

# Methadon induzierte QTc Verlängerungen im EKG; ein dosis- und geschlechterabhängiger Effekt

Nathalie Brunner, Luis Falcato, Philip Bruggmann

ARUD Zürich (Arbeitsgemeinschaft für risikoarmen Umgang mit Drogen) Schweiz, www.arud-zh.ch



## Ziel

- Auswertung von **EKG Kontrollen** auf verlängerte QTc Zeiten bei Patienten, die mit **Opioiden** (Methadon, Buprenorphin, Morphinsulfat) substituiert werden.
- Prüfung der verwendeten Opiode bezüglich Einfluss auf die QTc Zeit. Bei Methadon wurden zusätzlich die **Dosis**, die **Begleitmedikation** und das **Geschlecht** berücksichtigt.

## Methode

Auswertung von 238 EKG Untersuchungen von opiatabhängigen Patienten, die im Ambulatorium für Drogenmedizin Zok1 der ARUD Zürich in Substitutionsbehandlung sind. Die Patienten wurden entweder mit **Methadon**, **Buprenorphin** oder **Morphinsulfat** substituiert. Die EKG Kontrollen fanden zwischen September 2004 und März 2008 statt.

Beschreibung Studienteilnehmer (N= 238)		
<b>Geschlecht</b>		
männlich	186	78.20%
weiblich	52	21.80%
<b>Alter (Jahre)</b>		
Minimum	19	
Maximum	57	
Durchschnitt	37.8	
<b>Substitutionsmittel</b>		
Methadon	214	89.90%
Minimaldosierung (mg/d)	5	
Maximaldosierung (mg/d)	500	
Durchschnittliche Dosierung (mg/d)	141.25	
Buprenorphin	9	3.80%
Morphinsulfat	11	4.60%
ohne	3	1.30%
<b>Begleitmedikation</b>		
Ja	91	38.20%
Nein	147	61.80%
<b>QTc Verlängerung</b>		
Ja	58	24.40%
Nein	179	75.20%

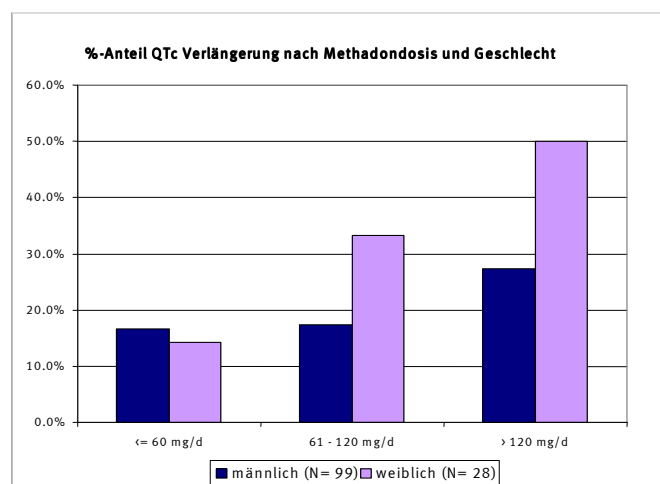
Die frequenzkorrigierte QT Zeit wurde nach der **Bazett-Formel** ( $QTc = QT/\sqrt{RR}$ ) berechnet.

**QTc Zeit  $\geq 0.45s$**  wurde bei Männern und Frauen als verlängert definiert.

Als **Begleitmedikation** mit möglichem Einfluss auf die QTc Zeit wurden diejenigen Substanzen definiert, welche im Schweizer Arzneimittelkompendium einen Warnhinweis für eine QTc Verlängerung oder eine Reizleitungsstörung haben.

## Resultate

**237 EKGs** konnten in die Beobachtungsstudie aufgenommen werden. Insgesamt wurde in **57 Fällen (26.8%) eine verlängerte QTc Zeit** errechnet. Alle Fälle betrafen Methadonpatienten. Vier Fälle traten bei einer Dosis unter 60mg Methadon pro Tag auf (Prävalenz 16%), 12 Fälle bei 60-120mg pro Tag (Prävalenz 20%) und 41 bei mehr als 120mg Methadon pro Tag (Prävalenz 32%). **21.1% der Männer** und **36.5% der Frauen** mit Methadon hatten eine QTc Zeit über 0.45s.



91 Patienten (38.2%) hatten eine QTc relevante Begleitmedikation. Diese **Begleitmedikation** hatte **keinen Einfluss** auf die QTc Zeit, in keiner Substitutionsgruppe.

In der logistischen Regressionsanalyse waren die Faktoren **weibliches Geschlecht** ( $p=0.044$ ) und die **Methadondosis über 120mg** pro Tag ( $p=0.036$ ) signifikant mit einer verlängerten QTc Zeit assoziiert.

## Diskussion

•Die **Prävalenz** der verlängerten QTc Zeit ist **dosisabhängig** und auch schon bei Methadondosen unter 120mg pro Tag relevant. Bei zusätzlichen **Risikofaktoren** (Alkohol, Kokain), ist eine EKG Kontrolle bereits bei einer geringeren Methadondosis sinnvoll.

In der Studie wurden die zusätzlichen Risikofaktoren ausser acht gelassen, auch gab es keine randomisierte Kontrollgruppe. Dies limitiert die Interpretation der Daten.

•Bei **Frauen** wird in der Literatur über ein physiologisch etwas längeres QT Intervall diskutiert. Unsere Daten bestätigen, dass Frauen unter Methadon ein höheres Risiko haben eine verlängerte QTc Zeit zu entwickeln. Inwieweit sie dadurch gefährdeter sind ist unklar.

## Schlussfolgerung

- Die Prävalenz der QTc Verlängerung unter Methadon ist dosisabhängig und reicht von 16% -32%.
- Methadondosierungen von über 120mg/d sind signifikant assoziiert mit dem Risiko für Herzrhythmusstörungen

## Literatur

Krantz MJ, Kutinsky IB, Robertson AD, Mehler PS (2003): Dose-related effects of methadone on QT prolongation in a series of patients with torsade de pointes. Pharmacotherapy, 23, 802- 805

Pearson EC, Woosley RL (2005): QT prolongation and torsades de pointes among methadone users; reports to the FDA spontaneous reporting system. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 14, 747 - 753

Peles E, Bodner G, Kreek MJ, Rados V, Adelson M (2006): Corrected-QT intervals as related to methadone dose and serum level in methadone maintenance treatment (MMT) patients - a cross sectional study, Addiction, 102, 289- 300

## Adresse

Nathalie Brunner  
ARUD Zürich  
Sihlhallenstrasse 30  
CH-8026 Zürich  
Schweiz  
n.brunner@arud-zh.ch