

Methadon und dosisabhängiges Risiko von «Torsades de pointes» (Kammertachykardien) und QT-Verlängerung

Aktuelles aus der Pharmacovigilance

Chantal Violand^a, Valérie Piguet^b

In der Schweiz und im Ausland wurden in seltenen Fällen unter hochdosiertem Methadon QT-Verlängerungen im Elektrokardiogramm und «Torsade de pointes» beobachtet. Dies erfordert neue Vorsichtsmassnahmen, die in die Produktinformation aufgenommen werden.

Methadon ist ein synthetisches Opiat, das als Substitutionsbehandlung bei Heroinabhängigkeit oft in hohen Dosen eingesetzt wird, ausserdem auch als Mittel zweiter Wahl gegen akute und chronische Schmerzen, insbesondere bei Krebspatienten. Der Wirkstoff wird in der Leber metabolisiert (hauptsächlich durch CYP 450 3A4) und zum grössten Teil in Form von Metaboliten über Galle und Harn ausgeschieden. Die Pharmakokinetik von Methadon ist individuell unterschiedlich. Die Substanz weist eine lange Halbwertszeit auf; bei längerfristiger Verabreichung kann diese zwischen 13 und 47 Stunden liegen.

Publizierte Daten

Seit 2002 sind zu diesem Thema mehrere Publikationen erschienen. Die Artikel von Krantz [1, 2] berichten über einen Zusammenhang zwischen «Torsade de pointes» (Kammertachykardie) und hohen Methadondosen. Zudem zeigen die Autoren eine positive Korrelation zwischen Methadondosis und QTc-Intervall (frequenzkorrigiertes QT-Intervall) bei 17 Patienten, bei denen unter hochdosierter Methadonbehandlung (durchschnittlich 397 mg/Tag) «Torsade de pointes» beobachtet wurden. Diese Daten sind auch in einem Standardwerk aufgeführt (Micromedex[®] Healthcare Series online) und waren im Dezember 2002 Gegenstand einer Mitteilung der «Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft» [3]. Von Bedeutung ist in diesem Zusammenhang, dass ventrikuläre Arrhythmien (QTc-Verlängerung, «Torsade de pointes» und Herzstillstand) mit einem im Ausland verwendeten Derivat von Methadon, Levacethylmetha-

Präparate in der Schweiz

- Ketalgin[®] (Tabletten, orale Lösung*, Suppositorien, Ampullen);
- Methadon Streuli[®] (Tabletten, Tropfen*, Suppositorien, Ampullen);
- Methadon HCL Sintetica^{®*} (Ampullen).

dol, in Verbindung gebracht wurden; diese Substanz wurde deshalb in der EU im April 2001 vom Markt genommen. Im September 2003 kündigte die amerikanische FDA in einem «Dear-Healthcare-Professional-Letter» an, dass Levacetylmethadol auch in den USA vom Markt genommen werde [4].

Spontanmeldungen

Herzrhythmusstörungen betrafen 42 (15,4%) von insgesamt 272 Nennungen unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) unter Methadon, die dem Swissmedic-Pharmacovigilance-Zentrum zwischen 1990 und Ende September 2003 spontan gemeldet wurden [5]. Die Rhythmusstörungen betrafen 25 Patienten, 20 Männer und 5 Frauen, mit einem Durchschnittsalter von 40 Jahren. Da eine Meldung mehrere Nennungen von UAW enthält, ist die Zahl der Meldungen kleiner als die Zahl der UAW. Alle betroffenen Patienten wurden im Rahmen einer Opiatsubstitutionstherapie behandelt, kein Patient nahm Methadon zur Schmerzlinderung. Zwischen April 2001 und August 2003 wurden 7 «Torsades de pointes» gemeldet (sechsmal war gleichzeitig QTc verlängert), 14mal eine QT-Verlängerung ohne Torsade. Die Tagesdosis lag zwischen 40 mg und 1400 mg (Selbstmordversuch) mit einem Medianwert von 130 mg/Tag. Die gemessenen QTc-Werte betragen zwischen 480 und 720 ms (Durchschnitt: 566 ms). Die Berichte wurden gemäss einheitlichen Kriterien

a Swissmedic Pharmacovigilance-Zentrum, Bern

b Centre régional de Pharmacovigilance, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, Hôpitaux Universitaires, Genève

* Angemeldet nach Artikel 95 Absatz 3 HMG (siehe Swissmedic Journal Nr. 1/2003, S. 3-11 und Nr. 3/2003, S. 184-189).

Korrespondenz:
Swissmedic
Pharmacovigilance-Zentrum
Erlachstrasse 8
CH-3000 Bern 9

E-Mail: vigilance@swissmedic.ch

analysiert. Von den 11 symptomatischen Rhythmusstörungen – sie äusserten sich namentlich mit Synkopen – wurde der Zusammenhang bei 5 als wahrscheinlich beurteilt, worunter eine Beobachtung mit positiver Reexposition (Wiederauftreten der QT-Verlängerung nach erneuter Gabe von Methadon). Die 6 übrigen wurden als möglich eingestuft.

Bei fast allen Meldungen bestanden zusätzliche Risikofaktoren oder relevante Begleitkrankheiten, wie erblich bedingte QT-Verlängerung, AV-Block, Bradykardie oder Elektrolytstörungen (Hypokaliämie, Hypomagnesiämie). Bei zahlreichen Patienten bestand eine HIV-Infektion oder eine virale Hepatitis (mit möglicherweise verminderter Metabolisierung von Methadon). In einigen Fällen kamen pharmakodynamische oder pharmakokinetische Interaktionen in Betracht, u. a. mit Antidepressiva, Antibiotika, Antimykotika oder Proteasehemmern (Hemmung von CYP 3A4). In zwei Fällen bestand ausserdem der Verdacht auf eine Einnahme von Kokain, das bekanntermassen das QT-Intervall verlängert.

Zu den gemeldeten Arrhythmien zählten auch 4 Fälle von Bradykardie und 2 von totalem AV-Block. Bradykardie und AV-Block ersten Grades werden in der Standardliteratur unter hochdosiertem Methadon i. v. erwähnt.

Empfehlungen

Die vorliegenden Daten weisen darauf hin, dass hochdosiertes Methadon eine QT-Verlängerung bewirken und zum Auftreten von Kammer-tachykardien («Torsades de pointes») führen kann, insbesondere in folgenden Situationen:

- bei vorbestehender Kardiopathie (u. a. Stauungsinsuffizienz, linksventrikuläre Hypertrophie, Bradykardie oder erblich bedingte QT-Verlängerung);
- bei Elektrolytstörungen (Hypomagnesiämie, Hypokaliämie und Faktoren, die dazu führen können, wie anhaltendes Erbrechen, Durchfall, Diuretika);
- bei pharmakodynamischen Interaktionen mit Substanzen, die eine QT-Verlängerung zur Folge haben können (z. B. Antiarrhythmika der Klassen Ia und III, gewisse Antidepressiva);

- bei pharmakokinetischen Interaktionen insbesondere mit Inhibitoren von CYP 3A4 (z. B. Antimykotika, Makrolid-Antibiotika, Proteasehemmern);
- bei vorbestehender oder neu auftretender Leberinsuffizienz, wodurch es zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration von Methadon kommen kann.

Diese Faktoren müssen bei einer Methadonverschreibung systematisch gesucht und bei der Indikationsstellung berücksichtigt werden. In Risikosituationen sind vor Behandlungsbeginn und bei Dosiserhöhungen eine klinische Untersuchung und ein EKG durchzuführen. Der Patient/die Patientin muss darüber informiert werden, dass er/sie beim Auftreten von Symptomen wie Synkopen, Schwindel oder Herzklopfen den Arzt aufsuchen muss.

Die Rubriken «Vorsichtsmassnahmen», «Unerwünschte Wirkungen» und «Interaktionen» der betreffenden Produkteinformationen werden entsprechend angepasst.

Wir bitten Ärztinnen und Ärzte, unerwünschte Wirkungen einem der regionalen Pharmacovigilance-Zentren zu melden. Ein Meldeformular ist dieser Ausgabe beigelegt (auf der Rückseite befinden sich Klebeetiketten mit den Adressen der Meldezentren). Es ist auch auf der letzten Seite des Kompendiums zu finden oder bei Swissmedic erhältlich (elektronisch auf www.swissmedic.ch/files/formulare/B3.2.16-d.pdf).

Literatur

- 1 Krantz MJ, Lewkowicz L, Hays H, Woodroffe MA, Robertson AD, Mehler PS. Torsade de pointes associated with very-high-dose methadone. *Ann Intern Med* 2002;137(6):501-4.
- 2 Krantz MJ, Kutinsky IB, Robertson AD, Mehler PS. Dose-related effects of methadone on QT prolongation in a series of patients with torsade de pointes. *Pharmacotherapy* 2003;23(6):802-5.
- 3 Auftreten von Kammer-tachykardien (Torsade de pointes) nach hoch dosierter Gabe von Methadon. *Deutsches Ärzteblatt* 2002;99(49):2635.
- 4 www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/safety03.htm#orlaam.
- 5 Datenbank des Pharmacovigilance-Zentrums, Swissmedic.