

Dofetilid - ein neues Antiarrhythmikum. Proarrhythmische Effekte unter Langzeittherapie

Kürzlich wurde Dofetilid, ein neues orales, die QT-Zeit verlängerndes Klasse-III-Antiarrhythmikum für die Behandlung des chronischen, symptomatischen Vorhofflimmerns (-flatterns) in der EU und in den USA zugelassen. Die Klasse-III-Antiarrhythmika sind allerdings berüchtigt für die Induktion von Torsade-de-pointes-Tachykardien (TdP), die meist kurz nach Beginn der Therapie auftreten. Über die Inzidenz von TdP unter Langzeit-Therapie ist wenig bekannt.

Im März dieses Jahres ist im J. Am. Coll. Cardiol. eine Studie (1) mit Editorial (2) erschienen, in denen das Auftreten von *ventrikulären Tachykardien* unter Dofetilid über einen Beobachtungszeitraum von einem Jahr evaluiert wird. Zu diesem Zweck wurden 174 im Hinblick auf Alter, Geschlecht, NYHA-Klasse, Ejektionsfraktion und Begleitmedikation gleiche Patienten mit implantiertem Kardioverter-Defibrillator (ICD) randomisiert mit Dofetilid (zweimal 500 µg/d) oder Plazebo behandelt. Bei Niereninsuffizienz oder einem Anstieg der QT_c-Zeit > 15% wurde die Dosis reduziert. TdP und die QT-Zeit können nur mit Hilfe eines Oberflächen-EKG sicher diagnostiziert werden; die intrakardialen Ableitungen des ICD sind dazu nicht geeignet. Im Rahmen dieser Studie wurde jedoch auf diese Ableitungen ein Modell angewendet, das eine Korrelation von TdP mit dem Muster des Beginns der *polymorphen ventrikulären Tachykardien* (PVT) herstellte.

In dem Beobachtungszeitraum von einem Jahr intervenierten die ICD in 620 Fällen und speicherten auch diese Episoden. 266 Ereignisse traten bei 59 Patienten in der Dofetilid- und 354 Ereignisse bei 72 Patienten in der Plazebo-Gruppe auf. Mehr als 60% der intrakardialen Ableitungen wurden weitergehend ausgewertet (166 bzw. 228 Episoden), da sie sowohl die Kriterien für ventrikuläre Tachykardien oder Kammerflimmern erfüllten als auch den Beginn der Tachykardie anzeigten. *Monomorphe ventrikuläre Tachykardien* (MVT) mit der Notwendigkeit der ICD-Intervention traten tendenziell bei weniger Patienten in der Verum- als in der Plazebo-Gruppe auf (45% vs. 54%). *Multiple* MVT waren in der Dofetilid-Gruppe signifikant seltener.

38 PVT zeigten sich bei 15 Patienten in der Dofetilid- und 32 PVT bei 5 Patienten in der Plazebo-Gruppe ($p < 0,05$). In dieser Gruppe traten die PVT nach mehr als 3 Tagen auf (im Mittel nach 99 Tagen). In der Verum-Gruppe war dies anders: während der Aufdosierung erlitten 5 Patienten und zu einem späteren Zeitpunkt (im Mittel nach 22 Tagen) 10 Patienten eine PVT. Vergleicht man die Dofetilid- mit der Plazebo-Gruppe, so fällt auf, daß in der frühen und auch in der späten Phase signifikant häufiger PVT (als Hinweis auf eine TdP) unter der Verum-Therapie auftraten. Die Autoren erklären dies damit, daß Dofetilid entweder per se ein höheres Risiko für TdP schafft oder die Morphologie der ventrikulären Tachykardien verändert. Ein anderer Punkt ist auch interessant: bei den mit Dofetilid behandelten Patienten waren nicht nur die ICD-Interventionen seltener (s.o.), sondern auch erfolgreicher (99% vs. 91%; $p = 0,02$).

Fazit: Dofetilid wird trotz seiner formalen Zulassung bisher ausschließlich im Rahmen von Studien angewendet. Die publizierten Studien (3-5) bestätigen chronisches symptomatisches Vorhofflimmern oder -flattern als Indikation für diese Substanz. Eventuell wird uns in Zukunft mit Dofetilid ein weiteres Klasse-III-Antiarrhythmikum zur Verfügung stehen für ICD-Patienten mit problematischen supra- und ventrikulären Tachykardien und häufigen adäquaten Interventionen des ICD. Leider scheint Dofetilid aber auch proarrhythmische Effekte zu haben, die noch weiter geklärt werden müssen.

Literatur

1. Mazur, A., et al.: J. Am. Coll. Cardiol. 2001, **37**, 1100.
2. Lauer, M.R.: J. Am. Coll. Cardiol. 2001, **37**, 1106.
3. Torp-Pedersen, C., et al. (DIAMOND-CHF = **D**anish **I**nvestigations of **A**rrhythmia and **M**ortality **ON** **D**ofetilide in **C**ongestive **H**eart **F**ailure): N. Engl. J. Med. 1999, **341**, 857.
4. Torp-Pedersen, C., et al.: Eur. Heart J. 2000, **21**, 1204.
5. Singh, S., et al. (SAFIRE-D = **S**ymptomatic **A**trial **F**ibrillation Investigation and **R**andomized **E**valuation of **D**ofetilide): Circulation 2000, **102**, 2385.