

# Livstruende, repetitiv arythmi hos patienter i højdosis methadonbehandling: torsade de pointes

Reservelæge Jinan S. Hassan Al-Shakarshi,  
afdelingslæge Lasse Bent-Hansen &  
overlæge Gorm Boje Jensen

H:S Hvidovre Hospital, Klinik for Kardiologi

Torsade de pointes (TDP) er en polymorf ventrikulær takykardi (VT) relateret til langt QT-syndrom (LQTS). Ud over elektrolytforstyrrelser som hypokaliæmi og hypomagnesiæmi udgør lægemidler den vigtigste årsag til det erhvervede LQTS [1, 2]. Methadon er ikke normalt registreret blandt disse lægemidler. Inden for mindre end to år har vi hos fem patienter i

højdosis metadonsubstitutionsbehandling set LQTS med livstruende, repetitiv TDP. Anfald af kramper og synkope kan være symptomer på malign arythmi, og det anbefales, at disse patienter forsøges kontrolleret med ekg.

## Sygehistorier

I **Tabel 1** resumeres de fem sygehistorier. Alle patienterne var tidligere opiatmisbrugere og havde været i methadonsubstitutionsbehandling gennem flere år. To af patienterne var indlagt to gange. Indlæggelsesårsagen var i de fleste tilfælde kramper og mistanke om overdosis. Kun i et enkelt tilfælde var indlæggelsesårsagen en anden, og patienten fik hjertestop på hospitalet. Ved indlæggelserne var patienterne upåvirkede. Der

**Tabel 1.** Patienter indlagt med methadonrelateret torsade de pointes TDP (2002-2003).

	Alder/køn						
	46 år/mand	38 år/kvinde		48 år/kvinde		45 år/kvinde	48 år/mand
		1. indlæggelse	2. indlæggelse <sup>a</sup>	1. indlæggelse	2. indlæggelse <sup>b</sup>		
Kendt med	Hiv Hepatitis B Alkoholmisbrug			Hiv Hepatitis B/C Alkoholmisbrug		Hiv	Hiv
Medicin	Methadon 200 mg	Methadon 120 mg	Methadon 120 mg	Methadon 200 mg	Methadon 200 mg	Methadon 65 mg	Methadon 250 mg
Øvrige	Lamivudin Zidovudin, Efavirentz Furosemid Diazepam	Nitrazepam Penicillin	Amiodaron Magnyl Citalopram	Diazepam Zidovudin Didanosin Efavirentz	Metoprolol	Olanzapin Thiazid	Lamivudin Zidovudin Diazepam Efavirentz
Indlæggelsesårsag	Kramper (VT?) Hovedtraume Leverinsufficiens	Hjertestop (VT) Sepsis	Hjertestop (VT)	Kramper (VT?) Urosepsis Anæmi	Kramper (VT?) Urinvejsinfektion Anæmi	Kramper (VT?) Heroin/kokain- intoksikation?	Kramper (VT?) Hjertestop (VT)
Telemetri	Polymorf VT	TDP/VF	TDP/VF	TDP	TDP	TDP	TDP
QTc	694 ms	643 ms	755 ms	234 ms	735 ms	444 ms	530 ms
Qtu				560 ms		640 ms	730 ms
S-K <sup>+</sup> (mmol)	2,7, 3,9 på 5. dagen	3,5, 3,1 på 5. dagen	2,4, 4,5 på 3. dagen	3,0, 3,8 på 3. dagen	3,3	2,3, 3,7 på 3. dagen	3,6, 3,8 på 3. dagen
Resultat	Mors i asystoli	Udskrevet med amiodaron	Anoksisk hjerne- skade Pacemaker Methadon- udtrappet	Udskrevet med metoprolol	Udskrevet med pacemaker	Udskrevet efter normalisering af ekg	Udskrevet med pacemaker
Efterførløb		QT reduceret ved kontrol	QT normaliseret ved kontrol	QT fortsat forlænget	QT fortsat forlænget	Igen langt QT og hypokaliæmi Starter spironolakton	QT fortsat forlænget Starter spironolakton

a) 14 måneder senere.

b) 37 dage senere.

VT: Ventrikulær takykardi; VF: Ventrikelflimmer; TDP: Torsade de pointes ventrikulær takykardi; QTc: Pulskorrigeret QT-interval i ekg; Qtu: Pulskorrigeret QU-interval i ekg.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK



**Figur 1.** Initialisering af torsade de pointes (TDP) på ekg: Først ses et sinuslag med langt QT efterfulgt af en ventrikulær ekstrasystole i bigemi så et sammensmeltningsslag og herefter TDP-udløst R på T af den første ekstrasystole i takykardien.

fundtes vekslende grader af hypokaliæmi samt sinusbradykardi og langt QT-interval ( $QTc > 540$  ms) eller stor U-tak i ekg (målt fra Q-takkens nadir til T-takkens afslutning, eller ved U-takkens afslutning). S-magnesium blev målt hos fire af de fem patienter og var normalt, ligesom ekkokardiografi var normal. Under monitorering udvikledes repetitive løb af *non-sustained* og *sustained* TDP, der krævede elektrisk defibrillering. Anfaldene var forudgået af tiltagende ektopisk aktivitet i form af monomorfe ventrikulære ekstrasystoler i op til bigemini, der efter kortere eller længere tid udløste TDP ved et R på T-fænomen (**Figur 1**).

Hurtig intravenøs kalium (og magnesium)-substitution var ikke tilstrækkeligt til at undgå recidiv. Behandling med betablokker og amiodaron var uden effekt, og kun lidocain i høje doser syntes kortvarigt at kunne forebygge nye anfald. Anlægelse af temporær/permanent pacemaker og overpacing til omkring 90 slag pr. minut var dog i alle tilfælde effektivt. I et enkelt tilfælde forsøgte desuden isoprenalininfusion, indtil permanent pacemakeranlægelse kunne finde sted, hvilket stabiliserede patienten i sinusrytme med frekvens på 60-70 med fortsat langt QT/stor U-tak, men uden ekstrasystoler og anfald af TDP.

### Diskussion

HERG-genet koder for de langsomme kaliumkanaler i bl.a. hjertemuskelceller, hvis ledning afspejles i QT-intervallet [2-5]. I in vitro-undersøgelser af forskellige opioidagonister på HERG-genet i transfekterede celler er det vist, at methadon kan blokere HERG-kalium-kanaler i klinisk relevante koncentrationer [3], ligesom methadoninduceret forlængelse af QT-intervallet har været påvist elektrofysiologisk [4]. At TDP i forbindelse med methadonbehandling kun har været rapporteret sporadisk [5], kan dels skyldes underreportering i en udsat population, dels at QT-forlængelsen kun i forbindelse med andre aggraverende faktorer som hypokaliæmi eller kokainmisbrug udløser livstruende arytmier. Især hypokaliæmi og bradykardi var fremtrædende hos vores patienter. På kort sigt var behandling rettet mod bradykardien i form af pacing eller isoprenalininfusion effektiv. Det er muligt, at profylaktisk behandling rettet mod accidentiel hypokaliæmi, f.eks. i form af spironolakton kan udgøre et alternativ for højrisikopatienter, der ikke kan acceptere dosisreduktion eller omstil-

ling til f.eks. buprenorfin, som må antages at være mindre arytmogent [3].

Korrespondance: *Lasse Bent-Hansen*, Klinik for Kardiologi, H:S Hvidovre Hospital, DK-2650 Hvidovre. E-mail: lasse.bent.hansen@hh.hosp.dk

Antaget: 29. januar 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

### Litteratur

1. Viskin S, Fish R, Roden DM. Drug-induced torsade de pointes. *Harrisons Online*. [www.harrisonsonline.com/sept/2003](http://www.harrisonsonline.com/sept/2003).
2. Anderson ME, Al-Khatib SM, Roden DM et al. Cardiac repolarization: current knowledge, critical gaps, and new approaches to drug development and patient management. *Am Heart J* 2002;144:769-81.
3. Katchman AN, McGroarty KA, Kilborn MJ et al. Influence of opioid agonists on cardiac human Ether-a-go-go-related gene  $K^+$  currents. *Pharm Exp Ther* 2002; 303:688-94.
4. Ling WW, Fradis J, Charuvastra VC. Comparison of the effects of methadone and LAAM on the electrocardiogram. *Drug alcohol depend* 2001;63:70.
5. Krantz MJ, Lewkowicz L, Hays H et al. Torsade de pointes associated with very high dose methadone. *Ann Intern Med* 2002;137:124.