-134.
325. Roden DM, Woosley RL, Primm RK. Incidence and clinical features of the quinidine-associated long QT syndrome: implications for patient care. *Am Heart J* 1986;111:1088-1093.
326. Roden DM. Torsade de pointes. *Clin Cardiol* 1993;16:683-686.
327. Roden DM, Lazzara R, Rosen M, et al. Multiple mechanisms in the long-QT syndrome. Current knowledge, gaps and future directions. The SADS Foundation Task Force on LQTS. *Circulation* 1996;94:1996-2012.
328. Roden DM. Taking the “idio” out of “idiosyncratic”: predicting torsades de pointes. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:1029-1034.
329. Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J med* 2004;350:1013-1022.
330. Roden DM. Long QT syndrome: reduced repolarisation reserve and the genetic link. *J Int Med* 2006;259:59-69.
331. Romano C, Gemme G, Pongiglione R. Aritmie cardiache rare dell'età pediatrica. *Clin Pediatr* 1963;45:656-683.
332. Rosengarten M, Brooks R. Torsade de pointes ventricular tachycardia in a hypothyroid patient treated with propafenone. *Can J Cardiol* 1987;3:234-239.
333. Rothman MT. Prolonged QT interval, atrioventricular block, and torsade de pointes after antiarrhythmic therapy. *Br Med J* 1980;280:922-923.
334. Sagot M, Ducloux G, Pauchant M, They C. [Torsade de pointes under bepridil (apropos of 5 cases)]. *LARC Med* 1983;3:369-371.
335. Sakemi H, VanNatta B. Torsade de pointes induced by astemizole in a patient with

- prolongation of the QT interval. *Am Heart J* 1993;125:1436-1438.
336. Sala M, Anguera I, Cervantes M. Torsade de pointes due to methadone. *Ann Intern Med* 2003;139:W64.
337. Salerno DM, Murakami MM, Winston MD, Elsperger KJ. Postresuscitation electrolyte changes: Role of arrhythmia and resuscitation efforts in their genesis. *Crit Care Med* 1989;17(11):1181-1186.
338. Salvi V, Karnad DR, Panicker GK et al. Update on the evaluation of a new drug for effects on cardiac repolarization in humans: issues in early drug development. *Br J Pharmacol* 2010;159(1):34-48.
339. Samaha FF. QTC interval prolongation and polymorphic ventricular tachycardia in association with levofloxacin. *Am J Med* 1999;107:528-529.
340. Santinelli V, Chiariello M, Santinelli C, Condorelli M. Ventricular tachyarrhythmias complicating amiodarone therapy in the presence of hypokalemia. *Am J Cardiol* 1984;53:1462-1463.
341. Sarmiento JJ, Shea PM, Goldberger AL. Unusual ventricular depolarizations associated with torsade de pointes. *Am Heart J* 1985;109:377-379.
342. Sartori M, Pratt CM, Young JB. Torsade de Pointe. Malignant cardiac arrhythmia induced by amantadine poisoning. *Am J Med* 1984;77:388-391.
343. Sasse M, Paul T, Bergmann P, Kallfelz HC. [Sotalol-induced torsade de pointes tachycardia in a 15-month-old infant]. *Z Kardiol* 1995;84:863-866.
344. Saussine M, Massad I, Raczka F, Davy JM, Frapier JM. Torsade de pointes during sevoflurane anesthesia in a child with congenital long QT syndrome. *Paediatr Anaesth* 2006;16:63-65.
345. Saviuc P, Danel V, Dixmierias F. Prolonged QT interval and torsade de pointes following astemizole overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 1993;31:121-125.
346. Scagliotti D, Strasberg B, Hai HA, Kehoe R, Rosen K. Aprindine-induced polymorphous ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1982;49:1297-1300.
347. Schattner A, Gindin J, Geltner D. Fatal torsade de pointes following jaundice in a patient treated with disopyramide. *Postgrad Med J* 1989;65:333-334.
348. Schlienger RG, Haefeli WE, Luscher TF. [Torsade de pointes during anti-arrhythmia treatment with amiodarone]. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1993;82:173-175.
349. Schoenenberger RA, Haefeli WE, Weiss P, Ritz RF. Association of intravenous erythromycin and potentially fatal ventricular tachycardia with Q-T prolongation (torsades de pointes). *Br Med J* 1990;300:1375-1376.
350. Schoonmaker FW, Osteen RT, Greenfield JC Jr. Thioridazine (mellaril)-induced

- ventricular tachycardia controlled with an artificial pacemaker. *Ann Intern Med* 1966;65:1076-1078.
351. Schrem SS, Belsky P, Schwartzman D, Slater W. Cocaine-induced torsades de pointes in a patient with the idiopathic long QT syndrome. *Am Heart J* 1990;120:980-984.
 352. Schrickel J, Bielik H, Yang A, Schwab JO, Shlevkov N, Schimpf R et al. Amiodarone-associated "torsade de pointes". Relevance of concomitant cardiovascular medication in a patient with atrial fibrillation and structural heart disease. *Z Kardiol* 2003;92:889-892.
 353. Schrickel JW, Schwab JO, Yang A, Bitzen A, Luderitz B, Lewalter T. "Torsade de pointes" in patients with structural heart disease and atrial fibrillation treated with amiodarone, beta-blockers, and digitalis. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;29:363-366.
 354. Schwartz PJ. The long QT syndrome. *Curr probl cardiol* 1997;22:297-351.
 355. Schwartz PJ. The congenital long QT syndromes from genotype and phenotype: clinical implications. *J Int Med* 2006;259:39-47.
 356. Sclarovsky S, Lewin RF, Kracoff O, Strasberg B, Arditti A, Agmon J. Amiodarone-induced polymorphous ventricular tachycardia. *Am Heart J* 1983;105:6-12.
 357. Sclarovsky S, Strasberg B, Lewin RF, Agmon J. Polymorphous ventricular tachycardia: clinical features and treatment. *Am J Cardiol* 1979;44:339-344.
 358. Seaton A. Quinidine-induced paroxysmal ventricular fibrillation treated with propranolol. *Br Med J*. 1966;1:1522-1523.
 359. Segura I, García-Bolao I. Meglumine antimoniate, amiodarone and torsades de pointes: a case report. *Resuscitation* 1999;42:65-68.
 360. Sekkarie MA. Torsades de pointes in two chronic renal failure patients treated with cisapride and clarithromycin. *Am J Kidney Dis* 1997;30:437-439.
 361. Selzer A, Wray HW. Quinidine syncope. Paroxysmal ventricular fibrillation occurring during treatment of chronic atrial arrhythmias. *Circulation* 1964;30:17-26.
 362. Shaffer D, Singer S, Korvick J, et al. 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* 2002;35:197-200.
 363. Sharma ND, Rosman HS, Padhi ID, Tisdale JE. Torsades de Pointes associated with intravenous haloperidol in critically ill patients. *Am J Cardiol* 1998;81:238-240.
 364. Shivkumar K. Images in cardiovascular medicine. Labile repolarization from "cell to bedside". *Circulation* 2000;102:817-818.
 365. Sideris DA, Kontoyannis DA, Mouloupoulos SD. Torsade des pointes and aprindine. *Int J Cardiol* 1985;7:413-416.

366. Silveti MS, Drago F, Bevilacqua M, Ragonese P. Amiodarone-induced torsade de pointes in a child with dilated cardiomyopathy. *Ital Heart J* 2001;2:231-236.
367. Simons FE, Kesselman MS, Giddins NG, Pelech AN, Simons KJ. Astemizole-induced torsade de pointes. *Lancet* 1988;2:624.
368. Singh N, Singh HK, Singh PP, Khan IA. Cocaine-induced torsades de pointes in idiopathic long Q-T syndrome. *Am J Ther* 2001;8:299-302.
369. Singh SN, Lazin A, Cohen A, Johnson M, Fletcher RD. Sotalol-induced torsades de pointes successfully treated with hemodialysis after failure of conventional therapy. *Am Heart J* 1991;121:601-602.
370. Sipido KR, Volders PG, De-Groot SH et al. Enhanced Ca^{2+} release and Na/Ca exchange activity in hypertrophied canine ventricular myocytes: Potential link between contractile adaptation and arrhythmogenesis. *Circulation* 2000;24:2137-2144.
371. Skanes AC, Morton BC, Green MS, Tang AS. Torsade de pointes with amiodarone in a patient with previous torsade during beta-receptor blockade. *Can J Cardiol* 1997;13:383-386.
372. Snook J, Boothman-Burrell D, Watkins J, Colin-Jones D. Torsade de pointes ventricular tachycardia associated with astemizole overdose. *Br J Clin Pract* 1988;42:257-259.
373. St Petery J, Gross C, Victorica BE. Ventricular fibrillation caused by arsenic poisoning. *Am J Dis Child* 1970;120:367-371.
374. Stanek EJ, Simko RJ, DeNofrio D, Pavri BB. Prolonged quinidine half-life with associated toxicity in a patient with hepatic failure. *Pharmacotherapy* 1997;17:622-625.
375. Stein E, Schollmeyer P. [Incidents in quinidine treatment]. *Arch Kreislaufforsch*. 1967;53:70-93.
376. Stein KM, Haronian H, Mensah GA, Acosta A, Jacobs J, Kligfield P. Ventricular tachycardia and torsades de pointes complicating pentamidine therapy of *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Cardiol*. 1990;66:888-889.
377. Stein LB, Dabezies MA, Silverman M, Brozena SC. Fatal torsade de pointes occurring in a patient receiving intravenous vasopressin and nitroglycerin. *J Clin Gastroenterol* 1992;15:171-174.
378. Stevenson WG, Weiss J. Torsades de pointes due to n-acetylprocainamide. *Pacing Clin Electrophysiol* 1985;8:528-531.
379. Stewart DA, Taylor J, Ghosh S, Macphee GJ, Abdullah I, McLenachan JM, Stott DJ. Terodiline causes polymorphic ventricular tachycardia due to reduced heart rate and prolongation of QT interval. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;42:577-580.

380. Strasberg B, Coelho A, Welch W, Swiryn S, Bauernfeind R, Rosen K. Doxepin induced torsade de pointes. *Pacing Clin Electrophysiol* 1982;5:873-877.
381. Strasberg B, Sclarovsky S, Erdberg A, Duffy CE, Lam W, Swiryn S, Agmon J, Rosen KM. Procainamide-induced polymorphous ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1981;47:1309-1314.
382. Stratmann HG, Walter KE, Kennedy HL. Torsade de pointes associated with elevated N-acetylprocainamide levels. *Am Heart J* 1985;109:375-377.
383. Strohmer B, Schernthaner C, Pichler M. Nearly fatal torsade de pointes with sotalol. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2003;3:268-269.
384. Sürücü H, Tatli E, Değirmenci A, Gökmen G. Seventy-four defibrillations for sotalol-induced torsades de pointes. *Indian Heart J* 2004;56:340-342.
385. Tamari I, Rabinowitz B, Neufeld HN. Torsade de pointes due to prenylamine controlled by lignocaine. *Eur Heart J* 1982;3:389-392.
386. Tamura M, Ueki Y, Ohtsuka E, Oribe M, Seita M, Oribe K, Ito M. Probucol-induced QT prolongation and syncope. *Jpn Circ J* 1994;58:374-377.
387. Tan HH, Hsu LF, Kam RM, Chua T, Teo WS. A case series of sotalol-induced torsade de pointes in patients with atrial fibrillation--a tale with a twist. *Ann Acad Med Singapore* 2003;32:403-407.
388. Tan HL, Wilde AA. T wave alternans after sotalol: evidence for increased sensitivity to sotalol after conversion from atrial fibrillation to sinus rhythm. *Heart* 1998;80:303-306.
389. Tang S, Lo CY, Lo WK, Tai YT, Chan TM. Sotalol-induced Torsade de pointes in a CAPD patient--successful treatment with intermittent peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1997;17:207-208.
390. Tartini R, Kappenberger L, Steinbrunn W. [Harmful interactions of amiodarone and class I anti-arrhythmia agents]. *Schweiz Med Wochenschr* 1982;112:1585-1587.
391. Tatetsu H, Asou N, Nakamura M, Hanaoka N, Matsuno F, Horikawa K, Mitsuya H. Torsades de pointes upon fluconazole administration in a patient with acute myeloblastic leukemia. *Am J Hematol* 2006;81:366-369.
392. Taylor AJ, Hull RW, Coyne PE, Woosley RL, Eliasson AH. Pentamidine-induced torsades de pointes: safe completion of therapy with inhaled pentamidine. *Clin Pharmacol Ther* 1991;49:698-700.
393. Tebbe U, Carlsson J, Seidl K, Jansen W, Schuster HP, Elsner M, Neuhaus KL, Praetorius F. [Cardioversion in atrial fibrillation. Results and complications in 1,152 prospective patients. Study Group of the Working Society of Leading Cardiologic Hospital Physicians]. *Med Klin (Munich)*. 1995;90:681-687.

394. Tei Y, Morita T, Inoue S, Miyata H. Torsades de pointes caused by a small dose of risperidone in a terminally ill cancer patient. *Psychosomatics* 2004;45:450-451.
395. Thevenin J, Da Costa A, Roche F, Romeyer C, Messier M, Isaaz K. Flecainide induced ventricular tachycardia (torsades de pointes). *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:1907-1908.
396. Tholakanahalli VN, Potti A, Hanley JF, Merliss AD. Fluconazole-induced torsade de pointes. *Ann Pharmacother* 2001;35:432-434.
397. Tisdale JE, Rasty S, Padhi ID, Sharma ND, Rosman H. The effect of intravenous haloperidol on QT interval dispersion in critically ill patients: comparison with QT interval prolongation for assessment of risk of Torsades de Pointes. *J Clin Pharmacol* 2001;41:1310-1318.
398. Toivonen L, Viitasalo M, Siikamaki H, Raatikka M, Pohjola-Sintonen S. Provocation of ventricular tachycardia by antimalarial drug halofantrine in congenital long QT syndrome. *Clin Cardiol* 1994;17:403-404.
399. Toivonen LK, Leinonen H. Limited effect of magnesium sulphate on torsades de pointes ventricular tachycardia. *Int J Cardiol* 1986;12:260-262.
400. Tomcsányi J, Merkely B, Tenczer J, Papp L, Karlócai K. Early proarrhythmia during intravenous amiodarone treatment. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999;22:968-970.
401. Tong KL, Lau YS, Teo WS. A case series of drug-induced long QT syndrome and Torsade de Pointes. *Singapore Med J* 2001;42:566-570.
402. Torres V, Tepper D, Flowers et al. QT prolongation and the antiarrhythmic efficacy of amiodarone. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:142-147.
403. Tran HT, Chow MS, Kluger J. Amiodarone induced torsades de pointes with excessive QT dispersion following quinidine induced polymorphic ventricular tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:2275-2278.
404. Trappe HJ, Pfitzner P. [Conversion rate and prevention of recurrence of paroxysmal and sustained atrial fibrillation or atrial flutter with verapamil/quinidine]. *Med Klin (Munich)* 1996;91:617-625.
405. Tri TB. Disopyramide-induced syncope. *Am J Cardiol* 1979;44:391-392.
406. Tri TB, Combs DT. Phenothiazine induced ventricular tachycardia. *West J Med* 1975;123:412-416.
407. Trohman RG, Sahu J. Drug-induced torsade de pointes. *Circulation* 1999;99:E7.
408. Tsai WC, Tsai LM, Chen JH. Combined use of astemizole and ketoconazole resulting in torsade de pointes. *J Formos Med Assoc* 1997;96:144-146.

409. Tsuji Y, Opthof T, Kamiya K et al. Pacing-induced heart failure causes a reduction of delayed rectifier potassium currents along with decreases in calcium and transient outward currents in rabbit ventricle. *Cardiovasc Res* 2000;48:300-309.
410. Tzivoni D, Keren A, Stern S, Gottlieb S. Disopyramide-induced Torsade de Pointes. *Arch Intern Med* 1981;141:946-947.
411. Tzivoni D, Keren A, Cohen AM, Loebel H, Zahavi I, Chenzbraun A, Stern S. Magnesium therapy for torsades de pointes. *Am J Cardiol* 1984;53:528-530.
412. Tzivoni D, Banai S, Schuger C, et al. Treatment of torsade de pointes with magnesium sulfate. *Circulation* 1988;77:392-397.
413. Unnikrishnan D, Dutcher JP, Varshneya N, Lucariello R, Api M, Garl S, Wiernik PH, Chiaramida S. Torsades de pointes in 3 patients with leukemia treated with arsenic trioxide. *Blood* 2001;97:1514-1516.
414. Van de Loo A, Klingenheben T, Hohnloser SH. [Amiodarone therapy after sotalol-induced torsade de pointes: prolonged QT interval and QT dispersion in differentiation of pro-arrhythmic effects]. *Z Kardiol.* 1994;83:887-890.
415. van Uum SH, van den Merkhof LF, Lucassen AM, Wuis EW, Diemont W. Successful haemodialysis in sotalol-induced torsade de pointes in a patient with progressive renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:331-333.
416. Verdun F, Mansourati J, Jobic Y, Bouquin V, Munier S, Guillo P, Pagès Y, Bosch J, Blanc JJ. [Torsades de pointe with spiramycine and metiquazine therapy. Apropos of a case]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1997;90:103-106.
417. Verduyn SC, Voss MA, van der Zande J, et al. Role of interventricular dispersion of repolarisation in acquired torsade de pointes arrhythmias: reversal by magnesium. *Cardiovasc Res* 1997;34:453-463.
418. Vieweg WV. New Generation Antipsychotic Drugs and QTc Interval Prolongation. *Primary Care Companion J Clin Psychiatry* 2003;5:205-215.
419. Vieweg WV, Schneider RK, Wood MA. Torsade de pointes in a patient with complex medical and psychiatric conditions receiving low-dose quetiapine. *Acta Psychiatr Scand* 2005;112:318-322.
420. Vincent GM, Timothy KW, Leppert M et al. The spectrum of symptoms and QT intervals in carriers of the gene for the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 1992;327:846-852.
421. Vitola J, Vukanovic J, Roden DM. Cisapride-induced torsades de pointes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:1109-1013.
422. Vlasses PH, Ferguson RK, Rocci ML Jr, Raja RM, Porter RS, Greenspan AM. Lethal accumulation of procainamide metabolite in severe renal insufficiency. *Am J Nephrol*

1986;6:112-116.

423. Vodoz JF, Jaquier F, Lamy O. [Torsade de pointes: a severe and unknown adverse effect in a patient taking methadone]. *Praxis (Bern 1994)* 2003;92:1748-1750.
424. Voigt L, Coromilas J, Saul BI, Kassotis J. Amiodarone-induced torsade de pointes during bladder irrigation: an unusual presentation--a case report. *Angiology* 2003;54:229-231.
425. Vorperian VR, Zhou Z, Mohammad S, Hoon TJ, Studenik C, January CT. Torsade de pointes with an antihistamine metabolite: potassium channel blockade with desmethylastemizole. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1556-1561.
426. Vrolix M, Piessens J, De GH. Torsades de pointes after intracoronary papaverine. *Eur Heart J* 1991;12:273-276.
427. Wald RW, Waxman MB, Colman JM. Torsade de pointes ventricular tachycardia. A complication of disopyramide shared with quinidine. *J Electrocardiol* 1981;14:301-307.
428. Walker PW, Klein D, Kasza L. High dose methadone and ventricular arrhythmias: a report of three cases. *Pain* 2003;103:321-324.
429. Wang CP, Guo GB. Indapamide induced syncope in a patient with long QT syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25:1397-1399.
430. Ward OC. A new familial cardiac syndrome in children. *J Irish Med Assoc* 1964;54:103-106.
431. Wassmann S, Nickenig G, Bohm M. Long QT syndrome and torsade de pointes in a patient receiving fluconazole. *Ann Intern Med* 1999;131:797.
432. Wehr M, Noll B, Krappe J. Flecainide-induced aggravation of ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1985;55:1643-1644.
433. Westveer DC, Gadowski GA, Gordon S, Timmis GC. Amiodarone-induced ventricular tachycardia. *Ann Intern Med* 1982;97:561-562.
434. Wharton JM, Demopoulos PA, Goldschlager N. Torsade de pointes during administration of pentamidine isethionate. *Am J Med* 1987;83:571-576.
435. Wickers F, Haissaguere M, Palussiere J. [QT prolongation and induction of torsades de pointe by flecainide. Apropos of a case]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1988;81:1283-1285.
436. Wiener I, Rubin DA, Martinez E, Postman J, Herman MV. QT prolongation and paroxysmal ventricular tachycardia occurring during fever following trimethoprim-sulfamethoxazole administration. *Mt Sinai J Med* 1981;48:53-55.
437. Wiesfeld AC, Crijns HJ, Bergstrand RH, Almgren O, Hillege HL, Lie KI. Torsades de pointes with Almokalant, a new class III antiarrhythmic drug. *Am Heart J* 1993;126:1008-1011.

438. Wilson RF, White CW. Serious ventricular dysrhythmias after intracoronary papaverine. *Am J Cardiol* 1988;62:1301-1302.
439. Wilt JL, Minnema AM, Johnson RF, Rosenblum AM. Torsade de pointes associated with the use of intravenous haloperidol. *Ann Intern Med* 1993;119:391-394.
440. Wilting I, Smals OM, Holwerda NJ, Meyboom RH, de Bruin ML, Egberts TC. QTc prolongation and torsades de pointes in an elderly woman taking fluoxetine. *Am J Psychiatry* 2006;163:325.
441. Winek CL, Davis ER, Collom WD, Shanor SP. Quinine fatality--case report. *Clin Toxicol* 1974;7:129-32.
442. Wooten JM. Drug-induced QT prolongation. *South Med J* 2006;99:16.
443. Yalta K, Turgut O, Yilmaz A, Yilmaz MB, Kendirlioglu O, Karadas F. Torsades de pointes with a severely prolonged QT interval induced by an initial low dose sotalol intake. *Int J Cardiol* 2007;116:e95-7. Epub 2006 Nov 27.
444. Yamada S, Kuga K, Yamaguchi I. Torsade de pointes induced by intravenous and long-term oral amiodarone therapy in a patient with dilated cardiomyopathy. *Jpn Circ J* 2001;65:236-238.
445. Yang T, Snyders DJ, Roden DM. Rapid inactivation determines the rectification and [K⁺]_o dependence of the rapid component of the delayed rectifier K⁺ current in cardiac cells. *Circ Res* 1997;80:782-789.
446. Young JB, Vandermolen LA, Pratt CM. Torsade de pointes: an unusual manifestation of chloral hydrate poisoning. *Am Heart J* 1986;112:181-184.
447. Zee-Cheng CS, Mueller CE, Seifert CF, Gibbs HR. Haloperidol and torsades de pointes. *Ann Intern Med* 1985;102:418.
448. Zeltser D, Justo D, Halkin A et al. Torsade de Pointes due to Noncardiac Drugs. Most Patients have easily identifiable Risk Factors. *Medecine* 2003;82:282-290.
449. Zhang X, Shen W, Cai X, Zheng A. Polymorphous ventricular tachycardia after intracoronary papaverine: a report of 3 cases. *Chin Med Sci J* 1993;8:248-249.
450. Zimmermann M, Duruz H, Guinand O, Broccard O, Levy P, Lacatis D, Bloch A. Torsades de Pointes after treatment with terfenadine and ketoconazole. *Eur Heart J* 1992;13:1002-1003.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Herrn Professor Dr. med. Wilhelm Haverkamp danke ich für das mir entgegengebrachte Vertrauen, mich mit dem Thema der Torsade de Pointes befassen zu dürfen, und für die fortwährend gute Betreuung.

Meinen Eltern gilt mein Dank dafür, dass sie mir das Studium der Humanmedizin ermöglicht und mir stets den Rücken freigehalten haben. Ich danke meinen Großeltern.

Rémy und Uta gebührt mein Dank für ihren Beistand.

Ich danke Jochen Singer für seine Unterstützung beim Umgang mit SPSS und anderen tückischen Erfindungen des Neuzeitalters.

Erklärung

„Ich, Diana Seel, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Torsade de Pointes: Prävalenz der Risikofaktoren“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift