

Hjärtstopp utlöst av läkemedel kanske vanligare än vi trott



NILS JOHAN ABDON, docent, fd överläkare, medicinkliniken, Uddevalla lasarett

JOHAN HERLITZ, professor i kardiologi samt prehospital akut-sjukvård, Sahlgrenska universitetssjukhuset och Högskolan i Borås joohan.herlitz@gu.se

LENNART BERGFELDT, professor; medicinska institutionen, avdelningen för molekylär och klinisk medicin/kardiologi, Sahlgrenska universitetssjukhuset/Sahlgrenska, Göteborg

I USA avlider varje år ca 300 000 invånare i hjärtstopp, och de utgör hälften av alla dödsfall på grund av hjärtsjukdom [1]. I Sverige är motsvarande siffror cirka 10 000. Prognosen är dålig, även vid adekvat genomförd hjärt-lungräddning. Av 5 500 personer som under en 20-årsperiod drabbats av hjärtstopp utanför sjukhus i Göteborg kunde 24 procent skrivas in på sjukhus levande. Av dessa kunde i sin tur en dryg tredjedel skrivas ut levande [2]. Liknande erfarenheter har redovisats från bl a Helsingfors [3]. Utanför Skandinavien redovisas ännu lägre chans för överlevnad [4-7]. Merparten av de individer som drabbas av hjärtstopp uppvisar kardiella riskfaktorer såsom ischemisk hjärtsjukdom eller hjärtsvikt [8, 9].

Långt/förlängt QT-intervall som orsak till hjärtstopp

Klassiskt långt QT-syndrom (LQTS). Klassiskt LQTS – Jervells och Lange-Nielsens syndrom och Romano-Wards syndrom – är ett medfött sällsynt tillstånd, som i sin typiska form är lätt att känna igen. QT-tiden kan vara kraftigt förlängd och ST-T-sträckans form avvikande. Tillståndet predisponerar för kammartakykardier av en typ som kallas torsade de pointes, som i sin tur kan övergå i kammарflimmer. I drabbade släkter kan det finnas individer med anlag för torsade de pointes som inte syns på EKG, men som framkommer vid gentykning. Man talar då om subkliniskt LQTS.

Forskningen kring LQTS ligger till grund för våra nuvarande kunskaper om hjärtarytmi utlöst av substanser som förlänger QT-tiden. Ett flertal genmutationer som påverkar jonflödet under repolarisationsfasen har identifierats.

Intresset för LQTS har vuxit under senare år, och för några år sedan anordnades ett internationellt symposium i ämnet i Sverige [10].

Förvärvat LQTS. Långt vanligare än det typiska LQTS är en

■ fakta 1. Förvärvat eller medfött långt QT-syndrom (LQTS)

Diagnos

Förvärvat LQTS: förlängt QT-intervall, torsade de pointes-kammartakykardi, riskfaktor
Medfött LQTS: EKG, klinik, familjehistoria, gentykning

Prevalens

Förvärvat LQTS: Okänd
Medfött LQTS: 1/2 000–1/10 000

Riskfaktorer

Förvärvat LQTS:
• kvinnligt kön
• basal QT-förlängning eller subklinisk genotyp
• hypokalemi, hypomagnesiemi (diuretikabehandling, diarré)
• bradykardi/paus i rytmen
• efter omslag från förmak-flimmer till sinusrytm
• läkemedel (många olika substanser)
– hög infusionstakt av QT-förlängande substans

– hög dos av QT-förlängande substans (ej kinidin)

• myokardhypertrofi såsom vid hjärtsvikt m m
• digitalisbehandling
Medfött LQTS:
• stress
• höga ljud
• simning/kallbad
• bradykardi/paus i rytmen
• genotyp

Behandling

Förvärvat LQTS:
• korrigera elektrolytrubbningar
• avbryt behandling med QT-förlängande substanser
• höj hjärtfrekvensen, eventuellt med pacemaker
Medfött LQTS:
• betablockad
• betablockad + pacemaker/implanterbar defibrillator (ICD)

ofta diskret förlängning av QT-intervallet med samtidig normal ST-sträcka, som är lätt att förbise. Man brukar anse att en klart ökad arytmirisk föreligger vid hjärtfrekvenskorrigerad QT-tid (QTc) >475–500 ms. Under senare år har emellertid även en måttligt lång QT-tid på EKG tilldragit sig ökande intresse. Den har i epidemiologiska undersökningar relaterats till plötslig hjärtdöd. Vid en genomgång av publicerade prospektiva studier fann Montanez et al [11] att 6 av 7 studier rapporterade ett mer eller mindre starkt samband mellan modest förlängning av QTc (>440 ms eller något mindre) och risk för plötslig hjärtdöd.

Merparten av alla fall med riskabelt lång QT-tid och faktisk arytmi ses hos individer med kända riskfaktorer [12] (Fakta 1).

Ett stort problem är att läkemedelsutlöst torsade de pointes är svår att upptäcka. Incidensen i Sverige har av Darpö uppskattats till 3–4 per 100 000 individer och år, men ses hos ett par procent av de patienter som behandlas med antiarytmika [13]. Vid en genomgång av registreringarna från de patienter som avlidit under EKG-inspelning fann man att hos 12 procent av dem med kammartakykardi var dessa av typ torsade de pointes [14]. Eftersom de flesta fall av torsade de pointes

■ sammanfattat

En av de vanligaste dödsorsakerna i västvärlden är plötsligt, oväntat hjärtstopp. De vanligaste riskfaktorerna är kranskärslsjukdom och myokardhypertrofi, tex vid hjärtsvikt.

En omfattande litteratur hävdar att många läkemedel för såväl kardiellt som icke-kardiellt bruk i sporadiska fall kan öka risken för livshotande kammararytmier via en

förlängning av QT-intervallet (proarytmiska läkemedel).

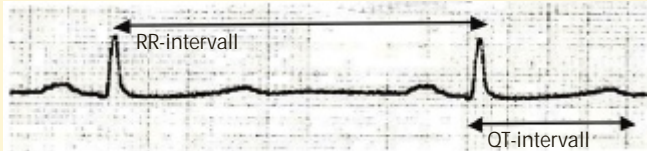
En relativt aktuell studie hävdar att 2 procent av Sveriges befolkning dagligen intar ett potentiellt proarytmiskt läkemedel.

Det finns därför ett klart behov av ökad kunskap om sambandet mellan intag av sådana läkemedel och risken för plötsligt, oväntat hjärtstopp.

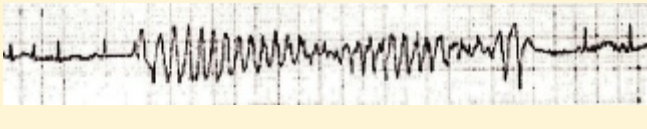
TABELL I. Föreslagen övre gräns för QTc (hjärtfrekvenskorrigerad QT-tid) för diagnos av QT-förlängning enligt Yap och Camm [23].

	Vuxen man (ms)	Vuxen kvinna (ms)
Normalt	<430	<450
Borderline	430–450	450–470
Förlängt	>450	>470

RR- och QT-intervall



Torsade de pointes



anses läkemedelsutlösta, skulle därmed den verkliga inciden- sen kunna vara högre än vad som tidigare antagits.

Stora svårigheter kan dessutom föreligga vid tolkning av EKG. QT-intervallet kan vara svåravgränsat och variera mellan olika EKG-avledningar. I en omfattande internationell studie fann man att majoriteten läkare inte upptäcker en förlängd QT-tid i EKG [15]. Vid standardiserad mätning används oftast den längsta QT-tiden av fem EKG-komplex i avledning II eller V5. Variationen mellan olika avledningar kan också anges. QT-intervallet ska korrigeras för hjärtfrekvens (QTc). Vanligen används Bazetts formel, $QTc = QT \times RR^{-1/2}$ (tidsintervallet ska anges i sekunder).

Det är sedan länge känt att antiarytmika kan förlänga QTc över den kritiska gränsen för arytmirisk, men redan vid lägre värden tycks risken vara ökad. För antiarytmika tillkommer att graden av QTc-förlängning inte förefaller vara direkt kvantitativt relaterad till risken för torsade de pointes [16, 17]. I Tabell I illustreras QT-intervall och torsade de pointes.

De läkemedelsövervakande myndigheterna har observerat problematiken och har under senare år skärpt kraven för nya läkemedel. Noggranna prövningar av effekten på QT-intervallet krävs liksom in vivo-studier på försöksdjur. Denna prövning kan dock inte förväntas avslöja alla läkemedel, och det finns en risk att de efter godkännande visar sig vara proarytmiska. Omfattande underlag för värdering av nya läkemedel har därför för några år sedan utarbetats på båda sidor av Atlanten och senare ersatts av ett nyare, för alla länder gemensamt regelverk [18]. Men utvärderingen är inte lätt. Svårigheterna börjar redan vid definitionen av QT-intervall [19].

Läkemedel och risk för hjärtstopp via förlängt QT-intervall

Kardiella läkemedel. En milstolpe utgjorde CAST-studien [20], där man använde enkainid och flekainid, som jämfört med exempelvis kinidin, disopyramid och sotalol ger lägre risk för torsade de pointes. För de antiarytmiska läkemedlen kinidin, disopyramid och sotalol finns en klart dokumenterad

»Om det efter noga övervägande är indicerat att behandla med QT-förlängande läkemedel, bör åtgärder vidtas hos riskpatienter ...«

risk för torsade de pointes, men även amiodaron och ibutilid kan ge denna arytm.

I SWORD-studien undersöktes effekten av d-sotalol (repolarisationsförlängande utan betablockad) hos patienter med nedsatt ejektionsfraktion efter genomgången hjärtinfarkt. Man fann att d-sotalol ökade mortaliteten och misstänkte torsade de pointes som förklaring, men en omfattande analys kunde inte påvisa någon säkerställd proarytmisk effekt [21].

Icke-kardiella läkemedel. Läkemedelsutlöst letal hjärtarytmi är emellertid inte begränsad till kardiellt verksamma substanser. En lång rad läkemedel av skiftade slag kan förlänga QT-tiden och utlösa torsade de pointes. Mest kända är kanske vissa antidepressiva och antipsykotiska läkemedel, men även tex antihistaminer, antibiotika och malariamedel återfinns här.

Ett speciellt problem är att ett läkemedel kan komma ut på marknaden innan dess arytmilösande effekter misstänks och påvisas. Detta beror i första hand på att denna biverkan är relativt sällsynt och blir uppenbar först efter längre tids användning i större material. Även hos individer med medfött LQTS är risken relativt låg utan behandling, ca 1–5 procent/år räknat som svimning eller plötslig död. En rad läkemedel har dock dragits in av tillverkaren eller efter myndighetsbeslut sedan man kunnat observera att medlen utlöst letala hjärtarytmier, medan andra finns kvar på marknaden. Indragna läkemedel är tex cisaprid (Prepulsid) och tioridazin (Mallorol).

Den egentliga incidensen av läkemedelsutlöst torsade de pointes är dock svårvärderad. Kunskapsbasen utgörs här av relativt få epidemiologiska studier och biverkningsrapporter.

En aktuell förteckning över i USA försälda substanser som associerats med förlängt QTc och torsade de pointes har publicerats av Woosley och Arizona Center for Education and Research on Therapeutics och finns tillgänglig via Internet [22], dock utan redovisning av de kriterier som tillämpas. I Tabell II redovisas de i Sverige försälda läkemedlen med den största risken att utlösa torsade de pointes. Ett stort antal substanser är dessutom enligt Woosley behäftade med »possible risk«; många av dem är tillgängliga i Sverige. Det måste dock framhållas att det i Sverige tillhandahålls läkemedel som inte finns

TABELL II. I Sverige tillgängliga läkemedel som är »generally accepted by the QTdrugs.org Advisory Board ... to have a risk of causing torsade de pointes«. I tabellen redovisas de läkemedel som har den mest uttalade och säkerställda effekten. För övriga rapporterade läkemedel hänvisas till <http://www.azcert.org>. Observera att det i Sverige tillhandahålls läkemedel, som inte står på denna lista men som enligt Fass kan ge upphov till förlängt QT-intervall [22].

Läkemedelstyp/indikation	Läkemedel	Handelsnamn
Antiarytmika	Amiodaron	Cordarone
	Disopyramid	Durbis
	Ibutilid	Corvert
	Sotalol	Sotalol, Sotacor
Antibiotika	Erytromycin	Abboticin, Ery-Max
	Klaritromycin	Klacid, Nexium
	Pentamidin	Pentacarinat
Antipsykotika	Hibernal	Klorpromazin
	Haloperidol	Haldol
Illamående	Droperidol	Dridol
Malariamedel	Klorokin	Klorokinofosfat
Smärta	Metadon	Metadon

■ fakta 2. Rekommendationer vid torsade de pointes

Behandlingsrekommendationer vid torsade de pointes, i sammandrag efter Viskin et al [29]

- Alla läkemedel som kan förlänga QT-tiden sätts ut
- Magnesiumsulfat iv
- Kaliumklorid iv så att serumnivån inom någon eller några timmar är $\geq 4,5$ mekv/l
- Lidokain
- Höj hjärtfrekvensen för att reducera QT-tiden
 - Pacemaker 140/min in-

tialt, minska frekvensen successivt till lägsta frekvens som ger arytmi-kontroll

- Isoprenalindropp, titrera upp till hjärtfrekvens 110–120/min
- Defibrillera med osynkroniserad likströmschock (DC-teknik) varje gång patienten blivit medvetlös på grund av torsade de pointes
- Betablockad iv vid arytmi-storm

med i Woosleys lista, men som enligt Fass kan ge QT-förlängning. Från Storbritannien har också en vid det här laget några år gammal lista publicerats [23].

Vid en genomgång av försäljningen av icke-kardiella (non-antiarrhythmic) läkemedel med känd risk att utlösa torsade de pointes i 7 europeiska länder fann man en utbredd användning av dessa [24]. För svensk del uppgick försäljningen av substanser med dokumenterat kliniskt relevant risk för QT-förlängning eller torsade de pointes till 21 dygnsdoser per 1 000 invånare och dag, dvs ca 2 procent av populationen intar varje dag en sådan substans. Siffrorna från övriga Europa var jämförbara med de svenska. I USA behandlades drygt 1 procent av 2 miljoner personer med QT-förlängande medicinering, och av dessa hade i sin tur 5 procent två eller flera mediciner med denna egenskap [25]. Merparten av dessa individer hade dessutom kända riskfaktorer för utveckling av QT-syndrom.

Givet den stora förbrukningen är därmed det potentiella problemet omfattande.

Läkemedelsutlöst plötslig hjärtdöd

Den ökade mortalitetsrisken inklusive risken för plötslig hjärtdöd vid användning av antipsykotiska läkemedel har varit föremål för ingående studier. En studie från Tennessee [26] omfattande drygt 480 000 personer fann att en moderat eller låg dos psykofarmaka ökade risken 2,3 respektive 1,3 gånger jämfört med risken hos icke-användare. I en fall-kontrollstudie av 554 plötsliga dödsfall som inträffat bland ca 500 000 invånare kunde man påvisa en trefaldig ökning av risken vid användning av antipsykotiska läkemedel, även i låga doser [27]. Denna ökade risk tycks vara jämförbar för samtliga typer av substanser som kunnat/kan associeras med förlängt QT-intervall. Även hos sjukhusvårdade patienter har man kunnat konstatera att icke-antiarytmiska, QT-förlängande läkemedel påtagligt ökar risken för hjärtstopp [28].

Risken för torsade de pointes kan minskas

Till synes oskyldiga mediciner kan möjligen ligga bakom en inte helt försumbar andel av de plötsliga dödsfallen. Det finns också av detta skäl all anledning att noga överväga en eventuell förskrivning, särskilt om patienten har etablerad hjärt-

»På varje sjukhus bör finnas inarbetade rutiner och tillhörande internutbildning för att hantera denna patientkategori.«

sjukdom eller tämligen lång QT-tid. Lägsta effektiva dos bör eftersträvas. Att kombinera två mediciner som förlänger QT-intervallet framstår som direkt olämpligt. Man bör dock ha klart för sig att graden av QT-tidsförlängning tycks korrelera ganska svagt med risken för senare torsade de pointes. Denna arytmi kan uppträda i den initiala fasen av insättning, men den kan också uppträda först efter 3 till 7 dagar [29].

Om det efter noga övervägande är indicerat att behandla med QT-förlängande läkemedel, bör åtgärder vidtas hos riskpatienter för att minska risken för torsade de pointes. Dit hör EKG-kontroll av QT-intervall före och efter insättning (arytmiovervakning och EKG-kontroll) och vid behov korrigerande av elektrolytstatus, särskilt kalium i serum [30]. Dessutom ska olämpliga kombinationer av läkemedel undvikas. Metabola och renala faktorer med risk för nedsatt läkemedelselimination bör beaktas. Interaktioner med andra läkemedel har rapporterats; vi hänvisar till Woosleys förteckning av »drugs with conditional risks« [22].

Viktigt känna igen torsade de pointes

Det allra första som gäller om torsade de pointes inträffar är naturligtvis att ställa rätt diagnos. Denna arytmi är en relativt sällsynt takykardiform; berörda läkare och sjuksköterskor måste vara medvetna om den och känna igen EKG-bilden. Antiarytmika kan ha en gynnsam effekt på en ursprunglig takykardi, tex förmaksflimmer, men i stället utlösa torsade de pointes. I värsta fall kan patienten få ytterligare doser av det arytmiutlösande läkemedlet på grund av misstanke om otillräcklig dosering.

Viskin et al [29] har i en översiktartikel gett rekommendationer; en del av dem sammanfattas i Fakta 2.

Kanske ett större problem än hittills känt

Läkemedelsutlöst kammartakykardi med åtföljande kammарflimmer diagnostiseras förhållandevis sällan. Tillståndet kan vara iatrogen, men risken kan reduceras om man beaktar åtgärdbara riskfaktorer (Fakta 1). Problemet är möjligen större än hittills känt, och vi vill därför rikta sjukvårdens uppmärksamhet på fenomenet. Vid förskrivning av läkemedel som är benägna att förlänga QT-intervallet och utlösa torsade de pointes finns alla skäl att noga överväga riskerna hos patienter med känd hjärtsjukdom eller abnormt EKG.

På varje sjukhus bör finnas inarbetade rutiner och tillhörande internutbildning för att hantera denna patientkategori.

Genomgången av litteraturen visar att det kan finnas ett stort mörkertal. Hur stort detta i så fall är i Sverige är okänt. Risken för varje enskild individ är tämligen låg, men antalet patienter som erhåller QT-tidsförlängande medicin är stort. Frågan kräver därför ytterligare penetration. En samkörning av Apoteksbolagets register över utlämnade mediciner och de svenska hjärtstoppregistren planeras.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

Kommentera denna artikel på lakartidningen.se

REFERENSER

10. Bergfeldt L. Introduction: The long QT syndromes – from molecule to man. *J Intern Med.* 2006; 259:3-6.
11. Montanez A, Ruskin JN, Herbert PR, Lamas GA, Hennekens CH. Prolonged QTc interval and risks of total and cardiovascular mortality and sudden death in the general population. A review and qualitative overview of the prospective cohort studies. *Arch Intern Med.* 2004;164:943-58.
12. Roden DM. Drug induced prolongation of the QT interval. *New*

- Engl J Med 2004; 350: 1013-1022.
13. Darpö B. Läkemedelsutlöst arytmisvärfångad biverkan. Nya riktlinjer ger ökad kardiovaskulär säkerhet. Läkartidningen. 2006; 103:1094-5.
 14. Bayes de Luna A, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. Am Heart J. 1989;117:151-9.
 15. Viskin S, Rosovski U, Sands AJ, Chen E, Kistler PM, Kalman JM, et al. Inaccurate electrocardiographic interpretation of long QT: The majority of physicians cannot recognize a long QT when they see one. Heart Rhythm. 2005;2:569-74.
 16. Fenichel RR, Malik M, Antzelevitch C, Sanguinetti M, Roden DM, Priori SG, et al. Drug induced torsade de pointes and implications for drug development. J Cardiovasc Electrophysiol. 2004;15:475-95.
 17. Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, Janse MJ, Rosen MR, Antzelevitch C, et al. 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. 2000;21:1216-31.
 18. Darpö B, Nebout T, Sager PT. Clinical evaluation of QT/QTc prolongation and proarrhythmic potential for nonantiarrhythmic drugs: the International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use E14 guideline. J Clin Pharmacol. 2006;46:498-507.
 19. Goldenberg I, Moss A, Zareba W. QT-interval: How to measure it and what is »normal«. J Cardiovasc Electrophysiol. 2006;17:333-6.
 20. Pratt CM, Camm AJ, Cooper W, Friedman PL, MacNeil DJ, Moulton KM, et al. Mortality in the survival with oral d-sotalol (SWORD) trial: Why did patients die? Am J Cardiol. 1998;81:869-76.
 21. Woosley RL. Drugs that prolong the QT interval and/or induce torsade de pointes. <http://www.azcert.org>
 22. Yap YG, Camm AJ. Drug induced QT-prolongation and torsade de pointes. Heart. 2003;89:1363-72.
 23. De Ponti F, Poluzzi E, Vaccheri A, Bergman U, Bjerrum L, Ferguson J, et al. Non antiarrhythmic drugs prolonging the QT interval: considerable use in seven countries. Br J Clin Pharmacol. 2002;45:171-7.
 24. Allen LaPointe NM, Curtis LH, Chan KA, Kramer JM, Lafata JE, Gurwitz JH, et al. Frequency of high risk use of QT-prolonging drugs. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2006;15:361-8.
 25. Ray WA, Meredith S, Purushottam BT, Meador KG, Hall K, Murray KT. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. Arch Gen Psychiatry. 2001;58:1116-67.
 26. Straus SM, Bleumink GS, Dieleman JP, van der Lei J, 't Jong GW, Kingma JH, et al. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. Arch Intern Med. 2004;164:1293-7.
 27. De Bruin ML, Langendijk PN, Koopmans RP, Wilde AA, Leufkens HG, Hoes AW. In-hospital cardiac arrest is associated with use of non-antiarrhythmic QTc-prolonging drugs. Br J Clin Pharmacol. 2007;63:216-23.
 28. Viskin SM, Justo D, Halkin A, Zeltser D. Long QT syndrome caused by noncardiac drugs. Prog Cardiovasc Dis. 2003;45:415-27.
 29. Christiansen M, Kjeldsen K, Wetrell G, Larsen LA, Lundkvist L, Andersson PS, et al. Potassium must be considered in congenital long QT syndrome. Heart Drug. 2005;5:54-8.