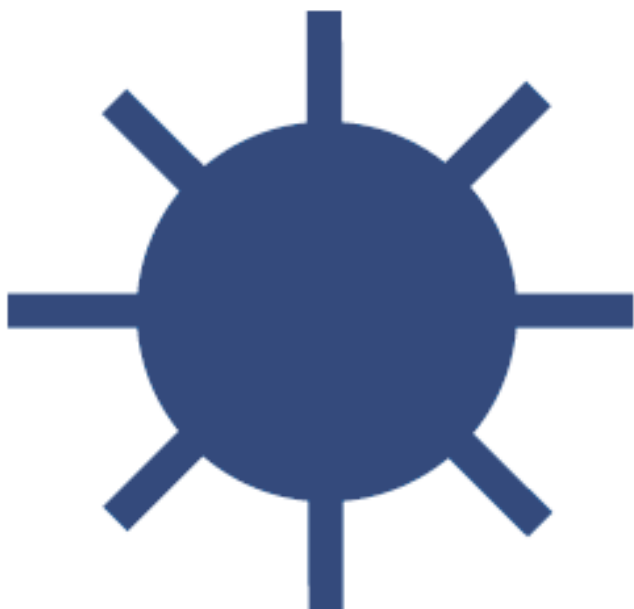


ARUD Zürich
Evaluation und Forschung
Info 3/09

Mögliche QTc Verlängerungen durch
Methadon und ihre praktische
Handhabung in der substitu-
tions-
gestützten Behandlung

Nathalie Brunner
Luis Falcato
Philip Bruggmann



– Zusammenfassung

Die Kardiotoxizität von Methadon durch Verlängerung der QTc Zeit im EKG wird in den letzten Jahren vermehrt diskutiert. Die Zusammenhänge zwischen Methadondosierung, QTc Verlängerung im EKG und dem damit assoziierten Risiko von lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen sind jedoch noch ungenügend geklärt und die Literatur dazu ist widersprüchlich.

In dieser Ausgabe des Evalinfo geben wir eine aktuelle Literaturübersicht zum Thema QTc Verlängerung durch Methadon und stellen die Ergebnisse einer Auswertung von Behandlungsdaten der ARUD Zürich vor. Schliesslich sollen praktische Empfehlungen zur Handhabung von EKGs und möglicherweise auftretenden QTc Verlängerungen in substitions-gestützter Behandlung gegeben werden.

Die Übersicht über die aktuelle Literatur und unsere Daten sprechen dafür, weiterhin in erster Linie bei hohen Methadondosen ein EKG zu veranlassen. Bei zusätzlichen Risikofaktoren sollte man auch bei Beginn der Substitution und bei tiefen Methadondosen eine EKG-Ableitung in Erwägung ziehen. Die Patienten sollten über ein mögliches Risiko aufgeklärt werden und allfällige Zeichen wie Synkopen, Schwindel und Palpitationen erkennen können.

– Hintergrund

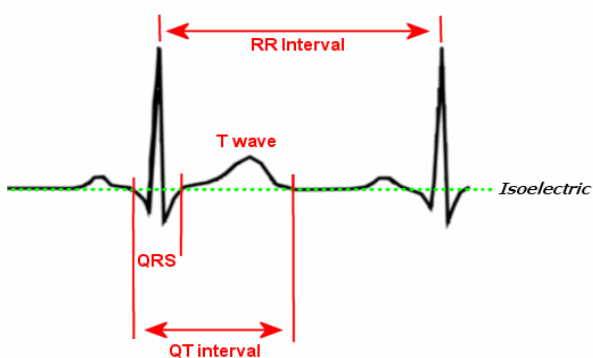
Das Elektrokardiogramm (EKG) opioidabhängiger Personen zeigt häufig verschiedene Auffälligkeiten. In einer Studie aus dem Jahre 2008 zeigten 61% der Studienteilnehmer eine oder mehrere Auffälligkeiten im EKG (1). Neben unspezifischen Veränderungen wurden bei 13% der Studienteilnehmer (n=511) eine verlängerte QTc Zeit gefunden.

QTc Verlängerungen im Zusammenhang mit Methadon sind in der Literatur verschiedentlich beschrieben; wie der Zusammenhang zwischen der Methadondosis, dem Methadonserumspiegel und der QTc Verlängerung aussieht, wird indes unterschiedlich beurteilt.

QT Zeit im EKG

Die QT Zeit ist ein im EKG messbares Zeitintervall und beschreibt die De- und Repolarisation des Myokards. Das QT Intervall beginnt mit der Q-Zacke und endet mit dem Schluss der T-Welle.

Abbildung 1. QT Intervall im EKG



For illustration only.

Am Erregungsablauf des Herzens ist eine Reihe von Ionenströmen beteiligt. Methadon blockiert die HERG-Kalium-Kanäle (human ether-a-go-go-related gene channels) am Herzen, was zu einer verzögerten Repolarisation führt. Diese verzögerte Repolarisation zeigt sich im EKG als verlängerte QT Zeit.

Das QT Intervall korreliert umgekehrt mit der Herzfrequenz. Daher wird die gemessene QT Zeit mit der Herzfrequenz im EKG korrigiert. Der so berechnete Wert wird dann als QTc Zeit bezeichnet (c= corrected). Für die Berechnung wird üblicherweise die Korrekturformel nach Bazett verwendet ($QTc = QT / \sqrt{RR(s)}$). Mittels dieser Formel errechnet man bei einer Herzfrequenz zwischen 60-100 Schläge pro Minute valide Werte – bei einer Tachykardie führt die Formel zu falsch niedrigen Werten, bei einer Bradykardie zu falsch hohen Werten (2). Trotzdem ist die Bazett-Formel die klinisch am meisten angewendete Methode zur Korrektur der QT Zeit, da viele Patienten eine Ruhfrequenz von 55-75 Schlägen/Minute aufweisen.

Bei einer verlängerten QTc Zeit im EKG ist das Risiko für das Auftreten von Herzrhythmusstörungen erhöht. Es handelt sich bei der Herzrhythmusstörung um eine potenziell lebensbedrohliche Kammertachykardie vom Typ Torsade-de-pointes (Tdp). Tdp sistieren oft spontan. Sie können aber auch in ein Kammerflimmern übergehen und zum Tode führen.

Abbildung 2 zeigt eine EKG Ableitung mit spontan auftretenden Tdp, die sich selber limitieren.

Abbildung 2. Torsade-de-pointes-Tachykardie



QTc Grenzwerte

Es gibt in der Literatur keinen einheitlichen QTc Wert, der als Grenzwert definiert ist, da über das damit verbundene Risiko Uneinigkeit besteht. In verschiedenen Studien werden daher unterschiedliche Grenzwerte für das QTc Intervall gebraucht. Zusammengefasst lässt sich sagen, dass eine QTc Zeit bis 0.45s als normal angenommen werden kann. Eine QTc Zeit zwischen 0.45 und 0.5 liegt im Grenzbereich, bei einer QTc Zeit von 0.5s und mehr ist das Risiko Torsade-de-pointes zu entwickeln signifikant erhöht, und Tdp treten selten bei einem QTc unter 0.5s auf (3).

Unabhängig vom absoluten Wert erhöht eine Zunahme der QTc Zeit um mehr als 40ms seit Beginn mit Methadon, das Risiko eine Herzrhythmusstörung zu entwickeln (4).

Einflussfaktoren auf das QTc Intervall

In vielen Publikationen ist beschrieben und anerkannt, dass Methadon zu einem verlängerten QTc Intervall führen kann und sich damit das Risiko für Tdp erhöht (5).

Neben Methadon gibt es andere Medikamente, bei denen eine QTc Verlängerung als mögliche Nebenwirkung auftreten kann, z.B. diverse Antidepressiva, Neuroleptika und Methylphenidat. Aber auch Alkohol und Kokain sind bekannt dafür. Eine aktuelle Übersicht der Medikamente, die potenziell die QTc Zeit verlängern, kann im Internet unter www.torsades.org eingesehen werden.

Auch pharmakokinetische Faktoren können zu einer Verlängerung der QTc Zeit führen. Die Einnahme von Inhibitoren des Zytochrom P450 Systems kann über den verzögerten Abbau einer QTc verlängernden Substanz das QT Intervall verlängern. Dies ist der Fall bei einigen HIV Medikamenten und Antibiotika.

Das QTc Intervall kann zusätzlich durch eine Reihe von anderen Faktoren beeinflusst werden, wie z.B. die Tageszeit oder kardiale Vorerkrankungen. Auch eine Hypokaliämie oder eine Hypomagnesiämie können eine QTc Verlängerung bewirken.

Verschiedentlich wurde beschrieben, dass Frauen physiologischerweise eine etwas längere QTc Zeit als Männer haben und die Inzidenz der QTc Verlängerungen bei Frauen höher ist. Es liegen bis jetzt keine Studien darüber vor, ob Frauen dadurch gefährdeter sind, Herzrhythmusstörungen zu erleiden.

Beim Kongenitalen QT Syndrom liegt eine genetische Mutation vor. Diese Mutation hat eine Inzidenz von 1/5000 in der Allgemeinbevölkerung (6).

Die Patienten in der opioidgestützten Behandlung werden im Durchschnitt immer älter, was eine zunehmende Prävalenz von strukturellen Herzschädigungen, z.B. Myokardhypertrophien zur Folge haben dürfte. Auch komorbide psychiatrische oder somatische Störungen treten mit zunehmendem Alter häufiger auf. Die medikamentöse Behandlung der komorbiden Störungen wiederum erhöht die bereits erwähnte Gefahr von Medikamenten-Interaktion. Dabei ist besonders auf den kumulativen Effekt einzelner Substanzen auf die QTc Zeit zu achten. Eine Verlängerung der QTc Zeit kann so entstehen oder sich akzentuieren.

Methadon und QTc Verlängerung

Es ist anerkannt, dass ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von Methadon und einer möglichen QTc Verlängerung besteht (5). Doch besteht ein Zusammenhang zwischen der Dosis von Methadon und der Verlängerung der QTc Zeit? Bei vielen Medikamenten ist der Zusammenhang zwischen der Dosierung, dem Plasmaspiegel und der Höhe der QTc Verlängerung bekannt – beim Methadon ist dieser Zusammenhang noch unklar.

Zur Frage der Dosisabhängigkeit der QTc Verlängerung wurden verschiedene Studien mit unterschiedlichem Design und einige Fallberichte publiziert (7-12).

Die verschiedenen Studien kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen: Einige fanden einen Zusammenhang zwischen der Methadondosis und der QTc Zeit Verlängerung (9-11), andere konnten das nicht bestätigen (8;12). Insgesamt liegen wenige Arbeiten und insbesondere nur solche mit eher geringen Fallzahlen vor.

Vielen Studien gemeinsam ist, dass QTc Werte von über 0.5s vor allem bei Patienten mit Methadondosen von über 120mg/d vorgekommen sind.

Einige neuere Untersuchungen deuten darauf hin, dass die Korrelation zwischen Dosierung und QTc Verlängerungen eher schwächer ist als zunächst angenommen (5;9). In allen vorliegenden Studien hatte nur eine kleine Anzahl der Teilnehmer eine QTc Zeit von über 0.5s.

In einigen Studien wurden zusätzlich eine kleine Anzahl Teilnehmer unter Buprenorphin oder Morphin untersucht – dabei wurden keine QTc Verlängerungen gefunden (7;12;13).

- Auswertung eigener Behandlungsdaten

2008 präsentierten wir erste Ergebnisse unserer Beobachtungsstudie, in der wir EKG-Untersuchungen von Patienten auswerteten, welche in der Poliklinik für Drogenmedizin Zokl1 der ARUD Zürich in opioidgestützter Behandlung waren. In dieser ersten Auswertung der EKGs (n=238) zeigte sich ein dosisabhängiger Effekt von Methadon auf eine QTc Verlängerung. Das weibliche Geschlecht war signifikant mit einer verlängerten QTc Zeit assoziiert (14).

In der Zwischenzeit konnten wir mehr Teilnehmer einschliessen und die Anzahl der EKGs stieg auf 453.

- Methode

Alle Studienteilnehmer (n= 221) erfüllten die Kriterien für die Diagnose einer Opioidabhängigkeit nach ICD 10 (F11) und waren Patienten in der Poliklinik für Drogenmedizin Zokl1. Die Patienten wurden entweder mit Methadon, mit Buprenorphin oder Morphinsulfat substituiert oder nahmen zum Zeitpunkt der EKG-Untersuchung kein Substitutionsmittel ein. Die EKG Untersuchungen fanden im ambulanten Setting zwischen September 2004 und Juni 2009 statt.

Es wurden insgesamt 453 EKGs von 221 Teilnehmern erhoben. Bei rund 50% der Studienteilnehmer wurde ein EKG, bei rund 20% wurden zwei EKGs zu verschiedenen Zeitpunkten und bei 30% der Patienten drei oder mehr EKGs erhoben und ausgewertet.

Charakteristik der Studienteilnehmer

81% der EKG Ableitungen stammten von Männern (370 EKGs) und 19% von Frauen (83 EKGs). Die Studienteilnehmer waren bei der Aufzeichnung der EKGs im Durchschnitt 38.2 Jahre alt. Der jüngste Proband war 17, der älteste 58 Jahre alt.

Zum Zeitpunkt der EKG Aufzeichnung waren 75.9% der Probanden mit Methadon substituiert, 2.4% mit Buprenorphin und 20.1% mit Morphinsulfat. 1.5 % hatten zum Zeitpunkt des EKGs kein Substitut verordnet.

Substitut und Dosierung

Die durchschnittliche Methadon-Dosis lag bei 131mg pro Tag (minimal 1mg/d, maximal 650mg/d), die durchschnittliche Dosis von Morphinsulfat betrug 708mg/d (minimal 50mg/d, maximal 1320mg/d) und bei Buprenorphin betrug die durchschnittliche Dosierung 14,5mg/d (minimal 2 mg/d, maximal 24mg/d). 7 Teilnehmer hatten keine Substitution.

In der ersten Analyse im 2008 bildeten wir drei Dosierungsgruppen: weniger als 60mg Methadon/d, 61-120mg/d und mehr als 120mg/d. In der aktuellen Auswertung analysierten wir die Dosierung als kontinuierliche Variable und 2-stufig gruppiert (< / >= 100mg/d).

EKG Durchführung, QTc Berechnung und –Grenzwert

Es wurde ein Ruhe-EKG mit 12 Ableitungen durchgeführt und von Hand gemessen (Standart EKG, Verstärkung des Signals von 1mV/cm, Schreibgeschwindigkeit 50mm/sec). Alle EKGs wurden mit demselben Gerät aufgezeichnet. Die frequenzkorrigierte QT Zeit wurde nach der Bazett-Formel berechnet: $QTc = QT / \sqrt{RR(s)}$

Wie in der Einführung beschrieben, besteht kein Konsens für eine obere Grenze der QTc Zeit. Die in der Literatur als Grenzwerte genannten QTc Zeiten variieren (9). Wir haben uns für einen eher konservativen Wert entschieden und zwar geschlechterunabhängig (15). Die QTc Zeit wurde bei Männern und Frauen bei 0,45s und mehr als verlängert definiert.

Weitere mögliche Einflussfaktoren (Confounder)

Da wir in der ersten Auswertung keinen Einfluss einer allfällig vorhandenen Begleitmedikation feststellen konnten, wurde dieser Faktor nicht weiter untersucht. Viele der Teilnehmer gaben Alkohol- und /oder Kokainkonsum an. Aufgrund mangelnder Qualität der diesbezüglich verfügbaren Daten (Selbstdeklaration der Teilnehmer, keine zeitliche Übereinstimmung mit der Erhebung der EKGs) konnte auch auf diesen Faktor nicht eingegangen werden.

Tabelle 1 fasst die soziodemographischen Daten und die Substitution der Teilnehmer zusammen.

Tabelle 1 Beschreibung der Studienteilnehmer zum Zeitpunkt des EKGs (n=453)

	Anz.	%	Minimum	Maximum	Durchschnitt
Männlich	370	81.7			
Weiblich	83	18.3			
Alter (Jahre)			17	58	38.2
Dosierung (mg/d)					
Substitutionsmittel	Anz.	%	Minimal	Maximal	Durchschnitt
Methadon	344	75.9	1	650	131.04
Buprenorphin	11	2.4	2	24	15.54
Morphinsulfat	91	20.1	50	1320	708.24
ohne	7	1.5			
QTc Verlängerung					
ja	84	18.5			
nein	369	81.5			

- RESULTATE

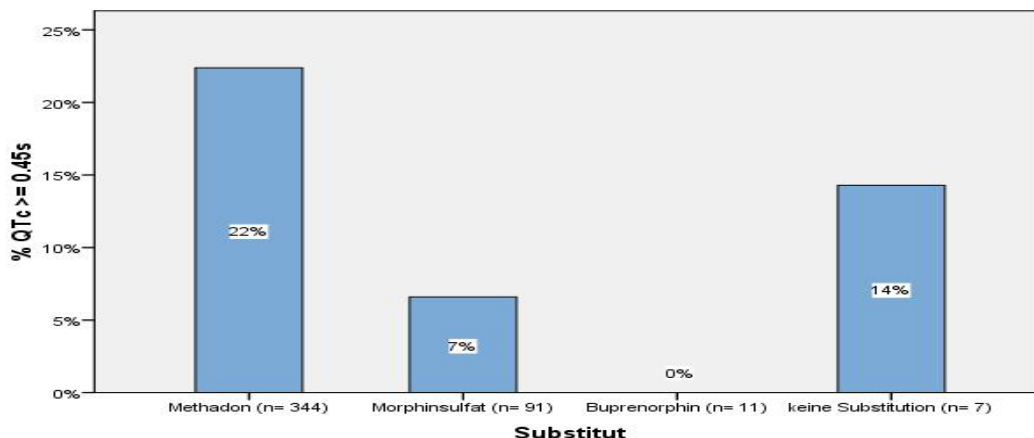
QTC Zeit, Substitut und Dosierung

18.5% (n= 84) aller EKGs wiesen eine erhöhte QTc Zeit von $\geq 0.45s$ auf. Wie in Abbildung 3 gezeigt, hatten 22,4% (n= 77) der Teilnehmer der Methadongruppe eine QTc Zeit $\geq 0,45s$. 6,6% (n=6) der Patienten mit Morphinsulfat, ein Teilnehmer ohne Substitution und keiner der

Teilnehmer mit Buprenorphin (n=11) hatten eine QTc Zeit $\geq 0.45s$.

Nur in der Methadongruppe gab es insgesamt 3 Fälle (0.07%) mit einer kritischen QTc Zeit von $\geq 0.5s$, bei denen die Dosierungen 120mg/d, 140mg/d respektive 150mg Methadon/d betrug. Die höchste gemessene QTc Zeit war 0.52s.

Abbildung 3 Anteil auffälliger QTc Zeiten nach Substitut

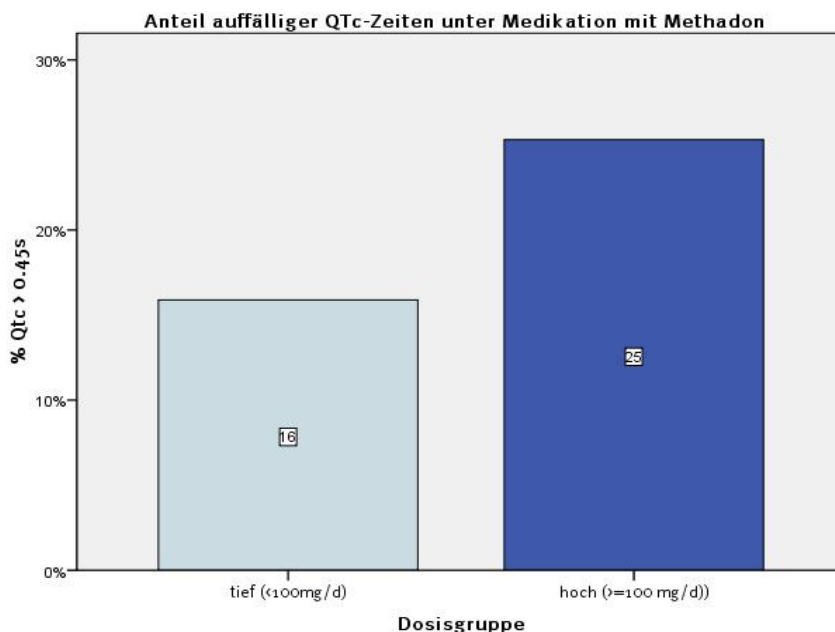


Nach Gruppen (+/- 100mg/d)

Zwecks besserer Vergleichbarkeit unserer Zahlen mit den in der Literatur vorhandenen Auswertungen unterteilten wir die Teilnehmer in zwei Gruppen mit mehr oder weniger als 100mg Methadon pro Tag. Wie sieht die Verteilung der QTc Zeit in den zwei Gruppen aus?

Von insgesamt 344 EKG unter Substitution mit Methadon waren 107 Fälle (31%) zum Zeitpunkt des EKGs unter 100mg dosiert, 237 Fälle (69%) hatten eine Dosis von 100mg oder mehr Methadon pro Tag. In der tieferen Dosisgruppe (1mg – 99 mg/d) wiesen 16% der EKG eine QTc Zeit über 0.45s auf, während dies in der höheren Dosisgruppe (100mg-650mg/d) auf 25% zutraf (p= .052).

Abbildung 4 QTc Zeiten in 2 Methadon-Dosisgruppen



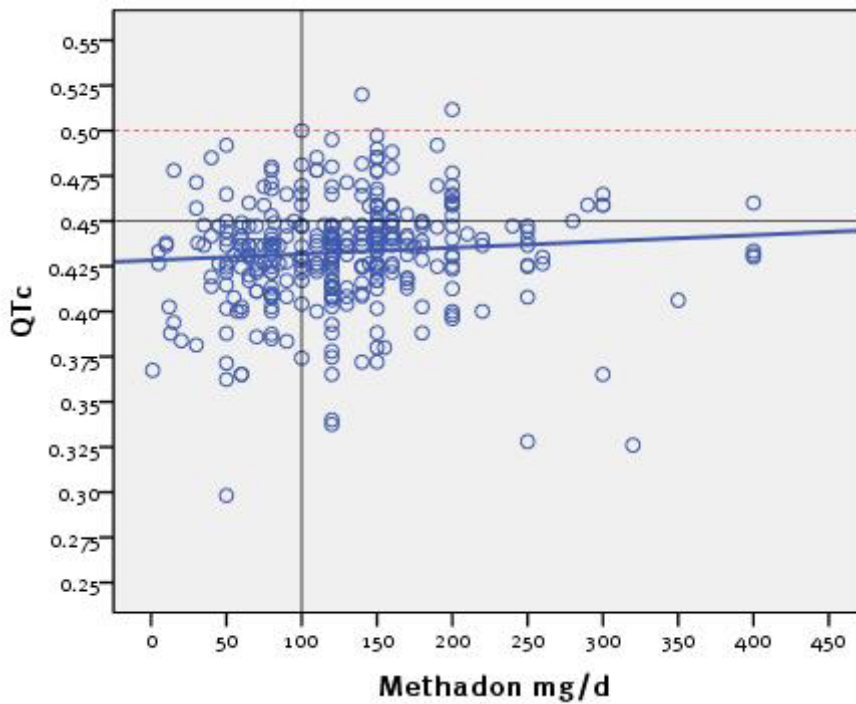
Bei der Auswertung mittels der logistischen Regression ergab sich ein signifikanter, leichter Einfluss (OR= 1.004, p=. .027) der kontinuierlichen Methadondosis auf eine erhöhte QTc Zeit (>= 0.45s) und für die Methadondosis-Gruppen (OR 1.82, p= .050) Es zeigte sich jedoch kein signifikanter Einfluss von Geschlecht und Alter.

Bei der Auswertung mittels multipler linearer Regression

ergab sich kein signifikanter Einfluss der Methadondosis auf die QTc Zeit (Beta= .089, p= .10). Es zeigt sich jedoch eine positive Korrelation mit Geschlecht (Beta= .12, p= .022) und Alter (Beta= .11, p= .037).

In der Abbildung 5 ist die QTc Zeit in Abhängigkeit zur Dosierung des Methadons pro Tag und die Regressionsgerade aufgezeigt.

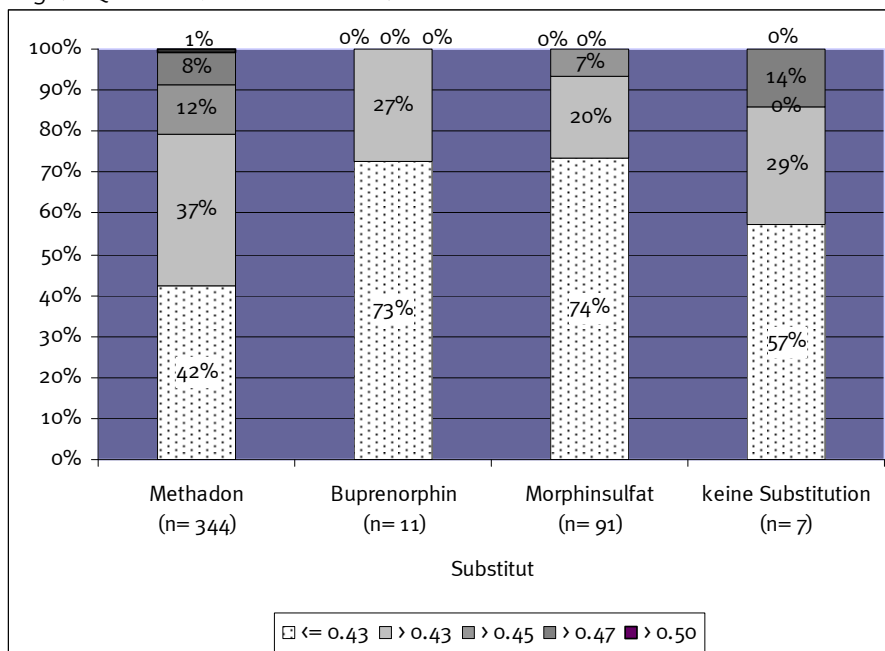
Abbildung 5 Streudiagramm QTc Intervall nach Methadondosis



Wenn man die QTc Intervalle aller Teilnehmer in Untergruppen teilt, wie das Krantz (5) in einem im Jahr 2008

veröffentlichten Artikel gemacht hat, ergeben sich die Resultate wie in der Abbildung 6 zu sehen.

Abbildung 6 Verteilung der QTc Intervalle unter verschiedenen Substituten



- Diskussion und Empfehlungen

In unserer Beobachtungsstudie betrug die Prävalenz für eine verlängerte QTc Zeit von 0.45s und mehr bei Patienten der drogenmedizinischen Poliklinik Zokl1 insgesamt 18.5% (n=84). In der Methadongruppe hatten 22.4% (n=77) der Teilnehmer eine QTc Verlängerung. Nur 0.06% wiesen eine QTc Zeit im kritischen Bereich von über 0.5s auf. Die Methadondosierung pro Tag lag in einer Bandbreite von 1mg/d bis 650mg/d. Die Ergebnisse entsprechen weitgehend der Literatur, wobei der Anteil kritischer QTc Zeiten > 0.5s vergleichsweise tief ist.

In einer kürzlich veröffentlichten Studie von Fonseca et al. betrug die Prävalenz der verlängerten QTc Zeit 9.2% und 2% aller Teilnehmer (N= 109) hatten eine QTc Zeit im kritischen Bereich von über 0.5s (9). Bei Anchersen et.al. fanden sich 28.5% aller Studienteilnehmer (n= 173) mit einer QTc Zeit von über 0.45s, 4.6% hatten eine QTc Zeit von über 0.5s (7). Bei Peles et. al. zeigten 23 der 138 (16.6%) Teilnehmer eine QTc Verlängerung von über 0.45s (12). Es ist schwierig, diese Ergebnisse zu interpretieren, da die QTc Zeit Grenze von Studie zu Studie etwas variierte und die Fallzahlen kleiner sind als unsere eigene Stichprobe.

In unserer ersten Auswertung der Daten im Jahre 2008 mit insgesamt 237 EKG zeigte sich eine dosisabhängige Prävalenz der verlängerten QTc Zeit. In der logistischen Regressionsanalyse waren die Faktoren «weibliches Geschlecht und Methadondosis über 120mg/d» signifikant mit einer verlängerten QTc Zeit assoziiert. Unter Einbezug zusätzlicher 116 EKGs relativierte sich nun das Ergebnis der dosisabhängigen QTc Verlängerung. Der Zusammenhang der Methadondosis und der QTc Zeit zeigte sich viel schwächer und ein Effekt des Geschlechts konnte nicht reproduziert werden.

Einige Studien fanden eine positive Korrelation zwischen der Methadondosis und der QTc Verlängerung (9-11). Bezüglich des Risikos eine Tdp zu entwickeln konnte jedoch bis heute kein eindeutiger Grenzwert der Methadondosierung festgelegt werden. Darauf deutet auch die Auswertung unserer Studie hin, in welcher sich ein schwacher signifikanter Einfluss der kontinuierlichen Methadondosis auf die Verlängerung der QTc Zeit zeigte.

Fast keine der erwähnten Studien findet eine positive Korrelation zwischen der QTc Zeit und dem Geschlecht oder Alter der Teilnehmer. Dies deckt sich mit unseren Analysen mittels der logistischen Regression.

Würde der Einbezug der Methadonkonzentration im Serum die Befunde eindeutiger machen? Es gibt bis heute nur einzelne Studien, die die QTc Zeit mit der Methadonkonzentration im Plasma in Beziehung setzen. Wieder zeigen sich keine eindeutigen Ergebnisse. Peles et al. fanden keine Korrelation der QTc Zeit mit dem Methadonspiegel im Serum. In einer älteren Studie von Martell et al. (16) korrelierte die Methadonkonzentration im Plasma mit der QTc Änderung vom Beginn der Medikation und dem QTc nach 12 Monaten. Die Plasmaspiegel von Methadon unterliegen diversen Einflussfaktoren, wie individuellem

Stoffwechsel oder Interaktionen mit anderen Substanzen. Die grosse Bandbreite und Beeinflussbarkeit des Plasmaspiegels von Methadon machen eine Messung und den Vergleich schwierig.

Unsere Studie wird dadurch limitiert, dass es eine reine Beobachtungsstudie ist. Neben dem EKG und der Substitution wurden keine zusätzlichen Informationen über den Substanzgebrauch, wie den Konsum von Kokain oder Alkohol, oder Blutwerte berücksichtigt. Es ist aber davon auszugehen, dass die Patienten in unserer Poliklinik häufig weitere Risikofaktoren für eine QTc Verlängerung haben.

In einer Studie korrelierte das QTc Intervall nur bei zusätzlich nachgewiesenem Kokaingebrauch signifikant mit der Methadondosis (12). Dies ist ein interessanter Ansatz für weiterführende Untersuchungen.

Selten führt nur ein Risikofaktor zum Auftreten von Tdp. Um welchen Faktor erhöht sich das Risiko für Tdp falls zusätzlich zu einer verlängerten QTc Zeit noch weitere Risiken hinzukommen? Ein Faktor bei der Risikoeinschätzung könnte, neben der absoluten QTc Zeit, die Erfassung der QTc Zeit Veränderung während der Aufdosierung mit Methadon sein. In einer prospektiven Follow-up-Studie von Krantz et al. wurde die QTc Zeit vor Beginn mit Methadon (sog. Baseline-EKG) und nach 6 Monaten unter Methadon aufgezeichnet. Es fand sich eine grosse Bandbreite an Veränderungen der QTc Zeit. Die Mehrheit der Teilnehmer (76%) hatte eine Erhöhung des QTc Intervalls, wogegen der Rest keine Veränderung oder gar eine Verkleinerung des QTc Intervalls erfuhren. Insgesamt entwickelte nur eine kleine Zahl der Teilnehmer eine QTc Zeit über dem Grenzwert (5).

Im Wissen um die Erhöhung des Risikos bei einer Verlängerung der QTc Zeit von mehr als 40ms ausgehend von einem Baseline-EKG (17), versuchten im März 2009 einige Experten, anhand der vorhandenen Literatur, Richtlinien für ein QTc Screening zu erarbeiten, welche in den *Annals of Internal Medicine* veröffentlicht wurden (18). Darin wird neben weiteren Punkten empfohlen, ein Screening für das QTc Intervall einzuführen, welches ein Baseline-EKG und ein Kontroll-EKG 30 Tage nach Beginn der Medikation mit Methadon umfasst.

Die Idee eines Screenings aller Patienten, die eine methadongestützte Behandlung in Anspruch nehmen, wird kontrovers diskutiert. Insbesondere ist umstritten, ob die geringe Anzahl Patienten, die ein erhöhtes Risiko für Tdp haben, ein Screening aller Patienten rechtfertigt. Die negativen Folgen eines solchen Screenings könnten sein, dass man Patienten eine substituionsgestützte Behandlung ungerechtfertigterweise verwehren könnte, oder dass es Patienten abschrecken könnte, sich für eine Substitution zu entscheiden. Insbesondere könnte es aber auch dazu führen, dass viele Opioidabhängige in der Substitution mit Methadon unterdosiert würden, was wiederum zu mehr Beikonsum und den damit verbundenen Risiken

führen könnte (19). Evidenzbasierte Richtlinien für ein Screening auf verlängerte QTc Zeiten können aus heutiger Sicht nicht eindeutig formuliert werden. Es fehlen ausreichend grosse Studien und klinische Untersuchungen.

Methadon ist seit Jahren als Substitutionsmittel bei tausenden von Opioidabhängigen in Gebrauch und die Wirksamkeit und Sicherheit der Substitution mit Methadon sind erwiesen und anerkannt.

Neben der relativen Häufigkeit des Auftretens von Tdp unter dem weltweit verordneten Methadon, muss auch die absolute Häufigkeit berichteter und nachgewiesener Fälle berücksichtigt werden. In der gesamten Literatur sind nur wenige Fälle beschrieben, die eine kritische QTc Verlängerung haben und die Inzidenz von Tdp ist gering (19).

Das Risiko, an einer Tdp zu sterben, ist für unsere Patienten sehr viel geringer, als an den Folgen des Drogenkonsums zu sterben. Eine adäquate Substitution hat demzufolge nach dem Grundsatz von Harm reduction oberste Priorität.

Eine Umstellung der Substitution von Methadon auf Buprenorphin oder Morphin bei erhöhten QTc Werten ist eine zu prüfende Alternative. Für Buprenorphin gibt es in der Literatur keine Hinweise eines QTc verlängernden Effektes, eine Umstellung von hohen Dosen Methadon ist in vielen Fällen aber nicht möglich (7;8). Retardiertes Morphin ist bezüglich seines Effektes auf die QTc Zeit bislang kaum untersucht. In unserer Erhebung zeigten gut 6% der 91 untersuchten EKGs eine Verlängerung des QT Intervalls. Wieweit dieser Effekt direkt dem retardierten Morphin zugeschrieben werden kann, muss noch weiter untersucht werden.

Alle Patienten und die in die Substitution involvierten Fachpersonen sollten über das potenzielle Risiko einer Tdp aufgeklärt werden. Der Zusammenhang zwischen Methadon, zusätzlichen Risikofaktoren und dem QTc Intervall sollte berücksichtigt werden. Die Patienten und ihre Behandler sollten über die Symptome von möglichen Tdp, wie Synkopen, Schwindel und Palpitationen informiert sein, sie erkennen und entsprechend handeln können.

Was gibt es für Möglichkeiten falls die QTc Zeit erhöht ist? **Korrigierbare Risikofaktoren angehen:**

- Umstellung der Substitution auf Buprenorphin oder Morphinpräparat
- QT verlängernde Medikamente umstellen
- Korrektur von Elektrolytentgleisungen, v.a. Kalium, Magnesium
- kardiovaskuläre Erkrankungen erkennen und behandeln
- Reduktion von Alkohol- und Kokainbeikonsum

Eine EKG Ableitung ist eine effiziente, kostengünstige und nicht invasive Untersuchung, die von unseren Patienten gut akzeptiert wird. Für genaue Richtlinien und Empfeh-

lungen bezüglich Indikation und Häufigkeit von Elektrokardiogrammen bei opioidsubstituierten Personen fehlen prospektive Studien mit grossen Fallzahlen. Die Übersicht über die aktuelle Literatur und unsere Daten sprechen dafür, weiterhin in erster Linie bei hohen Methadondosen ein EKG zu veranlassen. Bei zusätzlichen Risikofaktoren sollte man auch bei Beginn der Substitution und bei tiefen Methadondosen Dosierung eine EKG- Ableitung in Erwägung ziehen.

Literatur

- (1) Wallner C, Stollberger C, Hlavin A, Finsterer J, Hager I, Hermann P. Electrocardiographic abnormalities in opiate addicts. *Addiction* 2008 December;103(12):1987-93.
- (2) Haverkamp W, Haverkamp F, Breithardt G. Medikamentenbedingte QT-Verlängerung und Torsade de pointes. *Deutsches Ärzteblatt* 2002;99(28-29).
- (3) Montanez A, Ruskin JN, Hebert PR, Lamas GA, Hennekens CH. Prolonged QTc interval and risks of total and cardiovascular mortality and sudden death in the general population: a review and qualitative overview of the prospective cohort studies. *Arch Intern Med* 2004 May 10;164(9):943-8.
- (4) Schmittner J, Krantz MJ. Prolongation in Methadone Maintenance: Fact and Fiction. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems* 2006;8:41-52.
- (5) Krantz MJ. Heterogeneous impact of methadone on the QTc interval: what are the practical implications? *J Addict Dis* 2008;27(4):5-9.
- (6) Vincent GM. The molecular genetics of the long QT syndrome: genes causing fainting and sudden death. *Annu Rev Med* 1998;49:263-74.
- (7) Anchersen K, Clausen T, Gossop M, Hansteen V, Waal H. Prevalence and clinical relevance of corrected QT interval prolongation during methadone and buprenorphine treatment: a mortality assessment study. *Addiction* 2009 June;104(6):993-9.
- (8) Athanasos P, Farquharson AL, Compton P, Psaltis P, Hay J. Electrocardiogram characteristics of methadone and buprenorphine maintained subjects. *J Addict Dis* 2008;27(3):31-5.
- (9) Fonseca F, Marti-Almor J, Pastor A, Cladellas C, Farré M, De la Torre R et al. Prevalence of long Qtc interval in methadone maintenance patients. *Drug Alcohol Depend* 09;99:327-32.
- (10) Krantz MJ, Kutinsky IB, Robertson AD, Mehler PS. Dose-related effects of methadone on QT prolongation in a series of patients with torsade de pointes. *Pharmacotherapy* 2003 June;23(6):802-5.
- (11) Krantz MJ, Mehler PS. QTc prolongation: methadone's efficacy-safety paradox. *Lancet* 2006 August 12;368(9535):556-7.
- (12) Peles E, Bodner G, Kreek MJ, Rados V, Adelson M. Corrected-QT intervals as related to methadone dose and serum level in methadone maintenance treatment (MMT) patients: a cross-sectional study. *Addiction* 07 February;102(2):289-300.
- (13) Fanoë S, Hvidt C, Ege P, Jensen GB. Syncope and QT prolongation among patients treated with methadone for heroin dependence in the city of Copenhagen. *Heart* 2007 September;93(9):1051-5.
- (14) Brunner N, Falcato L, Bruggmann P. Methadon induzierte QTc-Verlängerung: Ein dosis- und geschlechtsabhängiger Effekt. *Suchtmedizin in Forschung und Praxis* 2008;10(2):94.
- (15) Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs. Rockville, MD: Center for Drug Evaluation and Research; 2005. Report No.: Guidance for Industry E14.
- (16) Martell BA, Arnsten JH, Krantz MJ, Gourevitch MN. Impact of methadone treatment on cardiac repolarization and conduction in opioid users. *Am J Cardiol* 2005 April 1;95(7):915-8.
- (17) Schmittner J, Krantz MJ. QTc prolongation among hospitalized patients receiving methadone. *Arch Intern Med* 2006 November 13;166(20):2289-90.
- (18) Krantz MJ, Martin J, Stimmel B, Mehta D, Haigney MC. QTc interval screening in methadone treatment. *Ann Intern Med* 2009 March 17;150(6):387-95.
- (19) Gourevitch MN. First do no harm ... Reduction? *Ann Intern Med* 2009 March 17;150(6):417-8.

Impressum

ARUD Zürich
Evaluation und Forschung, Luis Falcato
Sihlhallenstrasse 30, Postfach, CH-8026 Zürich

Telefon
+41 (0)44 248 37 32

E-Mail
l.falcato@arud-zh.ch

Internet
www.arud-zh.ch
www.gain-zh.ch
www.dbb-zh.ch

Die «Info Evaluation und Forschung» der ARUD Zürich erscheint seit 2004. Sie kann kostenlos abonniert werden: Senden Sie ein E-Mail an sekretariat@arud-zh.ch