

Aus dem Institut der Suchtmedizin  
Praxiszentrum im Tal  
Leiter: Prof. Dr. med. Markus Backmund

**Einfluss verschiedener Substitutionsmittel auf die  
elektrokardiographische  
QT-Zeit opiatabhängiger Patienten**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Christin Beatrice Schmitz, geb. Arnhold  
aus Gräfelfing

2017

Mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der  
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Markus Backmund

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Oliver Pogarell  
Prof. Dr. Dr. Walter Zieglgänsberger  
Prof. Dr. Michael Soyka

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard HICKEL

Tag der mündlichen Prüfung: 19.01.2017

Gewidmet  
meiner lieben Familie

<b>1. EINLEITUNG.....</b>	<b>1</b>
1.1. Einführung in das Thema der Substitutionstherapie.....	1
1.2. Erregungsphysiologische Grundlagen des Herzens .....	4
1.2.1. Elektrophysiologische Erregungsausbreitung .....	4
1.2.2. Das Elektrokardiogramm.....	6
1.3. Das QT-Intervall im EKG.....	8
1.3.1. Definition und Bedeutung.....	8
1.3.2. Messung .....	10
1.3.3. Frequenzkorrigierte QT-Zeit (QTc).....	10
1.3.4. Einflussfaktoren auf die QTc-Zeit.....	11
1.3.5. Relevanz der QTc-Zeit in der Substitutionstherapie Opiatabhängiger ....	16
1.4. Zielsetzung und Fragestellung .....	23
<b>2. METHODIK .....</b>	<b>25</b>
2.1. Studienaufbau und Patientenkollektiv .....	25
2.2. Datenerhebung und Ablauf der Studie .....	25
2.2.1. Aufklärung und Einwilligung.....	25
2.2.2. Erfassung der Patientendaten und Studienablauf.....	26
2.2.3. Ruhe-EKG.....	27
2.2.3.1. Angaben zum EKG-Gerät.....	27
2.2.3.2. EKG – Auswertungen .....	27
2.3. Datenanalyse und Statistik.....	28
<b>3. ERGEBNISSE.....</b>	<b>30</b>
3.1. Deskriptive Ergebnisse.....	30
3.1.1. Patientenstruktur.....	30
3.1.2. Substitutionsmedikamente .....	31
3.1.3. Komorbiditäten und Komedikation .....	33
3.1.4. Einflussfaktoren auf das QTc-Intervall .....	35
3.2. Elektrokardiographische Ergebnisse .....	36
3.2.1. QTc-Zeiten der ersten und zweiten Messung .....	36
3.2.2. Vergleich der QTc-Werte von erster und zweiter EKG-Messung .....	42
3.2.3. Einfluss der Komedikation auf die QTc-Zeit.....	47
3.2.4. Herzfrequenzen der ersten und zweiten Messung.....	48

<b>4. DISKUSSION .....</b>	<b>51</b>
4.1. Assoziation zwischen Einflussfaktoren und QTc-Zeit-Verlängerung .....	51
4.1.1. Geschlecht.....	51
4.1.2. Dosis-Gruppen.....	52
4.1.3. Komorbiditäten und Begleitmedikation.....	53
4.2. Assoziation zwischen Substitutions-Medikament und QTc-Zeit-Verlängerung .....	57
4.3. Analyse der QTc-Zeiten und Herzfrequenzen zu beiden Messzeitpunkten....	62
4.4. Schlussfolgerungen.....	65
<b>5. ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>67</b>
<b>6. LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>68</b>
<b>7. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>80</b>
<b>8. ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>81</b>
<b>9. TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>82</b>
<b>10. DANKSAGUNG .....</b>	<b>83</b>

## 1. EINLEITUNG

### 1.1. Einführung in das Thema der Substitutionstherapie

Seit den 1990er Jahren ist die Substitutionstherapie Opiatabhängiger in Deutschland eine bewährte und effektive Therapieoption, die eine anhaltende medizinische und soziotherapeutische Behandlung dieser Patienten ermöglicht.

Der steigende Konsum illegaler Drogen, allen voran Heroin, sowie das begrenzte Angebot an abstinenzorientierten Therapieeinrichtungen entwickelte sich in den letzten Jahrzehnten zunehmend zu einem großen gesellschaftlichen Problem, das schließlich den Wunsch und die Forderung nach einer praktischen Umsetzung an Akzeptanz und Schadensminimierung orientierten Substitutionsprogrammen entstehen ließ (Schneider 1989; Gerlach and Kemmesies 1990). Die Substitutionstherapie hat sich weltweit zum Goldstandard bei der Behandlung Opiatabhängiger entwickelt.

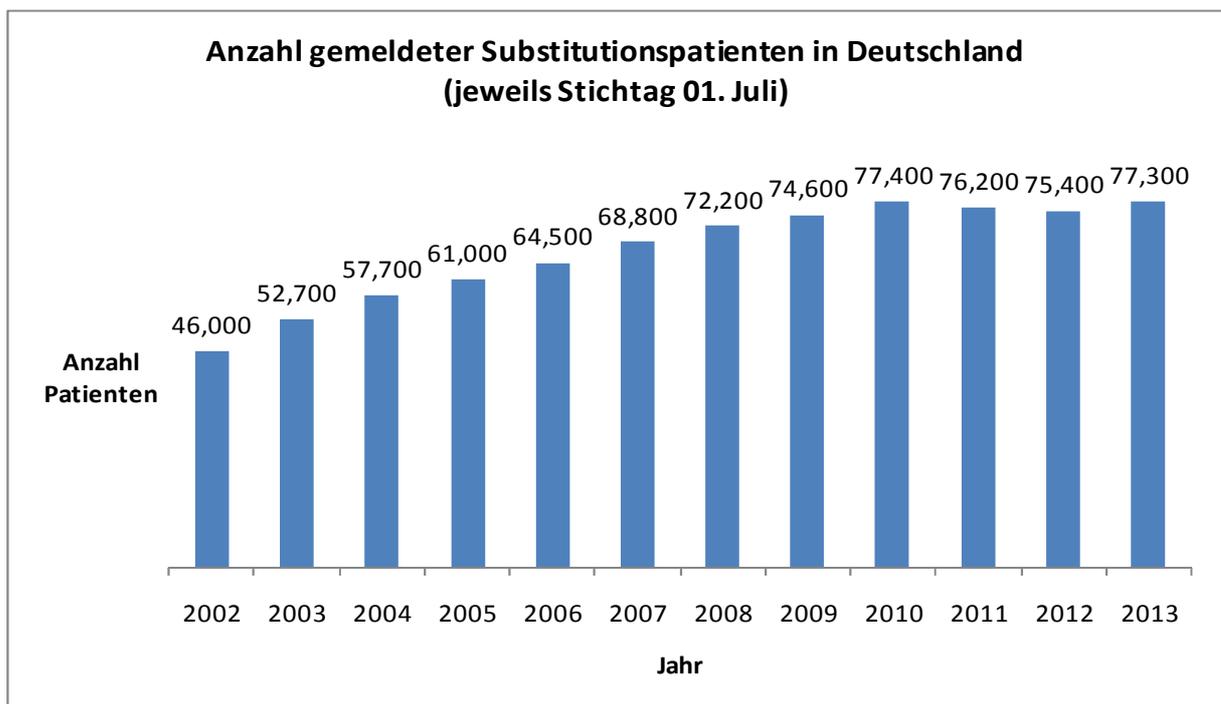
In Deutschland sind laut Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung (BtMVV) zur Substitution zugelassen Zubereitungen von

- (R,S)-Methadon (Methadon-Razemat)
- (R)-Methadon (Levomethadon)
- Buprenorphin
- Buprenorphin/Naloxon
- (in begründeten Ausnahmefällen) Codein oder Dihydrocodein und
- unter besonderen Bedingungen Diacetylmorphin.

Vorsichtigen Schätzungen zufolge liegt die Prävalenz abhängiger Opioidkonsumenten in der Altersgruppe zwischen 15 und 64 Jahren bei 0,4% weltweit (Hammond 2006). In Europa schätzen Experten die Zahl der problematischen Opioidkonsumenten auf 1,35 Millionen (EBDD 2010).

Nach aktuellen Angaben des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) stieg die Zahl der gemeldeten Substitutionspatienten in Deutschland seit

Beginn der Meldepflicht (2002) bis 2010 kontinuierlich an. Waren im Jahr 2002 im Substitutionsregister 46.000 Substitutionspatienten verzeichnet, wurden im Juli 2010 bereits 77.400 Patienten gezählt (siehe Abb. 1). Ein minimaler Rückgang der gemeldeten Patienten konnte erstmals 2011 mit immerhin 76.200 Substitutionspatienten dokumentiert werden. Dieser setzte sich im Jahr 2012 weiter fort auf 75.400 Patienten. 2013 stieg die Zahl wieder auf 77.300 Substitutionspatienten an.



**Abb. 1.** Diagramm zum Substitutionsregister. Aufgeführt sind die gemeldeten Patienten, die sich in einer Substitutionsbehandlung befinden, jeweils vom Jahr 2002 bis 2013. (Abb. modifiziert nach [http://www.bfarm.de/DE/Bundesopiumstelle/SubstitReg/Subst\\_Bericht/node.html](http://www.bfarm.de/DE/Bundesopiumstelle/SubstitReg/Subst_Bericht/node.html), Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte). Januar 2014.

In den USA wurde bereits 1964 erstmalig Methadon zur Substitution eingesetzt (Dole, Nyswander et al. 1966). Seither berichten zahlreiche Studien von der Wirksamkeit dieser sogenannten Drogenersatztherapie im Zusammenhang mit einer Abnahme der hohen Morbidität und Mortalität (Newman 1987; Caplehorn and Ross 1995; Zaric, Barnett et al. 2000; Degenhardt, Bucello et al. 2011; Soyka, Trader et al. 2011). Sowohl der Konsum illegaler Drogen als auch die Inhaftierungsrate konnten unter einer Substitutionstherapie gesenkt werden (Poehlke 2010). Ebenso nahmen unter den Betroffenen die Beschaffungskriminalität und Arbeitslosigkeit ab, was

einen positiven Effekt auf die Erwerbstätigkeit und soziale Integration zur Folge hatte (Bell and Zador 2000).

Durch seine nachgewiesene Wirksamkeit gilt Methadon seit vielen Jahren als bewährte Option zur Behandlung einer Opiatabhängigkeit (Mattick, Breen et al. 2009) und wurde deshalb im Jahr 2005 von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) in die Liste der unentbehrlichen Arzneimittel aufgenommen (<http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.html>).

Das Ziel der Substitutionsbehandlung ist, auch im Sinne einer Dauersubstitution, eine Schadensminimierung (engl.: harm reduction), um den Gesundheitszustand und die soziale Situation der Patienten zu verbessern und dabei Schaden von der Gesellschaft abzuwenden. Gleichzeitig kann die substitutionsgestützte Behandlung langfristig die beste Vorbereitung zur abstinenzorientierten Therapie sein (Mayer, Meyer et al. 2010). Diese Erkenntnisse spiegeln sich auch in den 2014 veröffentlichten Leitlinien zur Substitutionsbehandlung der Deutschen Gesellschaft für Suchtmedizin wider (Backmund, Lüdecke et al. 2014).

Doch ungeachtet der vielen Vorteile können unter einer Substitutionstherapie auch erhebliche unerwünschte Nebenwirkungen auftreten. Viele Studien berichten über QT-Zeit-verlängernde Effekte mit proarrhythmischen Wirkungen in Zusammenhang mit (R,S)-Methadon (Krantz and Mehler 2003; Ehret, Desmeules et al. 2007; Routhier, Katz et al. 2007). So ist bekannt, dass (R,S)-Methadon dosisabhängig an den **hERG**-Kalium-Kanal (engl. *human ether-A-Go-Go related gene*) in Herzmuskelzellen gebunden wird und dadurch die Repolarisation im Myokard in starkem Maße beeinflussen kann (Katchman, McGroary et al. 2002). Auf diesen Kanal wurde man durch die genauere Untersuchung des Genoms von Patienten aufmerksam, die an einem angeborenen *long-QT*-Syndrom leiden. Viele weitere beeinflussende Faktoren stehen außerdem mit diesem Kanal in Zusammenhang.

Zugleich ist bei Substitutionspatienten aufgrund einer hohen Komorbidität immer an eine potentielle Komedikation mit anderen Substanzen und entsprechenden Interaktionen zu denken, die zusätzlich repolarisierende Wirkungen am Herzen hervorrufen können (Altice, Kamarulzaman et al. 2010).

In der Vergangenheit wurde im Zusammenhang mit QT-Zeit-Verlängerungen sogar von Todesfällen berichtet (de Bruyne, Hoes et al. 1999; Robbins, Nelson et al. 2003; Straus, Kors et al. 2006).

## **1.2. Erregungsphysiologische Grundlagen des Herzens**

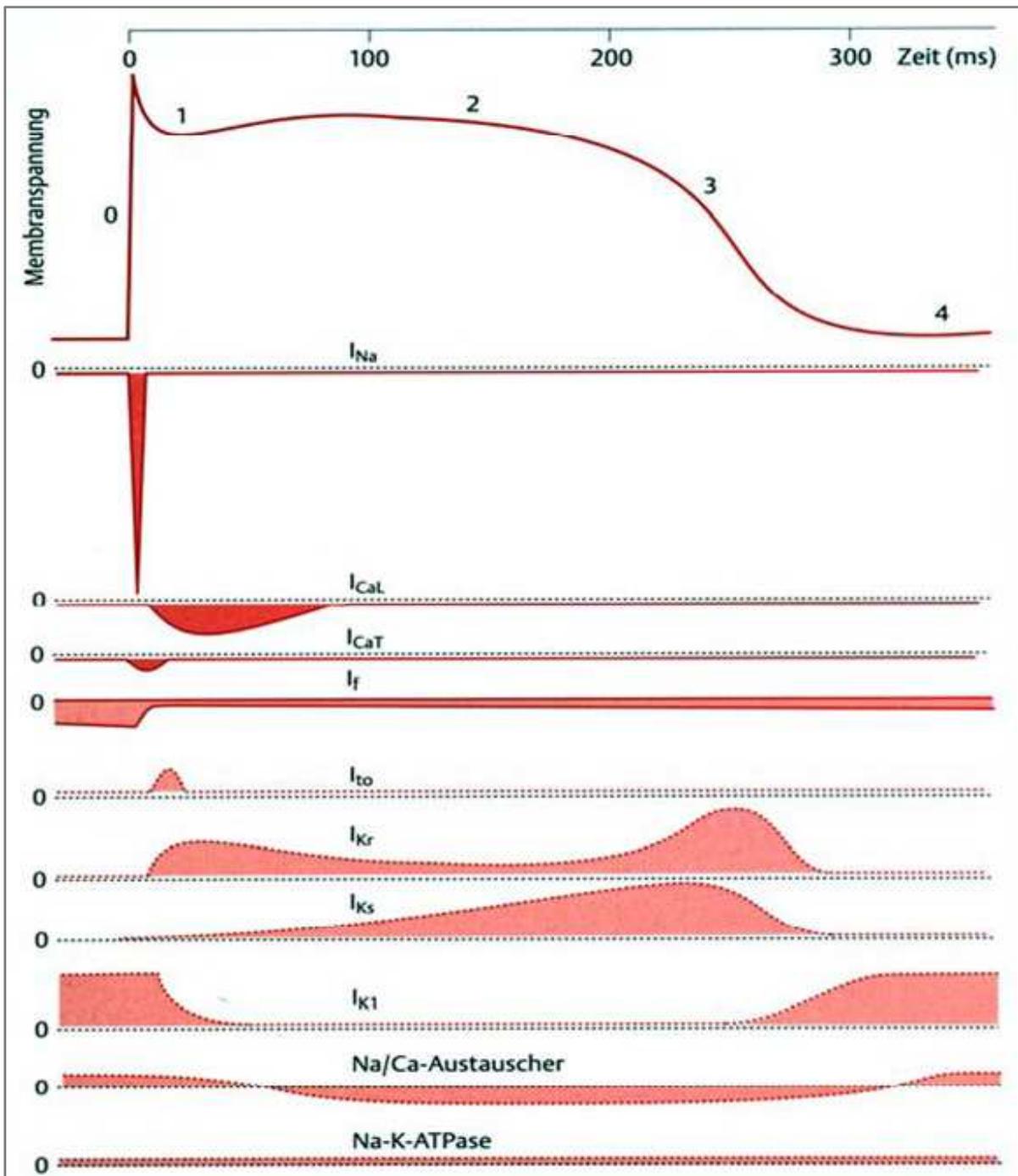
### **1.2.1. Elektrophysiologische Erregungsausbreitung**

Grundsätzlich ist in der Herzmuskulatur morphologisch und funktionell zwischen zwei verschiedenen Typen von Muskelzellen zu unterscheiden. Die sogenannten Schrittmacherzellen des Erregungsbildungs- und Erregungsleitungssystems einerseits und die Zellen der Arbeitsmuskulatur andererseits. Die verschiedenen muskulären Zelltypen weisen charakteristische Unterschiede hinsichtlich ihrer Aktionspotentiale auf.

Im Gegensatz zur Skelettmuskulatur besitzen Schrittmacherzellen die Eigenschaft der Autorhythmie, d.h., sie ermöglichen eine autonome und rhythmische Kontraktion von Vorhöfen und Ventrikeln. Sie haben kein stabiles Ruhemembranpotential und sind durch eine diastolische Spontandepolarisation bis zum Erreichen eines Schwellenpotentials charakterisiert, es gibt keine Plateauphase. An die Repolarisation schließt sich erneut die Phase der spontanen Depolarisation an.

Zu diesem sogenannten Erregungsbildungs- und Erregungsleitungssystem zählen der Sinusknoten, der Atrio-Ventrikular-Knoten, das His-Bündel und die Purkinjefasern.

Arbeitsmyokardzellen besitzen hingegen ein stabiles Ruhemembranpotential. Das Aktionspotential beginnt ausgehend vom Ruhepotential mit der raschen Depolarisation und lässt sich anschließend in eine initiale Phase, eine Plateauphase und eine abschließende Repolarisation einteilen, bis das Ruhepotential wieder erreicht ist. An diesem Erregungsablauf sind verschiedene Ionenströme beteiligt, die im folgenden Abschnitt etwas näher erläutert werden (siehe auch Abb. 2).



**Abb. 2.** Zeitliche Abfolge von Ionenströmen, die an der Entstehung des Ruhe- und Aktionspotentials im Arbeitsmyokard beteiligt sind (Haverkamp, Breithardt et al. 2000).

Oben: Ablauf des Aktionspotentials. Der schnellen Depolarisation (Phase 0) folgt die partielle Repolarisation (Phase 1) und die Plateauphase (Phase 2). Die endgültige Repolarisation (Phase 3) leitet über in das eintretende Ruhemembranpotential (Phase 4).

Mitte: Einwärtsströme (nach unten gerichtete Ausschläge).  $I_{Na}$  =  $Na^+$ -Strom;  $I_{Ca}$  =  $Ca^{2+}$ -Strom (L-Typ und T-Typ);  $I_f$  = Funny-Ionenkanal der kardiologischen Schrittmacherzellen.

Unten: Auswärtsströme (nach oben gerichtete Ausschläge).  $I_{to}$  = transienter Auswärtsstrom;  $I_K$  = verzögerter Gleichrichter, der aus zwei Stromkomponenten, dem schnell aktivierenden  $I_{Kr}$  („r“ für *rapid*) und dem langsam inaktivierenden  $I_{Ks}$  („s“ für *slow*) besteht;  $I_{K1}$  = Einwärtsgleichrichter.

Die rasche Depolarisation im Aktionspotential wird durch einen schnellen spannungsabhängigen Natrium-Einwärtsstrom bestimmt (Phase 0). Das Membranpotential erreicht dabei einen leicht positiven Wert (sog. *overshoot*), bevor sich durch einen Kalium-Ausstrom eine partielle Repolarisation anschließt (Phase 1). Es folgt eine Aktivierung von spannungsabhängigen L-Typ-Kalzium-Kanälen und es schließt sich ein depolarisierender langsamer Kalzium-Einwärtsstrom an. Diese Kanäle haben eine sehr lange Öffnungszeit und bestimmen die Plateauphase des Membranpotentials (Phase 2). Einwärtsgerichteter Kalzium-Strom und auswärtsgerichteter Kalium-Strom halten sich in dieser Phase die Waage. Die endgültige Repolarisation wird durch eine zunehmende Leitfähigkeit für Kalium-Ionen eingeleitet, die Permeabilität für Kalzium-Ionen sinkt hingegen (Phase 3).

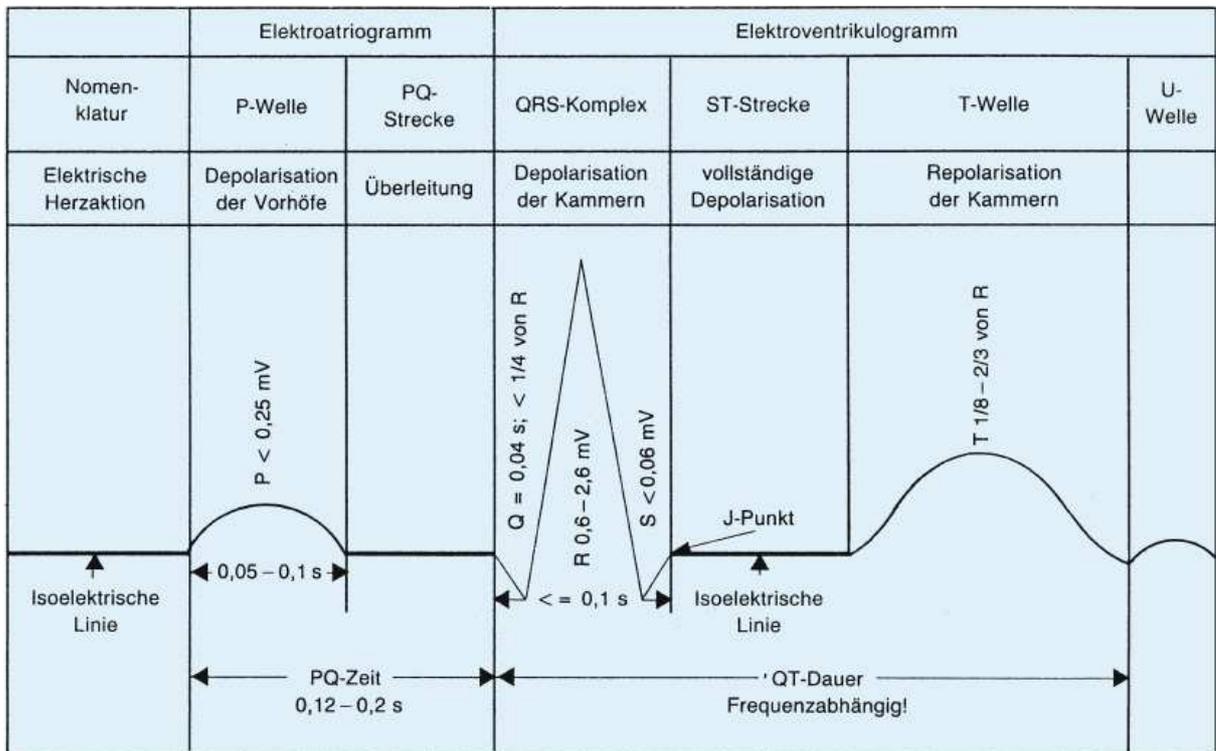
Im Ventrikelmuskulatur kommen verschiedene repolarisationsterminierende Ionenkanäle vor, die in unterschiedlicher Dichte verteilt sind. Von besonderer Bedeutung ist hierbei der schnelle Kalium-Gleichrichterstrom bzw. ein bestimmter Bestandteil des genannten **hERG**-Kaliumkanals, der sog.  $I_{Kr}$  (=schnell aktivierende Komponente des verzögerten Kaliumgleichrichterstromes), der die Repolarisation durch einen schnellen Kaliumausstrom vorantreibt. Das Wiedererlangen des Membranpotentials unter Ruhebedingungen wird zusätzlich durch einen Anstieg eines Kalium-Einwärtsgleichrichters ( $I_{K1}$ ) erreicht. Dieser bestimmt das Membranpotential auch unter elektrischen Ruhebedingungen, d.h. nach Ablauf des Aktionspotentials (Klinke, Pape et al. 2005; Schmidt and Lang 2007).

### 1.2.2. Das Elektrokardiogramm

In einem Elektrokardiogramm (EKG) werden Veränderungen der Aktionspotentiale des gesamten Herzens dargestellt. Es resultiert aus Ladungsunterschieden zwischen erregtem und nicht erregtem Myokard, die zeitlich und räumlich einen variierenden elektrischen Summationsvektor erzeugen. Man unterscheidet Extremitätenableitungen, welche Potentialdifferenzen zwischen den Extremitäten messen, von den Brustwandableitungen, die Veränderungen des Integralvektors in der Horizontalebene erfassen.

Ein konventionelles 12-Kanal-EKG registriert routinemäßig parallel die Extremitätenableitungen nach Einthoven und Goldberger, sowie die Brustwandableitungen nach Wilson. Dadurch ist eine nahezu dreidimensionale

elektrische Betrachtung des Herzens möglich. Die erfassten elektrischen Potentiale spiegeln somit die Abfolge des Erregungsablaufs im Herzen wider und können in Form einer Herzstromkurve im Elektrokardiogramm graphisch dargestellt werden (Braunwald and Bonow 2012).



**Abb. 3.** Physiologischer Kurvenverlauf im EKG in Ableitung II nach Einthoven mit Nomenklatur-Angaben. Die angegebenen Zeitwerte der einzelnen Strecken und Intervalle gelten bei einer Herzfrequenz von 70 Schlägen pro Minute (Kramme 2011).

Abbildung 3 zeigt eine Registrierung, wie sie typischerweise in Ableitung II nach Einthoven auftritt. Die elektrische Erregung des Herzens wird als erstes an der P-Welle sichtbar, die durch eine Erregungsausbreitung in den Vorhöfen zustande kommt. Es folgt der QRS-Komplex (gebildet aus Q-Zacke, R-Zacke und S-Zacke), der den Erregungsaufbau in der Ventrikelmuskulatur widerspiegelt. Sind die Kammern vollständig elektrisch erregt, wird der Summationsvektor wieder Null und bildet den Abschnitt der ST-Strecke in Form einer isoelektrischen Linie. Die T-Welle entspricht der Erregungsrückbildung im Myokard.

Über eine EKG-Aufzeichnung können somit die unterschiedlichsten Informationen hinsichtlich der Herzaktivität gewonnen werden. Es lassen sich Aussagen treffen über Erregungsbildung und –ausbreitung des Herzens, über Frequenz und

Rhythmus sowie über deren krankhafte Abweichungen wie z.B. Infarkte, Myokarderkrankungen, Lageanomalien, Verletzungen und Rhythmusstörungen (Benhorin, Merri et al. 1990). Weitere Informationen umfassen systemische Alterationen wie beispielsweise Elektrolytstörungen, Medikamenteneinflüsse oder Erkrankungen anderer Organe. Für Reizleitungsstörungen wie *long-QT*-Syndrome oder andere Repolarisationsstörungen ist das EKG diagnostisches Mittel der ersten Wahl.

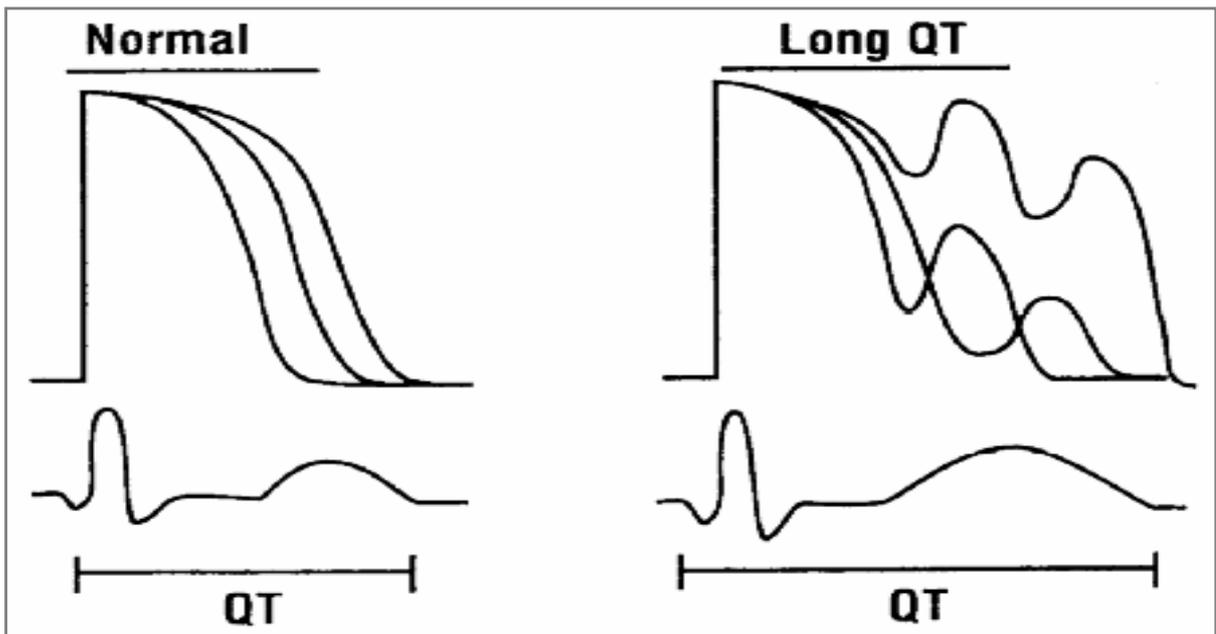
### **1.3. Das QT-Intervall im EKG**

#### **1.3.1. Definition und Bedeutung**

Die QT-Zeit (QT-Intervall) repräsentiert die gesamte intraventrikuläre Erregungsdauer: Erregungsausbreitung, totale Kammererregung und Erregungsrepolarisation, entsprechend dem Intervall vom Beginn des QRS-Komplexes bis zum Ende der T-Welle.

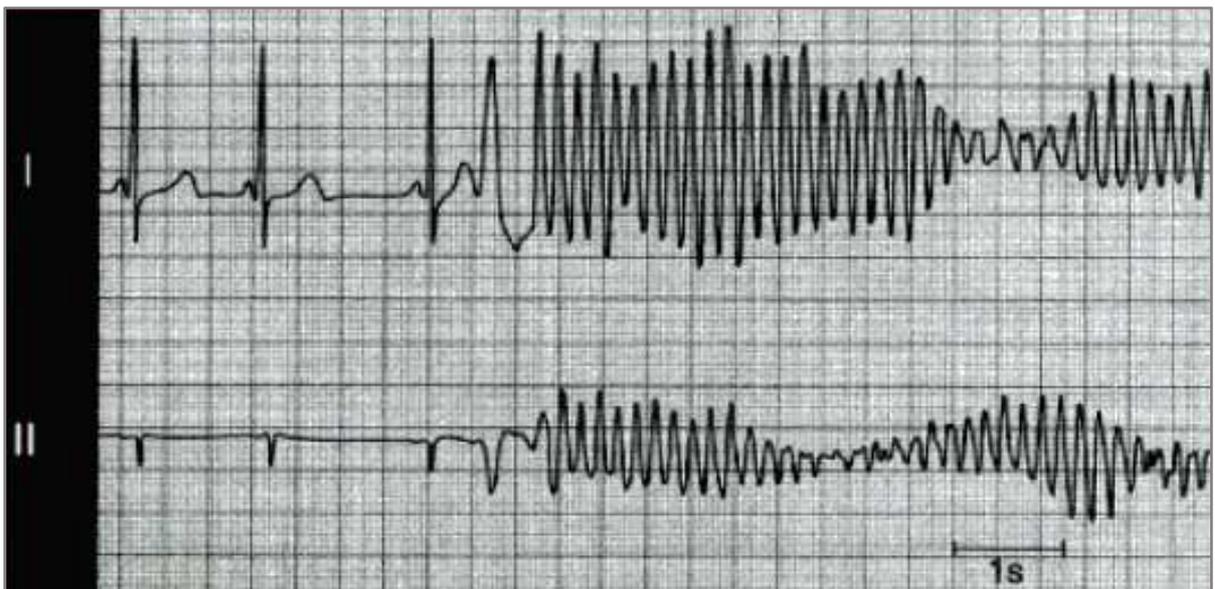
Klinisch betrachtet ist das QT-Intervall ein wichtiger Indikator bei der Beurteilung herzkranker Patienten. Eine verlängerte QT-Zeit resultiert gewöhnlich aus einer verzögerten Repolarisationsphase im Erregungsablauf des Herzens.

Ein Risiko für kardiale Herzrhythmusstörungen kann die Folge sein. Dies spielt eine wichtige Rolle bei der Entstehung von ventrikulären Tachykardien und Kammerflimmern (Yap and Camm 2000; Krantz, Kutinsky et al. 2003). Elektrokardiographisch zeigt sich dies zunächst in Form einer Verlängerung des QT-Intervalls (Muscatello, Bruno et al. 2010) (siehe Abb. 4).



**Abb. 4.** Verlängerung der QT-Zeit. Links ist die normale QT-Länge im EKG gezeigt, rechts die Dispersion einer Repolarisation (Moore 1993).

Als Folge können polymorphe ventrikuläre Tachykardien entstehen, bei denen sich die QRS-Komplexe um die isoelektrische Linie drehen. Der französische Kardiologe Francois Dessertenne (Dessertenne 1966) bezeichnete diese Tachykardien in den 60er Jahren als *Torsade de pointes* (vgl. Abb. 5).



**Abb. 5.** EKG-Aufzeichnung mit *Torsade de pointes*. Durch eine Extrasystole wird eine *Torsade-de-pointes*-Tachykardie ausgelöst, mit dem typischen undulierenden Amplitudenverlauf um die isoelektrische Linie. Meist geht ein bradykarder Grundrhythmus voraus (Hombach 2001).

Torsade-de-pointes-Tachykardien können sich klinisch in Form von rezidivierenden Synkopen äußern. In seltenen Fällen wird sogar Kammerflimmern bis hin zum plötzlichen Herztod induziert (Glassman and Bigger 2001).

### 1.3.2. Messung

Die Dauer der QT-Zeit ist, ebenso wie andere Zeitwerte des EKGs, abhängig von Alter, Geschlecht und Herzfrequenz. Eine Normobergrenze des QT-Intervalls fällt aus diesem Grund variabel aus. Eine rechnerische Berichtigung unter Berücksichtigung der Frequenz ist daher notwendig, um die QT-Zeit als klinischen Parameter nutzen zu können. Im Allgemeinen erfolgt die Messung durch Mittelung aus mehreren Herzzyklen.

### 1.3.3. Frequenzkorrigierte QT-Zeit (QTc)

In der Literatur werden verschiedene Formeln zur Korrektur der QT-Zeit diskutiert und zitiert (Habbab and el-Sherif 1992; Funck-Brentano and Jaillon 1993). Bisher existiert noch keine renommierte Methode zur einheitlichen Korrektur der QT-Zeit (Taylor 2003). Die älteste Korrekturformel errechnete Bazett im Jahr 1920 (Bazett 1920). Problematisch ist diese Formel bekanntermaßen bei sehr langsamen Herzfrequenzen (unter 60/min), indem sie eine unproportional ansteigende QT-Verlängerung vortäuscht, während sie in sehr hohen Frequenzbereichen (über 100/min) nach unten zunehmend insuffizient wird (Surawicz and Knoebel 1984). Auch andere Korrekturformeln bieten eine ausreichende Validität der Frequenzabhängigkeit nur in einem bestimmten Frequenzbereich (Puddu, Jouve et al. 1988; Sagie, Larson et al. 1992; Karjalainen, Viitasalo et al. 1994). Für den klinischen Gebrauch einer nahezu allgemein vergleichbaren, frequenzkorrigierten QT-Zeit (QTc) hat sich, auch für das Kindesalter, die von Bazett errechnete Korrekturformel jedoch international bewährt und durchgesetzt. Da auch wir in unserem Patientengut von Herzfrequenzen im normalen Frequenzbereich ausgingen, nutzten wir die Bazett-Formel für unsere Berechnungen (Bazett 1920):

$$QTc = \frac{\text{gemessene QT - Zeit}}{\sqrt{RR - \text{Intervall}}}$$

QTc bedeutet in dieser Formel die frequenzkorrigierte QT-Zeit in Millisekunden (ms). Sie entspricht dem Quotient aus der gemessenen QT-Zeit (in ms) und der Quadratwurzel des RR-Abstandes in Sekunden.

#### 1.3.4. Einflussfaktoren auf die QTc-Zeit

Da das QT-Intervall - wie erwähnt - frequenzabhängig ist, unterliegt es zahlreichen unterschiedlichen Einflussfaktoren, die im Folgenden näher betrachtet werden. Es müssen bei der Interpretation der gemessenen QTc-Zeit sowohl deren Abhängigkeit von physiologischen Variablen als auch eine Vielzahl bekannter kardialer und extrakardialer Einflüsse berücksichtigt werden, die zu einer Veränderung der QTc-Zeit führen können:

- Alter und Herzkreislauf-Erkrankungen
- Elektrolytstörungen und Störungen im endokrinen Haushalt
- Weibliches Geschlecht
- Pharmaka
- Angeborene QT-Zeit-Verlängerung (*long-QT-Syndrom*)
- Stress

Alter und Herzkreislauf-Erkrankungen:

Ältere Menschen weisen häufiger ein verlängertes QTc-Intervall auf als Jüngere (Ouali, Ben Salem et al. 2011; Yang, Wang et al. 2011). Als Ursache könnte für diesen Unterschied eine im Alter erhöhte Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen in Frage kommen, neben Einflüssen einer häufig damit verbundenen Polymedikation. So gelten beispielsweise eine koronare Herzkrankheit (KHK), höhergradige AV-Blockierungen, myokardiale Hypertrophien, Kardiomyopatien, Cor pulmonale, Arrhythmien in der Vorgeschichte oder andere kardiale Erkrankungen als prädisponierende Faktoren für eine QT-Zeit-Verlängerung (Garson, Dick et al. 1993; Schwartz, Moss et al. 1993; Martin, Garson et al. 1994; Sze, Moss et al. 2008; Blumenthal, Foody et al. 2011; Braunwald and Bonow 2012).

Elektrolytstörungen und Störungen im endokrinen Haushalt:

Störungen im Kalium-, Magnesium- oder Kalziumhaushalt können die QTc-Zeit erheblich beeinflussen. Insbesondere die extrazelluläre Kaliumkonzentration ist von großer Bedeutung für das Ruhemembranpotential und die Erregbarkeit des Myokards. Sinkt der extrazelluläre Kaliumspiegel unter 3,5 mmol/l ab (Hypokaliämie), äußert sich das zunächst in einer verlangsamten Repolarisation, im EKG an einer QTc-Verlängerung sichtbar. Klinisch kann sich dies in Form einer Arrhythmie manifestieren. Diuretische Therapien, mangelhafte Nahrungsaufnahme oder auch enterale Resorptionsstörungen bzw. Malabsorption können eine Hypokaliämie verursachen (Pollard, Abi Gerges et al. 2010; Qu, Fang et al. 2010).

Eine Hypomagnesiämie geht oftmals mit einer Hypokaliämie einher. Infolge Fehlfunktionen der von intrazellulärem Magnesium gesteuerten Kalium- und Kalzium-Kanälen können QTc-Zeit-Verlängerungen auftreten, die zu Rhythmusstörungen und kardiovaskulären Symptomen führen können (Pfreundschuh and Schölmerich 2000).

Eine Hypomagnesiämie liegt bei einem Serum-Magnesium von  $< 0,7$  mmol/l vor.

Eine Hypokalziämie führt kardiovaskulär zu einer verminderten Kontraktilität, die im EKG als QTc-Zeit-Verlängerung zu erkennen ist (Pfreundschuh and Schölmerich 2000). Normwerte für Serum-Kalzium liegen bei 2,3 - 2,63 mmol/l.

Elektrolytstörungen jeglicher Art sind Folge von Symptomen wie Erbrechen, Durchfall, mangelhafte Nahrungsaufnahme und Erkrankungen wie z.B. Alkoholabhängigkeit, die typischerweise mit einer Opiatabhängigkeit einher gehen können und daher eine besondere Gefährdung für diese Patientengruppe darstellen.

Auch endokrinologische Funktionsstörungen wie beispielsweise das metabolische Syndrom, Diabetes mellitus oder eine Hypothyreose führen neben einer Manifestation kardiovaskulärer Krankheiten zu einem erhöhten Risiko, im Zusammenhang mit Elektrolytstörungen den Elektrolythaushalt zu beeinflussen, v.a. durch Entstehung kardialer Arrhythmien (Appleby, Thomas et al. 2000; Hatta, Takahashi et al. 2000; Li, Bai et al. 2009; Ouellet, Moss et al. 2010).

Weibliches Geschlecht:

Die Inzidenz von QTc-Zeit-Verlängerungen ist bei Frauen in der Normalbevölkerung bedeutend höher als bei Männern (Vieweg, Wood et al. 2009). Es wird hierbei ein Zusammenhang zwischen der Höhe des Plasmaspiegels der androgenen Hormone und der Länge des QTc-Intervalls vermutet (van Noord, Dorr et al. 2010). Als weitere

Erklärung wird eine geschlechtsspezifische unterschiedliche Dichte von kardialen Kaliumkanälen diskutiert (Drici, Burklow et al. 1996; Haverkamp, Breithardt et al. 2000; Huh and Park 2010).

#### Pharmaka:

Die Länge des QTc-Intervalls wird von vielen Pharmaka beeinflusst. Dabei sind unterschiedliche Medikamentengruppen betroffen, wobei nicht alle Medikamente das QTc-Intervall direkt beeinflussen. Zahlreiche Medikamente sind in der Lage, den spannungsregulierten Kaliumkanal **hERG** und insbesondere seine Untereinheit  $I_{Kr}$  (schnell aktivierender  $K^+$ -Auswärtsstrom) zu blockieren. Mit einer Interaktion an diesem Kanal können diese Pharmaka die Repolarisation im Myokard beeinflussen und infolgedessen eine Verlängerung des QTc-Intervalls bewirken (Roden and Viswanathan 2005; Obers, Staudacher et al. 2010; Staudacher, Wang et al. 2011). Nahezu alle repolarisationsverlängernden Pharmaka (Antiarrhythmika) blockieren  $I_{Kr}$  (Haverkamp, Breithardt et al. 2000). Andere Medikamente, wie beispielsweise Diuretika, sind in der Lage, Elektrolytstörungen zu verursachen und dadurch eine QTc-Zeit-Verlängerung hervorzurufen (siehe auch unter „Elektrolytstörungen und Störungen im endokrinen Haushalt“).

Eine besondere Stellung bei Medikamenten mit nachweislichem Effekt auf die QTc-Zeit-Verlängerung nehmen Psychopharmaka ein. Ein gesichertes Risiko stellen neben einigen Antidepressiva (Elming, Sonne et al. 2003; Huh and Park 2010) verschiedene Antipsychotika dar (Muscatello, Bruno et al. 2010; Yang, Wang et al. 2011).

Zahlreiche weitere Medikamente unterschiedlichster Indikationen nehmen direkten Einfluss auf das QTc-Intervall. Auch Pharmaka mit nichtkardiovaskulärem Wirkungsprofil können selbst in therapeutischer Dosierung eine QTc-Zeit-Verlängerung bewirken, darunter Antibiotika und Antihistaminika, motilitätssteigernde Medikamente, Anti-Malariamittel und Virustatika, um nur einige zu nennen. Das Spektrum dieser Medikamente mit potentieller Folge ventrikulärer Tachykardien ist breit (De Ponti, Poluzzi et al. 2000; Haverkamp, Breithardt et al. 2000; Drew, Ackerman et al. 2010; Husain, Hussain et al. 2010; Kinoshita, Yamada et al. 2010; Schwarz, Czer et al. 2010).

Eine Liste dieser Arzneimittel wird auf verschiedenen Websites aufgeführt und regelmäßig aktualisiert (z.B. [www.qtsyndrome.ch](http://www.qtsyndrome.ch), Schweiz oder [www.qtdrugs.org](http://www.qtdrugs.org), USA).

Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die wichtigsten Medikamente, in deren Zusammenhang repolarisationsverlängernde Wirkungen beschrieben werden. Im Besonderen sei dabei auf diejenigen Medikamente hingewiesen, die in der täglichen Substitutionspraxis häufig zum Einsatz kommen (in der Tabelle markiert). Typische Komorbiditäten bei Opiatabhängigen sind beispielsweise Lungenerkrankungen wie COPD (chronisch obstruktive Lungenerkrankung) oder Asthma mit entsprechender Medikation. Häufig entwickeln sich bakterielle und/oder mykotische Infektionen, sodass Antibiotika oder Antimykotika zum Einsatz kommen, darunter zahlreiche mit QTc-Zeitverlängerndem Effekt. Wie bereits erwähnt, sind psychiatrische Komorbiditäten unter Substitutionspatienten keine Seltenheit und bedürfen entsprechender antidepressiver oder neuroleptischer Medikation.

Antiarrhythmika	Amiodaron Disopyramid Dronedaron Flecainid	Chinidin Midodrin Sotalol Ibutilid
Antidepressiva	Amitriptylin Nortriptylin Imipramin Doxepin* Sertalin*	Clomipramin Desipramin Citalopram* Fluoxetin*
Neuroleptika	Haloperidol Risperidon* Clozapin	Sulpirid Olanzapin* Chlorpromazin
Andere Betäubungsmittel	Methadon*	Methylphenidat
Parkinsonmittel	Dopamin	Amantadin
Antiemetika	Domperidon	Ondansetron
Antibiotika*	Erythromycin Clarithromycin Azithromycin Spiramycin	Ciprofloxacin Levofloxacin Moxifloxacin Cotrimoxazol
Antihistaminika	Terfenadin	Clemastin
Antiparasitika	Chloroquin Mefloquin	Pentamidin
Antimykotika*	Fluconazol Itraconazol	Ketoconazol
Sympathomimetika*	Salbutamol Salmeterol Terbutalin Phenylephrin	Ephedrin Epinephrin/Norepinehrin Phenylpropanolamin Dobutamin
Chemotherapeutika	Tamodifen	Doxorubicin
Immunsuppressiva	Tacrolimus	

**Tab. 1** Tabellarische Darstellung der Wirkstoffe, die eine QTc-Verlängerung hervorrufen können (modifiziert nach [www.qtdrugs.org](http://www.qtdrugs.org)), University of Arizona Center for Education and Research on Therapeutics. Der Effekt dieser Medikamente auf die Verlängerung des QTc-Intervalls ist sehr unterschiedlich.

\* Medikamente, die häufig neben einer Substitutionstherapie verschrieben werden.

Angeborene QT-Zeit-Verlängerung (*long-QT-Syndrom*):

Es handelt sich hierbei um eine angeborene Prädisposition für Verlängerung der QT-Zeit. Diese Patienten erleiden häufig ventrikuläre Tachykardien und Arrhythmien (Zareba, Moss et al. 2003). Medikamente mit QT-Zeit-verlängernder Wirkung sind bei diesem Krankheitsbild selbstverständlich kontraindiziert.

Stress:

Es konnten bereits Zusammenhänge zwischen psychischem, mentalem Stress und Herzrhythmusstörungen gezeigt werden (Andrassy 2009).

### 1.3.5. Relevanz der QTc-Zeit in der Substitutionstherapie Opiatabhängiger

Die Substitutionstherapie wurde in den letzten Jahren zur Therapie der ersten Wahl bei der Behandlung Opiatabhängiger, die eine wachsende Zahl von Betroffenen in Anspruch nimmt. Im Rahmen eines umfassenden Therapiekonzeptes, das neben der Abhängigkeit auch vorliegende körperliche und psychische Störungen sowie die jeweilige soziale Situation berücksichtigt, gilt als wichtigster Ansatz die patientenorientierte und individuelle Behandlung.

Der substituierende Arzt steht dabei vor der Herausforderung, jedem Substitutionspatienten seiner individuellen Situation therapeutisch gerecht zu werden. Das Erreichen dieses Ziels hängt zum Einen wesentlich von der Wahl des geeigneten Substitutionsmittels, unter Berücksichtigung aller den Patienten betreffenden Begleitfaktoren, ab. Zum Anderen unterliegen Patienten mit einer Opiat-Substitutionsbehandlung einer ganz besonderen Problematik. Häufig leiden sie neben ihrer Abhängigkeit an Begleiterkrankungen mit notwendiger Medikation, sodass der substituierende Arzt nicht selten vor der besonderen Verantwortung steht, auf mögliche Neben- und Wechselwirkungen zu reagieren, die sich im Therapieverlauf ergeben können. Im Besonderen sei hier die Bedeutung der QTc-Zeit-Verlängerung erwähnt, die bei der Substitutionsbehandlung v.a. mit (R,S)-Methadon und einer Reihe anderer Medikamente auftreten kann (Elsner 2005; Muscatello, Bruno et al. 2010).

Vielfach ist in der Literatur über die Risiken einer Verlängerung des QTc-Intervalls berichtet worden, in dessen Zusammenhang proarrhythmische Wirkungen bis hin zu gefährlichen ventrikulären Tachykardien auftreten können (Haverkamp, Breithardt et al. 2000; Husain, Hussain et al. 2010). Alltagstaugliche Empfehlungen zum Umgang

mit einer QTc-Zeit-Verlängerung hierzulande fehlten jedoch bisher. Neuere Leitlinien aus den USA könnten hier eine praktische Hilfestellung zum QTc-Monitoring in der täglichen Praxis geben (Krantz, Martin et al. 2009; Soyka, Kranzler et al. 2011).

Darin empfehlen Experten eine QTc-Kontrolle vor Einstellung einer Substitutionsbehandlung mit Methadon sowie 30 Tage nach Therapiebeginn. Weitere jährliche Kontrollen sind empfehlenswert. Liegt die QTc-Zeit zwischen 450 und 500 ms, sollten Risiken und Nutzen der Therapie abgewägt und mit dem Patienten diskutiert werden, gegebenenfalls die Frequenz der EKG-Kontrollen erhöht werden. Übersteigt das QTc-Intervall 500 ms, ist entweder ein Therapieabbruch oder eine Reduktion der Methadon-Gabe in Erwägung zu ziehen. Ergänzend wird eine Elimination möglicher Risikofaktoren empfohlen, wie z.B. Medikamente, welche eine Hypokaliämie induzieren, um ein alternatives Substitutionsmedikament (z.B. Buprenorphin) mit dem Patienten zu diskutieren.

Wird eine QTc-Zeit-Verlängerung ermittelt, ist die Abgrenzung einer genetisch bedingten idiopathischen Form von einer QTc-Verlängerung sekundärer Genese (erworbene QT-Verlängerung) wichtig.

Vererbte Formen des *long*-QT-Syndroms (LQTS) sind seltene Erkrankungen und werden überwiegend autosomal vererbt. Es gibt mehrere Formen von angeborenen LQTS, von denen die meisten auf einem Defekt des **hERG**-Kalium-Kanals beruhen (Ackerman 2004). Dieser Ionenkanal spielt für die regelrechte Erregungsausbreitung im Herzen eine bedeutende Rolle, wie bereits oben beschrieben. Wird er blockiert oder wird seine genetische Exposition durch Mutationen verändert, bewirkt dies eine Reduzierung der Permeabilität von Kalium-Ionen (Haverkamp, Breithardt et al. 2000; Witchel and Hancox 2000). Diese Fehlfunktionen verursachen eine Verlängerung der Repolarisationsphase des Aktionspotentials in Myokardzellen und dadurch die Verlängerung der QTc-Zeit im Oberflächen-EKG.

Im Gegensatz dazu wird das erworbene *long*-QT-Syndrom hervorgerufen durch eine Reihe verschiedener äußerer Einflüsse, die unter dem Punkt 1.3.4. bereits beschrieben wurden. Auch hier spielt meist der **hERG**-Kalium-Kanal eine Schlüsselrolle, besonders beim Medikamenten-induzierten *long*-QT-Syndrom, das auch als „iatrogenes“ Syndrom bezeichnet wird (Abriel, Schlapfer et al. 2004).

Für Patienten mit einer Substitutionstherapie ergibt sich aus diesen Erkenntnissen eine besondere Situation.

Seit vielen Jahren ist bekannt, dass einige Opioide die QTc-Zeit verlängern und zu tachykarden Herzrhythmusstörungen führen können (Krantz, Kutinsky et al. 2003; Routhier, Katz et al. 2007). Folglich verglichen Katchman et al. in einer Studie verschiedene Opioid-Agonisten *in vitro* und fanden heraus, dass (R,S)-Methadon ein hochpotenter **hERG**-Hemmer ist, selbst in therapeutischen Dosen (Katchman, McGroary et al. 2002). (R,S)-Methadon (Methadon-Razemat, 1:1 Gemisch aus den zwei spiegelbildlichen Molekülen) besteht aus einem linksdrehendem (Levomethadon) und einem rechtsdrehendem (Dextromethadon) Isomer, wobei (R)-Methadon (Levomethadon) das wirksame Enantiomer am  $\mu$ -Opioid-Rezeptor ist (Kristensen, Christensen et al. 1995). (S)-Methadon (Dextromethadon) dagegen hat keine Wirkung am Opiatrezeptor, hat aber dennoch eine pharmakologische Relevanz hinsichtlich unerwünschter Arzneimittelwirkungen und verfügt, begründet durch seine hepatische Metabolisierung über P450 Enzyme (CYP), über ein erhöhtes Interaktionspotential mit anderen Medikamenten (Soyka 2008).

Eine kürzlich veröffentlichte Studie beschäftigte sich mit den unterschiedlichen Effekten von (R)-Methadon und (R,S)-Methadon (siehe hierzu Tabelle 2). Dabei untersuchten Ansermot et al. bei 39 Patientinnen und Patienten die unterschiedlichen EKG-Auswirkungen, wenn man das eine Substitutionsmittel auf das andere umstellt. Im ersten Teil der Studie nahmen die QTc-Werte nach Umstellung von (R,S)-Methadon auf (R)-Methadon ab. Nach Rückumstellung auf (R,S)-Methadon erfolgte wieder eine Zunahme der QTc-Werte. Dabei wurden weitere Einflussfaktoren auf das QTc-Intervall in die multivariate Analyse miteinbezogen (Ansermot, Albayrak et al. 2010).

	(R,S)-Methadon	(R)-Methadon
Wirkstoff	Methadon-Razemat (= 1:1 Gemisch aus Levomethadon und Dextromethadon)	Levomethadon
Relative Potenz	2,5	4
$\mu$ -Opioid-Rezeptor	Reiner $\mu$ -Agonist	Reiner $\mu$ -Agonist
Wirkungseintritt	Nach ca. 30 Minuten	Nach ca. 30 Minuten
HWZ	15 – 60 Stunden	15 – 60 Stunden
Durchschnittliche Wirkungsdauer	10 – 30 Stunden	10 - 30 Stunden
Einnahme	Täglich, oral	Täglich, oral
Elimination	renal und biliar	renal und biliar

**Tab. 2** Vergleich der Substitutionsmittel (R,S)-Methadon und (R)-Methadon. (R,S)-Methadon besteht zu gleichen Teilen aus einem linksdrehenden und einem rechtsdrehenden Isomer, wobei (R)-Methadon das im Körper wirksame Enantiomer ist. Dem gegenüber steht (R)-Methadon, das ausschließlich aus dem biologisch aktiven linksdrehenden Wirkstoffanteil besteht. Ein Unterschied bezüglich Halbwertszeit und durchschnittlicher Wirkungsdauer besteht nicht.

Zu Buprenorphin liegen bisher nur sehr wenige Untersuchungen vor, die allenfalls auf einen geringen Einfluss auf die QTc-Zeit hindeuten (Wedam, Bigelow et al. 2007; Anchersen, Clausen et al. 2009). Zudem ist Buprenorphin im Gegensatz zu (R,S)-Methadon und (R)-Methadon ein nur partieller Agonist am  $\mu$ -Opioid-Rezeptor. Das heißt, es besitzt eine hohe Bindungsaffinität zum  $\mu$ -Opioid-Rezeptor, aber nur eine submaximale intrinsische Aktivität. Bei geringen Dosierungen steht eher die agonistische Wirkung im Vordergrund, bei hohen Dosierungen die antagonistische (Heel, Brogden et al. 1979), was sich in einer geringeren Atemdepression und einem reduziertem Missbrauchspotential auswirkt (Veilleux, Colvin et al. 2010).

Hinsichtlich der Wirksamkeit einer Substitutions-Erhaltungstherapie sind gemäß einem Cochrane-Review (R,S)-Methadon und Buprenorphin vergleichbar, jedoch hat sich (R,S)-Methadon in Bezug auf eine Reduktion der Substitutions-Dosis als Mittel der Wahl bewährt (Mattick, Kimber et al. 2003).

Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass es wesentlich auf die Art des Substitutionsmedikaments ankommt, eine QTc-Zeit-Verlängerung zu entwickeln oder sogar zu potenzieren.

Erschwerend hinzu kommt, dass opiatabhängige Patienten neben ihrer Abhängigkeitserkrankung nicht selten Komorbiditäten aufweisen, d.h. an zusätzlichen, behandlungsbedürftigen psychiatrischen (Maremmanni, Pacini et al. 2007) und/oder somatischen Krankheiten (Weber, Gomez-Flores et al. 2004) leiden. Dabei können komorbide Störungen sowohl Ursache, Folge oder unabhängig von der Opioidabhängigkeit sein. Rounsaville et al. fanden bei 533 opioidabhängigen Patienten eine Lebenszeit-Prävalenz für psychische Erkrankungen von 86,9% (Rounsaville, Weissman et al. 1979).

Bei weiteren Untersuchungen der groß angelegten PREMOS-Studie (Wittchen, Apelt et al. 2008) erkannten Lieb et al. bei 2.694 substituierten Patienten, dass rund zwei Drittel (68,4%) mindestens eine weitere psychiatrische Diagnose aufwiesen. 53% der Patienten hatten eine weitere, 28,5% zwei zusätzliche psychiatrische Diagnosen, 12,5% drei und 5,9% überdies vier psychiatrische Begleiterkrankungen neben ihrer Abhängigkeits-Erkrankung. Auffallend häufig kamen bei den betroffenen Patienten depressive Begleiterkrankungen (56,6 %) und Angsterkrankungen (25,3%) vor (Lieb, Palm et al. 2010).

Gerade psychische Erkrankungen sind oftmals an einer Abhängigkeitsentwicklung beteiligt bzw. stehen miteinander in Beziehung (Krausz, Verthein et al. 1999). Es ist bekannt, dass 27-46% der Opiatabhängigen oft viel Alkohol konsumieren, durchschnittlich 176 g Alkohol/Tag (Backmund, Schutz et al. 2003; Nyamathi, Cohen et al. 2009). Man kann also davon ausgehen, dass opiatabhängige Personen oftmals auch an einer Alkoholabhängigkeit leiden, und diese wiederum mit zusätzlichen psychiatrischen Erkrankungen einhergehen kann.

Auch eine Benzodiazepinabhängigkeit ist bei opioidabhängigen Patientinnen und Patienten häufig (Backmund, Meyer et al. 2005; Chen, Berger et al. 2011). Verschiedene Studien widmeten sich dieser Thematik und fanden heraus, dass es einen Zusammenhang zwischen psychiatrischen Krankheiten und Angsterkrankungen, und einem Benzodiazepinkonsum zu geben scheint (Chen, Berger et al. 2011; Hearon, Calkins et al. 2011).

Für diese ausgeprägten Komorbiditäten, auch infolge langjähriger Opiat-Einnahme, bedürfen solche Patienten verschiedenster Begleitmedikamente zur adäquaten Therapie. Nun ist aber seit längerem bekannt, dass beim Einsatz verschiedener Antipsychotika ebenfalls die elektrische Herz-Aktivität beeinflusst werden kann (vgl. Tabelle 1), allen voran verschiedene Antidepressiva und Neuroleptika (Huh and Park 2010; Yang, Wang et al. 2011). So wurde beispielsweise im Jahr 2000 ein diesbezüglicher Warnhinweis für das Neuroleptikum Mesoridazin herausgegeben, da sich unter dieser Therapie dosisabhängige Verlängerungen der QTc-Zeit und mehrere Fälle von lebensbedrohlichen Arrhythmien zeigten (Glassman and Bigger 2001).

Auch eine Studie über das atypische Neuroleptikum Sertindol zeigte QTc-Zeit-Verlängerungen als Nebenwirkung auf (Muscatello, Bruno et al. 2010). Zudem scheinen Kombinationstherapien von Antipsychotika mit Antidepressiva eine besonders risikoreiche Konstellation in Bezug auf eine QTc-Zeit-verlängernde Wirkung zu sein (Reilly, Ayis et al. 2000; Sala, Vicentini et al. 2005).

Inzwischen konnten eine Reihe unterschiedlicher Arzneimittel und Substanzklassen eruiert werden, deren Einsatz wegen proarrhythmischer Effekte eingeschränkt werden oder gänzlich eingestellt werden musste (Haverkamp, Breithardt et al. 2000; Yap and Camm 2000). Allen voran Levo-Alpha-Acetyl-Methadon (LAAM), das dem Substitutionsmedikament (R,S)-Methadon strukturell sehr ähnlich ist. Da seine Wirksamkeit bzw. Halbwertszeit mit 72 Stunden deutlich über der des (R,S)-Methadons liegt, brauchte es nur drei Mal pro Woche eingenommen werden. Die Zulassung wurde 1993 erteilt und fand großen Anklang, das Medikament wurde jedoch 2003 in Deutschland wieder aus dem Handel gezogen. Berichten zufolge konnten kardiale Arrhythmien bei mit LAAM-behandelten Patienten aufgezeigt werden, die in einigen Fällen bis hin zu *Torsade de pointes* reichten (Deamer, Wilson et al. 2001).

In einer anderen Studie berichten Haverkamp et al. von dem Medikament Cisaprid, einem Prokinetikum, dessen Behandlung weltweit 386 Fälle schwerwiegender Arrhythmien zur Folge hatte, welche in 125 Fällen sogar letal ausgingen (Haverkamp, Monnig et al. 2002). Ähnliche Zahlen finden sich für Terfenadin, einem Antihistaminikum, das rezeptfrei zu erwerben war und einige Jahre zu den meistverkauftesten Medikamenten zählte. 429 kardiovaskuläre Ereignisse sind unter Terfenadin bekannt, darunter 98 mit tödlichem Ausgang (Haverkamp, Monnig et al.

2002). Aus gleichem Grund wurden Astemizol, Thioridazin, Grepafloxacin und viele andere Medikamente zurückgezogen. In allen Fällen war die Gefahr einer seltenen, aber dann lebensbedrohlichen Arrhythmie Grund für die Rücknahme, obwohl es sich in den meisten Fällen um Medikamente handelte, die nicht in lebensbedrohlichen Situationen zur Anwendung kamen, wie z.B. Reizhusten, Allergien oder Magen-Darm-Erkrankungen (Sanguinetti and Mitcheson 2005).

Andere Studien berichten über das Auftreten von *Torsade de pointes* in Folge QTc-Zeit-Verlängerungen in Assoziation mit körperlichem oder emotionalem Stress (Schwartz, Zaza et al. 1991; Madias, Fitzgibbons et al. 2011). In der Literatur wurden auch in diesem Zusammenhang bereits einige Todesfälle dokumentiert (Glassman and Bigger 2001).

Einen möglichen Erklärungsansatz hierfür liefert eine experimentelle Studie, die ergab, dass das vegetative Nervensystem Einfluss auf die QTc-Zeit nimmt. Emotionale Zustände wie Freude, Trauer, Leid, Angst, Erregung o.ä. bewirken Veränderungen am autonomen Nervensystem und demnach auch auf die QTc-Zeit (Veglio, Borra et al. 1999).

Klengel et al. fanden entsprechende Veränderungen am Glukokortikoid-Rezeptor im Gehirn bei Patienten mit psychiatrischer Erkrankung. Dieser Rezeptor spielt eine zentrale Rolle im Stresshormonsystem und ist wesentlich verantwortlich für die körperliche und emotionale Reaktion auf Stress. Dabei fanden die Forscher heraus, dass hauptsächlich bei depressiven Patienten die Glukokortikoid-Rezeptorfunktion gestört und demnach auch die Stressreaktivität verändert war. Die Mehrzahl depressiver Patienten neigen laut Klengel et al. folglich zu einem erhöhtem Stresslevel (Klengel and Binder 2013). Dies ist deshalb von besonderem Interesse, da opiatabhängige Patienten sehr häufig an psychiatrischen Begleiterkrankungen (Rounsaville, Weissman et al. 1979; Lieb, Palm et al. 2010) und dabei hauptsächlich an depressiven Erkrankungen (Lieb, Palm et al. 2010) leiden.

## 1.4. Zielsetzung und Fragestellung

Die medikamentenbedingte Verlängerung der QTc-Zeit im Oberflächen-EKG hat in den letzten Jahren zunehmend Aufmerksamkeit erregt. Sie kann mitunter gefährliche rhythmogene Folgen für betroffene Personen haben. Speziell Opiat-Substitutionspatienten stellen eine Hochrisiko-Gruppe für die Entwicklung von QTc-Zeit-Verlängerungen dar und bedürfen einer genauen klinischen Überwachung, insbesondere unter Berücksichtigung von Komorbiditäten in Bezug auf psychiatrische und kardiologische Erkrankungen.

Neueste Literatur und Guidelines empfehlen noch vor Therapiebeginn mit Methadon eine EKG-Kontrolle zum Ausschluss einer QTc-Zeit-Verlängerung (Soyka, Kranzler et al. 2011). Tatsächlich befinden sich aber schon über 77.000 Patienten deutschlandweit in einer Substitutionsbehandlung, ohne dass regelhaft eine EKG-Überwachung erfolgt.

Angesichts dieser Tatsache interessiert die Fragestellung, ob in einer entsprechenden Schwerpunktpraxis diesbezüglich Handlungsbedarf besteht und wieviele Patienten tatsächlich bereits eine QTc-Zeit-Verlängerung aufweisen.

Hierbei sollen speziell folgende Fragen beantwortet werden:

1. Welche Auswirkung hat das Substitutionsmittel auf die Länge des QTc-Intervalls?
2. Gibt es Unterschiede zwischen den verschiedenen Substitutionsmitteln in Bezug auf die QTc-Zeit?
3. Welche Relevanz haben zusätzliche Begleitfaktoren auf die Länge des QTc-Intervalls bei Patienten in Substitutionsbehandlung?

Zudem wurden folgende Hypothesen aufgestellt:

1. Aufgrund des QTc-Zeit-verlängernden Substitutionsmedikaments ist die QTc-Zeit 30 Minuten nach Einnahme des Substituts länger im Vergleich zu vorher.
2. Patienten, die zusätzlich zu ihrer Substitutionsbehandlung eine Begleitmedikation einnehmen, haben ein noch höheres Risiko einer QTc-Zeit-Verlängerung.

## **2. METHODIK**

### **2.1. Studienaufbau und Patientenkollektiv**

Das Patientenkollektiv dieser prospektiven Studie rekrutierte sich aus insgesamt 99 opioidabhängigen Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Untersuchung in Substitutionsbehandlung befanden.

Bei jedem Patienten wurden insgesamt zwei elektrokardiographische Ableitungen registriert. Das erste EKG erfolgte unmittelbar vor Einnahme des Substitutionsmittels. Nach 30 Minuten wurde die zweite EKG-Ableitung registriert, nachdem das Substitutionsmedikament vollständig resorbiert war.

Folgende Einschlusskriterien mussten die Studienteilnehmer erfüllen:

- Lebensalter mindestens 18 Jahre
- Bestehende Erhaltungstherapie oder eine nach ICD-10 gesicherte Diagnose der Opiatabhängigkeit mit Indikation und Bereitschaft zur Erhaltungstherapie
- Unterschriebene Einverständniserklärung

### **2.2. Datenerhebung und Ablauf der Studie**

#### **2.2.1. Aufklärung und Einwilligung**

Nachdem die Patienten ausführlich über den Umfang der Studie, ihre Bedeutung und deren Inhalt aufgeklärt wurden, fanden sich 99 Patienten zur freiwilligen Mitarbeit an der klinischen Prüfung. Die Einwilligung zur Teilnahme an der Studie wurde dokumentiert und die Patienten auf ihr Recht hingewiesen, die Studie jederzeit durch mündliche oder schriftliche Rücknahme ihrer Einverständniserklärung abbrechen zu können.

### 2.2.2. Erfassung der Patientendaten und Studienablauf

Nach Einwilligung zur Studien-Teilnahme wurde bei jedem Patienten eine ausführliche Anamnese erhoben. Dabei wurden neben der Suchterkrankung allgemeine Daten des Patienten dokumentiert, wie Angaben über Patientenalter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Art des Substitutionsmittels und Höhe der Medikamentendosis.

Besonderes Interesse galt bei der Anamnese der Komedikation und psychiatrischen Komorbiditäten. Zudem wurden Angaben über weitere Abhängigkeiten in Bezug auf Benzodiazepine, Heroin, Cocain, Morphin und Alkohol registriert.

Neben den angeführten Kriterien wurden Laborparameter mit möglichem Einfluss auf die Erregungsbildung des Herzens berücksichtigt. So wurden Kalium-, und Magnesiumspiegel, falls vorhanden, in die Untersuchung miteinbezogen. Routinemäßig wurden eine Hepatitis C- und HIV-Infektion dokumentiert.

Bei jedem der beiden EKGs wurden QRS-Zeit, QT-Zeit, QTc-Zeit und Herzfrequenz dokumentiert sowie der Blutdruck gemessen. Alle zum Zeitpunkt der EKG-Aufzeichnung verabreichten Medikamente wurden in der Datenanalyse berücksichtigt. Insbesondere Medikamente mit nachgewiesenem Einfluss auf die QTc-Zeit waren für die vorliegende Fragestellung von Interesse. Die Liste dieser Medikamente mit nachgewiesenem Effekt auf eine QTc-Zeit Verlängerung wurde dem Artikel "Medikamentenbedingte QT-Verlängerung und Torsade de Pointes", von W.Haverkamp, F.Haverkamp und G.Breithardt, erschienen im Deutschen Ärzteblatt 2002; 99:A1977 (Heft 28-29) entnommen. Auch eine eventuelle antidepressive Begleittherapie wurde berücksichtigt.

Die allgemeine Anamnese, Medikamenten-Anamnese, Laborparameter und EKG-Daten wurden für jeden Patienten zum Zeitpunkt der ersten EKG-Ableitung erhoben und anschließend anonymisiert. Die Kriterien wurden mit dem Ziel ausgewählt, nach deren Zusammenstellung eine Aussage über die Relevanz der verschiedenen Gesichtspunkte auf die Beeinflussung der QTc-Zeit unter Substitutions-Therapie treffen zu können.

### 2.2.3. Ruhe-EKG

#### 2.2.3.1. Angaben zum EKG-Gerät

Die Elektrokardiographien wurden im Rahmen der klinischen Routinediagnostik aufgezeichnet. Es wurde ein Gerät der Firma FLASHLIGHT verwendet mit der Software „Ruhe-EKG-System für PADSYS“, Version 7. Der Papiervorschub betrug 25mm/s mit einer Amplitude von 5mm/mV. Für die Auswertung der einzelnen EKGs wurde ein computergestütztes Analyseprogramm verwendet: FLASHLIGHT „Ruhe-EKG-System“ Varianten ECO und SCOPE. Das EKG wurde mit 12 Kanälen abgeleitet.

#### 2.2.3.2. EKG – Auswertungen

Die EKG-Ableitung wurde als digitalisiertes Signal an einen PC übertragen. Während der Untersuchung wurde die EKG-Kurve fortlaufend auf dem Bildschirm abgebildet. Nach einer Einführung und einer Ruhephase von ca. 5 Minuten erfolgte die Erhebung der Daten in festgelegter Abfolge. Die Patienten wurden aufgefordert, sich zu entspannen, normal zu atmen, sich möglichst wenig zu bewegen und nicht zu sprechen.

Das konventionelle EKG betrachtete und analysierte ich hinsichtlich folgender Zeitwerte:

**Herzfrequenz:** Zahl der Herzschläge pro Minute, abhängig u.a. von Alter, Geschlecht, sportlichem Trainingszustand, Körpertemperatur, Vigilanz und vegetativen Faktoren

**QRS-Komplex:** Dauer der Kammererregung, vom Beginn bis zum Ende des QRS-Komplexes.

**QT-Zeit:** Dauer der elektrischen Kammeraktion, vom Beginn der Erregung (Beginn QRS-Komplex) bis zum Ende der Erregungsrückbildung (Ende der T-Welle).

**QTc-Zeit:** Frequenz-korrigierte QT-Zeit nach Bazett:

$$QT_c = \frac{\text{gemessene QT - Zeit}}{\sqrt{RR - \text{Intervall}}}$$

Abschließend wurden bei dem zweiten EKG (d. h. nach 30 Minuten) die Blutdruckwerte gemessen.

### **2.3. Datenanalyse und Statistik**

Zur statistischen Daten-Auswertung wurden zwei Softwarepakete verwendet:

Statistical Packages for Social Sciences 18 (SPSS Statistics) und The R Foundation for Statistical Computing, Version 2.11.1.

Für die schrittweise Modell- und Variablenselektion wurde das Informationskriterium nach Akaike (AIC) herangezogen. Das AIC ermöglicht einen Vergleich von verschiedenen, nicht verschachtelten Modellen (für den gleichen Datensatz) und berücksichtigt die 'Modell-Deviance' als Diskrepanzmaß sowie die Anzahl der geschätzten Parameter des Modells. Es wird demnach das Modell bevorzugt, das die beste Anpassung der Daten an das Modell mit der kleinsten Anzahl unabhängiger Parameter ermöglicht. Je kleiner das AIC, desto besser ist das Modell. Das AIC wird nach folgender Formel berechnet (Akaike 1973):

$$\text{AIC} = -2 \ln(\text{maximum likelihood}) + 2 (\text{Anzahl unabhängig geschätzter Parameter}).$$

In die Auswertungen wurden die Daten von allen 99 Patienten und Patientinnen einbezogen, die zum vorgegebenen Zeitraum im Praxiszentrum wegen einer Substitutionstherapie in Behandlung waren.

Es wurde zu diesem Zweck eine Eingabemaske mit den bereits oben genannten Variablen erstellt. Vor der Auswertung wurden die Daten auf fehlende Werte und Plausibilität überprüft.

Um einen Einfluss von Faktoren auf die QTc-Zeit vor, sowie nach Substitutionseinnahme bzw. nach 30 Minuten festzustellen, führte ich eine lineare Regressionsanalyse durch. Die lineare Regressionsanalyse wird verwendet, um den Zusammenhang zwischen einer abhängigen und einer oder mehreren unabhängigen Variablen festzustellen.

Für die multivariable Analyse einer verlängerten QTc-Zeit wurde eine logistische Regression verwendet. Für die Parameter der logistischen Regressionsanalyse

wurde die Odds Ratio als Maß für die Stärke eines Zusammenhangs von zwei Merkmalen berechnet.

In allen Modellen standen dem AIC folgende unabhängige Variablen zur Auswahl: Geschlecht, Alter, BMI, Substitutionsmedikament, Dosis des Substitutionsmedikaments (aufgeteilt in 3 Gruppen) sowie Hypokaliämie und die Ausgangs-QTc-Zeit (QTc-Zeit im ersten EKG vor Substitutionsmitteleinnahme).

Ferner wurde eine Komedikation (insbesondere Einnahme QTc-Zeit-verlängernder Medikamente und Antidepressiva), Benzodiazepin-Einnahme, Heroin-Konsum neben der Substitutionstherapie, zusätzliche Morphin-, Benzodiazepin-, Alkohol- oder Nikotinabhängigkeit neben der Substitutionstherapie sowie aktuelle Hepatitis C- oder HIV-Infektion mit berücksichtigt.

Um Herzfrequenz-Werte vor und nach Substitut-Einnahme zu vergleichen, verwendete ich für den intraindividuellen Vergleich den nicht-parametrischen Wilcoxon-Rank-Test auf den Differenzen.

Für die deskriptiven Errechnungen und um zu prüfen, ob zwei dichotome Merkmale unabhängig voneinander sind bzw. ob die Verteilung eines Merkmals in zwei Gruppen gleich ist, fand der Chi-Quadrat-Vierfelder-Test Anwendung.

Alle stetigen Variablen wurden als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung (SD) angegeben. Das Signifikanzniveau wurde mit  $\alpha = 0,05$  festgelegt.

Zur graphischen Veranschaulichung der Ergebnisse wurden neben Tabellen auch Boxplot-Diagramme erstellt, die die Verteilung der gemessenen Daten widerspiegeln sollen.

Dabei markiert die zentrale Linie jeder Box jeweils den Median der gemessenen Werte. Die Box in der Mitte gibt die mittleren 50% der Beobachtungen an. Die obere bzw. untere Grenze der Rahmen zeigt das obere und untere Quartil an. Die von diesen Grenzen ausgehenden Linien markieren am Endpunkt den ersten Wert über bzw. unter dem oberen bzw. unteren Quartil plus 1,5 mal der Spanne zwischen den Quartilen. Einzelne Punkte markieren Ausreißer, die außerhalb dieser Grenzen liegen.

Folgende statistische Größen wurden verwendet: Minimal- und Maximalwert (kleinster bzw. größter Wert), 25%- und 75%-Quantil (25% bzw. 75% der Datenwerte sind kleiner als der Wert des 25%- bzw. 75%-Quantils) und der Median.

### **3. ERGEBNISSE**

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der statistischen Auswertung der erhobenen Patientendaten bezüglich des Einflusses verschiedener Faktoren auf die Länge der QTc-Zeit im EKG dargestellt.

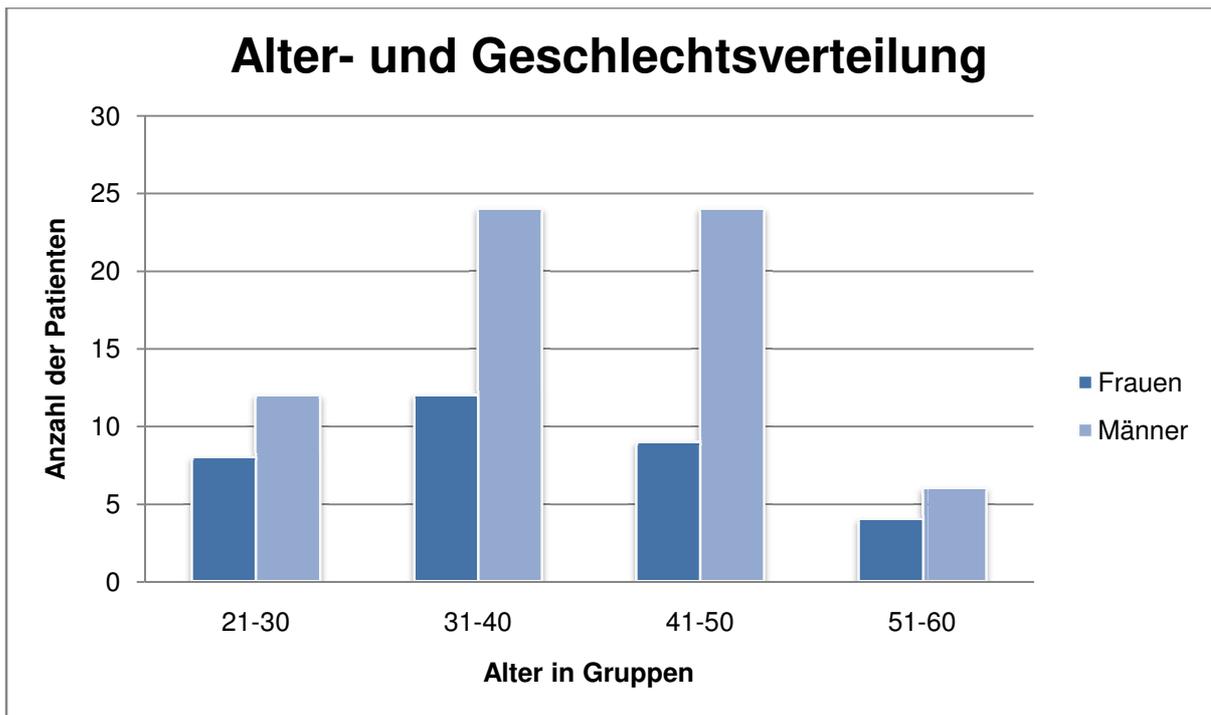
#### **3.1. Deskriptive Ergebnisse**

Für die deskriptiven Errechnungen fand der Chi-Quadrat-Vierfelder-Test Anwendung. Als signifikant galten Effekte, deren Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 5 % war ( $p < 0,05$ ).

##### **3.1.1. Patientenstruktur**

Insgesamt umfasste das Kollektiv der vorliegenden Studie 99 Patienten in dauerhafter Substitutionsbehandlung mit einem deutlich höheren Anteil an männlichen Probanden. Die Zahl der weiblichen Patienten lag bei 33, entsprechend 33,3 Prozent. Die Männer waren mit einer Zahl von 66, entsprechend 66,7 Prozent vertreten. Der jüngste Patient war 20 Jahre, der älteste 63 Jahre alt bei einem mittleren Populationsalter von 38,8 Jahren.

Die folgende Abbildung verdeutlicht die Verteilung der Patientenstruktur in Bezug auf Alter und Geschlecht:



**Abb. 6.** Altersverteilung der opiatabhängigen Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der EKGs (Chi-Quadrat-Test).

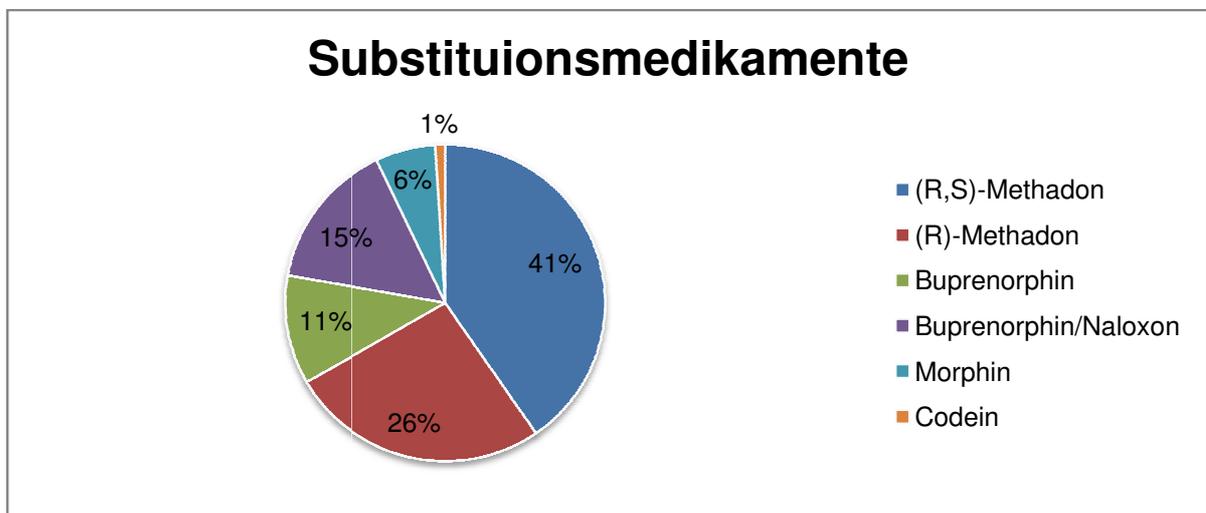
Abbildung 6 der Alters- und Geschlechtsverteilung mit dem Chi-Quadrat-Test zeigt einen deutlichen Altersgipfel der Männer bei 31 bis 50 Jahren. Bei den Frauen hielt sich die Altersverteilung in den verschiedenen Altersgruppen nahezu die Waage.

### 3.1.2. Substitutionsmedikamente

Wie bereits in der Einleitung beschrieben, umfasste das Medikamenten-Spektrum der Substitutionsmittel sechs verschiedene Medikamente.

Dass (R,S)-Methadon (Methadon-Razemat) bisher das am häufigsten verschriebene Medikament zur Substitutionsbehandlung ist, spiegelt sich auch in unserem Patientenkollektiv wider. Mit 40 Patienten (41%) bildet die (R,S)-Methadon-Gruppe die mit Abstand größte Gruppe unter den Substituierten, gefolgt von (R)-Methadon (Levomethadon) mit 26 Patienten (26%). 11 Patienten (11%) erhielten Buprenorphin, 15% der Substituierten bekamen Buprenorphin/Naloxon verschrieben. Die kleinsten Gruppen bildeten Morphin-Patienten mit 6% und Codein, welches nur ein einziger Patient täglich bekam.

Folgende Verteilung ergab sich in der betreffenden Studienpopulation im Chi-Quadrat-Test:



**Abb. 7.** Prozentualer Anteil der Substitutionsmedikamente in der betreffenden Studienpopulation.

Da vor allem (R,S)-Methadon in der Literatur mit einer QTc-Zeit-Verlängerung in Verbindung gebracht werden konnte, wurde in der vorliegenden Studie (R,S)-Methadon und (R)-Methadon in drei Dosisgruppen aufgeteilt und auf eine QTc-Zeit-Verlängerung hin untersucht (siehe Tab. 3). Die meisten Patienten nahmen ihr Substitutionsmedikament in einer niedrigen bis mittleren Dosierung bis 99 mg. Über ein Fünftel der (R,S)-Methadon- bzw. (R)-Methadon-Patienten erhielten eine hohe Dosierung, die über 100mg hinausging. Es bestand kein signifikanter Unterschied ( $p > 0,90$ ) hinsichtlich der unterschiedlichen Dosierungen von (R,S)-Methadon- bzw. (R)-Methadon-Patienten und einer QTc-Zeit-Verlängerung im Chi-Quadrat-Test.

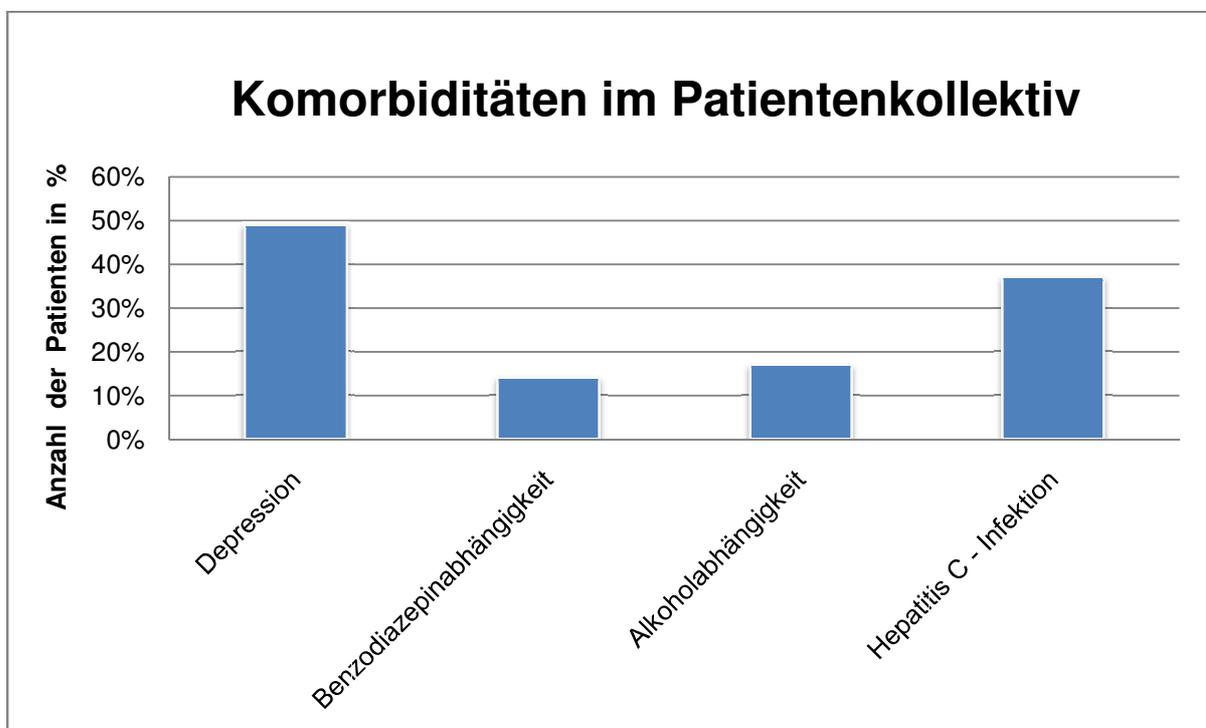
Dosisgruppen (R,S)-Methadon/(R)-Methadon	Dosis (mg)	% der Patienten (n = 66)
Niedrige Dosierung	10 – 39 mg	38,4 %
Mittlere Dosierung	40 – 99 mg	41,4 %
Hohe Dosierung	100 – .. mg	20,2%

**Tab. 3** Dosierung in der (R,S)-Methadon- und (R)-Methadon-Gruppe.

### 3.1.3. Komorbiditäten und Komedikation

Im Studienkollektiv wurden zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie bei 79 von 99 Patienten (79,8%) eine bis mehrere Begleiterkrankungen dokumentiert. Fast die Hälfte der Patienten gaben an, unter einer Depression zu leiden. Nächsthäufig waren Hepatitis-C-Infektionen bei über einem Drittel aller Substitutionspatienten (bereits ausgeheilte Hepatitis-C-Infektionen wurden dabei nicht mit einberechnet). Etwas weniger häufig waren zusätzliche Abhängigkeitserkrankungen von Alkohol oder Benzodiazepinen bei über 10% der Studienpopulation.

Die folgende Abbildung (Abb. 8) verdeutlicht die Verteilung der Begleiterkrankungen unter den Patienten, errechnet mit dem Chi-Quadrat-Test.



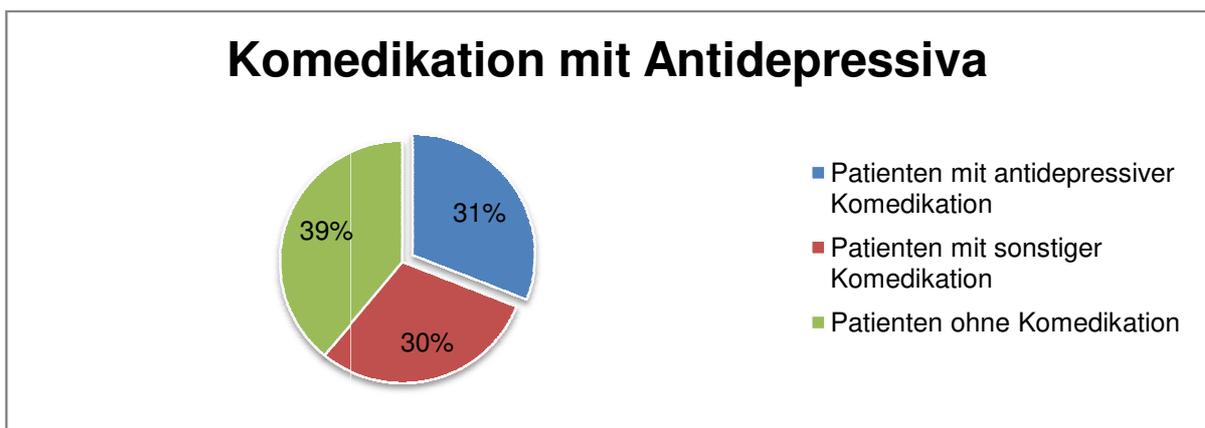
**Abb. 8.** Prozentuale Angaben der Begleiterkrankungen im Patientenkollektiv nach Eigenangabe. Mehrfachnennungen sind möglich.

Zwei Drittel, entsprechend 61%, der Patienten erhielten während dem Untersuchungszeitraum eine Begleittherapie.

Psychopharmaka waren für uns von besonderem Interesse, darunter speziell eine antidepressive Komedikation und Medikamente mit Wirkung auf das QTc-Intervall.

Eine antidepressive Komedikation ist insofern von Bedeutung, da viele Substanzen aus der Klasse der Antidepressiva (z.B. trizyklische Antidepressiva, SSRI) eine Beeinflussung des elektrischen Erregungsablaufs am Herzen aufweisen.

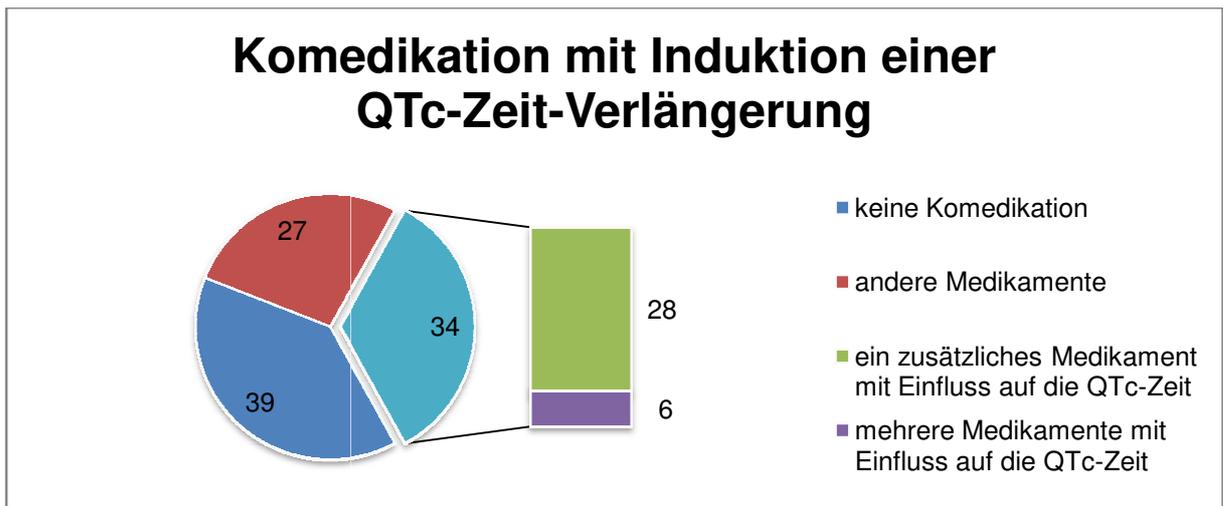
Bei Aufzeichnung der Elektrokardiogramme erhielten 31 Patienten eine antidepressive Therapie (31,3%). Dies entspricht einem Anteil von über 50 Prozent der Patienten, die überhaupt Medikamente neben ihrer Substitutionsbehandlung einnahmen (Abb. 9).



**Abb. 9.** Prozentualer Anteil der Patienten, die eine antidepressive Begleittherapie erhielten (Chi-Quadrat-Test)

Viel Wert wurde bei der Dokumentation auf Arzneimittel mit nachweisbarem Einfluss auf die QTc-Zeit gelegt. Überwiegend handelte es sich um Psychopharmaka.

Insgesamt 34 Patienten (34,3%) wurden mit zusätzlichen Medikamenten mit gesicherter Verlängerung der QTc-Zeit therapiert. 6 Patienten (6,1%) nahmen zwei oder mehrere, die QTc-Zeit verlängernde, Medikamente ein.



**Abb. 10.** Anzahl der Patienten, deren Komedikation die QTc-Zeit verlängert (Chi-Quadrat-Test). Die einzelnen Medikamentengruppen wurden nicht näher differenziert.

### 3.1.4. Einflussfaktoren auf das QTc-Intervall

Wie bereits unter Punkt 1.3.4 beschrieben, fanden sich bei der Literaturrecherche zahlreiche Risikofaktoren im Hinblick auf die Entstehung einer QTc-Zeit-Verlängerung. Sofern vorhanden wurden die einzelnen Parameter bei Erhebung der Daten registriert und der Einfluss aller Risikofaktoren auf die Länge der QTc-Zeit bei der Auswertung auf Signifikanz getestet.

Von den genannten Faktoren mit Einfluss auf das QTc-Intervall wurden Alter, Geschlecht, und Elektrolytstörungen (Kalium- sowie Magnesiumwerte) berücksichtigt. Kardiologische Vorerkrankungen zeigten sich bei keinem Patienten, und auch ein angeborenes *long-QT*-Syndrom war nicht bekannt.

Kalium-Werte, die bei 3,5 mmol/l oder unterhalb lagen, wurden als pathologisch bewertet (Normbereich 3,6-4,8 mmol/l). Bei insgesamt 22 Patienten konnte dabei eine Kaliumserumkonzentration im unteren Grenzbereich festgestellt werden, bei den übrigen 77 Patienten lag diese im Referenzbereich. Es zeigte sich hinsichtlich der Kaliumwerte kein Einfluss auf die Länge des QTc-Intervalls ( $p > 0,05$ , Chi-Quadrat-Test).

Die Prüfung der Auswirkung des Geschlechts auf das QTc-Intervall mit dem Chi-Quadrat-Test zeigte einen signifikanten Zusammenhang ( $p < 0,05$ ).

## 3.2. Elektrokardiographische Ergebnisse

Bei allen Patienten wurden zwei Elektrokardiogramme abgeleitet. Die erste Ableitung erfolgte zunächst unmittelbar vor Einnahme des Substitutionsmittels, die zweite nach 30 Minuten, also nach vollständiger Resorption des Substitutionsmedikaments. Bei jedem der beiden EKGs wurden die Herzfrequenz, die QRS-Zeit, das QT-Intervall, das QTc-Intervall ausgewertet und zusätzlich der Blutdruck gemessen.

### 3.2.1. QTc-Zeiten der ersten und zweiten Messung

Hinsichtlich des Einflusses verschiedener Faktoren auf die Länge der QTc-Zeiten im ersten und zweiten EKG wurden lineare Regressionsanalysen angewandt. Folgende Tabelle ermöglicht einen Überblick über die vom AIC errechneten Modelle und dessen Variablenselektion:

Zielvariable	Abhängige Variablen	p-Wert	(95%-CI)
QTc-Ausgangszeit	Dosis (R,S)- u. (R)-Methadon	0.1646	(-0.04, 0.006)
	(R,S)-Methadon-Substitution	0.0297	(1.30, 21.50)
	Antidepressiva-Einnahme	0.0067	(4.42, 25.47)
QTc-Zeit nach 30min	QTc-Zeit vor Med.-Einnahme	1.03e-11	(0.39, 0.64)
	Geschlecht	0.0174	(1.47, 13.75)
	Antidepressiva-Einnahme	0.0020	(4.21, 17.67)
	Morphinabhängigkeit	0.0007	(-25.87, -7.37)

**Tab. 4** Lineare Regressionsanalysen (errechnete Modelle des AIC) für QTc-Ausgangszeit und QTc-Zeit nach 30 Minuten und deren abhängige Variablen mit p-Werten und jeweiligen Konfidenzintervallen (CI).

Als signifikant galten Effekte, deren Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 5 % war ( $p < 0,05$ ). Bei einem p-Wert  $< 0,001$  bestand ein hochsignifikanter Zusammenhang.

QTc-Intervalle, die bei Männern länger als 450 ms dauerten, wurden als pathologisch gewertet (Goldenberg, Moss et al. 2006). Bei Frauen galten QTc-Zeiten über 440 ms ebenso als pathologisch (Morgenroth 1991).

#### QTc-Zeiten in der ersten EKG-Ableitung:

Bei Ableitung des ersten EKGs zeigte sich bei 32 von 99 Patienten, entsprechend 32,3%, eine QTc-Zeit-Verlängerung. Insgesamt hatten 17 Männer und 15 Frauen ein pathologisch verlängertes QTc-Intervall.

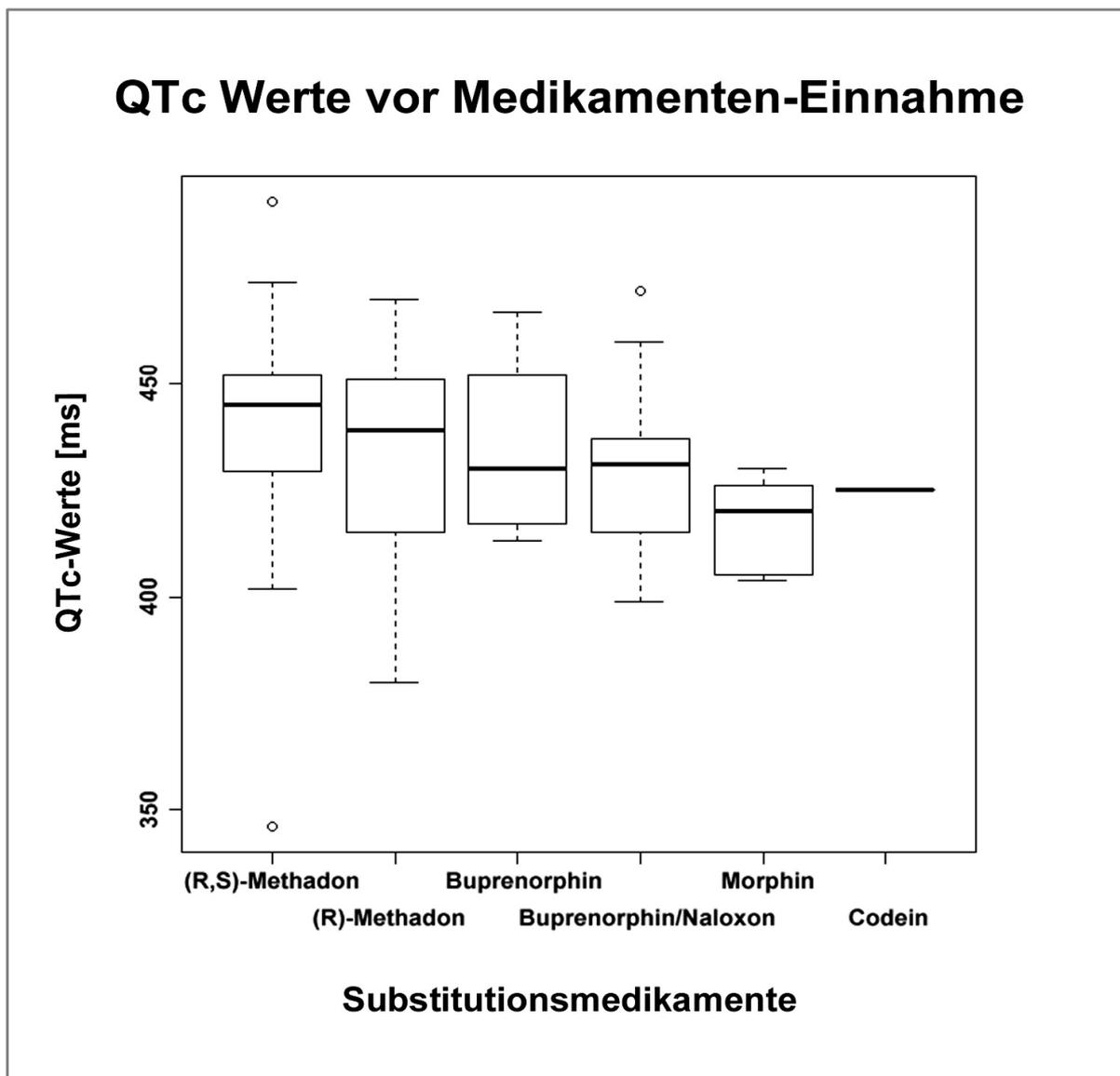
Die mittlere QT-Zeit betrug  $390,90 \pm 33,55$  ms bei einer mittleren Herzfrequenz von  $76,08 \pm 14,43$  Schläge pro Minute. Die mittlere frequenzkorrigierte QTc-Dauer betrug nach der Berechnung der Formel nach Bazett  $434,03 \pm 23,11$  ms.

Bei Männern lag die mittlere QT-Zeit bei  $391,08 \pm 35,85$  ms bei einer Herzfrequenz von  $76,09 \pm 15,16$  Schläge pro Minute. Die frequenzkorrigierte QTc-Dauer betrug im Mittel  $433,24 \pm 24,02$  ms. Der Minimal-Wert lag bei 346 ms, der Maximal-Wert bei 493 ms. Frauen hatten eine mittlere QT-Zeit von  $390,55 \pm 28,95$  ms und eine mittlere Herzfrequenz von 76,06 Schlägen pro Minute. Die mittlere QTc-Zeit betrug  $435,61 \pm 21,47$  ms. Der Minimal-Wert lag bei 380 ms, der Maximal-Wert bei 474 ms.

Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen bei der ersten EKG-Ableitung in Bezug auf die QTc-Zeiten ( $p > 0,16$ , Chi-Quadrat-Test).

Die Verteilung der QTc-Werte im Elektrokardiogramm vor der Substitutionsmittel-Einnahme bezogen auf die unterschiedlichen Substitutionsmedikamente ist in folgender Abbildung grafisch dargestellt.

Verglichen wurden die Werte von (R,S)-Methadon, (R)-Methadon, Buprenorphin, Buprenorphin/Naloxon, Morphin und Codein. (Wegen fehlender Aussagekraft wird die „Codein-Gruppe“, die nur aus einer einzigen Person bestand, der Einfachheit halber nicht weiter berücksichtigt).



**Abb. 11.** Verteilung der QTc-Werte der 99 Patienten im ersten EKG. Dargestellt sind die QTc-Zeiten unterteilt in die verschiedenen Substitutions-Gruppen (R,S)-Methadon, (R)-Methadon, Buprenorphin, Buprenorphin/Naloxon, Morphin und Codein. Die einzelne Person mit Codein-Substitution wurde nicht berücksichtigt.

	(R,S)- Methadon	(R)-Methadon	Buprenorphin	Buprenorphin/ Naloxon	Morphin
<b>Maximalwert</b>	493	470	467	472	430
<b>75% Quantil</b>	452	450	452	437	425
<b>Median</b>	445	439	430	431	420
<b>25% Quantil</b>	430	415	417	415	407
<b>Minimalwert</b>	346	380	413	399	404
<b>N</b>	40	26	11	15	6

**Tab. 5** Vergleich der QTc-Absolut-Werte der ersten EKG-Ableitung in Millisekunden.

Der Maximalwert lag in der (R,S)-Methadon-Gruppe mit 493 ms deutlich über den Werten der anderen Gruppen. Da mit 430 ms der Maximalwert der Morphingruppe am niedrigsten lag, gab es folglich in dieser Gruppe keine QTc-Zeit-Verlängerungen zu verzeichnen. Das 75% Quantil der Gruppen (R,S)-Methadon, (R)-Methadon und Buprenorphin ergab  $451 \pm 1$  ms, d.h. 25% der QTc-Werte konnten in diesen Gruppen als pathologisch gewertet werden. Im Vergleich der Median-Werte ergab die (R,S)-Methadon-Gruppe mit 445 ms den höchsten Wert. Alle anderen Median-Werte lagen zwischen 420 und 439 ms. Die Minimal-Werte aller Gruppen waren sehr unterschiedlich und lagen zwischen 346 ms (in der (R,S)-Methadon-Gruppe) und 413 ms (in der Buprenorphin-Gruppe).

Zusammenfassend ergaben sich im Vergleich der Gruppen deutlich längere QTc-Werte in der (R,S)-Methadongruppe.

#### QTc-Zeiten in der zweiten EKG-Ableitung:

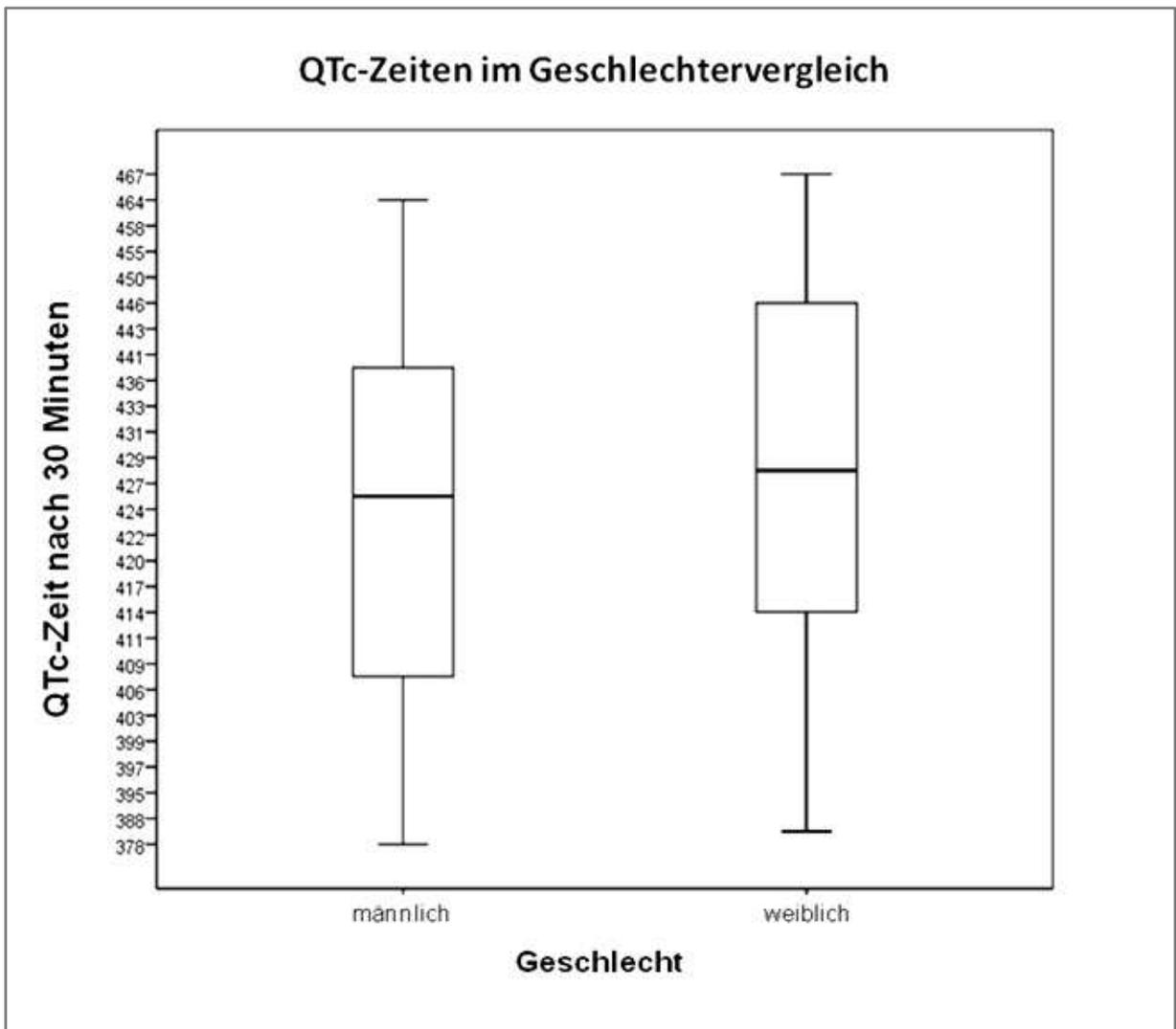
Bei Ableitung des zweiten EKGs 30 Minuten nach Medikamenteneinnahme, zeigten sich bei 17 Patienten (17,2%) pathologische QTc-Zeiten. Insgesamt hatten 7 Männer und 10 Frauen eine QTc-Zeit-Verlängerung.

Die mittlere QT-Zeit betrug  $399,92 \pm 31,78$  ms bei einer mittleren Herzfrequenz von  $69,33 \pm 12,05$  Schlägen pro Minute. Die frequenzkorrigierte QTc-Dauer betrug nach der Berechnung der Formel nach Bazett im Mittel  $425,47 \pm 20,19$  ms.

Bei den Männern lag die mittlere QT-Zeit bei  $398,58 \pm 32,25$  ms mit Herzfrequenzen von  $69,05$  Schlägen pro Minute. Die frequenzkorrigierte QTc-Dauer betrug  $423,26 \pm 19,72$  ms. Dabei lag das Minimum bei 378 ms und das Maximum bei 464 ms.

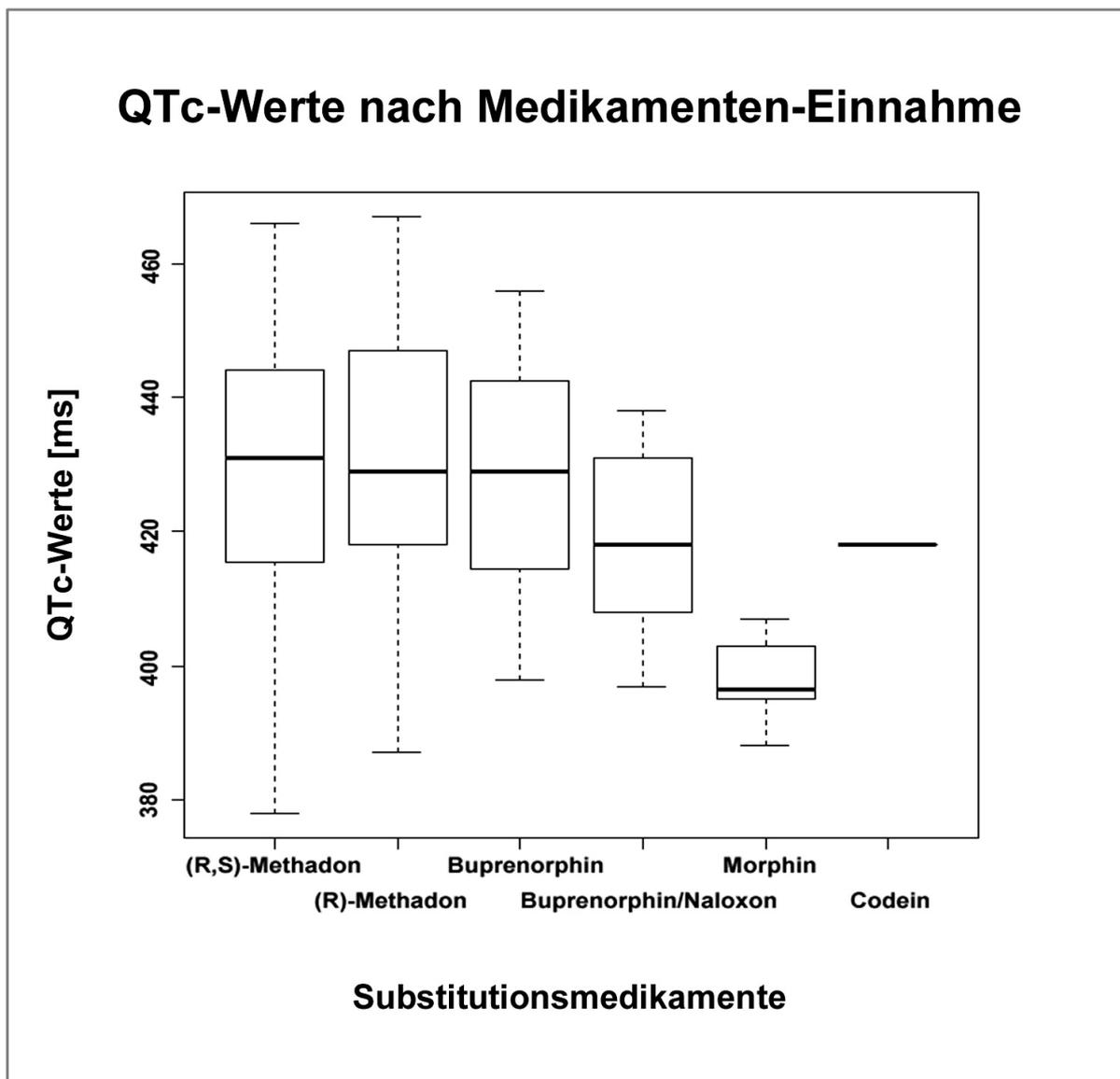
Die Frauen hatten eine mittlere QT-Zeit von  $402,61 \pm 31,14$  ms und eine Herzfrequenz von  $69,91 \pm 12,69$  Schlägen pro Minute. Die mittlere QTc-Zeit betrug  $429,91 \pm 20,72$  ms. Dabei lag das Minimum bei 387 ms, das Maximum bei 467 ms.

Mittels linearer Regressionsanalyse zeigten sich im Geschlechtervergleich signifikant ( $p = 0,01$ ) längere QTc-Zeiten bei den Frauen im zweiten EKG verglichen zu den Männern, im Schnitt um 7,6 ms (vgl. Abb. 12).



**Abb. 12.** Vergleich der QTc-Zeiten zwischen Männern und Frauen in der zweiten EKG-Ableitung 30 Minuten nach Substitutionsmitteleinnahme. Die QTc-Intervalle waren bei den weiblichen Untersuchungspersonen signifikant ( $p = 0,01$ ) länger als die der Männer (lineare Regressionsanalyse).

Die Verteilung der QTc-Werte im Elektrokardiogramm 30 Minuten nach Substitutionsmittel-Einnahme ist in der folgenden Abbildung grafisch dargestellt (Abb. 13). Dabei wurden die Werte der verschiedenen Substitutionsmittel miteinander verglichen (vgl. Tab. 6). (Wegen fehlender Aussagekraft wird die „Codein-Gruppe“, die nur aus einer einzigen Person bestand, der Einfachheit halber nicht weiter berücksichtigt).



**Abb. 13.** Verteilung der QTc-Werte der 99 Patienten im zweiten EKG, 30 Minuten nach Medikamenten-Einnahme. Dargestellt sind die QTc-Zeiten unterteilt in die verschiedenen Medikamenten-Gruppen (R,S)-Methadon, (R)-Methadon, Buprenorphin, Buprenorphin/Naloxon, Morphin und Codein. Die einzelne Person mit Codein-Substitution wurde nicht berücksichtigt.

	(R,S)- Methadon	(R)-Methadon	Buprenorphin	Buprenorphin/ Naloxon	Morphin
<b>Maximalwert</b>	466	467	456	438	407
<b>75% Quantil</b>	444	446	442	431	401
<b>Median</b>	431	429	429	418	397
<b>25% Quantil</b>	416	418	414	408	395
<b>Minimalwert</b>	378	387	398	397	388
<b>N</b>	40	26	11	15	6

**Tab. 6** Vergleich der QTc-Absolut-Werte der zweiten EKG-Ableitung (nach Substitutionsmittel-Einnahme) in Millisekunden.

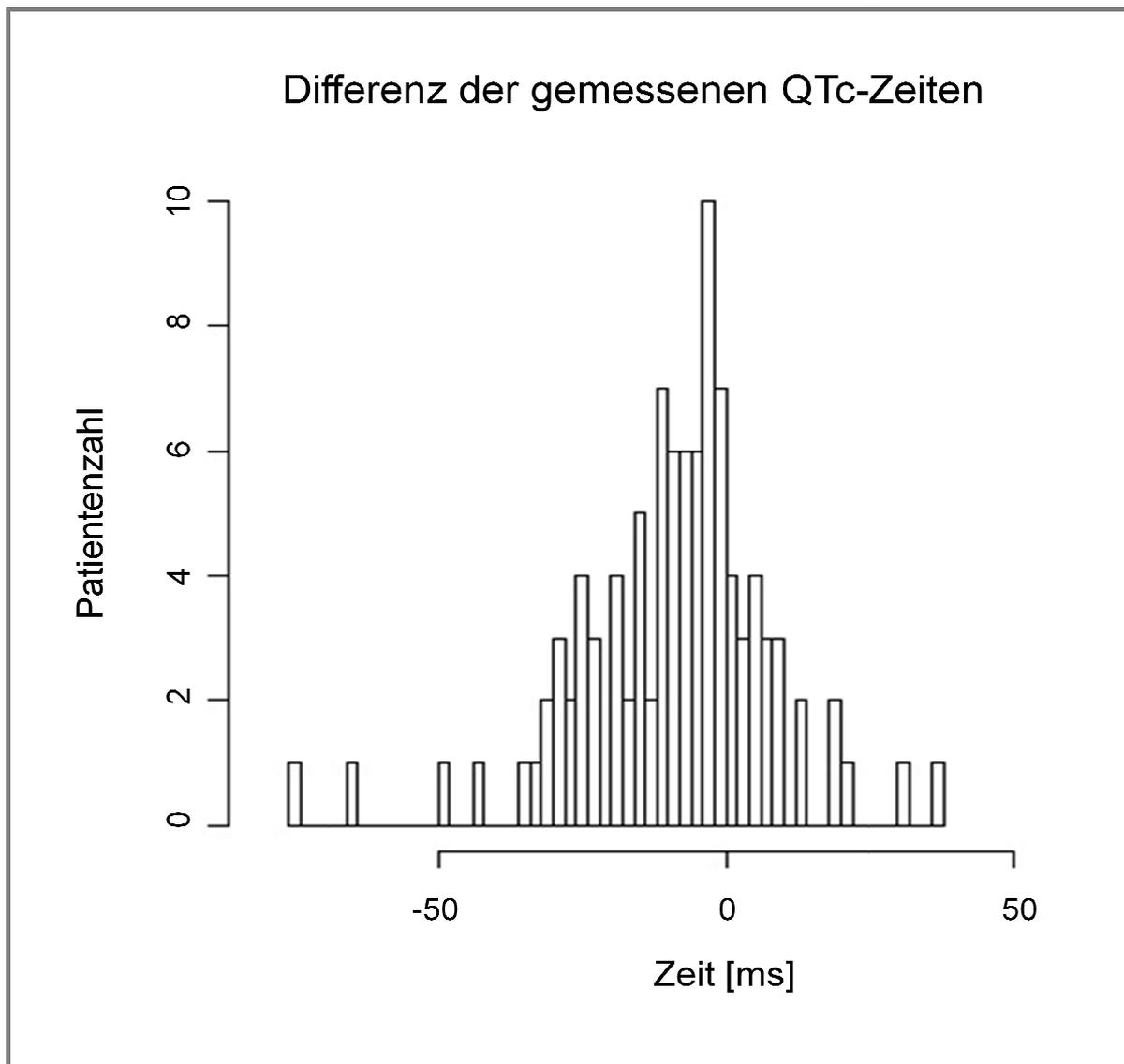
Die QTc-Zeit-Maximalwerte der (R,S)-Methadon- und der (R)-Methadon-Gruppe unterschieden sich kaum und waren im Vergleich mit 466 bzw. 467 ms die höchsten Werte. Sowohl die Buprenorphin/Naloxon-Gruppe mit 438 ms als auch die Morphin-Gruppe mit 407 ms lagen mit ihren Maximalwerten unter der pathologischen QTc-Zeit-Grenze von 440 bzw. 450 ms. Folglich entwickelten Patienten dieser beiden Gruppen in der zweiten EKG-Ableitung keine QTc-Zeit-Verlängerungen.

Das 75%-Quantil der Gruppen (R,S)-Methadon, (R)-Methadon und Buprenorphin ergab  $444 \pm 2$  ms. Die Werte der Buprenorphin/Naloxon- und der Morphingruppe lagen mit 431 bzw. 401 ms deutlich darunter. Im Vergleich der Median-Werte ergaben die (R,S)-Methadon-, die (R)-Methadon- und die Buprenorphingruppe mit  $430 \pm 1$  ms annähernd gleiche Werte, wobei der Median der (R,S)-Methadon-Gruppe, der (R)-Methadon-Gruppe, der Buprenorphin/Naloxon-Gruppe und der Morphin-Gruppe im Vergleich zur ersten EKG-Messung deutlich niedrigere Messungen ergab. In allen Gruppen lag der Median unter 431 ms. Die Minimal-Werte aller Gruppen unterschieden sich in der zweiten Ableitung nur unwesentlich und lagen zwischen 378 und 398 ms.

### 3.2.2. Vergleich der QTc-Werte von erster und zweiter EKG-Messung

In einer durchgeführten linearen Regressionsanalyse zum Vergleich der QTc-Zeiten aller Patienten in beiden EKG-Ableitungen fiel auf, dass verglichen zu den Werten im ersten EKG die mittleren QTc-Intervalle bei der zweiten Ableitung insgesamt um 8,56 ms kürzer waren. Dieses Ergebnis ist signifikant ( $p < 0,01$ ). Abbildung 14 verdeutlicht den Unterschied der Verteilung der QTc-Werte beider EKGs.

Auch die Anzahl der Patienten, die im ersten EKG verlängerte QTc-Werte aufwiesen, verringerte sich bei der zweiten Messung hochsignifikant ( $p < 0,001$ ). Hatten zu Anfang 32 Patienten pathologische QTc-Intervalle, lag die Zahl im zweiten EKG bei nur mehr 17 Patienten.



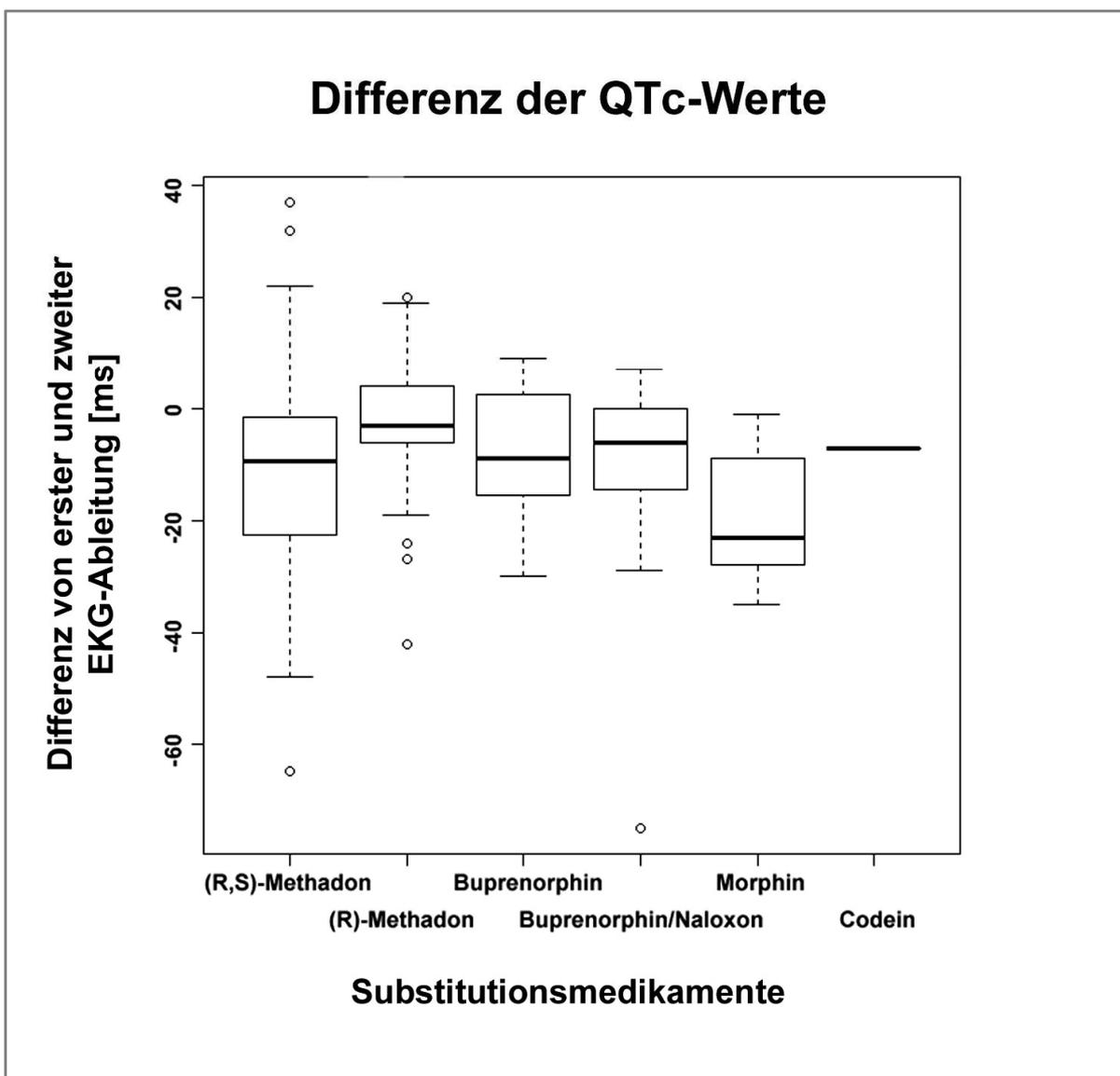
**Abb. 14.** Differenz der gemessenen QTc-Zeiten aller Patienten vor sowie 30 Minuten nach Medikamenteneinnahme (lineare Regressionsanalyse). Signifikante ( $p = 0,01$ ) Abnahme der QTc-Zeit im zweiten EKG, verglichen mit der ersten Ableitung.

Eine ausführliche Darstellung der einzelnen Daten ist in Abbildung 15 und Tabelle 7 dargestellt, jeweils bezogen auf die verschiedenen Substitutionsmittel.

In einer linearen Regressionsanalyse zeigte sich eine Erniedrigung der QTc-Werte in allen Substitutionsgruppen. Hatte die (R,S)-Methadon-Gruppe im ersten EKG die höchsten QTc-Werte zu verzeichnen, zeigten sich deutlich niedrigere Werte im zweiten EKG. Ähnlich verhält es sich in der Buprenorphin-Gruppe.

Im Vergleich zu den anderen Substitutionsmitteln zeigte sich in der Morphin-Gruppe die deutlichste Verringerung im zweiten EKG, und zwar aller QTc-Werte. Dieses Ergebnis ist jedoch wegen der geringen Fallzahl ( $n = 6$ ) nur wenig aussagekräftig.

Zusammenfassend ergaben sich keine signifikanten Unterschiede ( $p = 0,13$ ) zwischen den verschiedenen Substitutionsmitteln bezüglich der QTc-Zeit-Differenz zwischen erstem und zweitem EKG. Auch hier sei die stark variierende Fallzahl zwischen den einzelnen Substitutionsgruppen zu beachten.



**Abb. 15.** Differenz der gemessenen QTc-Werte vor und nach Substitutionsmittel-Einnahme (lineare Regressionsanalyse). Die einzelne Person mit Codein-Substitution wurde nicht berücksichtigt.

	(R,S)- Methadon	(R)-Methadon	Buprenorphin	Buprenorphin/ Naloxon	Morphin
<b>Maximalwert</b>	37	20	9	7	-1
<b>75% Quantil</b>	- 2	4	3	0	-12
<b>Median</b>	-10	-3	-9	-6	-23
<b>25% Quantil</b>	-22	-6	-16	-15	-28
<b>Minimalwert</b>	-65	-42	-30	-75	-35
<b>N</b>	40	26	11	15	6

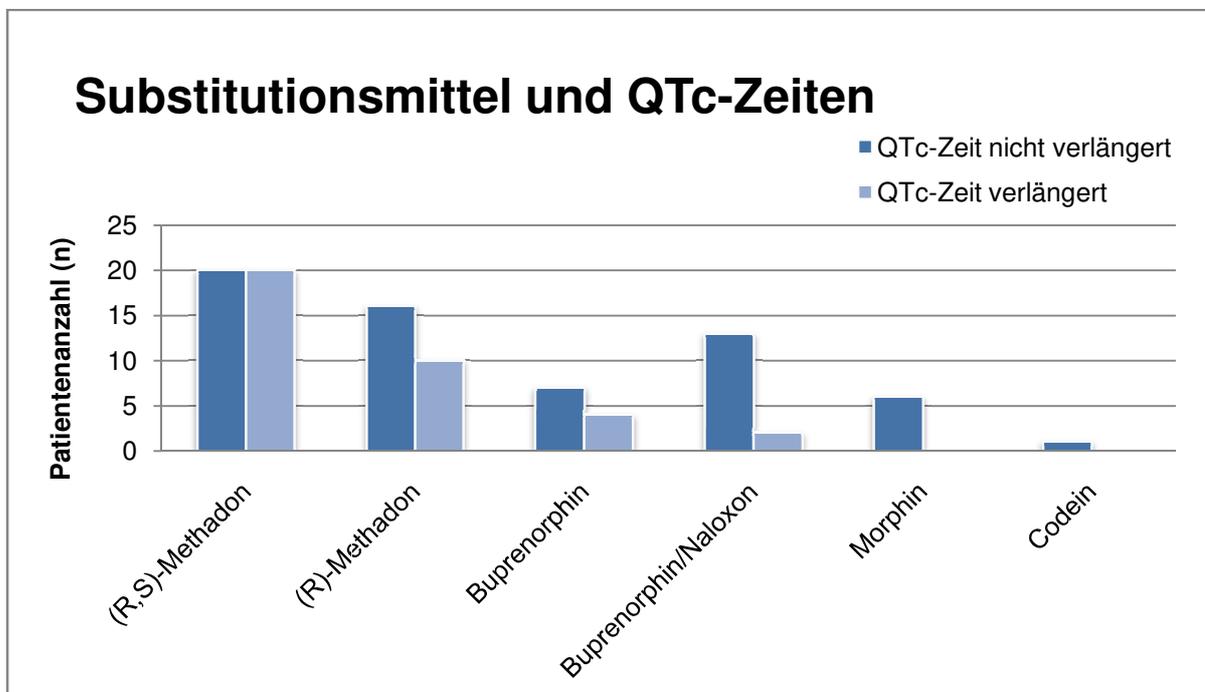
**Tab. 7** Differenz der gemessenen QTc-Werte vor und 30 Minuten nach Substitutionsmittel-Einnahme im Vergleich der verschiedenen Substitutionsmittel (lineare Regressionsanalyse).

Betrachtet man die Gesamtzahl der QTc-Zeit-Verlängerungen, d.h. Verlängerungen der QTc-Zeit vor und/oder nach Substitutionsmittel-Einnahme, zeigten insgesamt 36 von 99 Patienten ein zu hohes QTc-Intervall. Diese Anzahl entspricht 36,4%.

In einer logistischen Regressionsanalyse zeigte sich beim Vergleich der verschiedenen Substitutionsmittel bezüglich ihrer QTc-Zeit-Verlängerung, dass die (R,S)-Methadon-Gruppe eine signifikant ( $p = 0,008$ ) höhere Zahl an QTc-Zeit-Verlängerungen aufwies als die anderen Gruppen. 50% aller Patienten, die täglich das Substitutionsmedikament (R,S)-Methadon einnahmen, hatten mindestens zu einem der beiden Messzeitpunkte eine QTc-Zeit-Verlängerung. Dies entspricht im Vergleich zu den anderen Substitutionsmedikamenten einer vierfach erhöhten Wahrscheinlichkeit (Odds Ratio = 4,17), mit (R,S)-Methadon eine QTc-Zeit-Verlängerung zu irgendeinem Zeitpunkt zu erhalten (vgl. Tab. 8 und Abb. 16). Unter einer (R)-Methadon-Therapie hatten 10 von 26 Patienten ein verlängertes QTc-Intervall, mit Buprenorphin bekamen 4 von 11 Patienten eine pathologische QTc-Zeit und unter Buprenorphin/Naloxon 2 von 15 Patienten.

Zielvariable	Abhängige Variablen	p-Wert	OR (95%-CI)
QTc-Zeit-Verlängerung	Geschlecht	0.0128	3.81 (1.32, 10.93)
	Dosis (R,S)- u. (R)-Meth.	0.1650	0.99 (0.99, 1.00)
	Antidepressiva-Einnahme	0.0002	7.73 (2.61, 22.92)
	(R,S)-Methadon-Substitution	0.0076	4.17 (1.46, 11.92)

**Tab. 8** Multivariable logistische Regression (errechnetes Modell des AIC) für eine QTc-Zeit-Verlängerung und dessen abhängige Variablen mit p-Werten, Odds ratios (OR) und jeweiligen Konfidenzintervallen (CI).

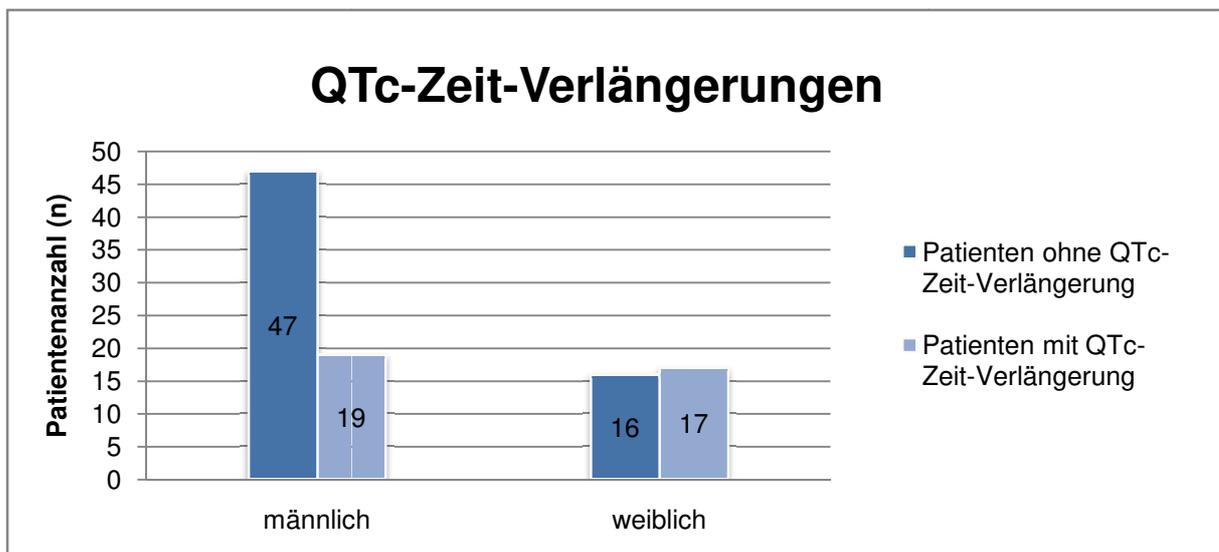


**Abb. 16.** Vergleich der unterschiedlichen Substitutionsmittel in Bezug auf die Gesamtzahl der QTc-Zeit-Verlängerungen (logistische Regressionsanalyse). Signifikant ( $p = 0,008$ ) höhere Zahl an QTc-Zeit-Verlängerungen in der (R,S)-Methadongruppe verglichen zu den anderen Substituten. Die einzelne Person mit Codeinsubstitution wurde nicht berücksichtigt.

Der Vergleich der unterschiedlichen Dosierungsgruppen von (R,S)-Methadon und (R)-Methadon (niedrig: 10 – 39 mg, mittel: 40 – 99 mg, hoch:  $100 \leq$  mg) zeigte keinen signifikanten Zusammenhang ( $p = 0,17$ ) hinsichtlich der Entwicklung einer QTc-Zeit-Verlängerung (vgl. Tab. 8).

Im Geschlechter-Vergleich zeigte sich bei den Frauen eine signifikant ( $p = 0,01$ ) höhere Anzahl an QTc-Zeit-Verlängerungen im Gegensatz zu den Männern (vgl.

Tab. 8). Folgende Abbildung zeigt das Verhältnis Frauen zu Männern und verdeutlicht die unterschiedlichen Fallzahlen der beiden Gruppen.



**Abb. 17.** Vergleich des Geschlechts in Bezug auf QTc-Zeit-Verlängerungen, die sich vor und/oder nach der Medikamenten-Einnahme entwickelte. Signifikant ( $p = 0.01$ ) höherer Anteil an QTc-Zeit-Verlängerungen bei den Frauen (logistische Regressionsanalyse). Besonders deutlich ist die erheblich geringere Fallzahl des weiblichen Geschlechts.

Von den insgesamt 66 männlichen Patienten entwickelten nur 19 pathologische QTc-Zeiten, während der Anteil bei den Frauen signifikant ( $p = 0,045$ ) höher lag (17 von insgesamt 33 Frauen) (Chi-Quadrat-Test).

### 3.2.3. Einfluss der Komedikation auf die QTc-Zeit

Es erhielten 61 der 99 Patienten während ihrer Substitutionstherapie Begleitmedikamente. Besonders beachtenswert war eine Komedikation, deren Konsum eine QTc-Zeit-Verlängerung zur Folge haben könnte.

Bei 34,3% der Patienten, d.h. über die Hälfte der Patienten die begleitend therapiert wurden, war eine Komedikation mit Einfluss auf das QTc-Intervall zu eruieren (siehe unter Punkt 3.1.3 „Komorbiditäten und Komedikation“), davon nahmen 6,1% der Patienten zwei oder mehr Medikamente mit QTc-Zeit-verlängerndem Effekt ein.

In einer durchgeführten linearen Regressionsanalyse zeigte sich ein deutlicher Effekt auf die QTc-Zeit bei denjenigen Patienten, die zum Zeitpunkt der EKG-Ableitungen zusätzlich unter antidepressiver Therapie standen. Im Mittel zeigte sich bei diesen 31 Patienten (entsprechend 31,3 %) eine um 10,9 ms längere QTc-Zeit im zweiten EKG

im Vergleich zur ersten Ableitung. Dieses Ergebnis ist signifikant ( $p = 0,002$ ) (vgl. Tab. 4).

Bei den Untersuchungen der ersten EKG-Ableitung fand sich ein signifikanter Einfluss ( $p = 0,04$ ) auf die Länge des QTc-Intervalls bei Patienten mit Einnahme QTc-Zeit-verlängernder Medikamente ( $N = 34$ ). Von den insgesamt 32 Patienten, die im ersten EKG eine pathologische QTc-Zeit aufwiesen, nahmen 18 Patienten regelmäßig Medikamente mit gesichertem Effekt auf die QTc-Zeit ein, davon hatten 4 Patienten eine QTc-Zeit-beeinflussende Mehrfach-Medikation.

Einen hochsignifikanten Einfluss ( $p = 0,002$ ) von QTc-Zeit-verlängernden Medikamenten zeigte sich in der zweiten EKG-Ableitung, 30 Minuten nach Einnahme des Substitutionsmittels. Von den insgesamt 17 Patienten, die im zweiten EKG eine pathologische QTc-Zeit aufwiesen, nahmen 13 Patienten täglich Medikamente mit QTc-Zeit-verlängernder Wirkung ein, davon 3 Patienten mit einer Mehrfach-Medikation.

Bei beiden Verfahren erfolgte die Prüfung auf Signifikanz mit dem Chi-Quadrat-Test. Es muss bei der statistischen Bewertung dieses Ergebnisses die stark variierende Fallzahl beachtet werden.

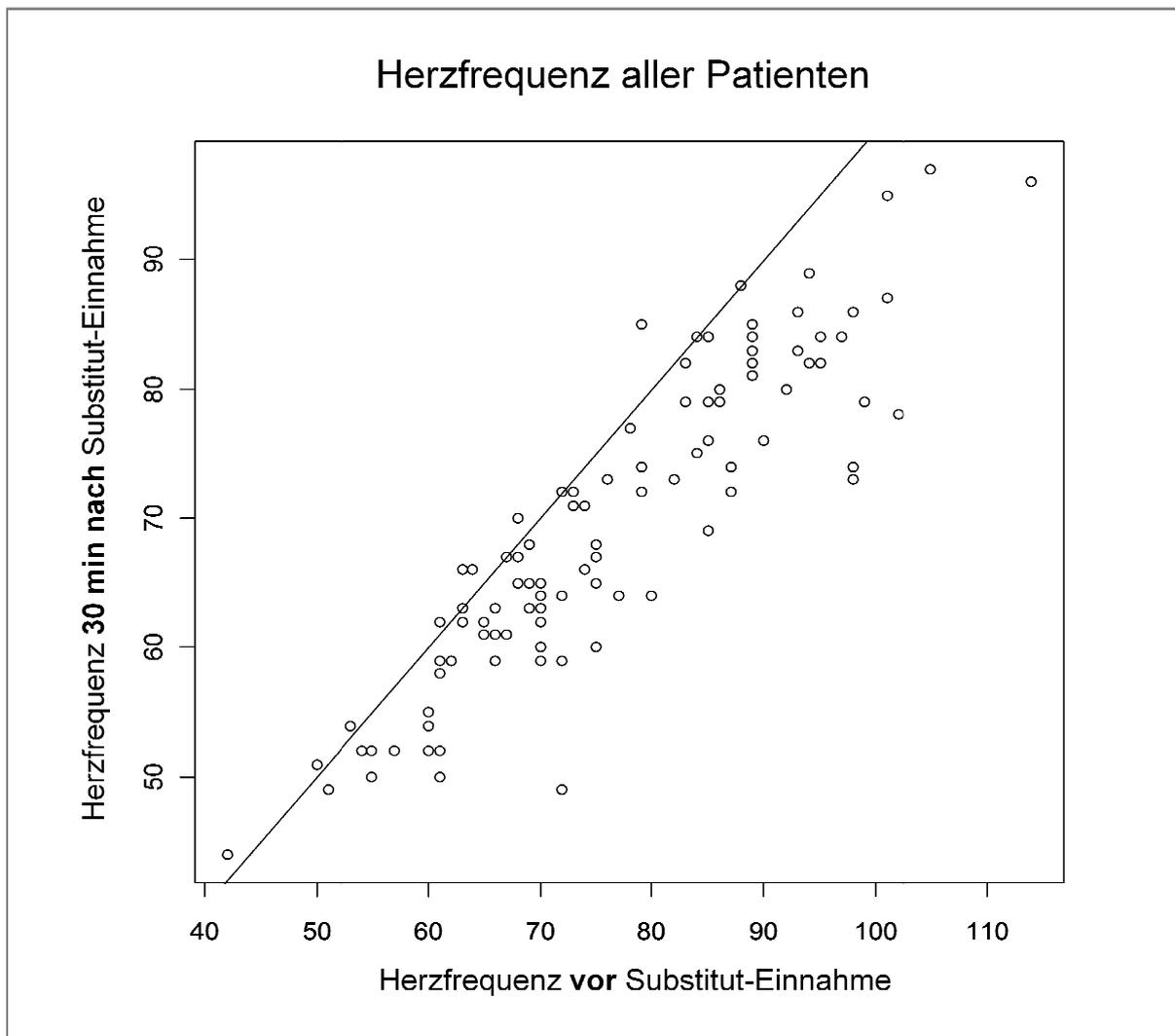
Nahmen Patienten neben ihrer täglichen Substitutionsbehandlung Medikamente zur Behandlung einer Depression ein, ließ sich zusätzlich ein verlängernder Einfluss auf die QTc-Zeit feststellen. Es wurden in einer logistischen Regressionsanalyse die Untersuchungsdaten der Gruppen mit und ohne Antidepressiva-Medikation verglichen. Dabei zeigte sich bei Patienten mit antidepressiver Komedikation ( $N = 31$ ) häufiger eine QTc-Zeit-Verlängerung als bei Patienten ohne Antidepressiva ( $N = 68$ ) bzw. ohne andere Medikation (61,3% vs. 25%). Dies entspricht einer fast achtfach höheren Wahrscheinlichkeit ( $OR = 7,73$ ), mit antidepressiver Komedikation eine QTc-Zeit-Verlängerung zu erhalten, als im übrigen Patientengut. Dieses Ergebnis ist hochsignifikant ( $p = 0,0002$ ) (vgl. Tab. 8). Dabei sei nochmals auf die stark variierende Fallzahl hingewiesen.

#### **3.2.4. Herzfrequenzen der ersten und zweiten Messung**

Zum Vergleich der Herzfrequenzen aller Patienten zum Zeitpunkt beider EKG-Ableitungen führten wir einen Wilcoxon-Rank-Test durch und stellten dabei einen deutlichen Unterschied fest.

Die mittlere Herzfrequenz bei der zweiten EKG-Messung lag im Durchschnitt deutlich unter der bei der ersten Messung ( $69,33 \pm 12,05$  vs.  $76,08 \pm 14,43$  Schläge pro Minute). Dieser Unterschied ist hochsignifikant ( $p < 0,001$ ).

Die folgende Abbildung gibt einen ausführlichen Überblick über die Verteilung der Herzfrequenzen zum Zeitpunkt beider EKG-Messungen.



**Abb. 18.** Herzfrequenz aller Patienten bei Ableitung im ersten und zweiten EKG im Vergleich. Hochsignifikante ( $p < 0,001$ ) Verkürzung der Herzfrequenzen im zweiten EKG verglichen mit der ersten Ableitung (Wilcoxon-Rank-Test).

Im Geschlechtervergleich gab es dabei kaum einen Unterschied. Während die mittlere Pulsfrequenz im ersten EKG der Frauen bei  $76,09 \pm 13,07$  Schlägen pro Minute lag, betrug diese bei Männern im Vergleich  $76 \pm 15,16$ .

Im zweiten EKG unterschieden sie sich ebenfalls nur unwesentlich. Die mittlere Herzfrequenz der Frauen betrug hier  $69,91 \pm 12,69$  Schläge pro Minute, die der Männer  $69,04 \pm 11,08$ .

## 4. DISKUSSION

Seit vielen Jahren ist bekannt, dass eine Verlängerung der QTc-Zeit im Oberflächen-EKG von verschiedenen Faktoren abhängig ist und teilweise schwerwiegende Folgen haben kann. Die größte Gefahr einer pathologischen QTc-Zeit-Verlängerung besteht in der potentiellen Auslösung ventrikulärer Tachykardien bis hin zu Kammerflimmern mit letalem Ausgang (Krantz, Kutinsky et al. 2003; Robbins, Nelson et al. 2003; Straus, Kors et al. 2006).

Eine besondere Situation ergibt sich daraus für Patienten in Substitutionstherapie bei Opiatabhängigkeit, da einige Opioide eine QTc-Zeit-Verlängerung bewirken und damit zu gefährlichen Rhythmusstörungen führen können (Krantz, Kutinsky et al. 2003; Routhier, Katz et al. 2007).

Ich untersuchte ein Kollektiv mit vielfältigen Risikofaktoren für eine QTc-Zeit-Verlängerung (Opiate, Komedikation, Elektrolytstörungen u.a.) und berechnete, basierend auf elektrokardiographischen Messungen und statistischen Auswertungen, den Einfluss verschiedener Substitutionsmittel und Begleitfaktoren im Rahmen einer Substitutionstherapie auf die QTc-Zeit opiatabhängiger Patienten.

### 4.1. Assoziation zwischen Einflussfaktoren und QTc-Zeit-Verlängerung

#### 4.1.1. Geschlecht

Erstmals beschrieb schon 1920 Bazett in seiner Arbeit Unterschiede in der frequenzkorrigierten QTc-Zeit zwischen Männern und Frauen. Dabei zeigte seine Studie eine bei Frauen im Mittel um 24 ms längere QTc-Zeit als bei Männern (Bazett 1920). In der Literatur finden sich zahlreiche weitere Untersuchungen, die diese Ergebnisse stützen und das weibliche Geschlecht als einen gesicherten Risikofaktor für die Entwicklung von QTc-Zeit-Verlängerungen bestätigen.

Erst vor kurzem beschäftigten sich Kumar und Mitarbeiter mit 181 jungen gesunden Athleten und fanden bei den weiblichen Versuchspersonen eine signifikant längere QTc-Zeit verglichen zu den Männern (Kumar, Saini et al. 2013). Mangoni et al.

stellten diesen Geschlechtsunterschied auch bei Erwachsenen unter 65 Jahren fest (Mangoni, Kinirons et al. 2003). Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen Rautaharju und seine Mitarbeiter, die 14.379 Menschen bis zum 75. Lebensjahr elektrokardiographisch untersuchten und herausfanden, dass Frauen in allen Altersklassen zwischen 15 und 50 Jahren ein signifikant längeres QTc-Intervall aufwiesen als die männlichen Versuchspersonen (Rautaharju, Zhou et al. 1992). Insbesondere wenn Frauen zusätzliche Medikamente wie beispielsweise Psychopharmaka einnehmen, besteht die Gefahr einer QTc-Zeit-Verlängerung (Vieweg, Wood et al. 2009).

In Übereinstimmung mit diesen Untersuchungen fand auch ich überwiegend bei Frauen eine längere QTc-Zeit und/oder eine erhöhte Prävalenz für die Entstehung einer QTc-Zeit-Verlängerung. Über die Hälfte der Patientinnen entwickelten pathologische QTc-Zeit-Verlängerungen (17 von insgesamt 33 Frauen), während dies nur bei 19 von insgesamt 66 männlichen Patienten auftrat. Daraus ergibt sich für Frauen in einer Substitutionsbehandlung im Vergleich zu Männern eine fast 4-fach höhere Wahrscheinlichkeit, im Therapie-Verlauf eine QTc-Zeit-Verlängerung zu entwickeln (OR = 3,81). Besonders nach Resorption des Substitutionsmedikaments zeigte sich hier ein signifikant ( $p = 0,01$ ) höheres Risiko für Frauen. Die QTc-Zeit-Verlängerung betrug im Schnitt 7,6 ms.

Einen möglichen Erklärungsansatz liefern Kaab et al. in einem Review, die in ihren Untersuchungen zum *Long-QT-Syndrom* geschlechtsspezifische, insbesondere hormonelle Unterschiede in den myokardialen Ionenkanälen beschrieben (Kaab, Pfeufer et al. 2004). Gestützt werden diese Ergebnisse von Rautaharju und Mitarbeiter sowie Bidoggia et al., die sich die in ihren Arbeiten mit dem Geschlechtshormon Testosteron beschäftigten und feststellten, dass Testosteron möglicherweise einen gewissen Schutz vor übermäßiger QTc-Zeit-Verlängerung bietet (Rautaharju, Zhou et al. 1992). Dies zeigte sich vor allem bei orchiektomierten männlichen Patienten sowie virilisierten Frauen, welche eine signifikant kürzere QTc-Zeit aufwiesen als nicht-orchiektomierte männliche Patienten und nicht-virilisierte Frauen (Bidoggia, Maciel et al. 2000).

#### 4.1.2. Dosis-Gruppen

In der Literatur lassen sich vor allem Zusammenhänge zwischen einer QTc-Zeit-Verlängerung und einer (R,S)-Methadon-Hoch-Dosis-Therapie beobachten (Krantz,

Lewkowicz et al. 2002; Anchersen, Clausen et al. 2009; Mayet, Gossop et al. 2011). Zugleich wird jedoch „Hoch-Dosis“ unterschiedlich definiert. Substituierte Patienten mit  $397 \pm 283$  mg (R,S)-Methadon Tages-Dosis zählten Krantz et al. zur Hoch-Dosis-Gruppe, während Anchersen und Mitarbeiter ihre Patienten ab 120 mg täglicher Dosis zu dieser Gruppe einstuften. Mayet et al. definierten „Hoch-Dosis-Therapie“ bei Patienten, die täglich über 100 mg (R,S)-Methadon einnahmen.

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen steht die Studie von Huh et al., die den Effekt von niedrig dosiertem (R,S)-Methadon (80 mg oder weniger täglich) auf das QTc-Intervall untersuchten und feststellten, dass (R,S)-Methadon neben höheren Dosen auch schon bei niedrigerer Dosis einen verlängernden Effekt auf das QTc-Intervall aufweist (Huh and Park 2010). Zu einem ähnlichen Schluss kamen Roy und Mitarbeiter in ihrer 2012 veröffentlichten Studie mit insgesamt 376 Patienten, davon 180 Patienten in einer Substitutionstherapie mit (R,S)-Methadon. Roy konnte hierbei keinen signifikanten Zusammenhang hinsichtlich Dosis-Unterschieden feststellen. In 8.8 - 11.1% der Fälle waren die QTc-Zeiten bei Patienten mit niedrig dosiertem (R,S)-Methadon verlängert (Roy, McCarthy et al. 2012).

Auch bei den Ergebnissen der vorliegenden Studie konnte kein signifikanter Zusammenhang ( $p = 0,16$ ) bezüglich der Dosis von (R,S)-Methadon sowie (R)-Methadon und einer QTc-Zeit-Verlängerung gesehen werden.

#### 4.1.3. Komorbiditäten und Begleitmedikation

Zahlreiche Medikamente verschiedenster Substanzgruppen beeinflussen die kardiale Repolarisationszeit und können zu einer pathologischen Verlängerung der QTc-Zeit und in Folge dessen zum Auftreten potentiell lebensbedrohlicher Arrhythmien führen. Hieraus resultiert die große Gefahr von Medikamenten-Interaktionen, insbesondere mit Beteiligung derjenigen, die über CYP2D6 und CYP3A4 metabolisiert werden, wie beispielsweise einige trizyklische Antidepressiva, Psychopharmaka oder Antibiotika (Eap, Buclin et al. 2002; McCance-Katz and Mandell 2010).

Patienten in einer Substitutionsbehandlung stehen somit oft vor einer besonderen Problematik, da sie neben ihrer Opiatabhängigkeit häufig an weiteren therapiebedürftigen, v.a. psychiatrischen Krankheiten leiden. Zu dieser Thematik erkannten Rounsaville et al. in ihrer Studie mit 533 opioidabhängigen Patienten eine Lebenszeit-Prävalenz für psychische Erkrankungen von 86,9% (Rounsaville,

Weissman et al. 1979). Im Patientenkollektiv der großen PREMOS-Studie fanden Lieb et al. bei über zwei Drittel der 2.694 substituierten Patienten (68,4%) mindestens eine weitere psychiatrische Diagnose, darunter auffallend häufig depressive Erkrankungen (Lieb, Palm et al. 2010). Dies ist insofern von Bedeutung, da ja einige Substitutionsmittel selbst den elektrischen Erregungsablauf des Herzens empfindlich beeinflussen und eine Verlängerung des QTc-Intervalls hervorrufen können (Krantz, Kutinsky et al. 2003; Routhier, Katz et al. 2007). In einem Review über die Substitutionstherapie und seine Risikofaktoren konnten Laqueille und Mitarbeiter unter anderem myokardiale Komorbiditäten und verschiedene Medikamente mit QTc-Zeit-Verlängerungen bei Methadon-Patienten in Zusammenhang bringen. Insbesondere Substanzen, die über das Cytochrom P450 System metabolisiert werden, verlängerten dabei das QTc-Intervall empfindlich (Laqueille, Richa et al. 2012).

Im Wissen dieser Problematik stellte ich die Hypothese auf, dass das Ausmaß einer QTc-Zeit-Verlängerung in einem opioidabhängigen Patientenkollektiv deutlich mit einer Begleitmedikation assoziiert ist. Die Daten im Patientenkollektiv zeigten bei nur 20 Patienten keine weitere therapiebedürftige Erkrankung. Von den verbleibenden 79 Patienten litten über die Hälfte an einer Depression, 31,3% erhielten eine antidepressive Therapie. 61 Patienten waren zusätzlich zum Substitutionsmittel Medikamente verordnet worden, von denen 34,3% der Medikamente für eine QTc-Zeit-verlängernden Effekt bekannt waren, 6,1% der Patienten mussten zwei oder mehrerer solcher Medikamente einnehmen. In den meisten Fällen handelte es sich um Psychopharmaka.

Bei den Patienten mit antidepressiver Begleittherapie konnte im Beobachtungsverlauf beider EKG-Ableitungen eine hochsignifikante Verlängerung ( $p = 0,002$ ) des QTc-Intervalls nachgewiesen werden. Verglichen mit Patienten ohne Komedikation ermittelten wir ein fast 8-fach erhöhtes Risiko, eine QTc-Zeit-Verlängerung zu erhalten (OR = 7,73).

Die Literatur-Recherche ergab weitgehend übereinstimmende Resultate hinsichtlich dieser Ergebnisse. So ist bekannt, dass trizyklische Antidepressiva einen verlängernden Effekt auf die QTc-Zeit ausüben können (Haverkamp and Deuschle 2006; Altmann, Eggmann et al. 2008). Während Imipramin, Amitriptylin, Nortriptylin, Desipramin, Maprotilin und Doxepin die QTc-Zeit merklich verlängern, beeinflussen

Clomipramin, Mirtazapin und Trazodon die QTc-Zeit nur mild, wie Wenzel und Mitarbeiter in ihrem 2011 erschienen Review herausstellten (Wenzel-Seifert, Wittmann et al. 2011). Aus der Gruppe der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) wird ein QTc-verlängernder Effekt den Medikamenten Fluoxetin, Citalopram und Venlafaxin zugeschrieben, insbesondere, wenn zusätzliche Risikofaktoren für eine QTc-Zeit-Verlängerung bestehen (Goodnick, Jerry et al. 2002; Alvarez and Pahissa 2010; Wenzel-Seifert, Wittmann et al. 2010).

In ihrer prospektiv angelegten Kohorten-Studie erkannten Krantz et al. einen signifikanten Zusammenhang zwischen Patienten in Substitutionsbehandlung mit (R,S)-Methadon und gleichzeitiger antidepressiver Therapie und einer QTc-Zeit-Verlängerung (Krantz, Martin et al. 2009). Auch Huh et al. kommen zu dem Ergebnis, dass eine (R,S)-Methadon-Therapie in Kombination mit Antidepressiva zu einer QTc-Zeit-Verlängerung prädisponiert (Huh and Park 2010). In ihrer Studie untersuchten sie 130 Patienten. Das QTc-Intervall in der Methadon-Gruppe, bestehend aus 90 Patienten, war hochsignifikant länger als in der 30-köpfigen Kontrollgruppe ( $443 \pm 30,0$  ms versus  $408 \pm 28,0$  ms,  $p < 0,0001$ ).

Hinsichtlich des Effektes von Psychopharmaka auf das QTc-Intervall verglichen Ozeki et al. in ihrer Studie 1017 schizophrene Patienten unter antipsychotischer Therapie und kamen zu dem Ergebnis, dass Neuroleptika der zweiten Generation, sogenannte „atypische Neuroleptika“, weit seltener zu QTc-Zeit-Verlängerungen führten als Neuroleptika der ersten Generation (Ozeki, Fujii et al. 2010). So zeigte sich unter Chlorpromazin, Levomepromazin und Haloperidol ein signifikant höheres Risiko für eine QTc-Zeit-Verlängerung ( $p < 0,001$ ), während Arzneimittel der Gruppe „atypische Neuroleptika“ (Olanzapin, Quetiapin, Risperidon und Zotepin), Benzodiazepine und sogenannte „mood stabilizer“ kein erhöhtes Risiko ergaben. Auch andere Autoren empfehlen beim Einsatz von Psychopharmaka, auf Medikamente der zweiten Generation zurückzugreifen und stufen diese als verhältnismäßig sicher ein (San, Arranz et al. 2007; Wobrock and Soyka 2008).

Bei einer Kombination von (R,S)-Methadon mit Benzodiazepinen, beispielsweise bei einer zusätzlichen Benzodiazepinabhängigkeit, warnen Stump und Seebohm et al. vor einem zusätzlichen Risiko einer QTc-Zeit-Verlängerung, da einige Benzodiazepine den kardialen Kaliumkanal IKs blockieren (Stump, Smith et al. 2003) und in diesem Zusammenhang zusätzlich zu einer verlängerten Repolarisation mit QTc-Zeit-Verlängerung führen können (Seebohm, Chen et al. 2003).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie decken sich mit den bereits bekannten, welche aufzeigen, dass zahlreiche Medikamente Einfluss auf das QTc-Intervall nehmen und insbesondere in Kombination mit einer Substitutionstherapie zu einer empfindlichen QTc-Zeit-Verlängerung führen können. Von unseren insgesamt 32 Patienten, die in der ersten EKG-Ableitung pathologisch erhöhte QTc-Zeiten zeigten, nahmen 18 Patienten regelmäßig Medikamente mit gesichertem Effekt auf die QTc-Zeit ein, darunter 4 Patienten mit einer QTc-beeinflussenden Mehrfach-Medikation ( $p = 0,04$ ). Nachdem das Substitutionsmittel eingenommen wurde, zeigte sich in der zweiten EKG-Ableitung sogar ein hochsignifikanter Einfluss auf die QTc-Zeit. Insgesamt entwickelten 17 Patienten ein verlängertes QTc-Intervall, 13 von ihnen nahmen Medikamente mit Einfluss auf die QTc-Zeit, darunter 3 Patienten mit einer Mehrfach-Medikation ( $p = 0,002$ ).

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen und bestätigen die Hypothese, dass das Ausmaß einer QTc-Zeit-Verlängerung in einem opioidabhängigen Kollektiv deutlich mit einer Begleitmedikation assoziiert zu sein scheint. Insbesondere die vielfach in der Literatur erwähnte Relevanz einer antidepressiven Therapie sowie der Einsatz anderer Psychopharmaka konnte auch ich als einen gesicherten Risikofaktor für eine QTc-Zeit-Verlängerung bestätigen.

Kommen Psychopharmaka oder andere QTc-Zeit-beeinflussende Medikamente zum Einsatz oder liegen Risikofaktoren für eine QTc-Zeit-Verlängerung vor, so muss insbesondere bei einem Hochrisiko-Kollektiv eine Medikamenten-Interaktion stets berücksichtigt werden (Eap, Buclin et al. 2002; McCance-Katz, Sullivan et al. 2010). Das Risiko für kardiale Komplikationen steigt demnach vor allem bei solchen Patienten, die zum Zeitpunkt der Behandlung bereits kardiale Vorerkrankungen oder Elektrolytstörungen aufweisen, ebenso bei Patienten mit Begleitmedikamenten wie beispielsweise einige Diuretika, Antipsychotika, Antidepressiva oder andere Mittel mit bekanntem Einfluss auf das QTc-Intervall (Soyka, Kranzler et al. 2011).

Das Risiko von Medikamenten-Interaktionen sollte bei der Verordnung von mehreren Medikamenten dabei nicht unterschätzt werden. So berichten Guedon-Moreau et al. in ihrer Studie über insgesamt 5 Millionen Medikamenten-Verschreibungen, darunter 14.390 Verschreibungen mit zwei oder mehr Substanzen, die aufgrund Interaktionen und/oder Kontraindikationen wegen beispielsweise erhöhtem Risiko für QTc-Zeit-

Verlängerungen, nicht zusammen verordnet werden sollten (Guedon-Moreau, Ducrocq et al. 2004).

Wichtigste präventive Maßnahme wäre, den Einsatz von mehr als einem Medikament mit QTc-Zeit-verlängernder Wirkung zu vermeiden. Dies ist allerdings nicht immer möglich oder vorhersehbar. Es besteht kein Konsens darüber, ab welcher QTc-Wert-Verlängerung das dafür verantwortliche Medikament abgesetzt werden sollte, obschon es Hilfestellungen gibt zu einzelnen Pharmaka, ab wann eine relative bzw. absolute Kontraindikation bei einer QTc-Zeit-Zunahme unter Medikation besteht und ein alternatives Medikament verordnet werden sollte (Benkert and Hippus 2012). Unter Umständen tritt jedoch eine QTc-Zeit-Verlängerung erst durch Interaktion mehrerer Medikamente auf. Diese Tatsache ist deshalb von besonderer Bedeutung, da unter einer (R,S)-Methadon-Therapie das Substitutionsmittel selbst bereits eine Verlängerung der QTc-Zeit auslösen und somit einen Substitutionspatienten zusätzlich gefährden könnte.

## **4.2. Assoziation zwischen Substitutions-Medikament und QTc-Zeit-Verlängerung**

Unstrittig ist, dass einige Substitutionsmittel die QTc-Zeit verlängern und zu lebensbedrohlichen Tachykardien führen können (Krantz, Kutinsky et al. 2003; Piguet, Desmeules et al. 2004; Routhier, Katz et al. 2007). In Kenntnis dieser Tatsache wurde in dieser Arbeit besonders auf die Unterschiede der Substitutionsmedikamente hinsichtlich ihrer jeweiligen Wirkungen auf die QTc-Zeit im EKG eingegangen.

In den Untersuchungen zeigte die (R,S)-Methadon-Gruppe (n = 40) die längsten QTc-Werte mit maximal 493 ms im ersten und 466 ms im zweiten EKG, gefolgt von der (R)-Methadon-Gruppe (n = 26), die im ersten EKG Werte von maximal 470 ms und im zweiten 467 ms entwickelten. Patienten mit Buprenorphin-Substitution (n = 11) hatten maximal 476 ms im ersten und 456 ms im zweiten EKG, die Buprenorphin/Naloxon-Gruppe (n = 15) hatte im ersten maximal 472 ms, im zweiten EKG 438 ms (hier also keine QTc-Zeit-Verlängerungen mehr). Mit 430 ms in der

ersten und 407 ms in der zweiten EKG-Ableitung lag der Maximalwert der Morphin-Gruppe (n = 6) ohne QTc-Zeit-Verlängerung am niedrigsten.

Die höchste Anzahl an QTc-Zeit-Verlängerungen zeigte mit insgesamt 20 Patienten die (R,S)-Methadon-Gruppe. Somit hatten 50% aller Patienten, die täglich das Substitutionsmedikament (R,S)-Methadon einnahmen, zu mindestens einem Messzeitpunkt eine QTc-Zeit-Verlängerung. Dies entspricht einer vierfach erhöhten Wahrscheinlichkeit, mit (R,S)-Methadon eine QTc-Zeit-Verlängerung zu entwickeln, verglichen mit den anderen Substitutionsmitteln (Odds Ratio = 4,17, vgl. Tab. 8). Dieses Ergebnis ist signifikant (p = 0,007). Unter einer (R)-Methadon-Therapie (Levomethadon) hatten insgesamt 10 von 26 Patienten ein verlängertes QTc-Intervall, mit Buprenorphin bekamen 4 von 11 Patienten eine pathologische QTc-Zeit und 2 von 13 Patienten entwickelten unter Buprenorphin/Naloxon erhöhte QTc-Werte. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen und der inhomogenen Anzahl an Patienten in den jeweiligen Substitutionsgruppen waren diese Ergebnisse nicht signifikant.

Zahlreiche Studien und Analysen beschreiben die Substitutionstherapie mit (R,S)-Methadon im Allgemeinen als eine kosteneffektive (Barnett, Rodgers et al. 2001) und sichere Medikation (Kleber, Weiss et al. 2007) in der Behandlung einer Opiatabhängigkeit, die zu einer signifikanten Reduzierung der Morbidität und Mortalität in diesem Zusammenhang führen (Caplehorn, Dalton et al. 1996; Langendam, van Brussel et al. 2001; Mattick, Kimber et al. 2003; Maxwell, Pullum et al. 2005; Soyka, Kranzler et al. 2011). Auf der anderen Seite konnte (R,S)-Methadon schon oft, vor allem in höheren Dosierungen, mit einer Kardiotoxizität und einem Arrhythmierisiko bei QTc-Zeit-Verlängerungen mit Torsade de pointes in Zusammenhang gebracht werden (Krantz, Kutinsky et al. 2003; Piguet, Desmeules et al. 2004; Ehret, Desmeules et al. 2007; Krantz, Rowan et al. 2007). Ausgelöst werden diese durch eine Blockade des **hERG**-Kanals (Abriel, Schlapfer et al. 2004; Sanguinetti and Mitcheson 2005) und durch eine Metabolisierung über die P450-Isoenzyme CYP3A4 und CYP2D6 (Eap, Crettol et al. 2007).

(R,S)-Methadon (Methadon-Razemat) ist ein 1:1 Gemisch aus den zwei spiegelbildlichen Molekülen (R)-Methadon (Levomethadon) und (S)-Methadon (Dextromethadon). Die wirksame Substanz am Opiatrezeptor ist nur Levomethadon, Dextromethadon hat dort keine intrinsische Wirkung. Dennoch ist Dextromethadon eine pharmakologisch sehr aktive Substanz und für viele, oft unerwünschte,

Arzneimittelwirkungen mitverantwortlich, wie beispielsweise proarrhythmische Effekte (Mitchell, Dyer et al. 2004; Soyka 2008).

Maremmani et al. verglichen in ihrer Studie über 6 Monate 83 heroin-abhängige Patienten in (R,S)-Methadon-Erhaltungstherapie (ohne Komedikation) mit einer gesunden Kontrollgruppe gleichen Alters und Geschlechts und fanden bei 83% der Methadon-Patienten längere QTc-Zeiten als im Kontrollkollektiv (Maremmani, Pacini et al. 2005).

Eine andere Untersuchung ergab bei einem Vergleich von (S)-Methadon (Dextromethadon, rechtsdrehend), (R)-Methadon (Levomethadon, linksdrehend) und (R,S)-Methadon in Bezug auf signifikante QTc-Zeit-Verlängerungen, dass (S)-Methadon am stärksten eine **hERG**-Blockierung bewirkt (3,5 mal so stark wie (R)-Methadon), gefolgt von (R,S)-Methadon, das 2,3 mal so stark blockierte wie (R)-Methadon (Eap, Crettol et al. 2007).

In ihrer Studie zur Untersuchung von (R,S)-Methadon als Schmerz-Medikation bei 47 Tumor-Patienten fanden Kornick et al. ebenfalls signifikante QTc-Zeit-Verlängerungen. Das QTc-Intervall wurde jeweils dann gemessen, wenn Patienten eine Methadon-Infusion erhielten und im Intervall. Dabei fanden die Autoren eine mittlere Erhöhung des QTc-Intervalls um  $41 \pm 7,8$  ms während der Methadon-Behandlung ( $p = 0,0001$ ). Dieses Ergebnis verglichen sie mit Tumor-Patienten in Morphin-Behandlung, deren QTc-Intervall nur um  $9 \pm 6,1$  ms anstieg ( $p = 0,15$ ) (Kornick, Kilborn et al. 2003). Andere Autoren raten bei älteren Patienten wegen des hohen Risikos einer Medikamenten-Interaktion von (R,S)-Methadon als Schmerzmedikament gänzlich ab und empfehlen stattdessen als Alternative Buprenorphin, Fentanyl, Morphin oder Oxycodon (van Ojik, Jansen et al. 2012).

Ein besonders hohes Risiko hinsichtlich einer QTc-Zeit-Verlängerung unter (R,S)-Methadon stellt speziell der Beginn einer Therapie dar. So fanden Martell et al. eine dosisunabhängige QTc-Zeit-Erhöhung kurz nach Behandlungsbeginn (Martell, Arnsten et al. 2003). Eine andere Studie berichtet in diesem Zusammenhang über eine erhöhte Inzidenz einer Mortalität in den ersten 14 Behandlungstagen (Capplehorn 1998).

Durch diese Erkenntnisse im Zusammenhang mit einer Substitutions- und/oder Schmerz-Therapie mit (R,S)-Methadon hat dieser Wirkstoff in den letzten Jahren an Attraktivität eingebüßt. Dennoch stellt es bis heute das überwiegend eingesetzte Substitutionsmittel weltweit dar. Allerdings nimmt seit einigen Jahren der Anteil von

Buprenorphin und Levomethadon stetig zu (Soyka, Kranzler et al. 2011). Beide Medikamente stellen laut Hanon et al. im Zusammenhang mit QTc-Zeit-Verlängerungen eine sichere Alternative zu (R,S)-Methadon dar (Hanon, Seewald et al. 2010) und zählen daher heutzutage als Standard-Medikation in der Opiat-Behandlung (Kleber, Weiss et al. 2007). Zudem wird auch Buprenorphin schon seit Jahren erfolgreich als Analgetikum in niedriger Dosis angewandt (Wesson and Smith 2010).

Derzeit sind zwei Formen von Buprenorphin erhältlich: Buprenorphin als Monosubstanz sowie eine Kombination von Buprenorphin mit dem Opioid-Antagonist Naloxon im Verhältnis 1:4, beide eine Standard-Medikation zur Substitutionstherapie. Die Kombinationsmedikation soll einen Missbrauch von Buprenorphin reduzieren, wenngleich sie dieses Risiko nicht verhindern kann (Mammen and Bell 2009). Am  $\mu$ -Opioid-Rezeptor wirkt Buprenorphin als Partialagonist, weshalb die hierdurch vermittelten Effekte weniger ausgeprägt sind als bei reinen Agonisten wie zum Beispiel (R,S)-Methadon (Connock, Juarez-Garcia et al. 2007). Zudem wird Buprenorphin nachweislich nicht über CYP2D6 metabolisiert und stellt somit kein Risiko für eine QTc-Zeit-Verlängerung dar (Haile, Kosten et al. 2008).

Wedam et al. verglichen in einer randomisierten Untersuchung die QTc-Einflüsse von (R,S)-Methadon, LAAM (seit 2003 nicht mehr im Handel) und Buprenorphin bei 154 opioidabhängigen Patienten. Dabei waren die Ausgangs-QTc-Werte in allen drei Gruppen gleich. Während in der Buprenorphin-Gruppe kein einziger Patient erhöhte QTc-Werte entwickelte, zeigten in der Methadon-Gruppe 23% der Patienten und in der LAAM-Gruppe 28% der Patienten signifikant erhöhte QTc-Werte ( $p < 0,001$ ). Bei 12% der Methadon-Patienten erhöhten sich die QTc-Werte um mehr als 60 ms vom Ausgangswert, in der Buprenorphin-Gruppe zählten nur 2% dazu ( $p < 0,004$ ) (Wedam, Bigelow et al. 2007).

Es gibt Hinweise, dass die Umstellung von einem Substitutionsmittel auf ein anderes günstige Auswirkungen hinsichtlich der QTc-Zeit mit sich bringen kann. Folglich untersuchten Ansermot et al. 39 Patienten in Substitutionstherapie mit (R,S)-Methadon und (R)-Methadon und kamen zu dem Ergebnis, dass sich die QTc-Werte der Patienten signifikant verringerten, nachdem sie von (R,S)-Methadon auf (R)-Methadon umgestellt wurden. 2 Wochen nach Rückumstellung auf (R,S)-Methadon erfolgte eine erneute Zunahme der QTc-Werte (Ansermot, Albayrak et al. 2010).

(R)-Methadon scheint einen geringeren Effekt als (R,S)-Methadon auf die elektrokardiologische QTc-Zeit zu haben und birgt demzufolge nur ein geringeres Risiko für QTc-Zeit-abhängige Komplikationen, wie z.B. Torsade-de-pointes-Tachykardien (Andrews, Krantz et al. 2009; Hanon, Seewald et al. 2010; Soyka, Kranzler et al. 2011).

Daher wären die Substitutionsmittel (R)-Methadon und Buprenorphin bzw. Buprenorphin/Naloxon, besonders aber Morphin, als eine Option für Patienten mit Risikofaktoren für eine QTc-Zeit-Verlängerung oder zusätzlicher Begleitmedikation mit Einfluss auf das QTc-Intervall denkbar (Krantz, Garcia et al. 2005).

Gestützt werden diese Empfehlungen von Anchersen und Kollegen, die 173 Patienten in (R,S)-Methadon-Therapie und 27 Buprenorphin-Patienten hinsichtlich ihrer QTc-Werte miteinander verglichen. Während in der Buprenorphin-Gruppe kein einziger Patient einen QTc-Wert über 450 ms und nur drei Patienten (11,1%) Werte über 430 ms hatten, wiesen 85 Patienten (49,1%) der (R,S)-Methadon-Gruppe Werte über 430 ms auf, darunter sogar 50 Patienten (28,9%) mit QTc-Werten über 450 ms (Anchersen, Clausen et al. 2009).

Eine andere Studie berichtet von 393 Patienten in (R,S)-Methadon-Behandlung, darunter 32% der Patienten mit einer QTc-Zeit-Verlängerung > 440 ms und sogar 8 Patienten mit QTc-Werten > 500 ms. Dieselbe Studie schloss 43 Buprenorphin-Patienten mit ein. Es zeigte sich bei keinem von ihnen ein QTc-Wert > 440 ms (Fanoë, Hvidt et al. 2007).

Diese Erkenntnisse lassen vermuten, dass es nicht nur wesentlich auf die Art des Substitutionsmittels ankommt, während der Behandlung verlängerte QTc-Werte zu entwickeln. Bei der Wahl des richtigen Substitutions-Medikaments müssen verschiedene Faktoren, wie beispielsweise die persönliche Anamnese, der aktuelle Gesundheitsstatus und zusätzliche Erkrankungen beachtet werden, um dem Patienten-Risiko individuell gerecht zu werden (Kleber, Weiss et al. 2007; Wittchen, Apelt et al. 2008).

Internationale Leitlinien empfehlen bei einer Substitutionsbehandlung mit (R,S)-Methadon zu EKG-Kontrollen noch vor Beginn der Einstellung sowie 30 Tage nach Therapiebeginn. Weiterhin werden jährliche Kontrollen empfohlen (Soyka, Kranzler et al. 2011). Diese Auffassung teilen auch Stringer und Perrin-Terrin et al. in ihren Studien zu QTc-Zeit-Verlängerungen bei Methadon (Stringer, Welsh et al. 2009;

Perrin-Terrin, Pathak et al. 2011). Andere Autoren hingegen raten zu einer EKG-Kontrolle vor Neueinstellung ausschließlich bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für Arrhythmien (Justo 2006; Peles, Bodner et al. 2007).

Übersteigt die tägliche Methadon-Dosis 100 mg/Tag, sind zusätzliche EKG-Kontrollen indiziert. Perrin-Terrin und Kollegen raten zu EKG-Kontrollen insbesondere bei Dosisänderungen (Perrin-Terrin, Pathak et al. 2011). Bei QTc-Zeiten zwischen 450 und 500 ms sollten Risiken und Nutzen der Therapie abgewogen, mit dem Patienten besprochen und diskutiert werden sowie zeitlich enge EKG-Intervalle gesetzt werden.

In Übereinstimmung mit den in der Literatur beschriebenen Ergebnissen stellte auch ich in meinen Untersuchungen beim Vergleich der Substitutionsmedikamente überwiegend in der (R,S)-Methadon-Gruppe längere QTc-Zeiten fest. Da mir jedoch kein Kontrollkollektiv zur Verfügung stand, ist ein unmittelbarer Vergleich zwischen den verschiedenen Substitutionsmitteln hinsichtlich der Frage, welches Substitutionsmedikament den größten Einfluss auf die QTc-Zeit hat, nicht möglich.

Es sollte dennoch überlegt werden, gerade bei Risikopatienten bzw. Patienten mit verlängertem QTc-Intervall von (R,S)-Methadon auf (R)-Methadon oder Buprenorphin bzw. Buprenorphin/Naloxon, zu wechseln (Eap, Crettol et al. 2007; Lin, Somberg et al. 2009; Ansermot, Albayrak et al. 2010; Hanon, Seewald et al. 2010; Soyka, Kranzler et al. 2011).

### **4.3. Analyse der QTc-Zeiten und Herzfrequenzen zu beiden Messzeitpunkten**

Aus den oben erwähnten Erkenntnissen und Tatsachen entstand die Hypothese, dass die Länge der QTc-Zeit mit dem jeweiligen Substitutionsmedikament korreliert, bzw. sich das QTc-Intervall nach Resorption des Medikaments verlängert. Die Annahme, dass die QTc-Zeit der zweiten Messung länger als die der ersten ist, bestätigte sich jedoch nicht.

Tatsächlich waren die QTc-Werte bei der zweiten EKG-Messung in allen Medikamentengruppen signifikant ( $p < 0,01$ ) niedriger. Im Vergleich zu den Werten

der ersten Ableitung verringerten sich die QTc-Zeiten der Patienten im zweiten EKG im Mittel um 8,56 ms.

Auch von den Patienten mit pathologisch verlängerten QTc-Werten im ersten EKG ( $n = 32$ ), zeigten nahezu die Hälfte ( $n = 17$ ) nach Substitutionsmittel-Einnahme keine befürchteten Verlängerungen mehr ( $p < 0,001$ ). Angesichts der zahlreichen Studien über den Zusammenhang von Opioiden und QTc-Zeit-Verlängerungen ist diese Abnahme besonders diskussionswürdig.

Da die Herzfrequenz selbst maßgeblich die absolute QT-Zeit beeinflusst, wurde nicht nur die QT-Zeit gemessen und anschließend frequenzkorrigiert, sondern diese Werte beider EKG-Ableitungen miteinander verglichen. Die mittlere Herzfrequenz bei der zweiten EKG-Ableitung, also nach Resorption des Substitutionsmedikamentes, lag deutlich unter dem Wert der ersten Messung, bevor das Medikament eingenommen wurde ( $69,33 \pm 12,05$  vs.  $76,08 \pm 14,43$  Schläge pro Minute). So verwundert es nicht, dass sich auch die QTc-Werte in allen Medikamenten-Gruppen verringerten. Dieses Ergebnis ist hochsignifikant ( $p < 0,001$ ) und bestätigt die Hypothese, dass mentaler oder emotionaler Stress eine QTc-Zeit-Verlängerung induzieren bzw. eine Verringerung der Herzfrequenz zu einer Abnahme der QTc-Zeit führen kann (Madias, Fitzgibbons et al. 2011). Der Stress scheint somit einen größeren Einfluss auf die QTc-Zeit zu haben als die Medikamente. Dabei spielte es keine Rolle, welches Substitutionsmedikament eingenommen wurde.

Eine mögliche Erklärung hierfür könnte das akute Entzugssyndrom darstellen. Das jeweilige Substitutionsmedikament wurde täglich zur gleichen Uhrzeit, d.h. immer 24 Stunden nach der letzten Einnahme verabreicht. Obwohl das Substitutionsmedikament innerhalb 24 Stunden im Blut nachweisbar abfällt, bleibt die Wirkung im *steady state* nach langjähriger Substitutionsmittel-Einnahme nahezu gleich. Die von uns abgeleitete Herzfrequenz ist möglicherweise ein Symptom eines Entzugssyndroms und könnte auf ein erhöhtes Stresslevel hindeuten. Stress im Entzug (vgl. höhere Herzfrequenz) verlängert die QTc-Zeit also mehr als die Einnahme eines Opioids mit QTc-Zeit-verlängerndem Effekt (vgl. niedrigere Herzfrequenz nach Resorption des Medikaments). Dieses Ergebnis steht im Einklang mit mehreren Studien, die QTc-Zeit-Verlängerungen mit körperlichem oder emotionalem Stress in Zusammenhang bringen konnten (Moss, Schwartz et al. 1991; Schwartz, Zaza et al. 1991; Andrassy 2009; Madias, Fitzgibbons et al. 2011).

Zu dieser Thematik erkannten Veglio et al., dass körperliche oder emotionale Stresszustände wie beispielsweise Erregung, Aufregung, Freude, Schrecksituationen oder Angst Veränderungen am autonomen Nervensystem und demnach auch auf die QTc-Zeit bewirken können (Veglio, Borra et al. 1999). Dabei konnten Klengel et al. gerade depressive Patienten mit einer gestörten Stressreaktivität in Zusammenhang bringen (Klengel and Binder 2013). In ihrer Studie fanden die Autoren heraus, dass die Mehrzahl ihrer an einer Depression leidenden Patienten aufgrund Umbauvorgängen am Glukokortikoid-Rezeptor im Gehirn zu einem erhöhten Stresslevel bei emotionalen Zuständen neigen.

Diese Tatsache ist besonders relevant, da opiatabhängige Patienten sehr häufig an psychiatrischen (Rounsaville, Weissman et al. 1979) und dabei hauptsächlich an depressiven (Lieb, Palm et al. 2010) Begleiterkrankungen leiden, wie auch ich in den vorliegenden Untersuchungen bestätigen konnte.

Aufgrund dieser Ergebnisse wäre alternativ denkbar, die erhöhte Pulsfrequenz bei der ersten EKG-Ableitung mit einem erhöhten Schamempfinden in Zusammenhang zu bringen. Möglicherweise rief – im sonst gewohnten Alltag der täglichen Substitution - die ungewohnte Situation des Entkleidens zur EKG-Kontrolle bei den Patienten eine körperliche und/oder emotionale Stress-Situation (vgl. Schamgefühl) hervor, die wir durch das Ableiten einer erhöhten Pulsfrequenz objektivieren konnten. Dies sind deshalb besonders bedenkenswerte Faktoren, da bereits in vorangegangenen Studien gezeigt werden konnte, dass Stress ein *long-QT*-Syndrom hervorrufen kann, welches konsekutiv schlimmstenfalls zum plötzlichen Herztod führen kann (Wehrens, Abriel et al. 2000; Meyer, Mehdirad et al. 2003; Madias, Fitzgibbons et al. 2011).

Diese Erkenntnisse verdeutlichen die Wichtigkeit der elektrokardiographischen QTc-Zeit als möglichen kardiovaskulären Risiko-Marker für die Entwicklung ventrikulärer Arrhythmien und plötzlichen Herztod, insbesondere in einem Patienten-Kollektiv mit mehrfachem Risiko für QTc-Zeit-Verlängerungen. Dabei sind körperliche und emotionale Stresszustände beim Patienten, welche Veränderungen am autonomen Nervensystem und demnach auch auf die QTc-Zeit bewirken können (Veglio, Borra et al. 1999), nicht zu unterschätzen und zusätzliche, ernst zu nehmende Risikofaktoren.

#### 4.4. Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse sind von großer praktischer Relevanz für opioidabhängige Patientinnen und Patienten. Sie verdeutlichen, dass es hinsichtlich der Wahl des richtigen Substitutionsmedikaments wesentlich darauf ankommt, welche persönliche Anamnese sowie zusätzliche Erkrankungen mit notwendiger Begleitmedikation der individuelle Patient mitbringt. Obgleich (R,S)-Methadon bis heute das überwiegend eingesetzte Substitutionsmittel weltweit darstellt, konnte es in der Vergangenheit schon oft mit einer QTc-Zeit-Verlängerung und konsekutivem Arrhythmierisiko in Zusammenhang gebracht werden (Piguet, Desmeules et al. 2004; Ehret, Desmeules et al. 2007; Krantz, Rowan et al. 2007). Daher sollte überlegt werden, gerade bei Risikopatienten bzw. Patienten mit verlängertem QTc-Intervall, auf ein anderes Medikament wie beispielsweise (R)-Methadon und Buprenorphin bzw. Buprenorphin/Naloxon, besonders aber Morphin, als sichere Alternative zu (R,S)-Methadon (Krantz, Garcia et al. 2005; Hanon, Seewald et al. 2010; Soyka, Kranzler et al. 2011) zurückzugreifen.

Bei der Wahl der Medikamente zur Behandlung der häufigen zusätzlichen psychiatrischen Krankheiten sollte bei verlängerter QTc-Zeit, falls medizinisch möglich, ein nicht die QTc-Zeit-verlängerndes Psychopharmakon gewählt werden, da das Ausmaß einer QTc-Zeit-Verlängerung in einem opioidabhängigen Kollektiv deutlich mit einer Begleitmedikation assoziiert zu sein scheint. Insbesondere Substanzen, die über das Cytochrom P450 System metabolisiert werden, sollten wenn möglich vermieden werden.

Die vorliegenden Ergebnisse lassen zudem vermuten, dass es medizinisch wichtig ist, ein Entzugssyndrom zu verhindern. Für die Substitutionsbehandlung bedeutet dies, dass auf eine ausreichende Substitutionsdosis geachtet werden muss. Für die stationäre Versorgung heißt dies, dass Notaufnahmen und Kliniken alle Substitutionsmittel ausreichend und rasch zur Verfügung halten müssen, um Entzugssyndrome bei opioidabhängigen Patientinnen und Patienten verhindern zu können.

Körperliche oder emotionale Stresszustände beim Patienten, welche Veränderungen auf die QTc-Zeit bewirken können (Veglio, Borra et al. 1999), sind nicht zu unterschätzen und besonders bedenkenswerte Faktoren im Hinblick auf Arrhythmien und einem plötzlichen Herztod bei Patienten mit mehrfachem Risiko für QTc-Zeit-

Verlängerungen. Dabei sind besonders solche Patienten gefährdet, die neben ihrer Abhängigkeitserkrankung an einer weiteren psychiatrischen Erkrankung, allen voran an einer Depression, leiden, da gerade diese Patienten zu einem erhöhten Stresslevel neigen (Klengel and Binder 2013) und dies zu einer konsekutiv einsteigenden QTc-Zeit führen kann.

Limitiert ist die vorliegende Studie dadurch, dass Vergleiche zwischen den verschiedenen Substitutionsgruppen nur teilweise möglich sind, da die Fallzahlen in den jeweiligen Gruppen stark variierten und zum Teil keine homogenen Gruppen bildeten. Der individuelle Unterschied hinsichtlich Länge der Heroin-Abhängigkeit und Dauer der bisherigen Substitution erschwerten die Vergleichbarkeit der Patienten untereinander zusätzlich.

Trotz der genannten Probleme sind die Erkenntnisse der Studie von erheblicher Relevanz.

Solange noch keine weiteren Ergebnisse mit größeren Fallzahlen vorliegen, sollten Risikofaktoren für QTc-Zeit-Verlängerungen erfasst werden und regelmäßig kontrolliert werden. Weiterhin sind wiederholte und zu vergleichende EKG-Kontrollen zur Therapie-Sicherheit dringend indiziert sowie unnötige Stress-Situationen zu vermeiden.

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

Die prospektive Studie wurde konzipiert, um den Einfluss der Substitutionsmittel auf die QTc-Zeit opioidabhängiger Patienten zu ermitteln. In einem Zeitraum von drei Monaten wurden 99 Patienten (Männer n = 66, Frauen n = 33) einer suchtmmedizinischen Schwerpunktpraxis in die Studie aufgenommen. Zwei EKGs wurden angefertigt, ein erstes vor der Substitutionsmitteleinnahme, ein zweites 30 Minuten nach der Medikamenteneinnahme. Tatsächlich wiesen 1/3 der Patienten eine QTc-Zeit-Verlängerung auf. Weibliches Geschlecht und die notwendige Gabe von Psychopharmaka bei psychiatrischer Komorbidität erwiesen sich, wie in zahlreichen Studien gezeigt, erneut als signifikante bzw. hochsignifikante Faktoren für eine QTc-Zeit-Verlängerung. Für retardiertes Morphin, Buprenorphin bzw. Buprenorphin/Naloxon und (R)-Methadon wurde im Vergleich zu (R,S)-Methadon ein hochsignifikant geringeres Risiko für eine QTc-Zeit-Verlängerung gefunden.

Obwohl Opioide eine QTc-Zeit-Verlängerung bewirken, wurden bei der zweiten Messung – anders als erwartet – kürzere QTc-Zeiten gemessen. Die hochsignifikante höhere Herzfrequenz bei der ersten Messung deutet auf einen körperlichen bzw. emotionalen Stresszustand beim Patienten hin. Zum Einen könnte es sich hierbei um Stress im Rahmen eines schon einsetzenden leichten Entzugssyndroms handeln. Denkbar wäre, dass Stress demnach einen noch größeren Einfluss auf die QTc-Zeit als das QTc-Zeit-verlängernde Substitutionsmittel selbst hat und ein Entzugssyndrom deshalb frühzeitig verhindert werden sollte. Zum Anderen könnte die höhere Pulsrate im ersten EKG für eine Stressreaktion als Ausdruck eines erhöhten Schamempfindens sprechen, welches sich dann in einer erhöhten QTc-Zeit zeigt.

Besonders Patienten mit einer psychiatrischen Begleiterkrankung wie z.B. die Depression, scheinen hinsichtlich eines erhöhten Stresslevels risikobehaftet zu sein, wie in Untersuchungen gezeigt werden konnte. Relevant ist dies besonders deshalb, da gerade opioidabhängige Patienten zu psychiatrischen Komorbiditäten neigen und daher besonders gefährdet für eine QTc-Zeit-Verlängerung sind.

Weitere Studien wären hilfreich, um genauere Auswirkungen der unterschiedlichen Substitutionsmittel auf die QTc-Zeit zu verschiedenen Zeitpunkten zu eruieren und diese im Langzeit-Profil zu betrachten. Dabei sollten die bekannten Risikofaktoren, insbesondere Komorbiditäten mit Medikamentenwirkungen und Auswirkungen von Stress in die Untersuchungen mit einbezogen werden.

## 6. LITERATURVERZEICHNIS

Abriel, H., J. Schlapfer, et al. (2004). "Molecular and clinical determinants of drug-induced long QT syndrome: an iatrogenic channelopathy." Swiss Med Wkly **134**(47-48): 685-694.

Ackerman, M. J. (2004). "Cardiac channelopathies: it's in the genes." Nat Med **10**(5): 463-464.

Akaike, H. (1973). "Information theory and an extension of the maximum likelihood principle." Petrov BN: 267-281.

Altice, F. L., A. Kamarulzaman, et al. (2010). "Treatment of medical, psychiatric, and substance-use comorbidities in people infected with HIV who use drugs." Lancet **376**(9738): 367-387.

Altmann, D., U. Eggmann, et al. (2008). "[Drug induced QT prolongation]." Wien Klin Wochenschr **120**(5-6): 128-135.

Alvarez, P. A. and J. Pahissa (2010). "QT alterations in psychopharmacology: proven candidates and suspects." Curr Drug Saf **5**(1): 97-104.

Anchersen, K., T. Clausen, et al. (2009). "Prevalence and clinical relevance of corrected QT interval prolongation during methadone and buprenorphine treatment: a mortality assessment study." Addiction **104**(6): 993-999.

Andrassy, G. (2009). "[The effect of various stressors on the QT-interval and the T-wave]." Orv Hetil **150**(10): 447-457.

Andrews, C. M., M. J. Krantz, et al. (2009). "Methadone-induced mortality in the treatment of chronic pain: role of QT prolongation." Cardiol J **16**(3): 210-217.

Ansermot, N., O. Albayrak, et al. (2010). "Substitution of (R,S)-methadone by (R)-methadone: Impact on QTc interval." Arch Intern Med **170**(6): 529-536.

Appleby, L., S. Thomas, et al. (2000). "Sudden unexplained death in psychiatric in-patients." Br J Psychiatry **176**: 405-406.

Backmund, M., C. Lüdecke, et al. (2014). "Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Suchtmedizin (DGS e.V.). Therapie der Opiatabhängigkeit - Teil 1: Substitutionsbehandlung." Suchtmed **16**: 7-20.

Backmund, M., K. Meyer, et al. (2005). "Co-consumption of benzodiazepines in heroin users, methadone-substituted and codeine-substituted patients." J Addict Dis **24**(4): 17-29.

Backmund, M., C. G. Schutz, et al. (2003). "Alcohol consumption in heroin users, methadone-substituted and codeine-substituted patients--frequency and correlates of use." Eur Addict Res **9**(1): 45-50.

- Barnett, P. G., J. H. Rodgers, et al. (2001). "A meta-analysis comparing buprenorphine to methadone for treatment of opiate dependence." Addiction **96**(5): 683-690.
- Bazett, H. C. (1920). "An analysis of the time-relations of electrocardiograms." Heart **7**: 35 - 70.
- Bell, J. and D. Zador (2000). "A risk-benefit analysis of methadone maintenance treatment." Drug Saf **22**(3): 179-190.
- Benhorin, J., M. Merri, et al. (1990). "Long QT syndrome. New electrocardiographic characteristics." Circulation **82**(2): 521-527.
- Benkert, O. and H. Hippus (2012). Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. Heidelberg, Springer Verlag.
- Bidoggia, H., J. P. Maciel, et al. (2000). "Sex differences on the electrocardiographic pattern of cardiac repolarization: possible role of testosterone." Am Heart J **140**(4): 678-683.
- Blumenthal, R. S., J. M. Foody, et al. (2011). Preventive cardiology : a companion to Braunwald's heart disease. Philadelphia, PA, Elsevier/Saunders.
- Braunwald, E. and R. O. Bonow (2012). Braunwald's heart disease : a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia, Saunders.
- Caplehorn, J. R. (1998). "Deaths in the first two weeks of maintenance treatment in NSW in 1994: identifying cases of iatrogenic methadone toxicity." Drug Alcohol Rev **17**(1): 9-17.
- Caplehorn, J. R., M. S. Dalton, et al. (1996). "Methadone maintenance and addicts' risk of fatal heroin overdose." Subst Use Misuse **31**(2): 177-196.
- Caplehorn, J. R. and M. W. Ross (1995). "Methadone maintenance and the likelihood of risky needle-sharing." Int J Addict **30**(6): 685-698.
- Chen, K. W., C. C. Berger, et al. (2011). "Benzodiazepine use and misuse among patients in a methadone program." BMC Psychiatry **11**: 90.
- Connock, M., A. Juarez-Garcia, et al. (2007). "Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence: a systematic review and economic evaluation." Health Technol Assess **11**(9): 1-171, iii-iv.
- de Bruyne, M. C., A. W. Hoes, et al. (1999). "Prolonged QT interval predicts cardiac and all-cause mortality in the elderly. The Rotterdam Study." Eur Heart J **20**(4): 278-284.
- De Ponti, F., E. Poluzzi, et al. (2000). "QT-interval prolongation by non-cardiac drugs: lessons to be learned from recent experience." Eur J Clin Pharmacol **56**(1): 1-18.

Deamer, R. L., D. R. Wilson, et al. (2001). "Torsades de pointes associated with high dose levomethadyl acetate (ORLAAM)." J Addict Dis **20**(4): 7-14.

Degenhardt, L., C. Bucello, et al. (2011). "Mortality among regular or dependent users of heroin and other opioids: a systematic review and meta-analysis of cohort studies." Addiction **106**(1): 32-51.

Dessertenne, F. (1966). "[Ventricular tachycardia with 2 variable opposing foci]." Arch Mal Coeur Vaiss **59**(2): 263-272.

Dole, V. P., M. E. Nyswander, et al. (1966). "Narcotic blockade." Arch Intern Med **118**(4): 304-309.

Drew, B. J., M. J. Ackerman, et al. (2010). "Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation." Circulation **121**(8): 1047-1060.

Drici, M. D., T. R. Burklow, et al. (1996). "Sex hormones prolong the QT interval and downregulate potassium channel expression in the rabbit heart." Circulation **94**(6): 1471-1474.

Eap, C. B., T. Buclin, et al. (2002). "Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone: implications for the treatment of opioid dependence." Clin Pharmacokinet **41**(14): 1153-1193.

Eap, C. B., S. Crettol, et al. (2007). "Stereoselective block of hERG channel by (S)-methadone and QT interval prolongation in CYP2B6 slow metabolizers." Clin Pharmacol Ther **81**(5): 719-728.

EBDD (2010). Stand der Drogenproblematik in Europa. Jahresbericht 2010. Luxembourg, Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht, 2010.

Ehret, G. B., J. A. Desmeules, et al. (2007). "Methadone-associated long QT syndrome: improving pharmacotherapy for dependence on illegal opioids and lessons learned for pharmacology." Expert Opin Drug Saf **6**(3): 289-303.

Elming, H., J. Sonne, et al. (2003). "The importance of the QT interval: a review of the literature." Acta Psychiatr Scand **107**(2): 96-101.

Elsner, H. (2005). "Kammertachykardien ("Torsade de Pointes") und weitere Herzrhythmusstörungen unter Methadonsubstitution: Risikominderung durch Medikamentenumstellung." Suchtmed **7**: 257 - 263.

Fanoë, S., C. Hvidt, et al. (2007). "Syncope and QT prolongation among patients treated with methadone for heroin dependence in the city of Copenhagen." Heart **93**(9): 1051-1055.

Funck-Brentano, C. and P. Jaillon (1993). "Rate-corrected QT interval: techniques and limitations." Am J Cardiol **72**(6): 17B-22B.

Garson, A., Jr., M. Dick, 2nd, et al. (1993). "The long QT syndrome in children. An international study of 287 patients." Circulation **87**(6): 1866-1872.

Gerlach, R. and U. E. Kemmesies (1990). "Resubjektivierung und Normalisierung: Für ein "AKZEPTANZPARADIGMA" als Handlungmaxime der Drogenarbeit." Wiener Zeitschrift für Suchtforschung **13**: 29-34.

Glassman, A. H. and J. T. Bigger, Jr. (2001). "Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death." Am J Psychiatry **158**(11): 1774-1782.

Goldenberg, I., A. J. Moss, et al. (2006). "QT interval: how to measure it and what is "normal"." J Cardiovasc Electrophysiol **17**(3): 333-336.

Goodnick, P. J., J. Jerry, et al. (2002). "Psychotropic drugs and the ECG: focus on the QTc interval." Expert Opin Pharmacother **3**(5): 479-498.

Guedon-Moreau, L., D. Ducrocq, et al. (2004). "Absolute contraindications in relation to potential drug interactions in outpatient prescriptions: analysis of the first five million prescriptions in 1999." Eur J Clin Pharmacol **59**(12): 899-904.

Habbab, M. A. and N. el-Sherif (1992). "TU alternans, long QTU, and torsade de pointes: clinical and experimental observations." Pacing Clin Electrophysiol **15**(6): 916-931.

Haile, C. N., T. A. Kosten, et al. (2008). "Pharmacogenetic treatments for drug addiction: alcohol and opiates." Am J Drug Alcohol Abuse **34**(4): 355-381.

Hammond, B. (2006). World Drug Report 2006. S. Chawla and T. le Pichon. Vienna, United Nations Office on Drugs and Crime.

Hanon, S., R. M. Seewald, et al. (2010). "Ventricular arrhythmias in patients treated with methadone for opioid dependence." J Interv Card Electrophysiol **28**(1): 19-22.

Hatta, K., T. Takahashi, et al. (2000). "Prolonged QT interval in acute psychotic patients." Psychiatry Res **94**(3): 279-285.

Haverkamp, W., G. Breithardt, et al. (2000). "The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a policy conference of the European Society of Cardiology." Eur Heart J **21**(15): 1216-1231.

Haverkamp, W. and M. Deuschle (2006). "[Lengthening of QT interval by antipsychotic drugs]." Nervenarzt **77**(3): 276, 278-280, 282-274 passim.

Haverkamp, W., G. Monnig, et al. (2002). "Physician-induced torsade de pointes--therapeutic implications." Cardiovasc Drugs Ther **16**(2): 101-109.

Hearon, B. A., A. W. Calkins, et al. (2011). "Anxiety sensitivity and illicit sedative use among opiate-dependent women and men." Am J Drug Alcohol Abuse **37**(1): 43-47.

Heel, R. C., R. N. Brogden, et al. (1979). "Buprenorphine: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy." Drugs **17**(2): 81-110.

Hombach, V. (2001). Interventionelle Kardiologie, Angiologie und Kardiovaskularchirurgie: Technik, Klinik, Therapie, Schattauer, F.K. Verlag.

Huh, B. and C. H. Park (2010). "Retrospective analysis of low-dose methadone and QTc prolongation in chronic pain patients." Korean J Anesthesiol **58**(4): 338-343.

Husain, Z., K. Hussain, et al. (2010). "Diphenhydramine induced QT prolongation and torsade de pointes: An uncommon effect of a common drug." Cardiol J **17**(5): 509-511.

Justo, D. (2006). "Methadone-induced long QT syndrome vs methadone-induced torsades de pointes." Arch Intern Med **166**(20): 2288; author reply 2289-2290.

Kaab, S., A. Pfeufer, et al. (2004). "Long QT syndrome. Why does sex matter?" Z Kardiol **93**(9): 641-645.

Karjalainen, J., M. Viitasalo, et al. (1994). "Relation between QT intervals and heart rates from 40 to 120 beats/min in rest electrocardiograms of men and a simple method to adjust QT interval values." J Am Coll Cardiol **23**(7): 1547-1553.

Katchman, A. N., K. A. McGroary, et al. (2002). "Influence of opioid agonists on cardiac human ether-a-go-go-related gene K(+) currents." J Pharmacol Exp Ther **303**(2): 688-694.

Kinoshita, A., H. Yamada, et al. (2010). "Effects of anti-malarial drugs on the electrocardiographic QT interval modelled in the isolated perfused guinea pig heart system." Malar J **9**: 318.

Kleber, H. D., R. D. Weiss, et al. (2007). "Treatment of patients with substance use disorders, second edition. American Psychiatric Association." Am J Psychiatry **164**(4 Suppl): 5-123.

Klengel, T. and E. B. Binder (2013). "Allele-specific epigenetic modification: a molecular mechanism for gene-environment interactions in stress-related psychiatric disorders?" Epigenomics **5**(2): 109-112.

Klinke, R., H. Pape, et al. (2005). Physiologie. Stuttgart-New York, Georg Thieme Verlag.

Kornick, C. A., M. J. Kilborn, et al. (2003). "QTc interval prolongation associated with intravenous methadone." Pain **105**(3): 499-506.

Kramme, R. (2011). Medizintechnik: Verfahren - Systeme - Informationsverarbeitung. Berlin, Springer.

- Krantz, M. J., J. A. Garcia, et al. (2005). "Effects of buprenorphine on cardiac repolarization in a patient with methadone-related torsade de pointes." Pharmacotherapy **25**(4): 611-614.
- Krantz, M. J., I. B. Kutinsky, et al. (2003). "Dose-related effects of methadone on QT prolongation in a series of patients with torsade de pointes." Pharmacotherapy **23**(6): 802-805.
- Krantz, M. J., L. Lewkowicz, et al. (2002). "Torsade de pointes associated with very-high-dose methadone." Ann Intern Med **137**(6): 501-504.
- Krantz, M. J., J. Martin, et al. (2009). "QTc interval screening in methadone treatment." Ann Intern Med **150**(6): 387-395.
- Krantz, M. J. and P. S. Mehler (2003). "Synthetic opioids and QT prolongation." Arch Intern Med **163**(13): 1615; author reply 1615.
- Krantz, M. J., S. B. Rowan, et al. (2007). "Physician awareness of the cardiac effects of methadone: results of a national survey." J Addict Dis **26**(4): 79-85.
- Krausz, M., U. Verthein, et al. (1999). "Psychiatric comorbidity in opiate addicts." Eur Addict Res **5**(2): 55-62.
- Kristensen, K., C. B. Christensen, et al. (1995). "The mu1, mu2, delta, kappa opioid receptor binding profiles of methadone stereoisomers and morphine." Life Sci **56**(2): PL45-50.
- Kumar, N., D. Saini, et al. (2013). "A gender-based analysis of high school athletes using computerized electrocardiogram measurements." PLoS One **8**(1): e53365.
- Langendam, M. W., G. H. van Brussel, et al. (2001). "The impact of harm-reduction-based methadone treatment on mortality among heroin users." Am J Public Health **91**(5): 774-780.
- Laqueille, X., S. Richa, et al. (2012). "[Review of cases of prolonged QTC and wave burst arrhythmia in patients treated with methadone]." Encephale **38**(1): 58-63.
- Li, W., Y. Bai, et al. (2009). "Patients with metabolic syndrome have prolonged corrected QT interval (QTc)." Clin Cardiol **32**(12): E93-99.
- Lieb, M., U. Palm, et al. (2010). "Psychiatric comorbidity in substitution treatment of opioid dependent patients in primary care: Prevalence and impact on clinical features." Heroin Addict Relat Clin Probl **12**(4): 5 - 16.
- Lin, C., T. Somberg, et al. (2009). "The effects of chiral isolates of methadone on the cardiac potassium channel IKr." Cardiology **113**(1): 59-65.
- Madias, C., T. P. Fitzgibbons, et al. (2011). "Acquired long QT syndrome from stress cardiomyopathy is associated with ventricular arrhythmias and torsades de pointes." Heart Rhythm **8**(4): 555-561.

- Mammen, K. and J. Bell (2009). "The clinical efficacy and abuse potential of combination buprenorphine-naloxone in the treatment of opioid dependence." Expert Opin Pharmacother **10**(15): 2537-2544.
- Mangoni, A. A., M. T. Kinirons, et al. (2003). "Impact of age on QT interval and QT dispersion in healthy subjects: a regression analysis." Age Ageing **32**(3): 326-331.
- Maremmani, I., M. Pacini, et al. (2005). "QTc interval prolongation in patients on long-term methadone maintenance therapy." Eur Addict Res **11**(1): 44-49.
- Maremmani, I., M. Pacini, et al. (2007). "The mental status of 1090 heroin addicts at entry into treatment: should depression be considered a 'dual diagnosis'?" Ann Gen Psychiatry **6**: 31.
- Martell, B. A., J. H. Arnsten, et al. (2003). "The impact of methadone induction on cardiac conduction in opiate users." Ann Intern Med **139**(2): 154-155.
- Martin, A. B., A. Garson, Jr., et al. (1994). "Prolonged QT interval in hypertrophic and dilated cardiomyopathy in children." Am Heart J **127**(1): 64-70.
- Mattick, R. P., C. Breen, et al. (2009). "Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence." Cochrane Database Syst Rev(3): CD002209.
- Mattick, R. P., J. Kimber, et al. (2003). "Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence." Cochrane Database Syst Rev(2): CD002207.
- Maxwell, J. C., T. W. Pullum, et al. (2005). "Deaths of clients in methadone treatment in Texas: 1994-2002." Drug Alcohol Depend **78**(1): 73-81.
- Mayer, F., K. Meyer, et al. (2010). "Vergleich bekannter und Erfassung neuer Prädiktoren für das Outcome im qualifizierten stationären Drogenentzug opioidabhängiger Patientinnen und Patienten in Bezug auf die veränderte und expandierte Drogenhilfe in Deutschland." Suchtmed **12**: 172-173.
- Mayet, S., M. Gossop, et al. (2011). "Methadone maintenance, QTc and torsade de pointes: who needs an electrocardiogram and what is the prevalence of QTc prolongation?" Drug Alcohol Rev **30**(4): 388-396.
- McCance-Katz, E. F. and T. W. Mandell (2010). "Drug interactions of clinical importance with methadone and buprenorphine." Am J Addict **19**(1): 2-3.
- McCance-Katz, E. F., L. E. Sullivan, et al. (2010). "Drug interactions of clinical importance among the opioids, methadone and buprenorphine, and other frequently prescribed medications: a review." Am J Addict **19**(1): 4-16.
- Meyer, J. S., A. Mehdiraz, et al. (2003). "Sudden arrhythmia death syndrome: importance of the long QT syndrome." Am Fam Physician **68**(3): 483-488.

- Mitchell, T. B., K. R. Dyer, et al. (2004). "Subjective and physiological responses among racemic-methadone maintenance patients in relation to relative (S)- vs. (R)-methadone exposure." Br J Clin Pharmacol **58**(6): 609-617.
- Moore, E. N. (1993). "Mechanisms and models to predict a QTc effect." Am J Cardiol **72**(6): 4B-9B.
- Morgenroth, K. (1991). "[Pathological anatomy in obstructive respiratory tract diseases]." Pneumologie **45**(6): 384-388.
- Moss, A. J., P. J. Schwartz, et al. (1991). "The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families." Circulation **84**(3): 1136-1144.
- Muscatello, M. R., A. Bruno, et al. (2010). "Emerging treatments in the management of schizophrenia - focus on sertindole." Drug Des Devel Ther **4**: 187-201.
- Newman, R. G. (1987). "Methadone treatment. Defining and evaluating success." N Engl J Med **317**(7): 447-450.
- Nyamathi, A., A. Cohen, et al. (2009). "Correlates of alcohol use among methadone-maintained adults." Drug Alcohol Depend **101**(1-2): 124-127.
- Obers, S., I. Staudacher, et al. (2010). "Multiple mechanisms of hERG liability: K<sup>+</sup> current inhibition, disruption of protein trafficking, and apoptosis induced by amoxapine." Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol **381**(5): 385-400.
- Ouali, S., H. Ben Salem, et al. (2011). "[The QT interval: Standardization, limits and interpretation.]" Ann Cardiol Angeiol (Paris).
- Ouellet, G., A. J. Moss, et al. (2010). "Influence of diabetes mellitus on outcome in patients over 40 years of age with the long QT syndrome." Am J Cardiol **105**(1): 87-89.
- Ozeki, Y., K. Fujii, et al. (2010). "QTc prolongation and antipsychotic medications in a sample of 1017 patients with schizophrenia." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry **34**(2): 401-405.
- Peles, E., G. Bodner, et al. (2007). "Corrected-QT intervals as related to methadone dose and serum level in methadone maintenance treatment (MMT) patients: a cross-sectional study." Addiction **102**(2): 289-300.
- Perrin-Terrin, A., A. Pathak, et al. (2011). "QT interval prolongation: prevalence, risk factors and pharmacovigilance data among methadone-treated patients in France." Fundam Clin Pharmacol **25**(4): 503-510.
- Pfreundschuh, M. and J. Schölmerich (2000). Pathophysiologie Pathobiologie. München, Jena, Urban & Fischer.
- Piguet, V., J. Desmeules, et al. (2004). "QT interval prolongation in patients on methadone with concomitant drugs." J Clin Psychopharmacol **24**(4): 446-448.

- Poehlke, T. (2010). "Überlegungen zur Entwicklung und aktuellen Situation der Substitutionstherapie." subLetter **1/2010**: 2.
- Pollard, C. E., N. Abi Gerges, et al. (2010). "An introduction to QT interval prolongation and non-clinical approaches to assessing and reducing risk." Br J Pharmacol **159**(1): 12-21.
- Puddu, P. E., R. Jouve, et al. (1988). "Evaluation of 10 QT prediction formulas in 881 middle-aged men from the seven countries study: emphasis on the cubic root Fridericia's equation." J Electrocardiol **21**(3): 219-229.
- Qu, Y., M. Fang, et al. (2010). "BeKm-1, A Peptide Inhibitor of hERG Potassium currents, Prolongs QTc Intervals in Isolated Rabbit Heart." J Pharmacol Exp Ther.
- Rautaharju, P. M., S. H. Zhou, et al. (1992). "Sex differences in the evolution of the electrocardiographic QT interval with age." Can J Cardiol **8**(7): 690-695.
- Reilly, J. G., S. A. Ayis, et al. (2000). "QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients." Lancet **355**(9209): 1048-1052.
- Robbins, J., J. C. Nelson, et al. (2003). "The association between the length of the QT interval and mortality in the Cardiovascular Health Study." Am J Med **115**(9): 689-694.
- Roden, D. M. and P. C. Viswanathan (2005). "Genetics of acquired long QT syndrome." J Clin Invest **115**(8): 2025-2032.
- Rounsaville, B. J., M. M. Weissman, et al. (1979). "Detecting depressive disorders in drug abusers: a comparison of screening instruments." J Affect Disord **1**(4): 255-267.
- Routhier, D. D., K. D. Katz, et al. (2007). "QTc prolongation and torsades de pointes associated with methadone therapy." J Emerg Med **32**(3): 275-278.
- Roy, A. K., C. McCarthy, et al. (2012). "Increased incidence of QT interval prolongation in a population receiving lower doses of methadone maintenance therapy." Addiction **107**(6): 1132-1139.
- Sagie, A., M. G. Larson, et al. (1992). "An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham Heart Study)." Am J Cardiol **70**(7): 797-801.
- Sala, M., A. Vicentini, et al. (2005). "QT interval prolongation related to psychoactive drug treatment: a comparison of monotherapy versus polytherapy." Ann Gen Psychiatry **4**(1): 1.
- San, L., B. Arranz, et al. (2007). "Antipsychotic drug treatment of schizophrenic patients with substance abuse disorders." Eur Addict Res **13**(4): 230-243.

- Sanguinetti, M. C. and J. S. Mitcheson (2005). "Predicting drug-hERG channel interactions that cause acquired long QT syndrome." Trends Pharmacol Sci **26**(3): 119-124.
- Schmidt, R. and F. Lang (2007). Physiologie des Menschen, Springer Verlag.
- Schneider, W. (1989). "Das deutsche Abstinenzparadigma am Scheideweg." Drogalkohol **13**: 104-116.
- Schwartz, P. J., A. J. Moss, et al. (1993). "Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update." Circulation **88**(2): 782-784.
- Schwartz, P. J., A. Zaza, et al. (1991). "Stress and sudden death. The case of the long QT syndrome." Circulation **83**(4 Suppl): II71-80.
- Schwarz, E. R., L. S. Czer, et al. (2010). "Amiodarone-induced QT prolongation in a newly transplanted heart associated with recurrent ventricular fibrillation." Cardiovasc J Afr **21**(2): 109-112.
- Seeböhm, G., J. Chen, et al. (2003). "Molecular determinants of KCNQ1 channel block by a benzodiazepine." Mol Pharmacol **64**(1): 70-77.
- Soyka, M. (2008). "Sicherheitsaspekte in der Methadonsubstitution - Teil 2 Klinisch-pharmakologische Aspekte." Suchtmed.
- Soyka, M., H. R. Kranzler, et al. (2011). "The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of substance use and related disorders. Part 2: Opioid dependence." World J Biol Psychiatry **12**(3): 160-187.
- Soyka, M., A. Trader, et al. (2011). "Six-year mortality rates of patients in methadone and buprenorphine maintenance therapy: results from a nationally representative cohort study." J Clin Psychopharmacol **31**(5): 678-680.
- Staudacher, I., L. Wang, et al. (2011). "hERG K<sup>+</sup> channel-associated cardiac effects of the antidepressant drug desipramine." Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol **383**(2): 119-139.
- Straus, S. M., J. A. Kors, et al. (2006). "Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults." J Am Coll Cardiol **47**(2): 362-367.
- Stringer, J., C. Welsh, et al. (2009). "Methadone-associated Q-T interval prolongation and torsades de pointes." Am J Health Syst Pharm **66**(9): 825-833.
- Stump, G. L., G. R. Smith, et al. (2003). "In vivo canine cardiac electrophysiologic profile of 1,4-benzodiazepine IKs blockers." J Cardiovasc Pharmacol **42**(1): 105-112.
- Surawicz, B. and S. B. Knebel (1984). "Long QT: good, bad or indifferent?" J Am Coll Cardiol **4**(2): 398-413.

Sze, E., A. J. Moss, et al. (2008). "Long QT syndrome in patients over 40 years of age: increased risk for LQTS-related cardiac events in patients with coronary disease." Ann Noninvasive Electrocardiol **13**(4): 327-331.

Taylor, D. M. (2003). "Antipsychotics and QT prolongation." Acta Psychiatr Scand **107**(2): 85-95.

van Noord, C., M. Dorr, et al. (2010). "The association of serum testosterone levels and ventricular repolarization." Eur J Epidemiol **25**(1): 21-28.

van Ojik, A. L., P. A. Jansen, et al. (2012). "Treatment of chronic pain in older people: evidence-based choice of strong-acting opioids." Drugs Aging **29**(8): 615-625.

Veglio, M., M. Borra, et al. (1999). "The relation between QTc interval prolongation and diabetic complications. The EURODIAB IDDM Complication Study Group." Diabetologia **42**(1): 68-75.

Veilleux, J. C., P. J. Colvin, et al. (2010). "A review of opioid dependence treatment: pharmacological and psychosocial interventions to treat opioid addiction." Clin Psychol Rev **30**(2): 155-166.

Vieweg, W. V., M. A. Wood, et al. (2009). "Proarrhythmic risk with antipsychotic and antidepressant drugs: implications in the elderly." Drugs Aging **26**(12): 997-1012.

Weber, R. J., R. Gomez-Flores, et al. (2004). "Immune, neuroendocrine, and somatic alterations in animal models of human heroin abuse." J Neuroimmunol **147**(1-2): 134-137.

Wedam, E. F., G. E. Bigelow, et al. (2007). "QT-interval effects of methadone, levomethadyl, and buprenorphine in a randomized trial." Arch Intern Med **167**(22): 2469-2475.

Wehrens, X. H., H. Abriel, et al. (2000). "Arrhythmogenic mechanism of an LQT-3 mutation of the human heart Na(+) channel alpha-subunit: A computational analysis." Circulation **102**(5): 584-590.

Wenzel-Seifert, K., M. Wittmann, et al. (2010). "Torsade de Pointes episodes under treatment with selective serotonin reuptake inhibitors." Pharmacopsychiatry **43**(7): 279-281.

Wenzel-Seifert, K., M. Wittmann, et al. (2011). "QTc prolongation by psychotropic drugs and the risk of Torsade de Pointes." Dtsch Arztebl Int **108**(41): 687-693.

Wesson, D. R. and D. E. Smith (2010). "Buprenorphine in the treatment of opiate dependence." J Psychoactive Drugs **42**(2): 161-175.

Witchel, H. J. and J. C. Hancox (2000). "Familial and acquired long qt syndrome and the cardiac rapid delayed rectifier potassium current." Clin Exp Pharmacol Physiol **27**(10): 753-766.

Wittchen, H. U., S. M. Apelt, et al. (2008). "Feasibility and outcome of substitution treatment of heroin-dependent patients in specialized substitution centers and primary care facilities in Germany: a naturalistic study in 2694 patients." Drug Alcohol Depend **95**(3): 245-257.

Wobrock, T. and M. Soyka (2008). "Pharmacotherapy of schizophrenia with comorbid substance use disorder--reviewing the evidence and clinical recommendations." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry **32**(6): 1375-1385.

Yang, F. D., X. Q. Wang, et al. (2011). "Sex difference in QTc prolongation in chronic institutionalized patients with schizophrenia on long-term treatment with typical and atypical antipsychotics." Psychopharmacology (Berl).

Yap, Y. G. and J. Camm (2000). "Risk of torsades de pointes with non-cardiac drugs. Doctors need to be aware that many drugs can cause qt prolongation." BMJ **320**(7243): 1158-1159.

Zareba, W., A. J. Moss, et al. (2003). "Location of mutation in the KCNQ1 and phenotypic presentation of long QT syndrome." J Cardiovasc Electrophysiol **14**(11): 1149-1153.

Zaric, G. S., P. G. Barnett, et al. (2000). "HIV transmission and the cost-effectiveness of methadone maintenance." Am J Public Health **90**(7): 1100-1111.

## 7. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

<b>Abk.</b>	Abkürzung
<b>AIC</b>	Informationskriterium nach Akaike
<b>BfArM</b>	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
<b>BMI</b>	Body mass index
<b>BtMVV</b>	Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung
<b>ca</b>	circa
<b>d.h.</b>	das heißt
<b>EKG</b>	Elektrokardiogramm
<b>Engl.</b>	Englisch
<b>et al.</b>	und weitere
<b>ggf.</b>	gegebenenfalls
<b>HWZ</b>	Halbwertszeit
<b>i.d.R.</b>	in der Regel
<b>KHK</b>	koronare Herzkrankheit
<b>LQTS</b>	long-QT-syndrome
<b>MET</b>	Methadonersatztherapie
<b>min</b>	Minuten
<b>ms</b>	Millisekunden
<b>QTc</b>	frequenzkorrigierte QT-Zeit
<b>r<sup>2</sup></b>	Bestimmtheitsmaß
<b>s</b>	Sekunden
<b>sog.</b>	so genannte/r
<b>u.a.</b>	unter anderem
<b>vgl.</b>	vergleiche
<b>WHO</b>	Weltgesundheitsorganisation

## 8. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1	Diagramm zum Substitutionsregister	S. 2
Abb. 2	Zeitliche Abfolge von Ionenströmen	S. 5
Abb. 3	Physiologischer EKG-Kurvenverlauf mit Zeitangaben	S. 7
Abb. 4	Abbildung einer verlängerten QT-Zeit	S. 9
Abb. 5	Abbildung einer Torsade-de-pointes-Tachykardie im EKG	S. 9
Abb. 6	Altersverteilung der opiatabhängigen Patienten im Kollektiv	S. 31
Abb. 7	Prozentualer Anteil der Substitutionsmedikamente im Kollektiv	S. 32
Abb. 8	Prozentuale Angabe von Begleiterkrankungen im Kollektiv	S. 33
Abb. 9	Prozentualer Anteil einer antidepressiven Begleittherapie	S. 34
Abb. 10	Anzahl der Patienten, deren Komedikation die QTc-Zeit verlängert	S. 35
Abb. 11	QTc-Wert-Verteilung der ersten EKG-Ableitung im Patientenkollektiv	S. 38
Abb. 12	QTc-Zeiten im Geschlechtervergleich nach Substitutionsmitteleinnahme	S. 40
Abb. 13	QTc-Wert-Verteilung der zweiten EKG-Ableitung im Patientenkollektiv	S. 41
Abb. 14	Differenz der QTc-Zeiten aller Patienten vor und nach Medikamenten-Einnahme	S. 43
Abb. 15	Differenz der QTc-Werte vor und nach Medikamenteneinnahme	S. 44
Abb. 16	Vergleich der Substitutionsmittel in Bezug auf QTc-Zeit-Verlängerungen im Patientenkollektiv	S. 46
Abb. 17	QTc-Zeitverlängerungen im Geschlechtervergleich	S. 47
Abb. 18	Herzfrequenz aller Patienten zum Zeitpunkt beider EKG-Ableitungen	S. 49

## 9. TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 1	Wirkstoffe mit QTc-Zeit-verlängerndem Potential	S. 15
Tab. 2	Tabellarischer Vergleich von (R,S)-Methadon und (R)-Methadon	S. 19
Tab. 3	Dosierung der (R,S)-Methadon- und (R)-Methadon-Gruppe	S. 32
Tab. 4	Errechnete Modelle des AIC: Lineare Regressionsanalysen mit abhängigen Variablen für QTc-Zeit vor und nach Substituteinnahme	S. 36
Tab. 5	Vergleich der QTc-Absolut-Werte der ersten EKG-Ableitung	S. 38
Tab. 6	Vergleich der QTc-Absolut-Werte der zweiten EKG-Ableitung	S. 41
Tab. 7	Differenz der QTc-Werte vor und nach Substitutionsmitteleinnahme im Vergleich der verschiedenen Substitutionsmittel	S. 45
Tab. 8	Errechnetes Modell des AIC: Multivariable logistische Regression mit abhängigen Variablen für eine QTc-Zeit-Verlängerung	S. 46

## 10. DANKSAGUNG

Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater und Betreuer, Herrn Prof. Dr. med. Markus Backmund, für seine Unterstützung und Begleitung während der gesamten Zeit meiner Doktorarbeit. Sein Ideenreichtum sowie die zahlreichen Anregungen haben wesentlich zum Abschluss dieser Arbeit beigetragen.

Ich danke dem gesamten Praxisteam des Praxiszentrums im Tal, welches mir jederzeit hilfsbereit und tatkräftig zur Seite stand, sowie für die ebenso herzliche wie engagierte Zusammenarbeit.

Ferner möchte ich mich bei allen Mitdoktoranden für die freundschaftliche Zusammenarbeit und gegenseitige Unterstützung bedanken.

Mein herzlicher Dank richtet sich an meine Eltern, Gabriele und Lothar Arnhold, und meine Schwester, Melanie Snethkamp, für ihre liebevolle Unterstützung, ihr unendliches Vertrauen und ihre Motivation während meines beruflichen Werdegangs sowie darüber hinaus.

Und schließlich gilt mein großer Dank Pierre Schmitz für seine Unterstützung in großen und kleinen Dingen sowie seine besondere Eigenschaft, mich alles positiv sehen zu lassen.

# Eidesstattliche Versicherung

Schmitz, Christin Beatrice

---

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Einfluss verschiedener Substitutionsmittel auf die elektrokardiographische QT-Zeit opiatabhängiger Patienten

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Augsburg, 26. Januar 2017

---

Ort, Datum

---

Unterschrift Doktorandin/Doktorand