

Es gibt Alternativen

Gefährliche QTc-Verlängerung durch Methadon

Barbara Dezulian, Nadjibulah Gholami, Philip Bruggmann

Arud Zentren für Suchtmedizin, Zürich

Hintergrund

Methadon ist die meisteingesetzte Substanz zur Opioidsubstitution in der Schweiz. Die Prävalenz von QTc-Verlängerung durch Methadon liegt bei ca 25% und steigt mit zunehmender Dosis [1]. QTc-Verlängerungen können zu potentiell letalen Kammertachykardien vom Typ *Torsades de pointes* führen. In der täglichen Praxis zeigt sich, dass diese Nebenwirkung zu wenig systematisch gescreent wird und die Alternativen zu Methadon kaum bekannt sind.

Fallbericht

Anamnese

Ein 36-jähriger Patient stellt sich in unserem suchtmmedizinischen Zentrum mit seit zwei Tagen bestehenden, rechtsbetont stechenden Schmerzen in der Brust vor. Er befindet sich in einer substituionsgestützten Behandlung mit Methadon (Ketalgin®) 300 mg verteilt auf drei Tagesdosen. Eine einfache adulte Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung wird mit 60 mg Methylphenidat (Ritalin®) pro Tag und eine mittelgradige depressive Episode mit Escitalopram (Ciprallex®) 10 mg/d sowie Alprazolam (Xanax®) 1,5 mg/d behandelt. Atropin Tropfen (Bellafit N® 0,5 mg/ml) werden bei Bedarf gegen Methadon-induziertes Schwitzen eingenommen. Die Medikamenteneinnahme ist durch den Patienten bis dahin gewissenhaft erfolgt.

Status

Der ängstliche Patient präsentiert sich allseits orientiert, hämodynamisch stabil und subfebril (36,8°C). Die Herztöne sind rein und auskultatorisch sind keine Strömungsgeräusche zu vernehmen. Pulmonal findet sich auskultatorisch ein Vesikuläratmen über alle Lungenfelder, die peripheren Pulse sind allseits palpabel, es finden sich keine Stauungszeichen und keine Ödeme. Das Abdomen ist weich, palpatorisch lassen sich keine Druckdolenzen, keine Resistenzen und kein Loslassschmerz erzeugen. Auskultatorisch liegen normale Darmgeräusche über alle Quadranten vor. Die Wirbelsäule und die Nierenloggen beidseits sind klopfindolent.

Befunde

Der Blutdruck liegt bei 132/94 mm Hg, der Puls bei regelmässigen 76 Schlägen pro Minute. Im Labor sind die Entzündungsparameter nicht erhöht (CRP <8 mg/l, Leukozyten 8,3 G/l), die D-Dimere liegen bei 0,14. Die übrigen Werte des breitgefächerten Labors sind unauffällig, insbesondere auch die Elektrolyte.

Im EKG (Abb. 1) zeigt sich ein normokarder Sinusrhythmus bei einem indifferenten Lagetyp und vereinzelten ventrikulären Extrasystolen. Die frequenzkorrigierte QT-Zeit (QTc) ist mit 531 ms deutlich verlängert.

Verlauf

Da der Befund einer erhöhten QTc-Zeit mit einem erhöhten Risiko für potentiell tödlich verlaufende *Torsades-de-pointes*-Tachykardien einhergeht, erfolgt die sofortige Umstellung vom Methadon auf retardiertes Morphin (Sevre long®). Gemäss den aktuellen medizinischen Empfehlungen für substituionsgestützte Behandlungen bei Opioidabhängigkeit der *Schweizerischen Gesellschaft für Suchtmedizin (SSAM)* [2] beträgt der Umrechnungsfaktor 6–8, das heisst, 300 mg Methadon werden auf 1800 bis 2400 mg Morphin umgestellt. Die hohe Methadon-Tagesdosis und die Notwendigkeit zur dreimal täglichen Einnahme deuten bei diesem Patienten jedoch auf einen beschleunigten Metabolismus hin (*Ultra-rapid Metabolizer*) [2], weshalb gemäss den oben erwähnten Empfehlungen ein Umrechnungsfaktor von 3 gewählt wird. Der Patient versteht die Notwendigkeit und willigt der Anpassung der Pharmakotherapie ein. Wie beim Wechsel von Methadon auf retardiertes Morphin üblich, erfolgt die Umstellung sofort (d.h. Methadonstopp und Beginn mit Morphin) ohne überlappendes Ein- bzw. Ausschleichen des anderen Substrates. Zu Beginn wird das retardierte Morphin auf zwei Tagesdosen verteilt, im weiteren Verlauf nimmt der Patient die gesamte Dosis als Einmalgabe ein.

Bei der Kontrolluntersuchung nach drei Tagen sind die Brustschmerzen spontan regredient, und der Patient gibt an, unter der inzwischen auf 1000 mg/d gesteigerten retardierten Morphindosis deutlich weniger zu schwitzen. Er hat keine nennenswerten Entzugssymptome verspürt. Im EKG zeigt sich ein normokarder

Sinusrhythmus ohne ventrikuläre Extrasystolen. Die QTc-Zeit ist auf 463 ms gesunken. Aufgrund der raschen Verbesserung des QTc-Wertes und bei guter Verträglichkeit von Morphin für den Patienten wird diese Substitutionstherapie fortgesetzt. Die übrige Medikation wird unverändert weitergeführt, bis auf die Atropintropfen, die nicht mehr benötigt werden. Einen Monat später zeigt das Kontroll-EKG (Abb. 1) bei unveränderter Medikation eine QTc-Zeit von 419 ms, die sich somit vollständig normalisiert hat.

Diskussion

Das *Long-QT-Syndrom* ist eine seltene, lebensgefährliche Krankheit, die bei sonst herzgesunden Menschen zum plötzlichen Herztod führen kann. Es ist entweder kongenital oder erworben, dann meist als Folge einer unerwünschten Arzneimittelwirkung. Die Korrelation von einer erhöhten QTc-Zeit und dem erhöhten Risiko für tödlich verlaufende *Torsades-de-pointes*-Tachykardien ist in der medizinischen Literatur gut dokumentiert. In der täglichen (haus-)ärztlichen Praxis verordnen wir eine Vielzahl von Medikamenten, die eine Verlängerung der QTc-Zeit bewirken kann. Präparate verschiedenster Indikationsgruppen (Herz-Kreislauf-Medikamente, Antiarrhythmika, ZNS-Pharmaka, Magen-Darm-Mittel, Asthmamittel, Antibiotika, Virostatika usw.) gehören dazu. Gerade in der Substitutionstherapie ist Methadon eine häufig verschriebene Substanz, die ebendieses Risiko birgt. Die vom Patienten beklagten und im weiteren Verlauf

spontan regredienten Brustschmerzen hatten keine Assoziation mit den QT-Verlängerungen, die sich asymptomatisch präsentieren.

In dem hier präsentierten Fallbericht schildert sehr eindrücklich, dass Methadon eine deutliche Verlängerung der QTc-Zeit bewirken kann. Im EKG des Patienten zeigte sich ein erhöhter QTc-Wert, der ein sofortiges Handeln erforderlich machte. Wir entschieden uns für eine Umstellung von Methadon auf ein Morphinpräparat (Sevre long®), da dieses keine Verlängerung der QTc-Zeit bewirkt und mit deutlich weniger Schwitzen als Nebenwirkung einhergeht [3].

In der Opioidsubstitution sind neben der Behandlung mit Methadon mehrere valide Alternativen bekannt, die keine Verlängerung der QTc-Zeit bewirken: Morphin (Präparate: Sevre long®, M-retard® und MST®, wobei nur Sevre long® für die Substitution zugelassen ist), Buprenorphin (Subutex® und Buprenorphin Mepha®) und das in der Schweiz erstmalig speziell für die Indikation «QTc Verlängerung unter Methadon» zugelassene Levomethadon (L-Polamidon®). Auch die Heroingestützte Behandlung mit Diacetylmorphin (Diaphin®) muss als Alternative in diesem Zusammenhang erwähnt werden.

Bei der Wahl des geeigneten Substitutes muss die Höhe der Methadondosis berücksichtigt werden. Die Umstellung von Methadondosen über 60 mg pro Tag auf Buprenorphin sollte nur stationär vorgenommen werden [2]. Substratwechsel auf Levomethadon sowie retardiertes Morphin können von jeder Methadondosis vorgenommen werden. Dabei ist bei hohen Methadon-

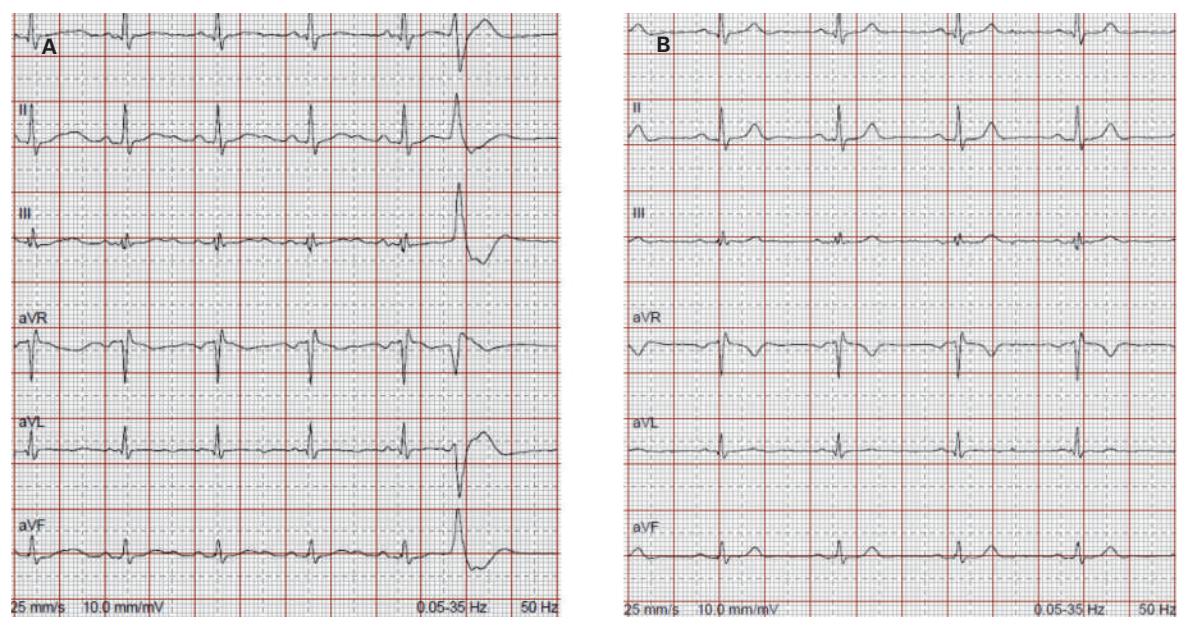


Abbildung 1: Gegenüberstellung der beiden EKGs vor- bzw. nach der Umstellung von Methadon auf Morphin.

A: EKG vor der Umstellung (Intervalle: RR 783 ms, QT 470 ms, QTc 531 ms). **B:** EKG vier Wochen nach der Umstellung (Intervalle: RR 1035 ms, QT 426 ms, QTc 419 ms).

Korrespondenz:
Dr. med. Philip Bruggmann
FMH Allgemeine Innere
Medizin
Chefarzt Innere Medizin
Arud Zentren für
Suchtmedizin
Konradstrasse 32
CH-8005 Zürich
p.bruggmann[at]arud.ch
www.arud.ch

Tabelle 1: Auszug aus den SSAM-Substitutions-Empfehlungen [2].

- Ein EKG ist indiziert bei:
 - Einnahme von QTc-verlängernden Substanzen, unabhängig von der Methadondosis
 - Methadondosen über 120 mg und einer positiven Eigenanamnese bezüglich Herzrhythmusstörungen und/oder deren Symptome
 - Methadondosen über 120 mg und Vorhandensein zusätzlicher Risikofaktoren
 - Elektrolytstörungen
 - Auftreten von Symptomen, die von einer Herzrhythmusstörung herrühren können
 - Vor Einsetzen von QTc-verlängernden Medikamenten, unabhängig von der Methadondosis. Im Verlauf ist ein Kontroll-EKG durchzuführen, um Veränderungen zum Ausgangsbefund zu erfassen.
- Bei QTc >500 msec ist eine Reduktion der Risikofaktoren und gegebenenfalls eine Umstellung der Methadonsubstitution dringend angezeigt.
- Buprenorphin, Morphin, Heroin oder Levomethadon kommen als Alternativen zu Methadon in Frage.

Schlussfolgerungen für die Praxis

Methadon, insbesondere in hoher Dosierung, hat ein beträchtliches Potential zur QTc-Verlängerung und somit zu lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen. Dies muss bei einer Methadonsubstitution mittels regelmässiger EKG-Kontrollen berücksichtigt werden, insbesondere bei der Aufdosierung und /oder wenn noch zusätzliche Faktoren das Risiko erhöhen. Dieser Fallbericht beschreibt eindrücklich, wie mit einer Umstellung der Opioidsubstitution eine stark erhöhte QTc-Zeit innert Kürze in den Normbereich geführt werden kann. Als Alternativen zu Methadon stehen in der Schweiz retardiertes Morphin, Levomethadon, Buprenorphin sowie Diacetylmorphin (Heroin) zur Verfügung.

dosen, die besonders zu QTc-Verlängerungen prädestinieren [1], wie im vorliegenden Fall, unbedingt an die Möglichkeit eines *Ultra-rapid Metabolizers* zu denken, mit entsprechender Korrektur des Umrechnungsfaktors nach unten [2]. Zur Dosisreduktion von Methadon kann die Substitutionsbehandlung auch mit einer Kombination von zwei Substraten durchgeführt werden, zum Beispiel retardiertes Morphin und Methadon. Hierfür ist jedoch eine fundierte suchtmmedizinische Erfahrung erforderlich.

Bei einer substituionsgestützten Behandlung mit Methadon ist stets an zusätzliche QTc-verlängernde Faktoren zu denken. Insbesondere Co-Medikationen [4], Alkohol, Kokain und Elektrolytverschiebungen können ebenfalls zu einer verlängerten QTc-Zeit führen (Tab. 1). Es empfiehlt sich grundsätzlich eine EKG-Untersuchung zu Beginn der Methadonsubstitution bei den in der Tabelle aufgeführten Indikationen und dann im weiteren Verlauf einmal jährlich.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 Brunner N, Falcató L, Bruggmann P. Methadon induzierte QTc-Verlängerung: Ein dosis- und geschlechtsabhängiger Effekt. *Suchtmed*. 2008;10(2):94.
- 2 Meili B, Broers B, Beck T, Bruggmann P, Hämmig R, Ritter C, et al. Medizinische Empfehlungen für substituionsgestützte Behandlungen (SGB) bei Opioidabhängigkeit 2012 – Erstellt durch die Schweizerische Gesellschaft für Suchtmedizin, SSAM. *SFP* 2013;2:51–102.
- 3 Hämmig R, Köhler W, Bonorden-Kleij K, et al. Safety and tolerability of slow-release oral morphine versus methadone in the treatment of opioid dependence. *2014 Oct;47(4):275-81*. doi: 10.1016/j.jsat.2014.05.012. Epub 2014 Jun 10.
- 4 Listen von Medikamenten mit Risiko der QTc-Verlängerung: www.qtdrugs.org