

Metadonindusert hjerterytmeforstyrrelse

Sammendrag

Det diskuteres for tiden hvordan pasienter som skal behandles med metadon skal screenes for hjertesykdom. Vi presenterer to pasienter som under langtidsbehandling med metadon utviklet forlenget QT-tid og torsades de pointes-arytmi. Basert på våre og andres erfaringer mener vi det bør foretas EKG-undersøkelse av pasienter før og under metadonbehandling.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Christian Østvold
Magnus Topper
 magnus.topper@sthf.no
 Hjerteseksjonen
 Medisinsk avdeling
 Sykehuset Telemark
 3710 Skien

Metadon er et syntetisk opioid som brukes for å behandle heroinavhengighet. Medikamentet brukes også i økende grad som smertestillende behandling, særlig hos kreftpasienter. De siste årene er det rapportert om tilfeller av alvorlige rytmeforstyrrelser hos metadonbrukere. Vi presenterer to pasienter som fikk alvorlige bivirkninger av metadon.

Pasient 1. 49 år gammel mann, tidligere heroinmisbruker som var under legemiddelassistert rehabilitering med 185 mg metadon daglig. Han var HIV-positiv og fikk antiretroviral behandling. Hans kone fant ham hjemme, bevisstløs og med kramper. Han ble transportert til Sykehuset Telemark og ved ankomst var det vanskelig å få kontakt med ham. Han hadde ikke lenger kramper. Blodtrykket var 136/60 mm Hg, puls 74 regelmessig. Serum-kaliumkonsentrasjonen var 2,9. Ved EKG ble det observert flere korte løp med selvlimiterende polymorf ventrikulær arytm, forenlig med torsades de

pointes (TdP). Det ble også målt en forlenget QT-tid (fig 1). Pasienten ble behandlet med magnesium- og kaliuminfusjon. Det ble også forsøkt isoprenalininfusjon for å øke hjertefrekvensen. Til tross for dette utviklet pasienten flere anfall med ventrikeltakykardi. Flere av anfållene krevde elektrokonvertering, som vist i fig 2. Pasienten hadde moderat effekt av behandlingen. QT-tiden varierte under oppholdet og hadde ingen sammenheng med elektrolyttnivå. Den anti-retrovirale medikasjonen ble seponert uten effekt og senere gjenopptatt. Metadon ble ikke seponert.

Pasienten ble utskrevet i velbefinnende. De neste to månedene ble pasienten innlagt flere ganger på grunn av brystsmarter, hjertebank og nærsynkope. Pasienten var svært urolig på sykehuset og skrev seg som regel ut på eget ansvar. Pasienten ble kort tid etter funnet død hjemme. Det var ingen opplysninger om arvelig disposisjon for forlenget QT-tid.

Pasient 2. 29 år gammel kvinne med tre barn. Hun hadde misbrukt opiaten siden 14-årsalderen og hadde vært i metadonassistert rehabilitering i ett år. Hun brukte 150 mg

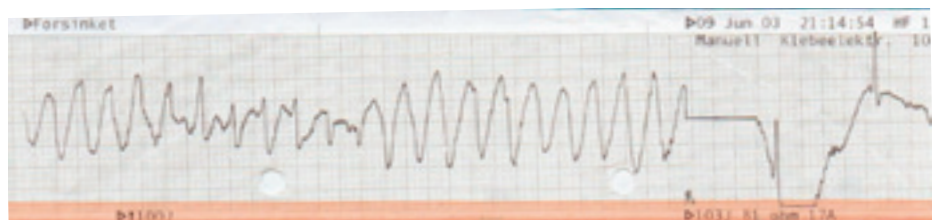
Hovedbudskap

- Pasienter som blir behandlet med metadon kan utvikle forlenget QT-tid og torsades de pointes-arytmi
- Det bør foretas EKG-undersøkelse av pasienter før og ev. under langtidsbehandling med metadon, slik Statens legemiddelverk anbefaler

metadon daglig, men ingen andre medikamenter. Pasienten synkoperte hjemme og var ifølge pårørende bevisstløs i 15 minutter. Hun hadde nærsynkoper før og etter dette anfallet. Hun kontaktet fastlegen på følgende virkedag. Kvinnen ble innlagt i sitt lokalsykehus og overført derfra til Sykehuset Telemark på grunn av mistanke om kardiomyopati. Hun klaget ved innkomst over hjertebank og svimmelhet. Den kliniske undersøkelsen var normal. Blodtrykket ble målt til 94/60 mm Hg og pulsen var 60 uregelmessig. Serum-kaliumkonsentrasjonen var 3,9. Ved EKG-undersøkelse hadde hun rikelig med ekstrasystoler (fig 3). Nytt EKG tatt noe



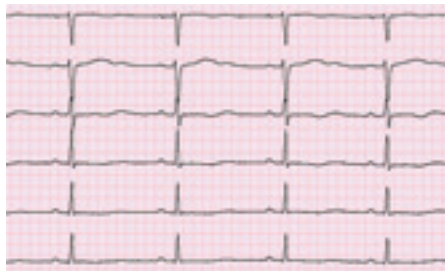
Figur 1 EKG av pasient 1 viste tydelig forlenget QT-tid. QT-tiden ble målt til 600 ms, og korrigeret QT-tid (QTc) til 571 ms



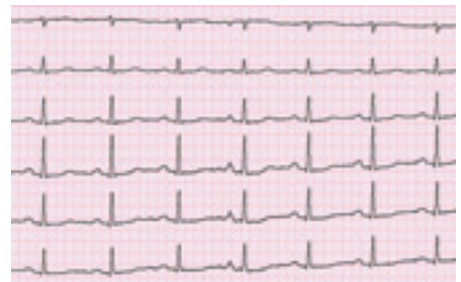
Figur 2 Hos pasient 2 viste utskrift fra defibrillator polymorf ventrikeltakykardi



Figur 3 EKG av pasient 2 ved innkommst viste bradykardi og ekstrasystoli. QT-tiden ble vurdert som forlenget, men lot seg ikke måle på grunn av ventrikulær ekstrasystoli i bigemini. Det var vanskelig å se hvor T-bølgen sluttet



Figur 4 Tydelig forlenget QT-tid på EKG av pasient 2 noen dager etter innkommst. Korrigert QT-tid (QTc) var 562 ms



Figur 5 EKG etter seponering av metadon hos pasient 2 viste kortere QT-tid med korrigert QT-tid 457 ms

senere viste tydelig forlenget QT-tid (fig 4). Metadon ble mistenkt som årsak til forlenget QT-tid, og dosen ble derfor trappet ned og metadon erstattet med buprenorfin. QT-tiden ble stadig kortere (fig 5), og pasienten fikk mindre symptomer. Ved senere kontroller har pasienten vært uten symptomer og med normale EKG og langtidsregistreringer av EKG (holterregistreringer).

Diskusjon

QT-tiden måles fra starten av QRS-komplekset til slutten av T-bølgen. Dette representerer tiden fra starten av ventriklens depolarisering til slutten av repolariseringen. QT-tiden varierer inverst med hjertefrekvensen, og derfor er det vanlig å angi en korrigert QT-tid (QTc). QTc beregnes oftest etter Bazetts formel: $QTc = QT\text{-tid}/\sqrt{\text{kvadratrotten av RR-intervallet}}$. Normalverdien for korrigert QT-tid er 0,44–0,46 sekunder. En stor del av QT-tiden er hjertets repolariserings-tid. Denne er avhengig av langsomme kaliumkanaler som kodes av HERG-genet (human ether-a-go-go related gene). Det er vist at metadon kan blokkere HERG-kaliumkanaler i klinisk relevante konsentrasjoner (1). QT-forlengelse er forbundet med fare for torsades de pointes-arytmi. Torsades de pointes er en spesiell type polymorf ventrikulær takykardi (VT). Den oppstår i forbindelse med ervervet eller arvelig QT-forlengelse. Den er kjennetegnet med variasjoner i QRS-aksen, og det ser ut på EKG som om QRS-kompleksene vrir seg rundt den iso-elektriske linjen.

Vi har kun funnet få publikasjoner som beskriver risikoen for torsades de pointes-arytmi

ved metadonbruk, de fleste kasustikker. I 2002 publiserte Krantz og medarbeidere en pasientserie med 17 pasienter med lang QT-tid og torsades de pointes-arytmi under metadonbehandling (2). Samme forfatter kom i 2003 med en grundigere gjennomgang av de samme pasientene, der sammenhengen mellom metadondosen og QT-forlengelsen ble demonstrert (3). Dette er også vist i andre artikler (4). I 2004 kom en dansk rapport om fem pasienter som fikk torsades de pointes-arytmi under metadonassistert rehabilitering (5).

I Norge har Statens legemiddelverk fra 19.1. 2004 spesielt overvåket metadon med tanke på forlengelse av QT-tiden (6). Statens legemiddelverk anbefaler rutinemessig EKG-taking før metadonbehandling iverksettes. Dette er nylig diskutert i en kommentarartikkel i Tidsskriftet (7), der forfatterne konkluderer med at det ikke er nødvendig å ta EKG rutinemessig så lenge det ikke foreligger spesielt høye metadondoser, interfererende medikamenter eller sykdommer.

Våre pasienter viser at lang QT-tid og utvikling av alvorlige ventrikulære arytmier kan være en bivirkning av metadonbehandling. Det ser ut som om dosen er relatert til QT-forlengelsen og risikoen for torsades de pointes-arytmi, men det er også beskrevet kasustikker med moderate doser med betydelig QT-forlengelse og alvorlige arytmier. Det er nylig publisert en gjennomgang av 83 pasienter på metadonassistert rehabilitering der man fant at disse pasientene hadde en signifikant lengre QT-tid enn bakgrunnsbefolkningen (8). Forfatterne anbefaler derfor rutinemessig EKG før metadon gis og under

metadonbruk, særlig ved introduksjon av nye medikamenter.

Hos vår pasient 2 ble metadon seponert og erstattet med buprenorfin. Dette førte til normalisering av QT-tiden. Det er grunn til å tro at buprenorfin er mindre arytmogent (1).

På bakgrunn av våre erfaringer og andre publikasjoner mener vi at det bør tas rutinemessig EKG før metadonbehandling, slik Statens legemiddelverk anbefaler. EKG bør også vurderes under pågående bruk av metadon, særlig dersom pasienten får symptomer som kan ha sin årsak i hjerterytmeforstyrrelser, slik som palpitasjoner, nærsynkope og synkope.

Litteratur

1. Katchman AN, Mcgroary KA, Kilborn MJ et al. Influence of opioid agonists on cardiac human Ether-a-go-go-related K⁺ currents. *Pharm Exp Ther* 2002; 303: 688–94.
2. Krantz MJ, Lewkowicz 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 JB, Robertson AD et al. Dose-related effects of methadone on QT prolongation in a series of patients with Torsades de Pointes. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 802–5.
4. Kornick CA, Kilborn MJ, Santiago-Palma J et al. QTc prolongation associated with intravenous methadone. *Pain* 2003; 105: 499–506.
5. Al-Shakarshi JSH, Bent-Hanssen L, Jensen GB. Livstruende, repetitiv arytmi hos pasienter i høydosis methadonbehandling: torsades de pointes. *Ugeskr Læger* 2004; 36: 3104–5.
6. Madsen S. Fare for hjerterytmeforstyrrelser: Metadon kan gi QT-forlengelse. <http://www.legemiddelverket.no/bivirk/prepfok/Metadon-arytmi.htm> (19.1.2004).
7. Krook AL, Waal H, Hansteen V. EKG som rutine før metadonassistert rehabilitering er feil prioritering. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124: 2940–1.
8. Maremmani I, Pacini M, Cesaroni C et al. QTc interval prolongation in patients on long-term methadone maintenance therapy. *Eur Addict Res* 2005; 11: 44–9.