19. Jahrgang, 2. Ausgabe 2025, 53-78

- - - Rubrik Fortbildungsartikel - - -

Fortbildungstelegramm Pharmazie

Zertifizierte Fortbildung

FORTE-PHARM

Das Long-QT-Syndrom – wenn das QT-Intervall zur Gefahr wird

Pathophysiologie/Äthiologie
Klinische Symptomatik
Diagnostik

Risikofaktoren
Arzneimittel-Interaktionen
Prävention/Therapie

Das Long-QT-Syndrom – wenn das QT-Intervall zur Gefahr wird

Şeyda-Nur Serin*, Drilona Nimanaj
Fachbereich Pharmazie
Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf

***Korrespondenzadresse:**
Şeyda-Nur Serin
Fachbereich Pharmazie
Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf
Seyda-Nur.Serin@hhu.de

Lektorat:
Prof. Dr. med. Stefan Dhein
Facharzt für Pharmakologie und Toxikologie
Facharzt für Klinische Pharmakologie
Leipzig

Anastasia Bruckhaus, Apothekerin, Maya Mohammad, Apothekerin
Abteilung für Allgemeine Psychiatrie 2
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
LVR-Klinikum Düsseldorf
Kliniken der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Den Fortbildungsfragebogen zur Erlangung eines Fortbildungspunktes zum **Fortbildungstelegramm Pharmazie** finden Sie hier:

http://www2.hhu.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/Kurzportraet.html

Abstract

Long QT syndrome is a cardiac repolarization disorder characterized by a prolongation of the QT interval in the electrocardiogram (ECG) and associated with an increased risk of ventricular arrhythmias, particularly torsade-de-pointes, and sudden cardiac death. The condition may arise due to either genetic mutations or drug-induced causes. In congenital long QT syndrome, the three subtypes Long QT syndrome type 1 (LQTS1), Long QT syndrome type 2 (LQTS2), and Long QT syndrome type 3 (LQTS3) are predominant, as they occur the most frequently among various genetic variants. Depending on the subtype, the clinical presentation may vary in terms of triggers, risk factors, and therapeutic response. Drug interactions play a major role for the acquired form of long QT syndrome. Many drug classes have the potential to prolong the QT interval. Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions can increase the risk of arrhythmias. From a pathophysiological perspective, impaired cardiac excitation and conduction are present due to altered ion currents. Diagnosis is based on ECG and clinical criteria, tests, and screenings. β-blockers such as propranolol are used therapeutically. β-blocker therapy can be supplemented with sodium channel blockers such as mexiletine or invasive measures such as the implantation of an implantable cardioverter-defibrillator (ICD). Furthermore, patient education is very important regarding the avoidance of subtype-specific triggers, attending routine cardiology check-ups, and lifestyle adjustments.

Abstrakt

Das Long-QT-Syndrom ist eine kardiale Repolarisationsstörung, die durch eine Verlängerung des QT-Intervalls im Elektrokardiogramm (EKG) gekennzeichnet ist und mit einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Arrhythmien, insbesondere Torsade-de-Pointes sowie plötzlichen Herztod einhergeht. Die Entstehung dieses Syndroms ist entweder auf genetische Mutationen oder auf medikamentös induzierte Ursachen zurückzuführen. Beim angeborenen Long-QT-Syndrom stehen die drei Subtypen LQT1, LQT2 und LQT3 im Vordergrund, da sie neben anderen genetischen Veränderungen am häufigsten vorkommen. Entsprechend der Subtypen kann das Krankheitsbild im Hinblick auf Auslöser, Risikofaktoren und therapeutisches Ansprechen variieren. Für die erworbene Form des Long-QT-Syndroms sind Arzneimittelinteraktionen von großer Bedeutung. Viele Arzneistoffklassen weisen ein QT-verlängerndes Potential auf. Dabei können insbesondere pharmakodynamische und -kinetische Wechselwirkungen das Risiko für Arrhythmien erhöhen. Aus pathophysiologischer Sicht liegen eine gestörte kardiale Erregungsbildung und -leitung aufgrund veränderter Ionenströme vor. Die diagnostische Erfassung erfolgt über das EKG und durch klinische Kriterien, Tests und Screenings. Therapeutisch kommen β-Blocker, wie Propranolol, zum Einsatz. Die β-Blocker-Therapie kann ergänzt werden durch Natriumkanalblocker, wie Mexiletin oder invasive Maßnahmen, wie die Implantation eines implantierbaren Kardioverter-Defibrillators (ICD). Außerdem spielt die Patientenaufklärung in Bezug auf die Vermeidung von subtypenspezifischen Triggern, das Wahrnehmen von kardiologischen Routineuntersuchungen und die Anpassung der Lebensweise eine zentrale Rolle.

Einleitung

Das Long-QT-Syndrom zählt zu den häufigsten Ursachen für einen plötzlichen und unerwarteten Herztod im Kindes- und Jugendalter. Mit einer Häufigkeit von 1:2500 zählt das Long-QT-Syndrom zu den seltenen Erkrankungen (**Weblink 1**). Laut dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) wird eine Erkrankung als selten definiert, wenn höchstens eine von 2000 Personen betroffen ist (**Weblink 2**). Trotz seiner Seltenheit kann das Long-QT-Syndrom verschiedene Ursachen haben. Es tritt entweder als angeborene Erkrankung aufgrund genetischer Mutationen auf oder es kann durch die Einnahme QT-Zeit-verlängernder Arzneimittel erworben werden.

Gekennzeichnet ist dieses Krankheitsbild durch ein verlängertes QT-Intervall, welches im Elektrokardiogramm (EKG) festgestellt werden kann. Es können beträchtliche Herzrhythmusstörungen, wie Torsade-de-Pointes, auftreten, die in eini-

gen Fällen zu einem plötzlichen Herztod führen (**Weblink 3**). Eine frühzeitige Diagnose und eine gezielte Therapie sind entscheidend, um das Risiko für schwerwiegende Komplikationen zu minimieren. Im Folgenden wird das kardiale Erregungsleitungssystem erläutert, welches für das Verständnis des Long-QT-Syndroms von grundlegender Bedeutung ist.

Um das Blut im gesamten Körper zirkulieren zu lassen, muss sich der Herzmuskel bei jedem Herzschlag zunächst entspannen, um Blut in die Vorhöfe und Ventrikel aufzunehmen (Diastole), bevor er kontrahiert und das Blut aus dem Herzen pumpt (Systole). Jeder Herzschlag geht von einem elektrischen Impuls aus, der in den Schrittmacherzellen des Sinusknotens entsteht (**Abb. 1**). Der Sinusknoten liegt an der Wand des rechten Vorhofs und ist in der Lage, als primärer Schrittmacher des Herzens, 60-80 Erregungen pro Minute zu erzeugen. Diese Erregungen werden auf den Atrioventrikularknoten (AV-Knoten) weitergeleitet, der an der Übergangsstelle zwischen dem rechten Vorhof und Ventrikel liegt. Anschließend wird die Erregung verzögert zum His-Bündel übergeleitet, welches sich in die Tawara-Schenkel aufteilt. Diese Verzögerung stellt sicher, dass die Vorhöfe ihre Kontraktion abschließen, bevor die Kontraktion der Ventrikel eingeleitet wird. Der Impuls wird schließlich an die Purkinje-Fasern weitergeleitet und diese ermöglichen eine vollständige Erregung des Kammermyokards (**Weblink 4, 5**).

Pathophysiologie

Das Long-QT-Syndrom zeichnet sich durch eine prolongierte Repolarisation des Herzens aus. Die Pathophysiologie umfasst die Funktionsstörung von Ionenkanälen, die zur Beeinträchtigung der elektrischen Aktivität des Herzens führt. Ein wesentliches diagnostisches Merkmal ist die Verlängerung des QT-Intervalls im Elektrokardiogramm (EKG).

Elektrophysiologie Die elektrophysiologischen Mechanismen des Herzens sind essentiell für das Verständnis der Pathophysiologie des Long-QT-Syndroms. Die kardiale Erregungsbildung und -leitung beruhen auf den Wechselwirkungen verschiedener Ionenströme, aus denen die charakteristischen Membranpotentiale resultieren. Es wird zwischen Ruhe- und Aktionspotential unterschieden.

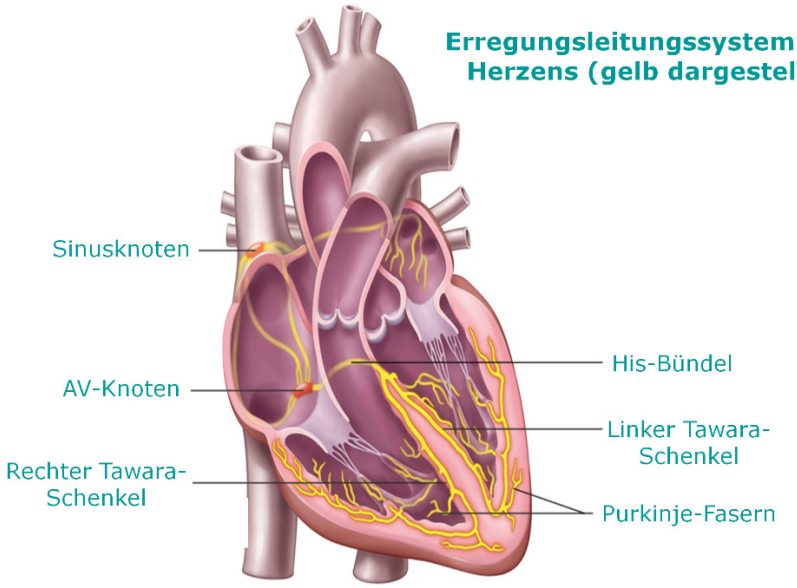

Abb. 1: Der Sinusknoten im rechten Vorhof stellt den primären Schrittmacher des Herzens dar. Die Erregung breitet sich vom Sinusknoten über die Vorhöfe bis zum AV-Knoten (Atrioventrikularknoten) aus. Dieser leitet sie mit einer leichten Verzögerung über das His-Bündel in die rechten und linken Tawara-Schenkel weiter. Von dort wird die Erregung in das von den Purkinje-Fasern durchzogene Ventrikelmyokard übergeleitet. Die Purkinje-Fasern ermöglichen eine schnelle und gleichmäßige Kontraktion des Kammermyokards (modifiziert nach **Weblink 6**).

Im Ruhezustand herrscht ein Membranpotential von ca. -80 mV. Dieses Potential kommt hauptsächlich durch den Ausstrom der positiv geladenen Kalium-Ionen durch die semipermeable Membran zustande. Dadurch überwiegt im Inneren der Zelle die negative und im Extrazellulärraum die positive Ladung. Bei der Erregung der Herzmuskelzelle ändert sich das Membranpotential.

Durch die Aktivierung und Öffnung der spannungsabhängigen Natriumkanäle kommt es zum Natriumeinstrom in die Zelle, folglich wird die Zelle depolarisiert (**Abb. 2**). Die Membran erfährt eine Veränderung der Potentialdifferenz von -80 mV auf +30 mV. Erreicht das Potential den Schwellenwert von etwa -65 mV, wird ein Aktionspotential nach dem „Alles-oder-nichts-Gesetz" ausgelöst und es kommt zur vollständigen Erregung der Zelle (1). Es folgt die Plateauphase, in der es zur Öffnung von L-Typ-Calciumkanälen und infolgedessen zum Calciumeinstrom kommt. Dieser Calciumeinstrom wird zunächst durch den transienten Kaliumausstrom (I_{to}) und im weiteren Verlauf zunehmend durch verzögerte Kaliumströme (IKs und IKr) kompensiert.

Dieses Ionen-Gleichgewicht sorgt dafür, dass das Membranpotential über eine gewisse Zeit stabil bleibt, wodurch das charakteristische Plateau entsteht. Mit der Inaktivierung der Calciumkanäle und der zunehmenden Aktivität der Kaliumkanäle überwiegt schließlich der Kaliumausstrom, was zum Abfall des Membranpotentials führt. Dies markiert die Phase der Repolarisation und leitet die Wiederherstellung des Ruhemembranpotentials ein (2). Während eines Aktionspotentials durchlaufen die Natriumkanäle drei funktionelle Zustände: offen, geschlossen und inaktiviert. In diesem Zusammenhang wird zwischen absoluter und relativer Refraktärzeit unterschieden.

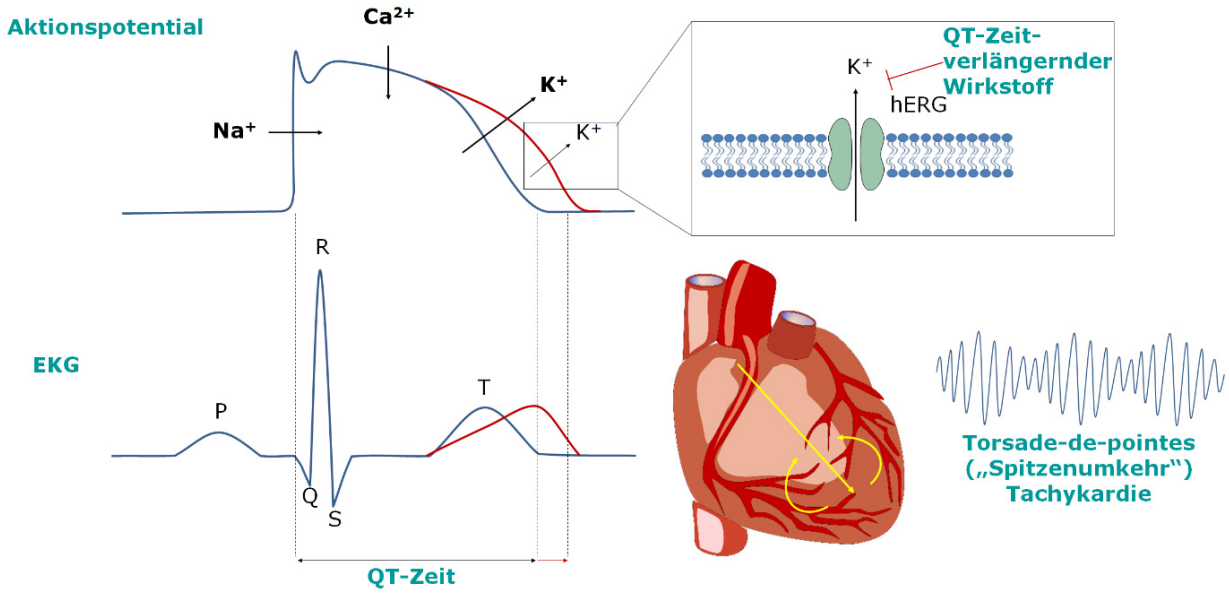

Abb. 2: Wirkung von QT-Zeit-verlängernden Substanzen und deren potentielle kardiotoxische Folgen. QT-Zeit-verlängernde Wirkstoffe greifen häufig am hERG (human Ether-a-go-go Related)-Kaliumkanal an, einem spannungsabhängigen Kaliumkanal, der eine entscheidende Rolle bei der Repolarisation der Herzmuskelzellen spielt. Während in der frühen Phase Natrium-Ionen (Na^+) und später Calcium-Ionen (Ca^{2+}) in die Zelle einströmen, ist für die Beendigung des Aktionspotentials und die Rückkehr zum Ruhemembranpotential maßgeblich der Ausstrom von Kalium (K^+) verantwortlich. Wirkstoffe, die den hERG-Kanal hemmen (rote Linie), verzögern diesen Ausstrom. Dies zeigt sich als längeres Plateau und verlängerte Repolarisation. Im EKG (Elektrokardiogramm) zeigt sich entsprechend eine Verlängerung der QT-Zeit, die direkt mit dem verzögerten Kaliumausstrom korreliert. Eine verlängerte QT-Zeit erhöht das Risiko für Frühnachdepolarisationen (early afterdepolarizations, EADs) und elektrische Instabilitäten, die in lebensbedrohlichen ventrikulären Arrhythmien münden können - insbesondere in die Torsade-de-Pointes-Tachykardie (TdP), auch „Spitzenumkehr-Tachykardie" genannt (modifiziert nach **Weblink 10**).

In der absoluten Refraktärzeit kann kein neues Aktionspotential ausgelöst werden, da die Natriumkanäle inaktiviert sind. In der relativen Refraktärzeit ist eine erneute Erregung lediglich durch einen sehr starken Reiz möglich. Diese Phase ist besonders für das Long-QT-Syndrom bedeutend (**Abb. 2**) (1). Die genetischen Mutationen, die dem Long-QT-Syndrom zugrunde liegen, können einen verminderten Kaliumausstrom oder eine verstärkte Aktivität der Natrium- und Calciumkanäle bewirken. Dies verlängert das QT-Intervall und somit die Dauer des Aktionspotentials, wodurch die kardiale Erregungsrückbildung verzögert wird. Die verzögerte Repolarisation begünstigt das Auftreten früher Nachdepolarisationen (early afterdepolarization, EADs).

Folglich können ventrikuläre Arrhythmien, insbesondere Torsade-de-Pointes, ausgelöst werden. EADs können unter anderem durch die Reaktivierung der L-Typ-Calciumkanäle während der späten Plateauphase oder zu Beginn der Repolarisationsphase bei verlängerten Aktionspotentialen entstehen. Zudem kann ein vermehrter Calciumeinstrom in die Zelle die Aktivität des Natrium-Calcium-Austauscher (NCX) stimulieren. Dies kann zu Schwankungen im Membranpotential führen und unkontrollierte Erregungen auslösen. Die Entstehung der Arrhythmien kann zudem durch Faktoren wie Bradykardie (zusätzliche Verlängerung des QT-Intervalls), Ungleichgewichte im Elektrolythaushalt (Beeinträchtigung der Ionenkanäle) und Sympathikusaktivierung (Erhöhung der Calciumkonzentrationen) begünstigt werden (2).

Elektrokardiogramm Die Verlängerung des QT-Intervalls ist ein zentral diagnostisches Merkmal des Long-QT-Syndroms und kann im Elektrokardiogramm (EKG) dargestellt werden. Für die Diagnose dieser Erkrankung ist die Analyse des EKGs daher essentiell. Das EKG ist eine nichtinvasive Methode zur Messung und Aufzeichnung der elektrischen Aktivität des Herzens. Eingesetzt wird das EKG unter anderem zur Diagnose kardialer Erkrankungen, zur Verlaufskontrolle bei Patienten mit Herzerkrankungen und im Rahmen von Routineuntersuchungen. Die elektrischen Signale des Herzens werden durch die Schrittmacherzellen erzeugt und breiten sich über das kardiale Erregungsleitungssystem aus (**Abb. 1**). Die Signale, die mit den Änderungen des Membranpotentials einhergehen, werden durch die Elektroden, die an Brust, Arme und Beine angelegt werden, erfasst. Die Herzaktivität wird dabei als Kurve dargestellt.

Der typische Kurvenverlauf des EKGs besteht aus mehreren Wellen, welche die unterschiedlichen Phasen der Erregungsweiterleitung repräsentieren (**Abb. 2**). Die P-Welle (Vorhoferregung) stellt die Depolarisation der Vorhöfe dar und entsteht durch die Erregungsausbreitung vom Sinusknoten zum Atrioventrikularknoten (AV-Knoten). Das PQ-Intervall (atrioventrikuläre Überleitung) entspricht der Zeitspanne zwischen Vorhoferregung und Kammererregung. Die Depolarisation der Ventrikel wird durch den QRS-Komplex dargestellt. Die ST-Strecke repräsentiert die Phase, in der beide Ventrikel vollständig erregt sind und sollte unter physiologischen Bedingungen isoelektrisch verlaufen. Die T-Welle spiegelt die Repolarisationsphase wider. Eine mögliche Erhebung nach der T-Welle stellt die U-Welle dar, die mit späten Repolarisationsschwankungen assoziiert ist. Sie kann insbesondere bei Elektrolytstörungen wie Hypokaliämie verstärkt auftreten. Das QT-Intervall beschreibt die Gesamtdauer der ventrikulären Erregung und ist herzfrequenzabhängig, weshalb zur präziseren Beurteilung die korrigierte QT-Zeit (QTc-Intervall) verwendet wird. Der Richtwert des QT-Intervalls liegt bei einer Herzfrequenz von 60 Schlägen pro Minute unter 440 ms. Beim Long-QT-Syndrom ist das QT-Intervall verlängert, was auf eine verzögerte ventrikuläre Repolarisation hinweist. Diese verlängerte Erholungsphase begünstigt die Entstehung früher Nachdepolarisationen (EADs), die das Risiko ventrikulärer Arrhythmien erhöhen können (**Weblinks 7, 8**).

Ätiologie

Das Long-QT-Syndrom kann sowohl kongenital als auch erworben auftreten. Während die kongenitale Form auf Mutationen in Ionenkanälen zurückzuführen ist, resultiert die erworbene Variante häufig aus der Einnahme QT-verlängernder Arzneimittel.

Angeborenes Long-QT-Syndrom Das Long-QT-Syndrom kann durch genetische Mutationen verursacht werden, welche die Funktion von Ionenkanälen im Herzen und damit das Gleichgewicht der Ionenströme beeinträchtigen. Es wurden Mutationen in mehr als 17 verschiedenen Genen identifiziert, die für kardiale Ionenkanäle oder deren regulatorische Proteine kodieren (**Tab. 1**). Die häufigste klinische Form des angeborenen Long-QT-Syndroms ist das Romano-Ward-Syndrom, das autosomal-dominant vererbt wird und ausschließlich das Herz betrifft, also keine extrakardialen Symptome verursacht.

Unter dem Begriff Romano-Ward-Syndrom werden verschiedene genetische Subtypen zusammengefasst, insbesondere LQT1, LQT2 und LQT3, die jeweils durch Mutationen in unterschiedlichen Ionenkanalgenen verursacht werden. Diese Subtypen treten häufig im Kindes- und Jugendalter auf, wobei verschiedene äußere Faktoren als Auslöser für Arrhythmien fungieren können (**Weblink 11**) (2). Im Folgenden werden die drei häufigsten genetischen Subtypen mit ihren entsprechend häufigsten Auslösern beschrieben (**Abb. 3**) (3).

LQT1 Diese Form wird durch Loss-of-Function-Mutationen im KCNQ1-Gen verursacht, das für die α-Untereinheit des IKs-Kanals (langsam aktivierender Kaliumkanal) kodiert. Aufgrund der verringerten Kaliumströme kommt es zu einer verzögerten Repolarisation. Dies führt zu einer Verlängerung des Aktionspotentials und des QT-Intervalls. Häufige Auslöser sind körperliche Belastung, insbesondere Schwimmen, da dabei adrenerge Reize eine wichtige Rolle spielen (3). Zusätzlich sollte beim Schwimmen der sogenannte Tauchreflex (Diving Reflex) berücksichtigt werden, der insbesondere durch den Kontakt von kaltem Wasser mit dem Gesicht ausgelöst wird. Dabei handelt es sich um einen vagalen Reflex, der über die Aktivierung des Nervus vagus zu einer ausgeprägten Bradykardie führen kann. Dieses Zusammenspiel aus adrenerger Aktivierung und gleichzeitiger parasympathischer Stimulation kann bei Patienten mit Long-QT-Syndrom die Entstehung von Arrhythmien begünstigen (4).

LQT2 Die Loss-of-Function-Mutation im KCNH2-Gen (hERG-Gen), welches für die α-Untereinheit des IKr-Kanals (schnell aktivierender Kaliumkanal) kodiert, löst wie beim LQT1 einen verringerten Kaliumausstrom und damit eine Verlängerung der Repolarisation und des QT-Intervalls aus. Emotionale Belastung und plötzliche akustische Reize, wie laute Geräusche oder Wecker können diese Arrhythmien hervorrufen.

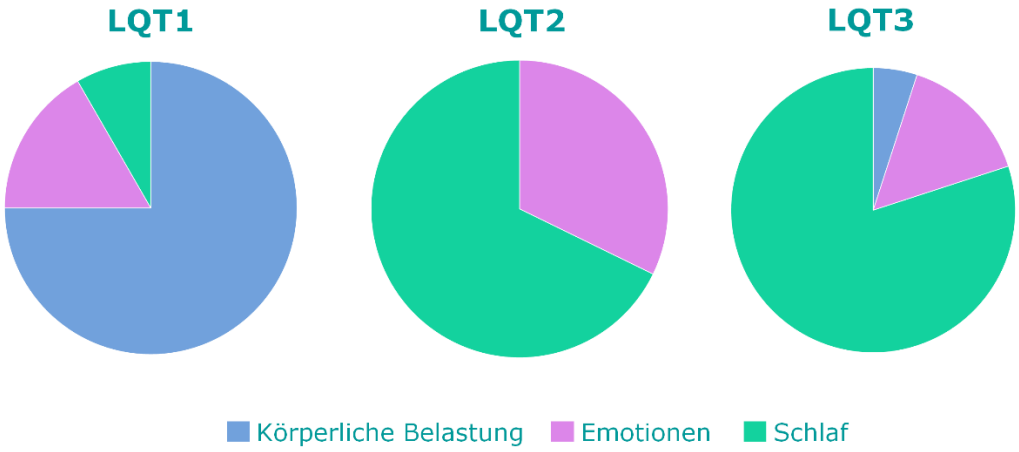

Abb. 3: Prozentuale Verteilung typischer Auslöser für kardiale Ereignisse bei den drei Subtypen des Long-QT-Syndroms (LQT1-3). Die Auslöser („Trigger") lassen sich in drei Kategorien (körperliche Belastung, Emotionen, Schlaf) unterteilen. Bei LQT1-Patienten stellt körperliche Belastung den häufigsten Trigger dar, während emotionale Einflüsse sowie Schlaf eine geringere Rolle spielen. Demgegenüber dominieren bei LQT2- und LQT3-Patienten Ruhephasen als Auslöser. Körperliche Belastung hat bei LQT2 nur eine untergeordnete Bedeutung und ist bei LQT3, ebenso wie emotionale Einflüsse, nur selten ursächlich für kardiale Ereignisse (5).

	Subtyp	Gen	Häufigkeit [%]	Wirkung
Romano-Ward-Syndrom (autosomal-dominant)	LQT1	KCNQ1	40-55	K_V7.1 (↓)
	LQT2	KCNH2	30-45	K_V11.1 (↓)
	LQT3	SCN5A	5-10	Na_V1,5 (↑)
	LQT4	ANKB	<1	Ankyrin B (↓)
	LQT5	KCNE1	<1	MinK (↓)
	LQT6	KCNE2	<1	MiRP1 (↓)
	LQT7 (Andersen-Tawil-Syndrom)	KCNJ2	<1	Kir2.1 (↓)
	LQT8 (Timothy Syndrom)	CACNA1C	<1	L-Typ-Calciumkanal (↑)
	LQT9	CAV3	<1	Caveolin 3 (↓)
	LQT10	SCN4B	<1	Natriumkanal-β4 (↓)
	LQT11	AKAP9	<1	Yotiao (↓)
	LQT12	SNTA1	<1	Syntrophin α1 (↓)
	LQT13	KCNJ5	<1	Kir3.4 (↓)
	LQT14	CALM1	<1	Calmodulin 1 (dysfunktionale Ca^{2+}-Signalisierung)
	LQT15	CALM2	<1	Calmodulin 2 (dysfunktionale Ca^{2+}-Signalisierung)
Jervell- und Lange-Nielsen-Syndrom (JLNS) (autosomal-rezessiv)	JLN1	KCNQ1	<1	K_V7.1 (↓)
	JLN2	KCNE1	<1	MinK (↓)

Tab. 1: Übersicht der bisher bekannten Subtypen des Long-QT-Syndroms mit den jeweils assoziierten Genen, ihre Häufigkeit und dem pathophysiologisch relevanten Wirkmechanismus. Die Klassifikation erfolgt in Romano-Ward-Syndrom und Jervell- und Lange-Nielsen-Syndrom. Die Richtung der Funktionsänderung der betroffenen Ionenkanäle oder Proteine ist durch Pfeile gekennzeichnet (↓: verminderte Funktion, ↑: gesteigerte Funktion) (5).

LQT3 Bei dieser Form des Long-QT-Syndroms liegt eine Gain-of-Function-Mutation im SCN5A-Gen vor, welches für die α-Untereinheit des kardialen Nav1.5-Natriumkanals kodiert. Durch diese Mutation bleibt der Natriumstrom während der Plateauphase länger aktiv, wodurch das Aktionspotential und das QT-Intervall verlängert werden. Bei dieser Form des Long-QT-Syndroms treten Arrhythmien häufiger in Ruhe oder im Schlaf auf. Da auch das Brugada-Syndrom durch Mutationen im SCN5A-Gen verursacht wird, ist eine differentialdiagnostische Abgrenzung wichtig. Während es sich bei LQT3 um eine Gain-of-Function-Mutation handelt,

liegt beim Brugada-Syndrom meist eine Loss-of-Function-Mutation desselben Gens vor (**Weblink 12**). Neben dem Romano-Ward-Syndrom existieren seltenere Formen des Long-QT-Syndroms, die zusätzlich zu den kardialen Symptomen extrakardiale Manifestationen zeigen. Das Andersen-Tawil-Syndrom (LQT7) und das Timothy-Syndrom (LQT8) gehören zu den autosomal-dominanten Formen des Long-QT-Syndroms. Beim Andersen-Tawil-Syndrom (LQT7) treten neben ventrikulären Arrhythmien auch Muskelschwäche und Körperdysmorphien (Störung der Wahrnehmung des eigenen Körpers) auf. Das Timothy-Syndrom (LQT8) äußert sich durch Herzfehlbildungen, Syndaktylie (Fehlbildungen durch Verwachsung bzw. Nichttrennung von Finger- oder Zehengliedern), Autismus-Spektrum-Störungen und diverse dysmorphe Merkmale. Bei den autosomal rezessiven Formen des Long-QT-Syndroms tritt das Jervell-und-Lange-Nielsen-Syndrom auf, welches durch eine starke QT-Verlängerung und eine angeborene Taubheit ausgeprägt ist (3).

Erworbenes Long-QT-Syndrom Bei der erworbenen Form des Long-QT-Syndroms liegt keine genetische Veranlagung vor. Das QT-Intervall kann durch externe Faktoren verlängert werden. Die häufigste nicht-genetische Ursache ist die medikamentös-induzierte QT-Zeit-Verlängerung, die durch verschiedene Arzneimittelgruppen mit QT-verlängerndem Potential und erhöhtem Risiko für Torsade-de-Pointes ausgelöst werden kann. Auch psychotrope Substanzen, wie beispielsweise Kokain oder Methamphetamin können QT-Zeit-verlängernde Effekte auslösen (2). Insbesondere Polypharmazie spielt eine wichtige Rolle. Bei der Einnahme von zwei oder mehreren nachweislich QT-verlängernden Medikamenten steigt das Risiko für ventrikuläre Arrhythmien erheblich (**Weblink 13**). Viele arzneimittelinduzierte Long-QT-Syndrome sind auf einen gemeinsamen Mechanismus zurückzuführen: Die Hemmung des hERG-Kanals. Dieser Kaliumkanal ist für den IKr-Strom während der kardialen Repolarisation verantwortlich. Der hERG-Kanal zeigt eine besondere Empfindlichkeit gegenüber Arzneistoffen. Diese können in der Kanalpore binden, wodurch der Kalium-Auswärtsstrom gehemmt und die QT-Zeit verlängert wird. Daher wird bereits in der präklinischen Phase der Arzneimittelentwicklung untersucht, ob eine Substanz eine potentielle Hemmung dieser Kaliumkanäle auslöst. Erwähnenswert ist zudem, dass bei 5-10 % der Patienten mit arzneimittelinduzierten Torsade-de-Pointes-Arrhythmien genetische Mutationen in den Ionenkanälen nachgewiesen werden können. Daraus lässt sich ableiten, dass bei einigen dieser Patienten ein bislang unerkanntes, angeborenes Long-QT-Syndrom vorliegt, was ihre Anfälligkeit für das Auftreten arrhythmischer Ereignisse erklärt. Die Auswirkungen dieser Mutationen können vielfältig sein. Während einige genetische Mutationen klinisch unauffällig bleiben, können andere das Risiko für Long-QT-assoziierte Arrhythmien steigern, insbesondere unter Einfluss bestimmter Medikamente (**Weblink 9**).

Klinische Symptomatik

Das Long-QT-Syndrom bleibt häufig asymptomatisch. Während bei der angeborenen Form meist erst durch spezifische Trigger Symptome auftreten, kann bei der erworbenen Form bereits die gleichzeitige Einnahme mehrerer QT-Zeit-verlängernder Arzneimittel ausreichen, um Beschwerden auszulösen. Typische Symptome sind Herzrhythmusstörungen, die sich als Herzrasen oder Palpitationen bemerkbar machen, Synkopen, die infolge einer vorübergehenden zerebralen Minderdurchblutung auftreten, und Herzstillstände, die durch anhaltende ventrikuläre Tachykardien (wie Torsade-de-Pointes) begünstigt werden und schließlich zum plötzlichen Herztod führen können. Die ersten Symptome können bereits im Mutterleib in Form einer erniedrigten mittleren Herzfrequenz bei Routineuntersuchungen auffallen.

Ein besonderes Risiko besteht für Neugeborene mit stark verlängerter QT-Zeit, die eine funktionelle 2:1-AV-Blockierung entwickeln können, bei der aufgrund der verlängerten Refraktärzeit nur jeder zweite Vorhofimpuls auf die Kammern übergeleitet wird. Innerhalb der ersten zwei bis drei Jahre kann es in 10 % der Fälle zum ersten kardialen Ereignis kommen. Mit zunehmendem Alter steigt das Risiko für weitere Ereignisse, wobei sich die ersten Symptome häufig im 11. bis zum 12. Lebensjahr ausdrücken.

Während der Subtyp 1 des Long-QT-Syndroms bereits bei jungen Kindern auffällig wird, treten die Symptome bei den Subtypen 2 und 3 des Long-QT-Syndroms erst in der Pubertät auf (**Weblink 2, 14**) (2, 3).

Folgen Die wichtigste klinische Folge der elektrischen Instabilität des Herzens ist das erhöhte Risiko für ventrikuläre Arrhythmien, insbesondere Torsade-de-Pointes. Diese kann in Kammerflimmern übergehen und zum plötzlichen Herztod führen.

Torsade-de-Pointes und Kammerflimmern Bei Torsade-de-Pointes handelt es sich um eine Form der polymorphen ventrikulären Tachykardie mit einer Herzfrequenz von 200-250 Schlägen/min, die sich durch charakteristische Drehbewegungen der QRS-Komplexe um die isoelektrische Linie im Elektrokardiogramm (EKG) kennzeichnet (**Abb. 4**). Lebensbedrohlich wird es insbesondere bei einem QT-Intervall von über 500 ms, da dies das Risiko für Torsade-de-Pointes um das Zwei- bis Dreifache erhöht. Der Mechanismus dahinter wird mit der Blockade des verzögerten Kaliumausstroms in Verbindung gebracht. Dadurch liegt innerhalb der Zelle vermehrt eine positive Ladung vor, wodurch die Repolarisationsphase verlängert wird (6). Ein gefährliches Phänomen ist das R-auf-T-Phänomen, bei welchem eine ventrikuläre Extrasystole in die vulnerable Phase der verlängerten Repolarisation fällt und so eine gefährliche Reentry-Erregung auslösen kann. Die charakteristische „Spitzenumkehr" der QRS-Komplexe bei Torsade-de-Pointes reflektiert dabei eine Art von makrozyklischem Reentry-Mechanismus. Bedingt durch das stark verlängerte QT-Intervall befinden sich weite Teile des Myokards noch in der refraktären Phase, wenn die nächste Erregungswelle eintrifft. Jedoch kann diese nicht regulär weitergeleitet werden, sondern wird an refraktären Arealen blockiert, aufgespalten oder auf alternative Leitungsbahnen umgeleitet. Diese nachfolgende Welle trifft wiederum erneut auf verschiedene refraktäre Bereiche, was in einem chaotischen Wellenmuster resultiert, bei dem sich die Erregung ständig in der Richtung und Ausbreitung verändert. Im EKG manifestiert sich dieses Verhalten als kontinuierliche Polymorphie mit rotierender QRS-Achse (7). Dies kann zu einer unstrukturierten elektrischen Herzaktivität führen und Torsade-de-Pointes oder Kammerflimmern auslösen, insbesondere bei zusätzlichem Auftreten früher Nachdepolarisationen (early afterdepolarisations, EADs). Torsade-de-Pointes kann begrenzt auftreten (sich spontan zurückbilden) oder in eine persistierende Form übergehen, die ohne Intervention einen tödlichen Verlauf annehmen kann.

Betroffene können je nach Ausprägung und Dauer Palpitationen, Schwindel und Synkopen erleiden. Ein erhöhtes Risiko besteht vor allem bei Frauen, älteren Personen und Patienten mit bestehenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wie Bradykardie, Atrioventrikular-Block (AV-Block), Herzinsuffizienz, Herzmuskelatrophie oder einem vorherigen Myokardinfarkt. Auch Störungen im Elektrolythaushalt, wie z.B. eine Hypokaliämie durch Emesis, Diarrhoe, Anorexia nervosa oder die Einnahme von Thiazid- und Schleifendiuretika, können die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten dieser gefährlichen Arrhythmie erhöhen. Insbesondere Antiarrhythmika (Klasse Ia oder III) besitzen ein erhöhtes proarrhythmisches Risiko. Jedoch kann sich das Gefahrenpotential durch höhere Dosierungen oder die Einnahme und Kombination mehrerer arrhythmogener Medikamente erhöhen. Daher stellen Kombinationen mehrerer QT-verlängernder Medikamente ein Risiko dar. Darüber hinaus können CYP-Inhibitoren (z.B. Azol-Antimykotika) die Plasmaspiegel torsadogener Medikamente ansteigen lassen und so deren QT-verlängerndes Potential weiter erhöhen. Kammerflimmern ist die gefährlichste Folge einer verlängerten ventrikulären Erregung (**Abb. 4**). Durch das ungeordnete Flimmern der Herzmuskelzellen wird die Aufrechterhaltung der effektiven Pumpleistung erschwert, was nach einigen Sekunden zu einem Kreislaufstillstand führt. Ohne Defibrillation tritt innerhalb von wenigen Minuten ein irreversibler Herzstillstand ein, der in der Folge zum Tod führt (**Weblinks 15, 16**) (2, 6).

Diagnostik

Ein Hinweis auf das Vorliegen eines Long-QT-Syndroms kann sich häufig aus einem vorherigen kardialen Zwischenfall erge

ben, wie etwa ein unerwarteter Kreislaufkollaps mit Bewusstseinsverlust, ein Krampfanfall oder ein überlebtes Beinahe-Ertrinken im Schwimmbad. Somit ist das Elektrokardiogramm (EKG) ein zentraler Bestandteil der klinischen Diagnostik, da es Aufschluss über das QT-Intervall geben kann. Hierbei kann die Art des EKG-Überwachungsgerätes sowie die Aufzeichnungsdauer variieren, je nachdem wie häufig die klinischen Ereignisse auftreten. Während bei täglich wiederkehrenden Herzrhythmusstörungen eine Überwachungsdauer von 24-48h als ideal angesehen wird, ist bei sporadisch auftretenden Ereignissen ein längerer Zeitraum wünschenswert. In diesem Zusammenhang stellen patientenaktivierte EKG-Rekorder sowie mobile Gesundheitsgeräte geeignete Methoden zur Überwachung dar (8).

Das QT-Intervall beschreibt diejenige Zeitspanne vom Beginn der Q-Zacke bis zum Ende der T-Welle im EKG und ist maßgeblich von der Herzfrequenz abhängig. Während bei erhöhter Herzfrequenz, beispielsweise bei körperlicher Aktivität, das QT-Intervall entsprechend kürzer wird, verlängert es sich bei niedriger Herzfrequenz, etwa im Schlaf. Um diese natürlichen Schwankungen zu berück sichtigen und die Messwerte vergleichbar zu machen, wird die QT-Zeit mithilfe mathematischer Formeln an eine Herzfrequenz von 60 Schlägen/Minute angepasst. Hierzu stehen mehrere Berechnungsansätze zur Verfügung, darunter die Formeln nach Bazett, Fridericia, Framingham und Hodges. Die im Folgenden dargestellte Bazett-Formel ist am weitesten verbreitet und wird insbesondere im klinischen Alltag häufig verwendet (**Weblink 17**).

$$\boldsymbol{Bazett-Formel}: QTc = \frac{QT - Intervall}{\sqrt{RR - Intervall}}$$

$$RR - Intervall = \frac{60}{HR}$$

*HR = Herzfrequenz

Bei dieser angepassten, korrigierten QT-Zeit spricht man von der QTc-Zeit, die in der Regel kleiner oder gleich 440 ms betragen sollte. Da es sich jedoch um ein Intervall handelt und dieses im Alltag schwanken kann, wird eine Variation von +/- 40 ms als normal betrachtet. Dennoch ist die Diagnose derjenigen Patienten, deren QTc-Zeit im schwankenden Bereich zwischen 400-480 ms liegt, besonders schwierig.

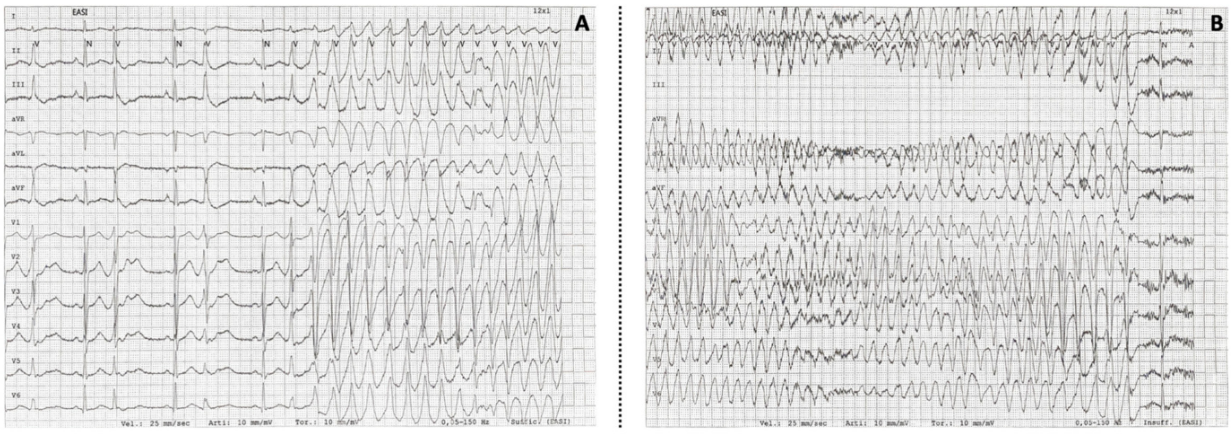

Abb. 4: Zwei Elektrokardiogramm-Aufzeichnungen zu schweren ventrikulären Arrhythmien. **A** Zu Beginn zeigt das EKG (Elektrokardiogramm) regelmäßige Sinusschläge mit verlängertem QT-Intervall. Im weiteren Verlauf kommt es zu einem plötzlichen Übergang in eine Torsade-de-Pointes. Charakteristisch für Torsade-de-Pointes sind unregelmäßige QRS-Komplexe, die sich wellenförmig um die isoelektrische Linie drehen - es kommt zur typischen „Spitzenumkehr". **B** Das EKG zeigt Kammerflimmern, eine schwerwiegendere Herzrhythmusstörung. Kammerflimmern geht mit einem chaotischen, unkoordinierten EKG-Muster einher. Es sind keine abgrenzbaren QRS-Komplexe erkennbar. Am Ende der Aufzeichnung ist eine Rhythmusnormalisierung erkennbar, diese kann durch spontane Konversion oder erfolgreiche Defibrillation bedingt sein. Ohne Spontankonversion oder sofortige Intervention kann der Zustand des Kammerflimmerns zum Herztod führen (3).

Aus diesem Grund wurde ein Diagnose-Score (Schwartz-Score) eingeführt, der neben den EKG-Veränderungen auch die familiäre Vorgeschichte berücksichtigt (**Tab. 2**). Mit Hilfe dieses Schwartz-Scores soll eine einfachere Diagnose des Long-QT-Syndroms ermöglicht werden (**Weblink 1**).

Risikofaktoren

Zu den Risikofaktoren zählen spezielle Faktoren, die die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Erkrankung erhöhen können. Diese können in verschiedene Kategorien eingeteilt werden.

Demographische Merkmale Zu den demographischen Merkmalen zählen insbesondere Geschlecht und Alter. Das Risiko für einen plötzlichen Herztod ist bei männlichen Patienten besonders vor der Pubertät erhöht. Nach der Pubertät verringert sich das Risiko bei dem männlichen Geschlecht. Bei weiblichen Personen liegt nach der Pubertät, in postpartalen sowie peri-menopausalen Phasen ein erhöhtes Risiko vor.

Die Gründe für das erhöhte Risiko in diesen zuvor genannten Lebensphasen können hormonelle Veränderungen der Sexualhormone sein. Während Testosteron die Kaliumkanalströme erhöhen und damit zu einer verkürzten QT-Zeit führen kann, kommt es durch den Einfluss von Östrogen zu verringerten Kaliumkanalströmen, wodurch die QT-Zeit verlängert werden kann (9). Zudem kann ein Alter ab 65 Jahren ebenfalls mit einem erhöhten Risiko assoziiert sein (**Weblink 20**).

Kriterien	Punkte
Anamnese	
Synkope mit Stress	2
Synkope ohne Stress	1
Angeborene Gehörlosigkeit	0,5
Familienanamnese	
Familienmitglied mit bekannter LQTS	1
Familienmitglied mit unerklärlichem Herztod vor dem 30.Lebensjahr	0,5
Elektrokardiographie	
QTc ≥ 480 ms	3
QTc 460-479 ms	2
QTc 450-459 ms (nur Männer)	1
QTc ≥ 480 ms während der 4.Minute der Erholung vor einem Belastungstest	1
Torsade-de-Pointes-Arrhythmien	2
Alternierende T-Welle	1
Gekerbte T-Welle in 3 Ableitungen	1
Ruhepuls < 2.Perzentil für das Alter	0,5

Tab. 2: Der Schwartz-Score ist ein Punktesystem, welches zur Einschätzung der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen des Long-QT-Syndroms eingesetzt wird. Ein Score von 1 deutet auf eine niedrige Wahrscheinlichkeit hin, während ein Score von 1,5-3 eine mittlere Wahrscheinlichkeit darstellt. Ab einem Score von 3,5 wird von einer hohen Wahrscheinlichkeit gesprochen (**Weblink 18**).

Komorbiditäten Verschiedene Vorerkrankungen können die Entwicklung oder das Risiko des Long-QT-Syndroms verstärken, entweder durch direkte Beeinflussung der Repolarisation oder durch Veränderungen in der Pharmakodynamik und -kinetik von QT-verlängernden Arzneimitteln. Neben der klassischen elektrokardiographischen Untersuchung stehen weitere diagnostische Verfahren zur Verfügung (**Weblink 19**):

- Belastungstest
- Medikamentöser Provokationstest: i.v.-Gabe von Isoproterenol oder Epinephrin
- Genetischer Test
- Screening von Verwandten

Eine häufig vorkommende Komorbidität ist die Bradykardie, bei welcher eine langsame Herzfrequenz zu einer Zunahme des QT-Intervalls führen kann und somit das Risiko für das Auftreten von Torsade-de-Pointes erhöht wird. Weitere kardiologische Erkrankungen sind Herzinsuffizienz, Myokardischämie und -infarkt. In diesen Fällen kommt es zur veränderten Funktion der Ionenkanäle und somit zur direkten Beeinflussung der Repolarisation des Herzens. Zu den endokrinen Erkrankungen zählen zum einen die Hypothyreose und zum anderen das Phäochromozytom. Die Hypothyreose ist in der Lage, sowohl die Funktion als auch die Expression kardialer Ionenkanäle zu modifizieren. Auch eine exzessive Katecholamin-Freisetzung begünstigt das Risiko einer QT-Verlängerung und damit einhergehend für ventrikuläre Arrhythmien.

Weitere Komorbiditäten, welche kausal mit dem Long-QT-Syndrom zusammenhängen (2):

- Subarachnoidalblutung
- Schlaganfall
- Leberfunktionsstörungen (veränderte Metabolisierung von QT-verlängernden Arzneimitteln)
- Chronische Nierenerkrankungen
- Essstörungen (Anorexie Nervosa, Bulimie Nervosa)
- Autoimmunerkrankungen (Lupus erythematodes)

Elektrolytstörungen Sowohl die Hypokaliämie als auch die Hypomagnesiämie sind die relevantesten Formen der Elektrolytstörungen. Von einer Hypokaliämie wird gesprochen, wenn der Serumkaliumspiegel den Wert von 3,5 mmol/L unterschreitet. In einem solchen Fall kann die Repolarisation verlängert werden, wodurch das Risiko für das Auftreten von Torsade-de-Pointes-Arrhythmien erhöht wird. Dies liegt der Tatsache zugrunde, dass die Leitfähigkeit des IK1-Kanals erniedrigt ist. Dieser Kanal ist für die Aufrechterhaltung des Ruhemembranpotentials von wichtiger Bedeutung. Außerdem kommt es zur Beeinflussung des Natrium-Kalium-Austauschers, was erhöhte intrazelluläre Kalium-Spiegel und damit verlängerte Aktionspotentiale zur Folge hat. Eine weitere nennenswerte Elektrolytstörung stellt die Hypomagnesiämie dar, die erreicht wird, wenn der Serum-Magnesiumwert unter 0,44 mmol/L liegt (**Weblink 21**). Als unverzichtbarer Cofaktor für diverse Ionenkanäle sowie Transporter ist Magnesium an wichtigen Prozessen während der Repolarisation des Herzens beteiligt. Die Folgen für einen niedrigen Magnesium-Spiegel sind zum einen verlängerte Aktionspotentiale und zum anderen damit einhergehende Arrhythmien.

Insbesondere bei Patienten, welche mit Diuretika therapiert werden, besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von kardialen Ereignissen, da es während der Therapie zu verringerten Kalium- und Magnesiumspiegeln kommen kann.

Ein niedriger Serum-Calciumspiegel (Hypokalziämie) stellt ebenfalls einen wichtigen Risikofaktor dar, da reduzierte extrazelluläre Calciumwerte die Funktionsweise verschiedener Ionenkanäle und Transporter, die an der Repolarisation beteiligt sind, beeinträchtigen können (2).

Verhalten und Lebensstil Neben genetischen und medikamentösen Einflussfaktoren spielen außerdem bestimmte Lebensstilgewohnheiten eine entscheidende Rolle beim Auftreten kardialer Ereignisse im Zusammenhang mit dem Long-QT-Syndrom. Bestimmte Aktivitäten und äußere Reize („Trigger") können das Risiko von kardialen Ereignissen erhöhen (**Weblink 1**).

- Körperliche Belastung: Sportarten, wie beispielsweise Schwimmen, Tauchen oder Kontaktsportarten
- Akustische, Schrecksituationen: laute Geräusche, wie das Klingeln des Weckers, Türklingeln
- Starke Emotionen: Drohungen, Angst

Arzneimittel-Interaktionen

Das Long-QT-Syndrom ist häufig genetisch bedingt, jedoch können auch äußere Faktoren, wie etwa medikamentöse Einflüsse das QT-Intervall verlängern und zur Entwicklung einer Arrhythmie führen. Eine große Herausforderung stellt die Situation dar, bei welcher die QT-Zeit durch die Wechselwirkung mehrerer Arzneimittel verlängert wird. Solche Arzneimittel können eine additive oder synergistische QT-Verlängerung bewirken, indem sie direkt die Repolarisation beeinflussen oder mit anderen Arzneimitteln interagieren. Es lassen sich zwei verschiedene Arten von Wechselwirkungen bei dem erworbenen Long-QT-Syndrom unterscheiden: pharmakokinetische und pharmakodynamische Wechselwirkungen (10).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen Pharmakokinetisch bedingte Verlängerungen der QT-Zeit resultieren aus Veränderungen der Absorption, Verteilung, Metabolisierung oder Elimination von Arzneimitteln, wodurch die Wirkstoffkonzentration im Organismus beeinflusst wird (10). Ein bekanntes Beispiel ist der Arzneistoff „Terfenadin", ein H1-Antihistaminikum der zweiten Generation, das zur symptomatischen Behandlung allergischer Erkrankungen eingesetzt wurde. Neben seiner ursprünglichen Wirkung als Antihistaminikum ist Terfenadin ebenfalls in der Lage, an den hERG-Kanal in Herzmuskelzellen zu binden, wodurch die Repolarisation des Herzens verzögert wird. Diese Verzögerung führt in einigen Fällen zu einer Verlängerung der QT-Zeit, was das Risiko für Herzrhythmusstörungen erhöht und im schlimmsten Fall zu Kammerflimmern und Herzstillstand führen kann.

Da dieser Arzneistoff nach oraler Einnahme durch das Enzym CYP3A4 in „Fexofenadin" (aktiver Metabolit) metabolisiert wird, besteht ein erhöhtes Risiko bei gleichzeitiger Einnahme anderer Arzneistoffe, die entweder durch CYP3A4 metabolisiert werden oder die Aktivität dieses Enzyms hemmen. Eine solche Hemmung führt zu einem verringerten Abbau des Arzneistoffs im Organismus und aufgrund der Blockierung der Kalium-Kanäle letztendlich zur Verlängerung der QT-Zeit. In Anbetracht des Risikos einer lebensbedrohlichen Torsade-de-Pointes wurde Terfenadin vom Markt genommen (**Weblinks 22, 23**).

Pharmakodynamische Wechselwirkungen Pharmakodynamische Interaktionen beziehen sich auf die Beeinflussung der therapeutischen Wirkung von Arzneimitteln, wenn sie miteinander in Wechselwirkung treten. Eine Verlängerung der QT-Zeit kann durch viele Arzneimittel verursacht werden, unabhängig davon, ob diese einzeln oder in Kombination eingenommen werden. Diese Arzneimittel können zudem das Risiko für das Auftreten von ventrikulären Tachykardien (z.B.: Tosade-de-Pointes) erhöhen (**Weblinks 24, 25**). Aufgrund der langen Liste von Arzneistoffen, die eine Verlängerung der QT-Zeit bewirken können, hat das „Arizona Center for Education and Research on Therapeutics (AZCERT)" diese Substanzen erfasst und in vier verschiedene Risikokategorien unterteilt. Dabei führt die erste Kategorie alle Arzneistoffe mit „bekanntem Risiko für Torsade-de-Pointes" auf, bei denen eindeutige Daten vorliegen, die das erhöhte Risiko für eine Tosade-de-Pointes-Arrhythmie bestätigen. Zu der zweiten Kategorie mit einem „möglichen Risiko für Torsade-de-Pointes" werden alle Arzneistoffe aufgeführt, die ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Torsade-de-Pointes aufweisen, bei denen jedoch keine eindeutigen Beweise vorliegen. Arzneistoffe mit einem „bedingten Risiko" werden in die dritte Kategorie eingeordnet. Hierzu zählen diejenigen Arzneistoffe, die lediglich bei Vorliegen spezieller Bedingungen (z.B.: Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Bradykardie) das Risiko für Arrhythmien erhöhen. Schließlich umfasst die vierte Kategorie sowohl die in den ersten drei Kategorien genannten Arzneistoffe als auch weitere Substanzen, die bei Patienten mit Long-QT-Syndrom ein erhöhtes Risiko darstellen (**Tab. 3**) (11). Die Kombination

zweier Arzneistoffe mit jeweils bekanntem Risiko für eine QT-Zeit-Verlängerung und das Auftreten von Torsade-de-Pointes kann zu einem additiven, überadditiven oder unteradditiven Anstieg des arrhythmogenen Risikos führen (12).

Risiko einer QT-Zeit-Verlängerung durch Arzneistoffe	
Arzneistoffe mit bekanntem Risiko	
Antiarrhythmika	Amiodaron, Procainamid, Chinidin, Sotalol
Andidepressiva**	Citalopram, Escitalopram
Antipsychotika**	Haloperidol, Mesoridazin, Pimozid, Thiodazin
Antibiotika	Fluorchinolone: Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Sparfloxacin Makrolide: Azithromycin, Clarithromycin, Erythromycin, Roxithromycin
Antihistaminika	Astemizol, Terfenadin
Andere	Chloroquin, Domperidon, Donepezil, Fluconazol, Methadon, Propofol
Arzneistoffe mit möglichem Risiko	
Antihistaminika	Bilastin
Antipsychotika**	Lithium, Clozapin, Aripriprazol
Antidepressiva**	Maprotilin, Mianserin, Mirtazapin, Venlafaxin
Virustatika	Remdesivir, Efavirenz, Lopinavir/Ritonavir
Andere	Buprenorphin, Fingolimod, Tamoxifen, Tramadol
Arzneistoffe mit bedingtem Risiko	
Antidepressiva**	Amitryptilin, Doxepin, Fluoxetin
Protonenpumpen-Inhibitoren	Omeprazol, Esomeprazol, Pantoprazol*
Andere	Amantadin, Diltiazem, Diphenhydramin, Metoclopramid, Loperamid
Arzneistoffe mit besonderem Risiko	
Sympathomimetika	α-Sympathomimetika: Oxymetazolin, Xylometazolin β-Sympathomimetika: Salbutamol, Fenoterol, Formoterol, Terbutalin unspezifische Sympathomimetika: Dobutamin, Dopamin, Epinephrin, Norepinephrin
Psychostimulanzien	Dexamphetamin, Methamphetamin, Methylphenidat

Tab. 3: Übersicht von Arzneistoff-Beispielen mit QT-verlängerndem Potential, eingeteilt in Risikokategorien hinsichtlich des Auftretens von Torsade-de-Pointes. Die Klassifikation erfolgt gemäß CredibleMeds (AZCERT) in vier Hauptkategorien: Medikamente mit bekanntem Risiko, möglichem Risiko und bedingtem Risiko für Torsade-de-Pointes, sowie einer zusätzlichen Kategorie für Medikamente, die bei Patienten mit angeborenem Long-QT-Syndrom vermieden werden sollten (besonderes Risiko) (**Weblink 25**) (12).*Pantoprazol belegte im Jahr 2023 Rang 22 der am häufigsten verordneten Arzneimittel. **Psychopharmaka rangierten im selben Jahr auf Platz 3 der am häufigsten verordneten Arzneistoffklassen und nehmen damit eine zentrale Rolle im klinischen Alltag ein (13).

Nach diversen Untersuchungen konnte eine Dehydratation, Hypokaliämie (2,5 mmol/l) und Hypomagnesiämie (0,47 mmol/l) festgestellt werden. Das erste Elektrokardiogramm (EKG) der Patientin zeigte einen regelmäßigen Sinusrhythmus, jedoch ein deutlich verlängertes QT-Intervall mit einer QTc-Zeit von 680 ms. Zudem wurden kurzzeitige Episoden von Torsade-de-Pointes sowie Veränderungen der T-Wellen im EKG beobachtet. Als Folge davon erlitt die Patientin einen Herzstillstand und es konnte ein Rhythmus einer polymorphen ventrikulären Tachykardie festgestellt werden. Eine Defibrillation war nicht erforderlich, da die Patientin nach einer Herzdruckmassage reanimiert werden konnte. Die Patientin wurde nach einiger Zeit mit der Diagnose eines erworbenen Long-QT-Syndroms entlassen. In diesem Fallbericht wird ersichtlich, inwiefern die gleichzeitige Einnahme mehrerer QT-verlängernder Arzneimittel in Kombination mit einem Elektrolytungleichgewicht, das Risiko für Arrhythmien und einen Herzstillstand deutlich erhöhen können. Die Patientin erhielt zur Behandlung ihres Erbrechens das Arzneimittel „Ondansetron", welches dosisabhängig die QT-Zeit verlängern kann. Dieser Effekt wird durch das wiederholte Erbrechen der Patientin intensiviert, da hierdurch das Elektrolytungleichgewicht zusätzlich verstärkt wird. Zur Behandlung ihrer Depression nahm die Patientin „Fluoxetin" ein, welches ebenfalls zu einer Verlängerung der QT-Zeit führen kann. Die Kombination dieser beiden Arzneimittel mit dem Metoclopramid verstärkte den Effekt der QT-Verlängerung enorm, wodurch die Patientin schließlich einen Herzstillstand erlitt. Die Diagnose des erworbenen Long-QT-Syndroms erwies sich als richtig, da sich das QT-Intervall der Patientin nach Absetzen der Arzneimittel sowie Stabilisierung ihres Zustands normalisierte. Es ist jedoch von wichtiger Bedeutung, weitere elektrophysiologische Untersuchungen durchzuführen, um das Risiko eines weiteren kardialen Ereignisses zu minimieren (14).

Prävention

Um Komplikationen des Long-QT-Syndroms zu verhindern, kommt der Prävention eine große Bedeutung zu. Ohne präventive Maßnahmen kann es zu gefährlichen Arrhythmien, wie etwa Torsade-de-Pointes-Tachykardien kommen, die zu einem plötzlichen Herztod führen und mit einem tödlichen Ausgang einhergehen können. Die Aufklärung und Vermeidung von Risikofaktoren sind ausschlaggebend bei der Vorbeugung kardialer Ereignisse.

β-Blocker Unselektive β-Blocker, wie Propranolol und Nadolol* (*in Deutschland nicht zugelassen), werden standardmäßig als Basistherapie empfohlen (8). Sie werden neben der Sekundärprophylaxe, d.h. nach bereits aufgetretenen kardialen Ereignissen (siehe Abschnitt Therapie), auch in der Primärprophylaxe eingesetzt. Die Primärprophylaxe bezieht sich auf Personen, die symptomfrei sind, jedoch im Rahmen von genetischen Tests nachgewiesen wurde, dass diese Personen einer genetischen Mutation unterliegen (**Weblink 1**).

Medikationsmanagement Neben der β-Blocker-Therapie stellt das Medikationsmanagement einen weiteren wichtigen Aspekt zur Prävention kardialer Ereignisse dar. Hierzu sollten erstmals verordnete Arzneimittel im Hinblick auf ihr Risiko überprüft werden. Ist ein QT-verlängerndes Arzneimittel vorhanden, sollte eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Die Entscheidung für oder gegen die Verordnung eines dieser Arzneimittel sollte unter Berücksichtigung der individuellen Risikofaktoren der Patienten getroffen werden. Sollte sich der zu verordnende Arzt für die Verschreibung entscheiden, ist es von essentieller Bedeutung, insbesondere bei Risikogruppen, sowohl vor als auch nach der Aufdosierungsphase eine elektrokardiographische Untersuchung durchzuführen. Im Hinblick auf potentiell auftretende Symptome (Palpitationen oder Synkopen) sollten die Patienten aufgeklärt werden (**Weblink 13**).

Medikationsanalyse Medikationsanalysen sind von großer Bedeutung, um mögliche schwerwiegende Interaktionen festzustellen und diese zu vermeiden, insbesondere, wenn weitere Erkrankungen (z.B. Asthma) vorherrschen. Auch die pharmakodynamischen Wechselwirkungen (CYP-Interaktionen) können die Therapie beeinträchtigen (**Weblink 13**).

Monitoring Wichtig zur Prävention kardialer Ereignisse ist auch die regelmäßige Kontrolle von Elektrolyten Kalium, Magnesium und Calcium. Zusätzlich wird die regelmäßige EKG-Kontrolle zur Überwachung der QT-Zeit empfohlen, um frühzeitig therapiebedürftige Veränderungen zu erkennen (**Weblink 13**).

Lebensstil-Anpassungen Eine weitere essentielle Maßnahme für betroffene Patienten sind die Anpassungen ihres Lebensstils. Dies gilt insbesondere für Patienten mit einer kongenitalen Form des Long-QT-Syndroms. Hierbei sind die von den verschiedenen Subtypen des Long-QT-Syndroms abhängigen unterschiedlichen Trigger besonders relevant, da sie zu kardialen Ereignissen führen können. Ein besonders wichtiger Aspekt ist die sportliche Aktivität im Alltag der Patienten. Während Kontaktsportarten nicht empfohlen werden, können auch alltägliche Situationen wie das Rennen zum Schulbus eine potenzielle Gefahr darstellen. Daher ist besondere Vorsicht geboten, um unvorhersehbare Risiken zu minimieren. Im Hinblick auf den Lebensstil betroffener Patienten ist es ebenso wichtig, spezielle Vorschriften und Empfehlungen für den Alltag zu beachten. Ein Beispiel hierfür stellt die Fahrerlaubnis dar, da die Teilnahme am Straßenverkehr oftmals selbst ein Auslöser für kardiale Ereignisse darstellen kann. Daher ist es nach einem einmaligen Vorfall von großer Bedeutung, eine Wartezeit von sechs Monaten einzuhalten, bevor der Patient erneut ein Fahrzeug führen kann. Dies sind wichtige Sicherheitsvorkehrungen, die zum Schutz des Patienten dienen und gleichzeitig die Sicherheit der anderen Verkehrsteilnehmer gewährleisten. Darüber hinaus ist die richtige Berufswahl ebenfalls ein wichtiger Aspekt. Berufe, die mit körperlicher Anstrengung oder Stress verbunden sind, können das Risiko für kardiale Ereignisse erhöhen und sollten möglichst vermieden werden. Die sorgfältige Beachtung dieser Empfehlungen kann dazu beitragen, das Risiko für das Eintreten kardialer Ereignisse zu minimieren (**Weblink 1**).

Therapie

Die Therapie des Long-QT-Syndroms verfolgt das Ziel, lebensbedrohliche Arrhythmien und das individuelle Risiko für einen plötzlichen Herztod zu minimieren. Dazu können sowohl medikamentöse als auch nicht-medikamentöse Maßnahmen herangezogen werden. Die Auswahl richtet sich nach dem klinischen Bild und der genetischen Form der Erkrankung. Ein effektives Therapiemanagement ist essentiell für den Behandlungserfolg des Long-QT-Syndroms.

Medikamentöse Therapie Die Behandlung des Long-QT-Syndroms richtet sich nach dem individuellen Risiko eines Patienten. Dabei wird unterschieden, ob bereits schwerwiegende Ereignisse (plötzlicher Herzstillstand, Synkopen) aufgetreten sind oder ein asymptomatischer Verlauf vorliegt. Die allgemeine Empfehlung der European Society of Cardiology besteht zunächst in der Vermeidung von QT-verlängernden Medikamenten, der Behandlung von Elektrolytstörungen (z.B. Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie) und der Vermeidung Genotyp-spezifischer Auslöser für Arrhythmien (8).

β-Blocker Die medikamentöse Standardtherapie des Long-QT-Syndroms besteht in der Verabreichung von β-Blockern (besonders wirksam beim Subtyp 1 des Long-QT-Syndroms), die eine Reduktion der Sympathikusaktivierung am Herzen bewirken (**Abb. 5**). Die Dämpfung der stimulierenden Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin an den β-Rezeptoren ruft eine negativ chronotrope, negativ dromotrope, negativ inotrope und negativ bathmotrope Wirkung hervor. Dadurch kann eine Senkung des Risikos für kardiale Ereignisse um bis zu 60 % erzielt werden. Auch Patienten mit einem asymptomatischen Krankheitsverlauf, bei denen jedoch eine Mutation festgestellt wurde, wird die Einnahme von β-Blockern empfohlen (siehe Abschnitt Prävention).

Als wirksamste Medikamente gelten die nicht-selektiven β-Blocker Propranolol und Nadolol (3). Sie vermindern die proarrhythmischen Effekte von Stress und körperlicher Belastung, indem sie die bedingt durch adrenerge Stimuli hervorgerufene Zunahme des Calciumstroms verhindern. Besonders Patienten mit dem Subtyp 1 des Long-QT-Syndroms profitieren von der antiadrenergen Wirkung, da sich dadurch die Häufigkeit kardialer Ereignisse verringert. Trotz der fehlenden Selektivität an den β-Rezeptoren des Herzens, weist Propranolol eine hohe

Wirksamkeit im Vergleich zu selektiven Betablockern auf. Die Auswahl des geeigneten Arzneimittels sowie die individuelle Dosierung richten sich nach verschiedenen Faktoren, wie Genotyp, Alter, Körpergewicht und Verträglichkeit (für Propranolol: 2-3 mg/kg/Tag; für Nadolol: 1-1,5 mg/kg/Tag) (3).

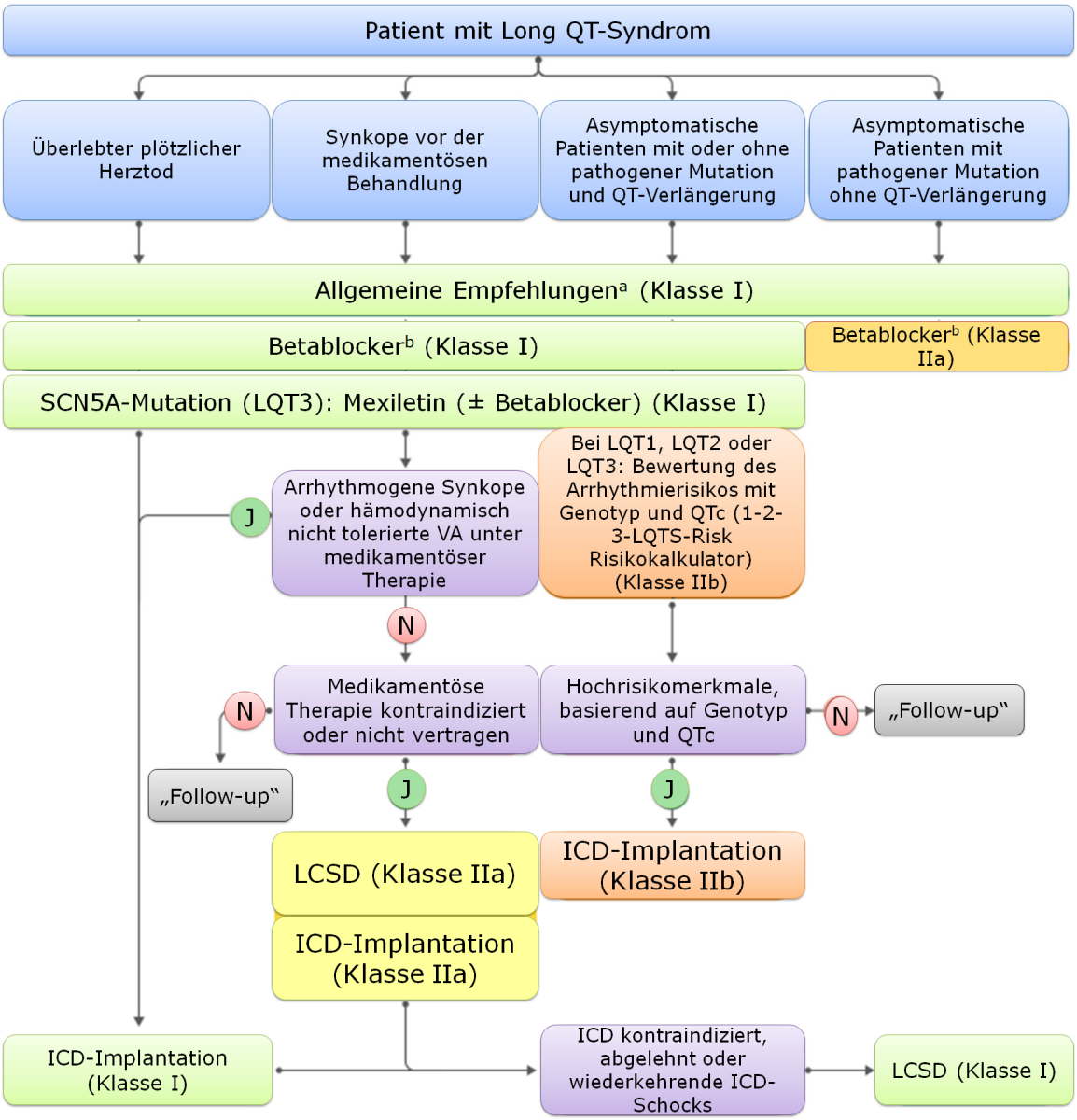

Abb. 6: Therapieschema des Long-QT-Syndroms nach ESC-Leitlinie 2022. Die Abbildung zeigt das empfohlene Vorgehen zur Behandlung von Patienten mit Long-QT-Syndrom, basierend auf Symptomen, QT-Verlängerung und genetischen Faktoren. Die Patienten werden in vier Kategorien eingeteilt: „Überlebter plötzlicher Herztod", „Synkopen vor der medikamentösen Therapie", „asymptomatische Patienten mit oder ohne pathogene Mutation und QT-Verlängerung" sowie „asymptomatische Patienten mit pathogener Mutation ohne QT-Verlängerung". Neben allgemeinen Empfehlungen (z.B. Regulierung des Elektrolythaushalts, Vermeidung von subtypspezifischen Triggern und QT-verlängernden Arzneimitteln) wird eine Empfehlung für den Einsatz von ß-Blockern (Klasse I/IIa, Nadolol* und Propranolol, *in Deutschland nicht zugelassen) dargestellt. Bei SCN5A-Mutationen (Subtyp 3 des Long-QT-Syndroms) wird die Einnahme von Mexiletin empfohlen (Klasse I). Zu den weiteren Behandlungsmaßnahmen gehört die Beurteilung des Arrhythmie-Risikos, der Einsatz von ICD's (implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren), LCSD (linksseitige cervikothorakale Sympathektomie) oder ein „Follow-up" bei geringem Risiko (**Weblink 27**).

Da Nebenwirkungen, wie Müdigkeit, Schwindel, Alpträume, kalte Extremitäten oder eine verminderte körperliche Leistungsfähigkeit auftreten können, ist eine engmaschige Überwachung während der Therapie erforderlich. Ein abruptes Absetzen der Medikation sollte vermieden werden, da dies das Risiko für eine Verschlechterung des Krankheitszustandes erheblich steigern kann.

Vorsicht ist auch bei Asthmapatienten geboten, da β-Blocker aufgrund der bronchialverengenden Wirkung kontraindiziert sind.

Mexiletin Des Weiteren wird Mexiletin als Natriumkanalblocker zur Long-QT-Syndrom-Therapie herangezogen. Mexiletin ist in Deutschland unter dem Namen Namuscla® bekannt und wird zur Behandlung der nicht-dystrophen Myotonie eingesetzt. Daher erfolgt die Behandlung des Long-QT-Syndroms off-label. Gegebenenfalls muss der Arzneistoff aus anderen Ländern nach Deutschland importiert werden (**Weblink 26**).

Als Antiarrhythmikum der Klasse IB findet Mexiletin besonders bei Patienten mit genetischen Defekten im SCN5A-Gen (LQTS3) aufgrund der QT-verkürzenden Eigenschaften Einsatz (**Abb. 5**). Allerdings variiert das Ansprechen auf die Mexiletin-Therapie je nach Mutationsausprägung, weshalb vor einer Langzeittherapie die Durchführung einer oralen Testung mit Mexiletin empfohlen wird (3). Patienten, die sowohl Merkmale des Long-QT-Syndroms als auch des Brugada-Syndroms (ST-Strecken-Hebungen in den Ableitungen V1-V3) aufweisen, werden vorzugsweise mit Mexiletin behandelt, da es im Gegensatz zu Flecainid keine ST-Strecken-Hebung verursacht. Es liegen außerdem Hinweise vor, dass Mexiletin das QT-Intervall auch bei Patienten mit Subtyp 2 beim Long-QT-Syndrom verkürzen kann. Neben Mexiletin tragen auch Flecainid und Ranolazin (Off-Label-Use) signifikant zur Verkürzung des QT-Intervalls bei.

Eine ergänzende Substitution mit Magnesium- und Kaliumpräparaten kann bei nachgewiesenen Mängeln im Serumspiegel/Elektrolythaushalt sinnvoll sein (2, 3, 8, 15).

Nicht-Medikamentöse Therapie Neben der medikamentösen Behandlung gibt es verschiedene nicht-medikamentöse Ansätze, die besonders bei Patienten mit persistierenden Symptomen und hohem Risiko für lebensbedrohliche Arrhythmien herangezogen werden. Die Wahl der geeigneten Therapiemaßnahme richtet sich je nach Genotyp, Krankheitsverlauf, patientenindividuellen Faktoren und dem Ansprechen auf bisherige Behandlungsmaßnahmen. Ziel der Maßnahmen ist es, das Risiko für lebensbedrohliche Arrhythmien zu minimieren und die Lebensqualität zu verbessern. Im Folgenden werden einige dieser Maßnahmen vorgestellt.

Implantierbare Defibrillatoren Für Patienten mit Long-QT-Syndrom, die einen Herzstillstand überlebt haben, wird ein implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (ICD) zusätzlich zur β-Blocker-Therapie sekundärprophylaktisch empfohlen (**Abb. 6**). Der ICD gilt als eine der wirkungsvollsten Maßnahmen zur Vorbeugung des plötzlichen Herztodes. Zu den Indikationen für eine Implantation zählen im Rahmen der Sekundärprophylaxe insbesondere überlebte Episoden eines plötzlichen Herztodes oder anhaltende ventrikuläre Arrhythmien. In der Primärprophylaxe wird die ICD-Implantation unter anderem bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz aufgrund ischämischer oder nicht-ischämischer Kardiomyopathie empfohlen, wenn eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion von ≤ 35 % und eine NYHA-Klasse II oder III vorliegt (16).

Ein ICD ist ein elektronisches Gerät zur Erkennung und Behandlung gefährlicher Herzrhythmusstörungen, wie Tachykardien oder Kammerflimmern sowie Bradykardien (durch integrierte Schrittmacherfunktion). Bei Bedarf gibt das System elektrische Impulse oder Schocks ab, um den normalen Herzrhythmus wiederherzustellen. Ziel ist die Normalisierung der Herzmuskelaktivität zur Wiederherstellung einer adäquaten Pumpleistung des Herzens. Denn auch unter gut eingestellter medikamentöser Therapie ist das Risiko für das Wiederauftreten von lebensbedrohlichen Arrhythmien erhöht – innerhalb von fünf Jahren erleiden etwa 14 % der Überlebenden eines Herzstillstands erneut ein arrhythmisches Ereignis (3). Die ICD-Implantation kann daher

auch für Patienten mit persistierenden Symptomen trotz medikamentöser Therapie in Betracht gezogen werden. Eine Empfehlung der ICD-Implantation für asymptomatische Patienten, die noch keine β-Blocker-Therapie erhalten haben, liegt grundsätzlich nicht vor, kann jedoch bei hohem Risikoprofil erwogen werden. Es können verschiedene ICD-Systeme eingesetzt werden: Transvenöse ICDs werden vorwiegend bei Erwachsenen eingesetzt und zeichnen sich durch eine subklavikuläre Platzierung sowie eine transvenöse Defibrillationselektrode aus. Epikardiale ICDs verwenden epikardiale Elektroden zur Stimulation und Erfassung des Herzrhythmus. Subkutane ICDs gehören zur neuesten Gerätegeneration und werden vollständig subkutan implantiert (**Abb. 6**). Zur Auswahl des geeigneten ICD-Systems – subkutan oder transvenös – spielen patientenindividuelle Faktoren sowie das jeweilige Risikoprofil eine entscheidende Rolle. Insbesondere bei jüngeren Patienten ist Vorsicht geboten, da neben potenziellen Komplikationen, wie Infektionen oder inadäquate Schockabgaben, Veränderungen der Elektrodenposition aufgrund von Wachstum oder körperlicher Aktivität des Patienten möglich sind (**Weblink 1**) (3).

Transvenöse Systeme bieten in vielerlei Hinsicht Vorteile. Klinische Daten zeigen eine deutliche Reduktion der Mortalität bei geeigneter Indikation und die langjährige Erfahrung mit dieser Technik hat zu einer kontinuierlichen Verbesserung der Systeme geführt. Zudem sind moderne Geräte zunehmend kompakt, was sowohl den Eingriff erleichtert als auch die Lebensqualität der Patienten verbessern kann. Auch rhythmusstabilisierende Maßnahmen, wie die Behandlung von Bradykardien sind mit transvenösen ICDs möglich. Ein nicht zu vernachlässigender Nachteil transvenöser Systeme liegt in möglichen Sonden-assoziierten Folgeproblemen, darunter Gefäß- und Herzverletzungen im Rahmen der Implantation. Ebenso kann es in Einzelfällen zu einer Trikuspidalklappen-Insuffizienz kommen, etwa durch mechanische Beeinträchtigung der Klappe durch die Elektrode. Auch die Abgabe inadäquater Schocks kann die Lebensqualität der Betroffenen erheblich beeinträchtigen.

Der subkutane ICD stellt insbesondere für Patienten ohne Schrittmacherbedarf eine geeignete Alternative zum klassischen transvenösen ICD dar. Ein wesentlicher Vorteil des subkutanen ICD liegt in der Vermeidung von Komplikationen, die mit intravasalen Sonden verbunden sind. Da die Elektrode subkutan verläuft und nicht über das intravenöse System in das Herz eingeführt wird, treten sondenbezogene Komplikationen, wie Dislokationen, Perforationen, Infektionen oder Funktionsstö-

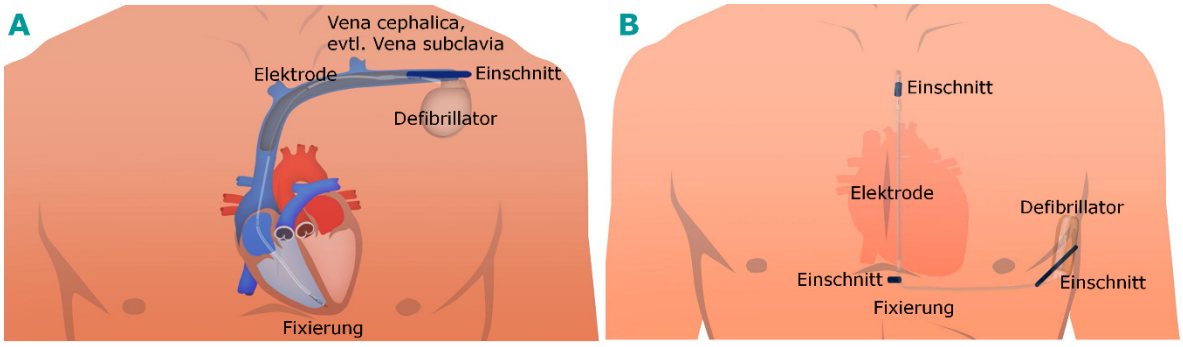

Abb. 6: Schematische Darstellung eines transvenösen (**A**) und subkutanen (**B**) ICD (implantierbaren Kardioverter-Defibrillator). Beim transvenösen ICD erfolgt die Implantation von ein bis drei Elektroden mithilfe bildgebender Verfahren über eine Vene direkt in das Herz. Es erfolgt die Befestigung im Herzmuskel. Der Defibrillator wird nahe dem linken Schlüsselbein unter der Haut implantiert, indem an dieser Stelle eine Tasche zur Aufnahme des ICD gebildet wird. Beim subkutanen ICD erfolgt die Platzierung ohne direkten Kontakt zu Herz oder Blutgefäßen: die Elektrode verläuft unter der Haut oberhalb des Brustbeins, während der Defibrillator seitlich in der linken Brust eingebracht wird. In beiden Fällen erfolgt im Anschluss an die Implantation eine individuelle Programmierung des Geräts, einschließlich der Überprüfung der Erkennungs- und Therapieparameter durch gezielte Induktion eines irregulären Herzrhythmus (**Weblink 28**).

rungen seltener auf. Allerdings ist dieser Vorteil mit einer höheren Inzidenz anderer, nicht-sondenbezogener Komplikationen verbunden. Besonders häufig treten lokale Probleme an der Implantationstasche auf, darunter Hämatome sowie Infektionen. Obwohl Infektionen beim transvenösen ICD potentiell schwerwiegender verlaufen, da sie häufig systemisch verlaufen können, bleiben Infektionen beim subkutanen ICD in der Regel lokal begrenzt. Dennoch sollte der parasternal (neben dem Brustbein) gelegene Zugang beim subkutanen ICD nicht unterschätzt werden, da er durch seine Lage ebenfalls anfällig für bakterielle Besiedelung sein kann. Ein Aspekt, der bei der Wahl des geeigneten Systems ebenfalls berücksichtigt werden sollte, ist die Batterielebensdauer. Diese fällt beim subkutanen ICD kürzer aus als bei transvenösen Systemen, wodurch ein häufiger Aggregatwechsel erforderlich sein kann. Allerdings verläuft dieser Eingriff technisch unkomplizierter und ist im Gegensatz zu transvenösen Systemen mit einem deutlich geringeren Risiko für systemische Infektionen verbunden (17, 18).

Externe Defibrillatoren Neben den implantierbaren Defibrillatoren existieren automatisierte externe Defibrillatoren (AED), die speziell dafür entwickelt wurden, in lebensbedrohlichen Notfällen Hilfe zu leisten. Es handelt sich hierbei um tragbare Geräte, die den Herzrhythmus analysieren und bei Bedarf gezielte Elektroschocks abgeben können, um einen normalen Herzrhythmus wiederherzustellen. Auch Ersthelfende und Laien ohne medizinische Vorerfahrung können und sollen diese Defibrillatoren in Notfallsituationen bedienen. Die Überlebenschancen werden durch den AED-Einsatz erheblich erhöht, weswegen es essentiell ist, in solchen Situationen nicht zu zögern und aktiv zu handeln (**Weblink 29**).

Herzschrittmacher Für Patienten mit Long-QT-Syndrom, die eine QT-Verlängerung aufgrund von Bradykardie aufweisen oder trotz β-Blocker-Therapie wiederholt Synkopen erleiden, kann ein Herzschrittmacher eine mögliche Therapieoption darstellen. Der Schrittmacher sorgt für die Stabilisierung der Herzfrequenz und verhindert eine ausgeprägte Bradykardie, die als Auslöser für arrhythmische Ereignisse fungieren kann. Auch die Implantation eines Zweikammer-Herzschrittmachers kann in speziellen Fällen in Erwägung gezogen werden, da dieser die atrioventrikuläre Synchronisation verbessern und gleichzeitig das Risiko einer durch den Schrittmacher bedingten QT-Verlängerung reduzieren kann. Die Behandlung bradykarder Arrhythmien ist ebenso mit transvenösen ICDs möglich (siehe Abschnitt „Implantierbare Defibrillatoren“).

Chirurgische und invasive Behandlungsansätze Ein weiteres Verfahren ist die linksseitige kardiale Sympathektomie (LCSD). Hierbei handelt es sich um die Entfernung des linken stellaren Ganglions sowie der ersten drei bis vier thorakalen Ganglien, die für die sympathische Innervation des Herzens verantwortlich sind. Die daraus resultierende Reduktion der adrenergen Stimulation des Herzens verringert die Wahrscheinlichkeit für arrhythmische Ereignisse und das Risiko eines plötzlichen Herztodes. Dieses Verfahren kann bei Hochrisikopatienten, die nicht auf die β-Blocker-Therapie ansprechen oder diese nicht vertragen, herangezogen werden. In seltenen Fällen können Komplikationen wie das Horner-Syndrom, Hämothorax oder Pneumothorax auftreten.

Die Katheterablation ist ebenfalls eine alternative Methode, die bei Patienten mit persistierenden arrhythmischen Ereignissen eingesetzt werden kann. Spezifische Trigger oder arrhythmogene Substrate werden gezielt identifiziert und abladiert. Aufgrund der unzureichenden Studienlage wird diese Methode allerdings nur begrenzt und in speziellen Fällen eingesetzt. Durch die stetige Weiterentwicklung der Forschung werden weitere experimentelle Ansätze untersucht, wie z.B. Gentherapie und induzierte pluripotente Stammzellen (2).

Patientenberatung

Das Long-QT-Syndrom ist eine seltene, allerdings potentiell lebensbedrohliche Herzrhythmusstörung, die gefährliche Arrhythmien verursachen kann. Da die Erkrankung oft asymptomatisch verläuft, jedoch ein hohes Risiko für plötzliche Synkopen und Herzstillstand birgt, ist eine sorgfältige Aufklärung und eine Anpassung der Lebensweise entscheidend für den Krankheitsverlauf und die Lebens-

qualität. Wichtig ist die Wahrnehmung der regelmäßigen kardiologischen Kontrolluntersuchungen. Bei Vorliegen einer genetischen Mutation ist es ratsam weiterführende Familienaufklärung zu betreiben.

Die regelmäßige Einnahme der medikamentösen Therapie ist essentiell und sollte nicht ausgesetzt oder vergessen werden, da ein abruptes Absetzen negative Auswirkungen, wie schwerwiegende Arrhythmien, verursachen kann. Besondere Aufmerksamkeit sollte jugendlichen Patienten gelten, da in dieser Altersgruppe die Adhärenz häufig eine Herausforderung darstellt. Die Compliance der Patienten ist ein wichtiger Faktor, der sowohl durch das Umfeld als auch durch Beratungsgespräche in der Apotheke unterstützt werden sollte (**Weblink 1**). Bei starken Nebenwirkungen sollte durch den behandelnden Arzt ein Austausch vorgenommen beziehungsweise eine mögliche Therapieanpassung erwogen werden.

Auch Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern können, sollten vermieden werden. Da Störungen im Elektrolythaushalt als Risikofaktor fungieren können, ist es ratsam, ein Ungleichgewicht des Elektrolythaushalts zu vermeiden. Ärztliche Kontrollen sind auch hier essentiell, insbesondere, wenn Diuretika eingenommen werden, die eine Hypokaliämie begünstigen können. Besondere Vorsicht ist auch bei Asthma-Patienten geboten, da β-Blocker kontraindiziert sind und die Einnahme von β-Sympathomimetika eine Gefahr darstellen kann. Auch die Art der sportlichen Aktivität sollte mit einem Arzt abgesprochen werden, da dies eine bedeutende Rolle spielt. Emotionale Belastung und Schreckreaktionen können Arrhythmien auslösen, insbesondere bei bestimmten genetischen Subtypen des Long-QT-Syndroms. Daher sind in diesem Zusammenhang auch Entspannungstechniken und Stressmanagement von Bedeutung. Eine optimal eingestellte Medikation und eine angepasste Lebensweise sind ausschlaggebende Faktoren in der Behandlung des Long-QT-Syndroms (**Weblink 1**) (2).

Fazit

Das Long-QT-Syndrom ist mehr als eine elektrokardiographische Auffälligkeit – es handelt sich hierbei um eine potentiell lebensbedrohliche, oft unterschätzte Erkrankung mit hoher klinischer Relevanz. Da das Syndrom sowohl genetisch bedingt als auch durch äußere Einflüsse ausgelöst oder verstärkt werden kann, ist eine konsequente Berücksichtigung dieser Risikofaktoren essentiell. Eine umfassende Patientenaufklärung und eine individualisierte Therapieplanung tragen wesentlich zur Prävention und Therapie schwerwiegender Arrhythmien bei und verbessern die Prognose nachhaltig.

Şeyda-Nur Serin

Şeyda-Nur Serin wurde am 04.11.2000 in Duisburg geboren. Sie absolvierte 2019 ihr Abitur am Max-Planck-Gymnasium in Duisburg. Seit 2020 studiert sie Pharmazie an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf..

Drilona Nimanaj

Drilona Nimanaj wurde am 14.05.2001 in Borås (Schweden) geboren. Ihr Abitur absolvierte sie im Jahre 2019 am César-Franck-Athenäum in Kelmis (Belgien). Seit dem Sommersemester 2020 studiert sie Pharmazie an der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf..

Erklärung zu Interessenkonflikten

Die Autorinnen haben keinen Interessenkonflikt.

Weblinks

1) Website des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte – Seltene Erkrankungen, Zugriff am 24.03.2025
https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Kooperationen-und-Projekte/Orphanet/Orphanet-International/Seltene-Erkrankungen/_node.html

2) Wikipedia – Long-QT-Syndrom, Zugriff am 24.03.2025
https://de.wikipedia.org/wiki/Long-QT-Syndrom

3) Wikipedia – Erregungsleitungssystem, Zugriff am 24.03.2025
https://de.wikipedia.org/wiki/Erregungsleitungssystem

4) Webseite MSD-Manual, Elektrokardiografie, Zugriff am 24.03.2025
https://www.msdmanuals.com/de/heim/herz-und-gef%C3%A4%C3%9Fkrankheiten/diagnose-von-erkrankungen-des-herzens-und-der-blutgef%C3%A4%C3%9Fe/elektrokardiografie

5) Wikipedia – Elektrokardiogramm, Zugriff am 24.03.2025
https://de.wikipedia.org/wiki/Elektrokardiogramm

6) Webseite der pharmazeutischen Zeitung, Ausgabe 10/2009, Hein L, Long-QT-Syndrom: Wenn das Herz aus dem Takt gerät, Zugriff am 25.03.2025
https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-102009/wenn-das-herz-aus-dem-takt-geraet/

7) Twarock S. Therapierisiken neuer zielgerichteter Tumor- und Immunsystem-Therapeutika. Fortbildungstelegramm Pharmazie 2018;12(6):250-272, Zugriff am 25.03.2025
https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieApothekenpraxis.html#2018

8) Österreichische Apotheker-Zeitung – QT-Verlängerung im Medikationsmanagement, Zugriff am 25.03.2025
https://www.oeaz.at/Pharmazie_Tara_Medizin/Aktuelles/QT-Verlaengerung-im-Medikationsmanagement.html

9) Wikipedia – Torsade-de-Pointes, Zugriff am 25.03.2025
https://de.wikipedia.org/wiki/Torsade_de_pointes

10) Wikipedia – R-auf-T-Phänomen, Zugriff am 25.03.2025
https://de.wikipedia.org/wiki/R-auf-T-Phänomen

11) MSD Manual – Schwartz-Score für das lange QT-Syndrom (LQTS), Zugriff am 25.03.2025
https://www.msdmanuals.com/de/profi/multimedia/table/schwartz-score-für-das-lange-qt-syndrom-lqts

12) MSD Manual – Symptome mit langem QT-Intervall, Zugriff am 25.03.2025
https://www.msdmanuals.com/de/profi/herz-kreislauf-krankheiten/arrhythmogene-herzerkrankungen/syndrome-mit-langem-qt-intervall

13) Deutsches Ärzteblatt – Psychopharmakaassoziierte QTc-Intervall-Verlängerung und Torsade de Pointes, Zugriff am 26.03.2025
https://www.aerzteblatt.de/archiv/psychopharmakaassoziierte-qtc-intervall-verlaengerung-und-torsade-de-pointes-afc47de6-4f37-4539-821f-19a3e402fa22

14) Website des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte – Proarrhythmische Wirkungen der Antihistaminika Terfenadin und Astemizol, Zugriff am 27.03.2025
https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2002minus/RI-asi-terfenadin-astemizol-proarrythm-wirk.html

15) Wikipedia – Terfenadin, Zugriff am 27.03.2025
https://de.wikipedia.org/wiki/Terfenadin

16) Stoltefuß I, Mintert. A. Lebensbedrohliche Interaktionen bei der Arzneimitteltherapie. Fortbildungstelegramm Pharmazie 2021;15(5):233-257, Zugriff am 27.03.2025
https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieApothekenpraxis.html#2021

17) SADS Foundation – Drugs to Avoid, Zugriff am 28.03.2025
https://web.archive.org/web/20090404115757/http://www.sads.org/index.php/Drugs-to-Avoid/Drugs-to-Avoid.html

18) Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz-und Kreislaufforschung e.V. (2023). ESC Pocket Guidelines. Ventrikuläre Arrhythmien und Prävention des plötzlichen Herztodes (Version 2022). Börm Bruckmeier Verlag GmbH, Grünwald. Kurzfassung der "2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death" (European Heart Journal; 2022), Zugriff am 26.03.2025
https://leitlinien.dgk.org/2023/pocket-leitlinie-ventrikulaere-arrhythmien-und-praevention-des-ploetzlichen-herztodes-version-2022/

19) Deutsches Ärzteblatt - Kabellose Kommunikation von ICD mit Herzschrittmacher in Studie effektiv und sicher, Zugriff am 04.04.2025
https://www.aerzteblatt.de/news/kabellose-kommunikation-von-icd-mit-herzschrittmacher-in-studie-effektiv-und-sicher-c41c4515-70d0-445d-892e-ed2b8c8030bc

20) Webseite Herzmedizin – Wie funktioniert ein AED?, Zugriff am 01.04.2025
https://herzmedizin.de/fuer-patienten-und-interessierte/wissen/fragen-zum-herzen/aed-wie-funktioniert-automatisierter-externer-defibrillator.html

Literatur

1. Klinge R. Das Elektrokardiogramm – Leitfaden für Ausbildung und Praxis, 10. Auflage. Thieme Verlag, 2015
2. Zhu W, Bian X, Lv J. From genes to clinical management: A comprehensive review of long QT syndrome pathogenesis and treatment. Heart Rhythm O2. 2024 Jul 15;5(8):573-586.
3. Balestra E, Bobbo M, Cittar M, Chicco D, D'Agata Mottolese B, Barbi E, Caiffa T. Congenital Long QT Syndrome in Children and Adolescents: A General Overview. Children (Basel). 2024 May 11;11(5):582
4. Lundström A, Wiklund U, Winbo A, Eliasson H, Karlsson M, Rydberg A. Cardiac response to water activities in children with Long QT syndrome type 1. PLoS One. 2023 Dec 7;18(12):e0295431.
5. Wallace E, Howard L, Liu M, O'Brien T, Ward D, Shen S, Prendiville T. Long QT Syndrome: Genetics and Future Perspective. Pediatr Cardiol. 2019 Oct;40(7):1419-1430.
6. Cohagan B, Brandis D. Torsade de Pointes. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-.
7. Dhein S, Perlitz F, Mohr FW. An in vitro model for assessment of drug-induced torsade de pointes arrhythmia : effects of haloperidol and dofetilide on potential duration, repolarization inhomogeneities, and torsade de pointes arrhythmia. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2008 Dec;378(6):631-44.
8. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Eur Heart J. 2022 Oct 21;43(40):3997-4126.
9. Goldenberg I, et al. In: Risk Prediction in Women With Congenital Long QT Syndrome. J Am Heart Assoc. 2021 Jul 20;10(14): e021088.
10. Matsuo J, Yamaori S. Detecting drug-drug interactions that increase the incidence of long QT syndrome using a spontaneous reporting system. *J Clin Pharm Ther*. 2022 Jan;47(1):70–80.
11. Schwartz PJ, Woosley RL. Predicting the Unpredictable: Drug-Induced QT Prolongation and Torsades de Pointes. J Am Coll Cardiol. 2016 Apr 5;67(13):1639-1650.
12. Voigt N, Ort K, Sossalla S. Arzneimittelinteraktionen, die man kennen muss! In: Pneumologie. 1.Auflage. Stuttgart, Deutschland: Georg Thieme Verlag KG; 2019:306-318.
13. Ludwig WD, Mühlbauer B, Seifert R (Hrsg.). Arzneiverordnungs-Report 2024. Springer Verlag, 2025
14. Tiver KD, Dharmaprani D, Quah JX, Lahiri A, Waddell-Smith KE, Ganesan AN. Vomiting, electrolyte disturbance, and medications; the perfect storm for acquired long QT syndrome and cardiac arrest: a case report. J Med Case Rep. 2022 Jan 11;16(1):9.
15. Yang Y, Lv TT, Li SY, Zhang P. Sodium channel blockers in the management of long QT syndrome types 3 and 2: A system review and meta-analysis. J Cardiovasc Electrophysiol. 2021 Nov;32(11):3057-3067.
16. Kuschyk J, Sattler K, Fastenrath F, Rudic B, Akin I. Therapie mit kardialen elektronischen implantierbaren Devices. *Herz* **49**, 233–246 (2024).

17. Knops RE, et al., PRAETORIAN Investigators. Subcutaneous or Transvenous Defibrillator Therapy. N Engl J Med. 2020 Aug 6;383(6):526-536.

18. Fong KY, Ng CJR, Wang Y, Yeo C, Tan VH. Subcutaneous Versus Transvenous Implantable Defibrillator Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials and Propensity Score-Matched Studies. J Am Heart Assoc. 2022 Jun 7;11(11):e024756.

Impressum:
https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/impressum.html