

QT-Zeit-Verlängerung

Eine unerwünschte Wirkung von Methadon und Moxifloxacin

Evangelia Liakoni^a, Xaver Huber^b, Mihaela Stegert^b, Séverine Crettol^c, Chin B. Eap^{c,d}, Matthias E. Liechti^a

^a Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Universitätsspital Basel; ^b Medizinische Klinik, Universitätsspital Basel; ^c Unité de Pharmacogénétiq ue et Psychopharmacologie Clinique, Centre des neurosciences psychiatriques, département de Psychiatrie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois et Université de Lausanne;

^d Ecole de Pharmacie, département des Sciences Pharmaceutiques, Université de Genève et Université de Lausanne

Hintergrund

Methadon verlängert die QT-Zeit und das Risiko für Arrhythmien vor allem im Fall einer Interaktion mit weiteren Medikamenten, die ebenfalls die QT-Zeit verlängern.

Fallbericht

Initiale Vorstellung

Ein 55-jähriger Patient präsentierte sich mit akutem Fieber und Husten sowie einer seit längerem bestehenden Bradykardie. Der Patient rauchte oder sniffte täglich Kokain, rauchte 1–2 Päckchen Zigaretten pro Tag und war wegen eines Heroinabusus vor zehn Jahren mit Methadon (110 mg alle 12 h) substituiert. Zudem bestanden eine chronische Hepatitis C und eine HIV-Infektion ohne antiretrovirale Therapie. Der Patient präsentierte sich in reduziertem Allgemeinzustand. Die Körpertemperatur war 39,4 °C, der Blutdruck lag bei 136/70 mm Hg, die Herzfrequenz betrug 67/min und die Atemfrequenz 14/min. Klinisch zeigten sich ausser obstruktiven Atemgeräuschen keine Auffälligkeiten. Laborchemisch zeigte sich eine Anämie (Hämoglobin 119 g/l). Das CRP war mit 23 mg/l leicht erhöht bei normwertigen Leukozyten. Die Leberenzyme waren leicht erhöht (ASAT 135 U/l, ALAT 70 U/l, γ -GT 194 U/l), das Kalium und das korrigierte Calcium waren normwertig, das Magnesium wurde nicht gemessen. Auf dem Thorax-Röntgenbild fand sich eine streifige Mehrzeichnung im rechten Unterfeld, vereinbar mit einem Infiltrat. In einem externen EKG fand sich ein Sinusrhythmus (47/min) mit einer frequenzkorrigierten QTc-Zeit von 460 ms (normal <450 ms).

Therapie und Verlauf

Bei Verdacht auf Pneumonie wurde eine antibiotische Behandlung mit Moxifloxacin (Avalox[®]) 400 mg/Tag begonnen und der Patient wurde stationär aufgenommen. Zum Ausschluss einer Tuberkulose erfolgte am nächsten Tag eine Bronchoskopie mit Lavage. Im EKG-Monitor fiel dabei ein Bigeminus mit Bradykardie auf, weswegen die weitere Rhythmusüberwachung mittels Telemetrie auf der Bettenstation erfolgte. Kurz darauf kam es nach mehreren ventrikulären Salven zu einer selbstlimitierenden polymorphen ventrikulären Tachykardie von 30 s Dauer (Abb. 1), wobei der Patient kurz nicht ansprechbar war.

Es wurden 2 g Magnesiumsulfat intravenös verabreicht und der Patient zur weiteren Überwachung und Abklärung auf die Intensivstation verlegt. Bei echokardiographisch fehlenden regionalen Wandbewegungsstörungen und normalen Herzenzymen wurde eine koronare Ursache als unwahrscheinlich betrachtet. Das Ereignis wurde als *Torsades de pointes* (TdP) bei *Long-QT-Syndrom* unter Methadon und Moxifloxacin interpretiert, wobei beide Medikamente die QT-Zeit verlängern können. Das Methadon wurde temporär auf Morphin und ein paar Tage später auf Levomethadon umgestellt. Das Moxifloxacin wurde durch Amoxicillin/Clavulansäure ersetzt. Ziel war die Verwendung von Medikamenten, die keine oder nur geringere QT-Zeit-Verlängerungen auslösen. Nach der Umstellung kam es zu keinen erneuten Rhythmusstörungen. Im EKG konnte vier Tage nach Therapiewechsel eine QTc-Zeit von 420 ms dokumentiert werden. Das Ereignis wurde als medizinisch wichtige / potentiell lebensbedrohliche und damit meldepflichtige unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) via regionales

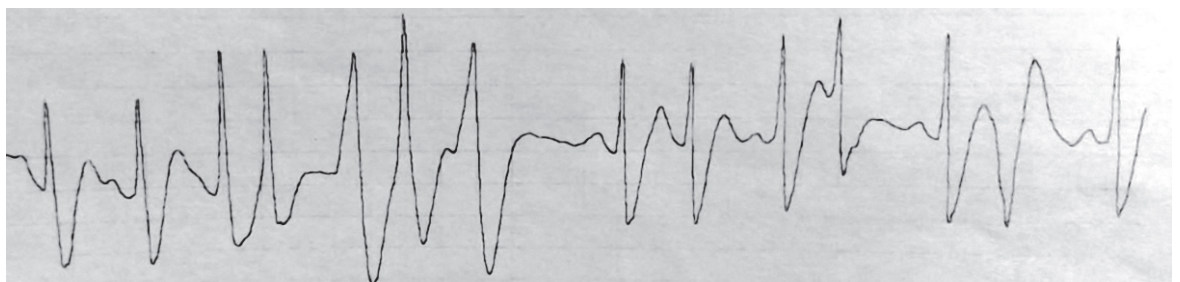


Abbildung 1: Ventrikuläre Tachykardie im EKG.

Korrespondenz

Dr. med. Evangelia Liakoni
Klinische Pharmakologie
und Toxikologie
Universitätsspital Basel
Hebelstrasse 2
CH-4031 Basel
evangelia.liakoni[at]usb.ch

Pharmacovigilance-Zentrum an die Arzneimittelbehörde *Swissmedic* gemeldet. Da primär das S-Methadon, das vor allem über CYP2B6 abgebaut wird, zu QT-Zeit-Verlängerungen führt, erfolgte eine CYP2B6-Genotypisierung. Es fand sich genetisch keine der bei Kaukasiern am häufigsten vorkommenden CYP2B6-Polymorphismen, die auf eine verminderte CYP2B6-Aktivität und damit erhöhte S-Methadonspiegel unter Therapie mit Methadon hinweisen würden.

Diskussion

Die Behandlung mit mehreren Arzneistoffen, welche die kardialen hERG(human Ether-a-go-go-Related Gene)-Kaliumkanäle hemmen und die QT-Zeit verlängern, erhöht die Wahrscheinlichkeit einer relevanten QT-Zeit-Verlängerung und einer TdP. Die Medikamentenwirkung auf die QT-Zeit ist dosis- beziehungsweise konzentrationsabhängig und bei mehreren Medikamenten additiv. Diese unerwünschte Arzneimittelwirkung ist vorhersehbar und damit im Prinzip vermeidbar. Typische Beispiele für Medikamente, welche die QT-Zeit verlängern, sind Antiarrhythmika (Chinidin, Sotalol, Flecainid etc.), Antiinfektiva (Makrolide, Chinolone, Trimethoprim/Sulfamethoxazol), alle Antipsychotika, trizyklische Antidepressiva sowie das SSRI Citalopram respektive Escitalopram, Azol-Antimykotika und Methadon. Eine ausführliche Liste findet sich unter: www.qtdrugs.org. Weitere Risikofaktoren für TdP sind: weibliches Geschlecht, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Hypokalziämie, Bradykardie, Herzinsuffizienz und genetische Prädisposition [1, 2]. Methadon ist ein Razemat. Das R-Methadon (L-Methadon) wirkt analgetisch, S-Methadon (D-Methadon) trägt primär zur Verlängerung der QT-Zeit bei [3, 4]. Methadon wird über CYP3A4 und CYP2B6 metabolisiert, wobei CYP2B6 vor allem das S-Enantiomer abbaut. Medikamente, die diese Enzyme hemmen, können also die S-Methadon-Spiegel und das Risiko für TdP erhöhen. CYP3A4 wird z.B. von Clarithromycin, Ritonavir und Azol-Antimykotika gehemmt. CYP2B6-Hemmer werden selten verwendet. CYP2B6 ist polymorph, und 7%

der Bevölkerung sind bei uns «Slow-Metabolizer» mit dokumentiert höheren S-Methadon-Konzentrationen unter Methadon-Substitution [3]. Bei Substitution mit R-Methadon statt Methadon konnte in einer klinischen Studie eine QT-Zeit-Reduktion gezeigt werden [4] und theoretisch sinkt auch die Gefahr, dass bei Personen mit genetisch verminderter CYP2B6-Funktion QT-Zeit-Verlängerungen ausgelöst werden [3].

L-Methadon ist seit 2015 in der Schweiz auf dem Markt. Im vorliegenden Fall bestanden bereits unter Methadon eine leicht verlängerte QT-Zeit und eine Bradykardie als weiterer Risikofaktor für eine TdP. Zudem könnte auch eine unbehandelte HIV-Infektion zu einer QT-Zeit-Verlängerung beitragen [5]. Die Medikamenteninteraktion von Methadon mit dem zusätzlich akut verabreichten Moxifloxacin hat eine TdP ausgelöst. Nach Sistierung beider Therapien normalisierte sich die QT-Zeit unter Therapie mit Morphin respektive L-Methadon statt Methadon und einem Antibiotikum, das die QT-Zeit im Gegensatz zu den Makroliden nicht verlängert. Morphin verlängert die QT-Zeit nicht. L-Methadon kann die QT-Zeit verlängern, allerdings erst in ca. 3,5-mal höherer Äquivalenzdosis als Methadon, womit sich das Risiko bei vergleichbarer Dosis entsprechend verringert. Eine Suche in der WHO-Datenbank für unerwünschte Arzneimittelwirkungen zeigte 263 Fälle von TdP unter Methadon-Razemat (2000–2015), 17 Fälle unter Morphin (1997–2015) und 3 Fälle unter L-Methadon (2010–2015). Allerdings ist die Häufigkeit der Verschreibungen hier nicht berücksichtigt. In der Schweiz gingen 94 Meldungen zu TdP und QT-Zeit-Verlängerung unter Methadon ein (2001–2015). Dabei lag in rund der Hälfte der Fälle eine Kombination mit einem weiteren potentiell QT-verlängerndem Arzneimittel vor.

Disclosure statement

Chin B. Eap received research support from Takeda and The Roche Transplantation Research Foundation in the past 3 years. He received honoraria for conferences or teaching CME courses from Advaxis, AstraZeneca, Lundbeck, MSD, Otsuka, Sandoz, Servier and Vifor-Pharma in the past 3 years. The authors declare no conflict of interest in relation to the content of the present paper.

Literatur

- 1 Drug-induced prolongation of the QT interval. Roden DM. *N Engl J Med*. 2004;350:1013–22.
- 2 Molecular and clinical determinants of drug-induced long QT syndrome: an iatrogenic channelopathy. Abriel H, Schläpfer J, Keller DI, Gavillet B, Buclin T, Biollaz J, Stoller R, Kappenberger L. *Swiss Med Wkly*. 2004;134:685–94
- 3 Stereoselective block of hERG channel by (S)-methadone and QT interval prolongation in CYP2B6 slow metabolizers. Eap CB, Crettol S, Rougier JS, Schläpfer J, Sintra Grilo L, Déglon JJ, Besson J, Croquette-Krokar M, Carrupt PA, Abriel H. *Clin Pharmacol Ther*. 2007;81:719–28.
- 4 Substitution of (R,S)-methadone by (R)-methadone: Impact on QTc interval. Ansermot N, Albayrak O, Schläpfer J, Crettol S, Croquette-Krokar M, Bourquin M, Déglon JJ, Faouzi M, Scherbaum N, Eap CB. *Arch Intern Med*. 2010;170:529–36.
- 5 QT dispersion in HIV-infected patients receiving combined antiretroviral therapy. Wongcharoen W, Suaklin S, Tantisirivit N, Phrommintikul A, Chattipakorn N. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2014;19:561–6.

Schlussfolgerung für die Praxis

Die QT-Zeit-verlängernde Medikamente sind mit Vorsicht anzuwenden oder zu vermeiden. Gefährlich sind hohe Dosierungen (z.B. Methadon-Substitution) und der Start neuer Medikamente, die auch die QT-Zeit verlängern (z.B. Moxifloxacin), den Metabolismus der bestehenden Medikation hemmen (z.B. Ritonavir) oder gar beide Effekte zeigen (z.B. Clarithromycin). Die Verwendung von Morphin, Buprenorphin oder L-Methadon statt Methadon-Razemat reduziert die unerwünschte QT-Zeit-Verlängerung.