



Kommentar

Debattinnlegg på inntil 800 ord sendes inn via www.manusnett.no

EKG som rutine før metadonassistert rehabilitering er feil prioritering

Behandling med metadon kan gi en doseavhengig forlengelse av QT-tiden. Klinisk betydningsfull forlengelse er knyttet til høyere doseringer enn dem som rutinemessig brukes i legemiddelassistert rehabilitering eller til spesifikke risikofaktorer. Etter vårt skjønn er det feil prioritering å forutsette EKG-undersøkelse før start i legemiddelassistert rehabilitering. EKG er bare nødvendig ved visse risikofaktorer og høye metadon-doser.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Statens legemiddelverk har gjort oppmerksom på mulig forlenget QT-tid og fare for hjerterytmeforstyrrelser (torsades de pointes) hos pasienter behandlet med metadon (1). Grunnlaget er meddelelse om forlenget QT-tid og synkope hos 17 pasienter behandlet i ett kanadisk senter for smertebehandling og ett amerikansk senter for vedlikeholdsbehandling med metadon (2, 3). Sveitsiske legemiddelmyndigheter har fått innrapportert 25 tilfeller av hjerterytmeforstyrrelser siden 1990, derav 21 i perioden fra 2001–03 (1). Statens legemiddelverk anbefaler på dette grunnlag EKG før behandling med metadon og regner medfødt forlenget QT-tid som en kontraindikasjon. Det bør vises forsiktighet ved hjertesykdommer. Man bør unngå medikamenter som kan forlenge QT-tiden og sikre mot hypokalemi. Pasienter som får medikamenter med farmakologisk interaksjon via hemming av CYP 3A4, bør følges særlig nøye.

Legegruppen ved LAR Øst har gjort litteratursøk i Medline og Embase med søkeordene «metadon», «QT-tid» og «torsades des pointes». Til tross for omfattende litteratursøk har vi bare funnet en annen rapport

om forlenget QT-tid ved bruk av metadon, nemlig fire tilfeller ved høye doseringer som ledd i HIV-behandling (4). Av de 17 tilfellene som er rapportert fra USA, var ett i lavt doseringsområde (65 mg/dag) og fem i doseringsnivå 90–126 mg. De øvrige hadde doseringer fra 270 mg til 1 000 mg, langt over det som er typisk ved vedlikeholdsbehandling med metadon. Det ble funnet doseavhengig QT-forlengelse og liten eller ingen forlengelse i vanlige doseringsområder. 14 av de 17 pasientene hadde minst én potensiell risikofaktor for arytmier utover behandlingen med metadon. Sveits er ett av de land som har særlig høyt antall pasienter i vedlikeholdsbehandling med metadon. I perioden 2001–03 var antallet i metadonbehandling ca. 18 000. De 21 tilfellene bør ses på bakgrunn av anslagsvis 54 000 pasientår. Dette tyder på en lav insidens selv om underrapportering er sannsynlig.

Problemet er drøftet med kardiologisk spesialekspertise (tredjeforfatter). Forlenget QT-tid er et faremoment ved flere typer medikamenter (ramme 1) og bør vurderes i forhold til alvorlighet og medikamentets nytte. En samlet vurdering peker i retning av at hjerterytmeforstyrrelser er et sjeldent symptom hos metadonbehandlede pasienter, og først og fremst knyttet til høye doser og til spesifikke risikofaktorer. Heroinavhengighet har en høy dødelighet og høy sykkelighet som reduseres betydelig ved metadonbehandling. Mange av pasientene har kaotisk livssituasjon og svekket samarbeidsevne. En forutsetning om EKG før behandlingsstart vil etter vårt syn kunne forsinke og hindre sykdomsreducerende behandling hos mange uten fare for hjertekomplikasjoner. Det bør ikke være en rutinemessig forutsetning, et syn som deles av hovedforfatteren av de amerikanske rapportene (5).

Det er fra før kjent at metadon kan påvirke hjerteledningstiden, men dette har vært vurdert som lite klinisk betydningsfullt. Ettersom antall personer i behandling øker og doseringsnivået stiger, vil lavfrekvente

komplikasjoner bli synlige. Vi understreker derfor at legen skal vurdere om det foreligger risikofaktorer som slektsbelastning, hjertesykdom, bruk av medikamenter som kan gi hypokalemi, QT-forlengelse eller økt serumnivået av metadon (farmakologisk interaksjon). I slike tilfeller er det klinisk indikasjon for EKG med måling av QT-tid før oppstart av behandlingen og i alle fall så snart som pasientens samarbeidsevne tillater det. EKG må dessuten alltid tas ved doser over 130 mg/dag eller serumkonsentrasjoner over 1 200 nmol/L. Oppmerksomheten bør spesielt rettes mot forstyrrelser i kaliumbalansen og mot anamneseopplysninger om synkopeanfall. Metadonkonsentrasjon og serum-kalium bør kontrolleres årlig.

Vi understreker også viktigheten av å innrapportere hjertedødsfall og andre komplikasjoner som kan ha sammenheng med dette problemet. Siden problemstil-

Ramme 1

Legemidler som kan gi forlenget QT-tid

- antipsykotiske midler: fentiazinderivater, særlig tioridazin og nyere midler som amisulprid, ziprasidon
- trisykliske antidepressiver
- antiarytmika: disopyramid, flekainid, amiodaron, ibutilid
- diuretika med påvirkning av kaliumnivå i serum

Legemidler som kan gi forhøyet nivå av metadon

- antihistaminer: cimetidin
- antibiotika: ciprofloksacin, erytromycin, klaritromycin
- antimykotika: flukonazol, ketokonazol
- antidepressiver: fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin
- antivirale midler: indinavir, ritonavir, saquinavir

lingen er lite utforsket, ber vi om at leger som har pasienter i legemiddelassistert rehabilitering (LAR), innrapporterer alle tilfeller av QTc-tid forlenget utover 470 ms til oss med angivelse av pasientens alder, kjønn, tid i LAR-behandling, doseringsnivå, mulig interfererende medikamenter og sykdommer. Sist kjente serumkonsentrasjon av metadon bør også oppgis. Skjema for slik melding kan rekvireres fra MAR Øst.

Aud L. Krook

Senter for medikamentassistert rehabilitering
MAR Øst

Helge Waal

helge.waal@medisin.uio.no
Instituttgruppe for psykiatri
Universitetet i Oslo
Metadonsenteret
Kirkeveien 166
0407 Oslo

Viggo Hansteen

Hjertemedisinsk avdeling
Aker universitetssykehus

Litteratur

1. Madsen S. Metadon kan gi QT-forlengelse. *Nytt om legemidler* 2004; 1: 11.
2. Krantz MJ, Lewkowietz L, Hays H et al. Torsades de pointes associated with very-high-dose methadone. *Ann Intern Med* 2002; 137: 501–4.
3. Krantz MJ, Kutinsky IB, Robertson AD et al. Dose-related effects of methadone on QT prolongation in series of patients with torsades de pointes. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 802–5.
4. Gil M, Sala M, Anguera I et al. QT prolongation and Torsades de pointes in patients infected with human immunodeficiency virus and treated with methadone. *Am J Cardiol* 2003; 92: 995–7.
5. Krantz MJ, Maartell BA, Arnsten JH et al. Medications that prolong the QT interval. *JAMA* 2003; 290: 1025.