

Läkemedelsorsakad risk för QT-förlängning

Innehåll

| | |
|---|---|
| Läkemedelsorsakad risk för QT-förlängning | 1 |
| Syfte och omfattning..... | 1 |
| Bakgrund..... | 1 |
| Bedömning av läkemedlet | 2 |
| Patientens riskfaktorer..... | 3 |
| Bedömning av QT-tiden | 4 |
| När bör man kontrollera EKG? | 5 |
| Bilaga. Exempel på läkemedelsgrupper/ läkemedel som kan ge QT-förlängning.... | 6 |
| Dokumenthistorik..... | 7 |
| Revisionsdatum:..... | 7 |
| Referenser..... | 7 |

Syfte och omfattning

Nedanstående information riktar sig till förskrivare som behandlar patienter med läkemedel som kan orsaka QT-förlängning. Syftet med dokumentet är att ge förskrivaren stöd till att göra riskbedömningar för varje enskild patient.

Bakgrund

Många läkemedel hämmar kaliumkanaler i myokardcellerna vilket kan leda till förlängning av QT-tiden på EKG (1). Detta kan i ovanliga fall leda till svimning eller död genom ventrikulär arytm torsades de pointes (TdP). Var sjätte person ≥ 65 år hade år 2015 förskrivits minst ett läkemedel med fastställd eller misstänkt risk för TdP (2). Cirka hälften av förskrivningen utgjordes av antidepressiva, och tillsammans med antipsykotika, vissa antibiotika och urologiska medel stod de för mer än 90 % av den totala förskrivningen. För exempel på läkemedel/läkemedelsgrupper som kan ge QT-förlängning, se [bilaga](#) (sidan 6).

Sannolikheten att drabbas av läkemedelsutlöst TdP är mycket låg, och diagnosen är svår att ställa på grund av arytmis kortvarighet (den går snabbt över eller utvecklas till kammarflimmer). Detta gör att incidensen och de enskilda läkemedlens benägenhet att orsaka arytmis är väldigt svår att uppskatta. Nya läkemedel har undersökts med avseende på deras QT-förlängande egenskaper, men för äldre läkemedel är denna kunskap mer bristfällig.

Eventuella arytmier kan uppstå när som helst efter insättningen av ett eller flera QT-förlängande läkemedel, särskilt om riskfaktorer förändras, exempelvis elektrolytrubbningar på grund av vätskeförlust.

Antiarytmika som är kända för att ge fall av TdP i högre utsträckning än andra läkemedel ordineras som regel inom specialistkardiologin, med särskilda rutiner för insättning. För andra läkemedel med känd risk för QT-förlängning och TdP blir riskerna ofta aktualiserade först vid insättningen av ett andra QT-förlängande läkemedel, som resulterar i en interaktionsvarning i Cosmic.

Det är välkänt att två eller fler QT-förlängande läkemedel ökar riskerna för QT-förlängning och den generella rekommendationen är att undvika sådana situationer (3). I praktiken är detta dock inte alltid möjligt eller tillrådligt. Nedan följer en rekommendation över hur dessa situationer kan hanteras.

Bedömning av läkemedlet

Följande tre källor bör användas för bedömning av de aktuella läkemedlen:

1. Interaktionsvarningen i Cosmic kommer från Janusmed interaktioner som huvudsakligen varnar för farmakokinetiska interaktioner, men som i många fall även varnar för den farmakodynamiska interaktionen då två eller flera läkemedel har fastställd risk för TdP. Ofta kan ytterligare information och rekommendation om alternativa preparat återfinnas i interaktionsvarningen.
2. FASS-texten eller läkemedlets produktresumé bör alltid konsulteras gällande kontraindikationer, varningar och interaktioner.
3. [Crediblemeds.org](https://www.crediblemeds.org) är en fritt tillgänglig kontinuerligt uppdaterad lista över QT-förlängande läkemedel. Det rekommenderas att skapa en användarprofil för att få tillgång till mer detaljerad information. Läkemedlen på listan delas in i fyra grupper (4):
 - **Fastställd risk för TdP:** läkemedlet förlänger QT-tiden och det finns belägg för att läkemedlet kan orsaka TdP.
 - **Misstänkt risk för TdP:** läkemedlet förlänger QT-tiden, men det finns inte belägg för att det orsakar TdP vid normal användning.
 - **Risk för TdP i speciella situationer:** Det finns belägg för att läkemedlet kan orsaka TdP, men endast i speciella situationer (användning av högre dos än den godkända, förgiftning eller vid

interaktioner med andra läkemedel) eller läkemedlet kan skapa förutsättning för TdP (minskar nedbrytningen av QT-förlängande läkemedel eller orsakar elektrolytrubbning som ökar risk för TdP).

- **Läkemedel som bör undvikas till patienter med kongenitalt långt QT-syndrom.**

Patientens riskfaktorer

Vetenskaplig litteratur anger att patienter som drabbats av läkemedelsutlöst TdP oftast har haft flera samtidigt förekommande riskfaktorer (2).

Det finns belegg för att följande faktorer ökar risken för TdP (5,6).

Riskfaktorer är

- hög ålder (≥ 65 år)
- kvinnligt kön
- känd förlängd QT-tid eller QTc ≥ 480 ms före insättning av QT-förlängande läkemedel
- ärftlighet för plötslig hjärtdöd
- hjärtsjukdom
 - akut/nylig hjärtinfarkt
 - hjärtsvikt.

Påverkbara riskfaktorer är

- elektrolytrubbningar
 - hypokalemi
 - hypomagnesemi
 - hypokalcemi
- diuretikabehandling, eftersom denna kan öka risken för elektrolytrubbningar
- bradykardi
- ökad exponering av läkemedlet så som vid höga doser och intravenös administrering, eftersom risken för QT-förlängning ökar med ökande dos
- nedsatt njur- eller leverfunktion som kan leda till minskad eliminering av det aktuella läkemedlet och därigenom ökad exponering; kan kräva dosanpassning
- genetiska varianter som kan medföra minskad nedbrytning av det aktuella läkemedlet och därigenom öka exponeringen; kan kräva dosanpassning
- interagerande läkemedel som i sig inte ökar risken för QT-förlängning, men som höjer koncentrationen av det QT-förlängande läkemedlet
- behandling med flera QT-förlängande läkemedel samtidigt.

Kvantifiering av de olika riskfaktorerna är inte möjlig då de kan ha olika inbördes betydelse i olika patientpopulationer. Det finns flera riskkalkylatorer publicerade för

att uppskatta risken för QT-förlängning eller TdP. Dessa är oftast endast validerade i en specifik population med i många fall begränsat faktaunderlag och får inte ersätta en samlad klinisk bedömning.

Sammanfattningsvis bör en samlad riskbedömning göras i varje enskilt fall. Riskbedömningen består av en värdering av aktuella QT-förlängande läkemedel, patientens riskfaktorer och annan samtidig läkemedelsbehandling.

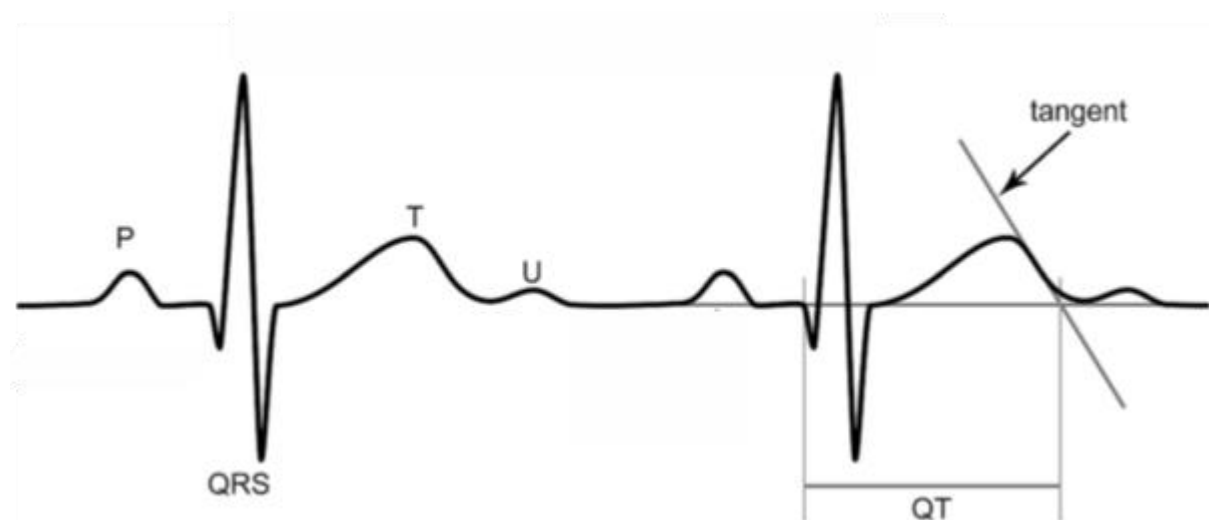
Risken för TdP kan minskas genom att eftersträva peroral behandling med lägsta möjliga dos. Elektrolytnivåer bör kontrolleras och eventuella rubbningar åtgärdas. Överväg dossänkning eller uppehåll av diuretika och frekvenssänkande läkemedel (exempelvis betablockad, digitalis), övriga QT-förlängande läkemedel samt interagerande läkemedel som höjer koncentrationen av det QT-förlängande läkemedlet.

En utsättningstid av 2–3 halveringstider bör i de flesta fall vara tillräcklig för att minska risken för en interaktion. Då har koncentrationen av det interagerande läkemedlet sjunkit till 25–12,5 % av den ursprungliga. Att invänta detta är dock inte alltid kliniskt genomförbart.

Bedömning av QT-tiden

QT-sträckan anses förlängd när den korrigerade QT-tiden (QTc) är ≥ 480 ms (3) och risken för TdP är ökad när QTc efter insättning av QT-förlängande läkemedel är > 500 ms eller har ökat med > 60 ms (5).

I de flesta fall kan man lita på EKG-apparatens automatiskt uppmätta QT-tider. Vid tveksamma fall kan man dock vara tvungen att göra om mätningar manuellt, förslagsvis i avledning V2, V3 eller II.



Figur. Definition av QT-sträckan på EKG. För att hitta slutet på QT-sträckan dras en linje (tangent) längs T-vågens slutfas och den punkt där T-vågen skär den isoelektriska linjen. QT-intervallet är beroende av hjärtfrekvensen, där snabb frekvens leder till förkortning av intervallet och långsam frekvens leder till förlängning. Det uppmätta

QT-intervallet måste därför korrigeras för hjärtfrekvensen och benämns då QTc. Detta görs automatiskt av EKG-apparaten, som använder Bazetts formel för korrigeringsformel. Det bör noteras att denna korrigeringsformel tenderar att överskatta QT-tid vid hjärtfrekvens över 90 slag per minut och underskatta vid frekvens under 60 slag per minut. I dessa lägen bör den korrigerade QT-tiden räknas ut med hjälp av formlerna Friderica eller Framingham. [Detta görs enklast med kalkylator på internet.](#) Sammanfattningsvis är risken för TdP ökad när QTc efter insättning av QT-förlängande läkemedel är > 500 ms eller har ökat med > 60 ms. Byte av läkemedel bör då övervägas.

När bör man kontrollera EKG?

Ställningstagande till EKG-kontroll görs utifrån en samlad riskbedömning. Om flera samtidiga riskfaktorer föreligger och det ändå bedöms nödvändigt att behandla med ett läkemedel med risk för QT-förlängning, är det rimligt att kontrollera ett EKG inför insättning. Nytt EKG rekommenderas då även när jämvikt har uppnåtts samt efter eventuell doshöjning eller om ytterligare riskfaktorer tillkommer. Jämvikt uppnås efter 4–5 halveringstider, vilket för de flesta läkemedel inträffar inom 1–2 veckor.

För läkemedel med kort halveringstid, till exempel ciprofloxacin, uppnås jämvikt redan inom 1–2 dygn. Se FASS för det aktuella läkemedlets halveringstid (t_{1/2}).

För läkemedel med kort halveringstid och kort behandlingstid, exempelvis korta antibiotikakurer, är EKG-kontroll inte alltid kliniskt genomförbart. Det kan även finnas andra situationer där EKG-kontroll inte går att genomföra. I dessa fall bör patientens påverkbara riskfaktorer optimeras i möjligaste mån.

Om QTc-sträckan efter insättning av behandlingen är > 500 ms, har ökat med > 60 ms eller tolkningshjälp behövs, rekommenderas kardiologkonsultation. För polikliniska patienter med icke-akut frågeställning skrivs frågeremiss med vårdbegäran. Remissen bör märkas med "QTc-bedömning". För inneliggande patienter eller akuta fall, skrivs konsultremiss eller kontaktas kardiologkonsult på telefon.

Många som får en uttalad QT-förlängning av läkemedel visar sig senare vara anlagsbärare av mutation för medfött långt QT-syndrom (LQTS), varför även utredning för bärarskap av LQT-gen bör övervägas. Ställningstagande till eventuell LQTS-utredning görs av kardiolog.

För fördjupad information om läkemedlets risker eller diskussion kring alternativa läkemedel kan fråga ställas till Uppsala läkemedelsinformationscentral [ULIC via webformulär](#).

Bilaga. Exempel på läkemedelsgrupper/ läkemedel som kan ge QT-förlängning

Observera att listan inte är komplett. För mer information, se [FASS](#) och crediblemeds.org.

| Läkemedelsgrupp | Exempel på substansnamn/preparat |
|---|---|
| Antiarytmika (klass IA och klass III) | amiodaron (Cordarone) disopyramid (Durbis) sotalol |
| Antidepressiva | SSRI (citalopram, escitalopram, fluoxetin, sertralin) SNRI (venlafaxin) tricykliska antidepressiva (amitriptylin, klomipramin, nortriptylin) |
| Antiemetika | droperidol ondansetron |
| Antimikrobiella läkemedel | makrolider (azitromycin, erytromycin, klaritromycin, roxitromycin) fluorokinoloner (ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin) flukonazol, vorikonazol |
| Antipsykotika | flupentixol, haloperidol, klorprotixen, klozapin, levomepromazine (Nozinan), melperon (Buronil), olanzapin, perfenazin, quetiapin, risperidon, sertindol, ziprasidon, zuklopentixol |
| Lugnande medel | hydroxizin (Atarax), prometazin (Lergigan) |
| Läkemedel mot smärta eller opioidberoende | metadon |
| Läkemedel vid Alzheimers sjukdom | donepezil |
| Malariamedel | hydroxiklorokin, kinin, klorokin |

Dokumenthistorik

Författare:

Jessica Schubert, specialistläkare, klinisk farmakologi,

Granskare: Anna Lundberg specialistläkare, klinisk farmakologi, Pär Hallberg ÖL AC
klinisk farmakologi Stefan Lönnerholm ÖL Hjärtsektionen

Revisionsdatum:

Nytt dokument December 2020

Referenser

1. Viskin S, Justo D, Halkin A, Zeltser D. Long QT syndrome caused by noncardiac drugs. *Prog Cardiovasc Dis*. 2003 Apr 1;45(5):415–27.
2. Läkemedel som kan orsaka allvarliga rubbningar i hjärtats rytm. Socialstyrelsen, april 2019.
<https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/ovrigt/2019-4-2.pdf>
3. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2015 Nov 1;36(41):2793–867.
4. Woosley RL, Romero K, Heise CW, Gallo T, Tate J, Woosley RD, et al. Adverse Drug Event Causality Analysis (ADECA): A Process for Evaluating Evidence and Assigning Drugs to Risk Categories for Sudden Death. *Drug Saf*. 2017;40(6):465–74.
5. Drew Barbara J., Ackerman Michael J., Funk Marjorie, Gibler W. Brian, Kligfield Paul, Menon Venu, et al. Prevention of Torsade de Pointes in Hospital Settings. *Circulation*. 2010 Mar 2;121(8):1047–60.
6. Woosley, RL; Heise, CW; Gallo, T; Woosley, RD; and Romero, KA <https://www.crediblemeds.org/ndfa-list/>, QTFactors List, [läst 2020-11-26], AZCERT, Inc. 1822 Innovation Park Dr., Oro Valley, AZ 85755.