

## Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

## Auftreten von Kammertachykardien (Torsade de pointes) nach hoch dosierter Gabe von Methadon

Die AkdÄ möchte Sie im Folgenden über Publikationen und Meldungen zu Arzneimittelrisiken aus dem internationalen Raum informieren und hofft, Ihnen damit nützliche Hinweise auch für den Praxisalltag geben zu können.

Ende 2000 wurde von der „European Agency for the Evaluation of Medicinal Products“ (EMA) auf lebensbedrohliche ventrikuläre Herzrhythmusstörungen bei zehn Patienten nach Einnahme von Levacetylmethadol, einem Derivat des Methadons, hingewiesen. Im April 2001 empfahl die EMA nach entsprechender Risiko-Nutzen-Analyse, die Zulassung von Levacetylmethadol aufzuheben ([www.emea.eu.int/](http://www.emea.eu.int/)). Levacetylmethadol war in einigen europäischen Ländern (unter anderem Deutschland) zugelassen zur Substitutionstherapie bei Opiatabhängigkeit von Erwachsenen, die zuvor mit Methadon behandelt wurden.

Vor diesem Hintergrund sind kürzlich von amerikanischen Autoren retrospektiv analysierte Kasuistiken bei 17 Patienten (zehn Frauen, sieben Männer) von Interesse, die mit hoch dosiertem Methadon (> 60 mg/d) im Rahmen der Substitution (neun Patienten) beziehungsweise wegen chronischer Schmerzen (acht Patienten) behandelt wurden und bei denen eine Torsade de pointes aufgetreten war. Weitere drei Patienten verstarben während der hoch dosierten Therapie mit Methadon plötzlich beziehungsweise entwickelten lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen. Diese drei Fälle wurden jedoch wegen angeborenen QT-Syndroms beziehungsweise unzureichend dokumentierter Rhythmusstörungen nicht weiter ausgewertet.

Alle 17 Patienten hatten ein verlängertes QT-Intervall (korrigiertes QT-Intervall  $\geq 500$  msec) und wurden echokardiographisch und/oder angiographisch untersucht, um eine strukturelle Herzerkrankung (definiert als links- oder rechtsventrikuläre systolische Dysfunktion) zu erkennen. Eine Hypokaliämie (< 3,5 mmol/l) zum Zeitpunkt des Auftretens der Rhythmusstörung, parallel verabreichte Medikamente, Alkoholgenuß und Einnahme von Drogen wurden erfasst. Insbesondere wurde auf die gleichzeitige Einnahme von

Medikamenten geachtet, die die hepatische Metabolisierung von Methadon über das Isoenzym CYP3A4 des Cytochrom-P<sub>450</sub>-Systems beeinflussen können (zum Beispiel Antihistaminika, Makrolide, Chinolone, Imidazolderivate, Antimalaria-Mittel, trizyklische Antidepressiva).

Die klinischen und laborchemischen Merkmale der 17 Patienten (Fehlen einer strukturellen Herzerkrankung bei 14 Patienten, Hypokaliämie bei sieben Patienten, Überwiegen des weiblichen Geschlechts) ähneln den in der Literatur mitgeteilten, durch Medikamente induzierten Fällen von Torsade de pointes. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 49 Jahren, und die mittlere tägliche Methadon-Dosis betrug 397 mg. Bei sechs der 17 Patienten war die Methadon-Dosis einen Monat vor Auftreten der Torsade de pointes erhöht worden. Neun Patienten nahmen gleichzeitig Medikamente ein, die potenziell das QT-Intervall verlängern können, und ein Patient ein Medikament, das die Metabolisierung von Methadon hemmt. Bei 14 Patienten wurde nach Auftreten der Torsade de pointes ein Defibrillator implantiert. Alle Patienten überlebten diese schwerwiegende Herzrhythmusstörung.

Als potenzielle pathophysiologische Mechanismen für das Auftreten von Torsade de pointes nach hoch dosierter Gabe von Methadon wurden von den Autoren eine durch Methadon ausgelöste Bradykardie bzw. Verlängerung des kardialen Aktionspotenzials durch Verzögerung der Repolarisation diskutiert. Obwohl die kleine Patientenzahl und das Fehlen einer

Kontrollgruppe eine eindeutige Beurteilung der Kausalität beziehungsweise Bestimmung der relativen Häufigkeit der Torsade de pointes nach Gabe von Methadon nicht erlauben, erscheint ein Kausalzusammenhang auch aufgrund der Berichte über derartige UAW nach Gabe der chemisch ähnlichen Substanz Levacetylmethadol plausibel. Angesichts der Bedeutung von Methadon für die Behandlung von Opiatabhängigen sollte jedoch darauf hingewiesen werden, dass die im Rahmen der Methadon-Substitution üblicherweise verabreichte Dosis 60–120 mg/d beträgt und somit deutlich niedriger ist als die in den oben genannten Kasuistiken durchschnittlich verabreichte Dosis.

Die AkdÄ weist auf der Basis dieser Beobachtungen darauf hin, dass Ärzte, die Methadon opiatabhängigen Patienten im Rahmen der Substitutionsbehandlung beziehungsweise Patienten mit chronischen Schmerzen verordnen, mit dem möglichen Auftreten von Torsade de pointes während der Gabe von hoch dosiertem Methadon vertraut sein müssen. Potenziell prädisponierende Faktoren für das Auftreten von Torsade de pointes (zum Beispiel Bradykardie, Hypokaliämie, angeborenes QT-Syndrom sowie Medikamente, die die Metabolisierung von Methadon hemmen) müssen bei diesen Patienten besonders beachtet werden.

Bitte teilen Sie der AkdÄ alle beobachteten Nebenwirkungen (auch Verdachtsfälle) mit. Sie können dafür den in regelmäßigen Abständen im Deutschen Ärzteblatt auf der vorletzten Umschlagseite abgedruckten Berichtsbogen verwenden oder diesen unter der AkdÄ-Internetpräsenz [www.akdae.de](http://www.akdae.de) abrufen.

## Literatur

Krantz MJ, Lewkowicz L, Hays H, Woodroffe MA, Robertson AD, Mehler PS: Torsade de pointes associated with very-high dose methadone. *Annals of Internal Medicine* 2002; 137: 501–504.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Aachener Str. 233–237, 50931 Köln, Telefon: 02 21/40 04-5 28, Fax: 02 21/40 04-5 39, E-Mail: [akdae@t-online.de](mailto:akdae@t-online.de), Internet: [www.akdae.de](http://www.akdae.de) □

## Bekanntmachungen

### Korrektur zur „Negativliste“

Die Kassenärztliche Bundesvereinigung weist darauf hin, dass der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen im Bundesanzeiger Nr. 201 vom 26. 10. 2002 folgende Korrektur betreffend die „Negativliste“, veröffentlicht im Deutschen Ärzteblatt in Heft 37/2002, bekannt gegeben hat:

Die Arzneimittel

- Dreisavit N Gry-Pharma GmbH
- Fieberzäpfchen S<sup>®</sup>, Cosmochemia
- Mitchellando N<sup>®</sup> Tropfen

werden aus der Arzneimittelübersicht gestrichen. □