

Hjertearytmi og plutselig død under metadonbehandling

Forlenget QT-tid-syndrom synes å forekomme hyppigere blant narkomane som behandles med metadon enn i befolkningen for øvrig. Det er vanskelig å akseptere påstanden om at risiko for arytmier er «lite klinisk betydningsfull» hos narkomane.

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Sammenheng mellom forlenget QT-intervall og risiko for plutselig hjertedød er omtalt i Tidsskriftet nr. 19/06 (1). Metadon i behandlingen av narkomane er ikke nevnt som risikofaktor til tross for at høye doser metadon og behandling med metadon over tid mistenkes for utvikling av forlenget QT-intervall, arytmier og plutselig død. Artikkelen bygger på søk i engelskspråklig litteratur. Vi ønsker derfor å supplere med norske bidrag.

I 2001 hadde Dagens Medisin en reportasje om dødsfall etter metadonbruk. Ifølge Retts toksikologisk institutt var metadon i flere tilfeller eneste preparat som kunne påvises hos ofrene (2). Vel ett år senere advarte Statens legemiddelverk mot metadon fordi preparatet kan gi forlenget QT-tid og hjerterytmeforstyrrelse, i enkelte tilfeller plutselig død. Median metadondose var 130 mg/døgn i et referert materiale. Dødsfall forekom særlig blant høydosebehandlede eller blant pasienter som fikk døgndosen oppjustert over kort tid. Legemiddelverket anbefalte EKG-registrering før behandling og at metadon ikke bør gis ved medfødt lang QT-tid, og advarte samtidig mot medisiner med preparater som kan gi hypokalemi og/eller hemming av CYP3A4-enzymet. Norske leger ble anmodet om å rapportere tilfeller av plutselig død, påviste hjerterytmeforstyrrelser og QT-forlengelse hos pasienter som bruker metadon (3).

Legemiddelverkets anbefaling om EKG før metadonbehandling ble senere avvist av norsk fagmiljø innen legemiddelassistert rehabilitering (LAR), som sammen med en kardiolog hevdet at rutinemessig EKG før metadonbehandling er feilaktig prioritering (4). Metadonindusert forlengelse av QT-tid ble vurdert å ha liten klinisk betydning. Gruppen hevdet at hjerterytmeforstyrrelser

er et sjeldent symptom hos pasienter behandlet med metadon, og at arytmier med forlenget QT-intervall er knyttet til høye doser og spesifikke risikofaktorer: «En forutsetning om EKG før behandlingsstart vil etter vårt syn kunne forsinke og hindre sykdomsreduserende behandling hos mange uten fare for hjertekomplikasjoner» (4).

Denne innvendingen er etter vårt syn urimelig. Pasienter henvist til legemiddelassistert rehabilitering venter fra måneder til år på behandling. Det er tvilsomt om anamnesen i ventetiden blir penetrert med særlig vekt på kardiale risikofaktorer. EKG registreres på få minutter og til overkommelig kostnad. De nevnte forsinkelser eksisterer derfor ikke, og et EKG kan vise seg å være livreddende.

Kort tid etter innvendingene fra fagmiljøet innen legemiddelassistert rehabilitering i Oslo rapporterte Sykehuset Telemark om alvorlig hjerterytmi hos to metadonbehandlede pasienter (5). Forfatterne anbefalte rutinemessig EKG før og under behandling med metadon under henvisning til så vel egne resultater som til en utenlandsk studie der 83 pasienter i et slikt rehabiliteringsprogram hadde signifikant lengre QT-tid enn bakgrunnsbefolkningen (6). Genteknologisk diagnostikk av lang QT-tid-syndrom ble inngående beskrevet i Tidsskriftet i 2005 av en forskningsgruppe som i samme nummer publiserte en artikkel om kardiale kanalopatier (7, 8). Metadon er der oppført blant medikamenter som kan forårsake forlenget QT-intervall og plutselig død. Dessuten ble sult, diaré og slett ernæringstilstand trukket frem som mulige årsaksfaktorer, forhold som forekommer hyppig blant sprøytenarkomane.

Da legemiddelassistert rehabilitering ble startet i Norge i 1998, var det totale salget av legalt metadon 6,6 kg. Det året ble det registrert to forgiftningsdødsfall der metadon ble påvist. I 2001, året for reportasjen i Dagens Medisin, var tilsvarende tall 53,4 kg metadon og 25 dødsfall der metadon kan ha vært årsak. I 2004 var tallene henholdsvis 127,3 kg og 55 dødsfall med mulig relasjon til metadon. Det ser altså ut til å være en korrelasjon mellom mengde av legalt salg og dødsfall der metadon kan ha vært en faktor. Det skiller ikke mellom hjerterytmi og respirasjonsdepresjon som dødsårsak (9).

Forlenget QT-tid-syndrom synes å forekomme hyppigere blant narkomane som behandles med metadon enn i befolkningen for øvrig. Brå hjertedød forekommer hos metadonbrukere der dette preparatet er eneste påviste medikament. Det er påfallende at to tilfeller av alvorlig hjerterytmi, hvorav et dødsfall, rapporteres fra et begrenset norsk medisinsk miljø kort tid etter at mulig årsakssammenheng med metadonbehandling er påpekt. Dette kan tyde på at det er en viss underreportering. Det er derfor vanskelig å akseptere påstanden om at risiko for arytmier er «lite klinisk betydningsfull» hos narkomane som behandles med metadon.

Harald T. Andersen
hta@majorstuaaklinikken.no
Joe Siri Ekgren
Majorstuaaklinikken
Slemdalsveien 1
0369 Oslo

Oppgitte interessekonflikter: Harald T. Andersen har ingen oppgitte interessekonflikter. Joe Siri Ekgren har mottatt reisestøtte til faglige møter om substitusjonsbehandling i Tyskland og USA fra Schering-Plough, som produserer buprenorfin.

Litteratur

1. Thorsen PJ, Berg A, Hoff PI et al. Risikofaktor for brå hjertedød ved lang QT-syndrom. Tidsskr Nor Lægeforen 2006; 126: 2515–9.
2. Eiring Ø. Dødsfall etter metadonbruk. Dagens Medisin 22.11.2001.
3. Madsen S. Fare for hjerterytmeforstyrrelser: Metadon kan gi QT-forlengelse. Nytt om Legemidler 2004; 1: 11.
4. Krook AL, Waal H, Hansteen V. EKG som rutine for metadonassistert rehabilitering er feil prioritering. Tidsskr Nor Lægeforen 2004; 124: 2940–1.
5. Østvold C, Topper M. Metadonindusert hjerterytmeforstyrrelse. Tidsskr Nor Lægeforen 2005; 125: 2021–2.
6. 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.
7. Berge KE, Haugaa KH, Anfinsen OG et al. Genteknologisk diagnostikk av lang QT-tid-syndrom. Tidsskr Nor Lægeforen 2005; 125: 2783–6.
8. Haugaa KH, Berge KE, Fruh A et al. Kardiale kanalopatier – diagnostikk og behandling. Tidsskr Nor Lægeforen 2005; 125: 2778–81.
9. Bryhni A, red. Rusmidler i Norge 2005. Oslo: Statens institutt for rusmiddelforskning, 2005: 122: tabell 7.12.

Manuskriptet ble mottatt 25.10. 2006 og godkjent 10.11. 2006. Medisinsk redaktør Petter Gjersvik.