

Effekt
Bivirkninger × pris = Rationel Farmakoterapi

Lægemedelinduceret QT-forlængelse og arytmirisiko

Af Juliane Theilade* og Steen Pehrson*

Forlængelse af det elektrokardiografiske QT-interval er forbundet med risiko for udvikling af Torsades de Pointes ventrikulær takykardi (TdP), en polymorf ventrikulær takykardi, som ofte er selvlimiterende, men kan være fatal, hvis den degenererer til ventrikelflimren. Ved udvikling af nye potentielle lægemidler kræver den obligatoriske vurdering af effekten på QT-intervallet betydelige ressourcer, idet risiko for *proarytmier* anses for en uacceptabel bivirkning. Forlængelse af QT-intervallet anvendes som en *ufuldstændig* biomarkør for risiko for maligne lægemiddelinducerede hjerterytme-forstyrrelser.

I klinikken ses abnorm QT-forlængelse dels ved det sjældne kongenit langt QT-syndrom og dels ved erhvervet langt QT-syndrom (eLQTS) sekundært til farmakologisk behandling, elektrolytforstyrrelser m.fl. (Faktaboks 1). Problemstillingen vedr. lægemiddelinduceret eLQTS har ikke tidligere nydt stor opmærksomhed, men flere registerundersøgelser – herunder danske opgørelser – viser en øget risiko for pludselig død under behandling med antidepressiva og antipsykotika. En kausal sammenhæng er ikke bevist, men bl.a. sådanne data førte

til udarbejdelsen af en nylig vejledning om arytmiforebyggelse ved behandling med psykofarmaka.

En opgørelse af over 2.000 tilfælde af lægemiddelinduceret TdP påviste, at ca. 80% af tilfældene udløstes af lægemidler anvendt ved hjertesygdom, psykisk sygdom, infektioner eller histaminreceptormedierede tilstande. Disse stoffers udbredte anvendelse giver problemstillingen relevans for de fleste læger.

Forekomst af erhvervet langt QT-syndrom (eLQTS)

Erhvervet langt QT-syndrom forekommer med en hyppighed på omkring 10 pr. 1 mio. patientår. Ofte bidrager flere faktorer til alvorlige hjerterytme-forstyrrelser ved eLQTS. Polyfarmaci –

især samtidig behandling med flere lægemidler med QT-forlængende effekt og/eller samme hepatiske nedbrydning (via cytokrom P450) – øger risikoen for eLQTS-betinget arytmi. Desuden kan patientrelaterede faktorer – f.eks. elektrolytforstyrrelser, bradykardi – bidrage til eLQTS og evt. hjerterytme-forstyrrelser.

Den molekylære baggrund for eLQTS

Næsten alle lægemidler, som forårsager eLQTS, påvirker den såkaldte hERG (*human Ether-a-go-go Related Gene*) K⁺-ionkanal og hæmmer kaliumeksport fra hjertecellen (under repolarisationen). hERG er den humane homolog til Drosophila genet, *ether-a-go-go*. Genet fik sit særpræ-

Faktaboks 1. Eksempler på QT-forlængende parametre.

QT-forlængende faktorer kan inddeles i flere undergrupper

- Farmaka*: F.eks. antibiotika (især makrolider og kinoloner), retrovirale midler, antipsykotika, antidepressiva, antiarytmika, kemoterapeutika
- Elektrolytforstyrrelser: Hypokaliæmi, hypokalcæmi og hypomagnesiæmi
- Patientrelaterede faktorer: Alkoholoverforbrug, søvnapnø, atrioventrikulært blok, bradykardi, iskæmisk og dilateret kardiomyopati, hiv-infektion, lever- eller nyreinsufficiens, diuretikabehandling, forudbestående EKG-forandringer, kongenit langt QT-syndrom

* For en komplet liste henvises til <http://www.qtdrugs.org/>

* Hjertecentret, Rigshospitalet

gede navn i 1960'erne, da man observerede, at æter-anæsteserede fluer med mutationer i *ether-a-go-go* præsterede benspjæt, som lignede den »moderne« dans, som man kunne opleve i bl.a. Whisky A Go-Go-natklubber. hERG-kanalen interagerer »promiskuest« med en lang række stoffer, og QT-forlængende stoffer skal således ikke nødvendigvis passe ind i et bestemt bindingsite på kanalen.

Elektrokardiogrammet ved eLQTS

QT-intervallet er det tidsrum, hvori hjertet depolariseres og repolariseres, nærmere betegnet tiden fra første ventrikelmuskel depolariseres til den sidste celle i ventriklerne er repolariseret. QT-varighed og hjertefrekvens er omvendt korrelerede, og man angiver ofte QT-varigheden korrigeret for hjertefrekvensen, QT_c (Faktaboks 2).

Hæmning af hERG-funktionen forsinker repolariseringen af hjertet. På EKG medfører dette forlænget og uensartet aktionspotentialevarighed og forlængelse af QT-intervallet. Dermed kan maligne rytmeforstyrrelser triggere. Ofte vil sådanne rytmeforstyrrelser være selvlimiterende, men TdP med overgang i ventrikelflimmer ses. I Fig. 1 vises et eksempel på farmakologisk forlængelse af QT-intervallet fra en patient uden arytmisymptomer under behandling med quetiapin og chlorprothixen (antipsykotika), samt et EKG fra samme patient efter ophør med chlorprothixen.

QT_c -forlængelse synes at markere et kontinuum af risiko for arytmier, hvor tiltagende forlængelse er forbundet

Faktaboks 2. Beregning af frekvenskorrigeret QT-interval, QT_cB , ved Bazetts formel. QT-intervallet korrigeres for hjertefrekvensen ved at dele det målte QT-interval (ms) med kvadratroden af tiden mellem to hjerteslag (i s).

$$QT_cB \text{ (Bazetts korrektion)} = \frac{QT}{\sqrt{RR\text{-intervallet}}} = \frac{600}{\sqrt{1,08}} = 577 \text{ ms}$$

med øget arytmirisiko. Imidlertid udviser QT-varighed hos raske personer og patienter med kongenit langt QT-syndrom et ikke ubetydeligt overlap. Heraf følger, at faste grænser for det normale QT-interval ikke kan defineres. Generelt opfattes et QT_c -interval længere end 500 ms som sikkert forlænget, mens et QT_c -interval over 480 ms vurderes som suspekt.

Lægemiddeludvikling

Kinidin er et tidligt eksempel på eLQTS. Indtil starten af 1960'erne var kinidin et populært antiarytmikum trods en bekymrende 3-4% mortalitet under behandling af kroniske atriale arytmier. Selvom der ikke forelå beviser, tilskrev man de observerede dødsfald emboliske fænomener eller »kinidinsjok« dvs. en toksisk effekt på centralnervesystemet. Imidlertid publicerede Selzer et al. i 1964 en serie på otte cases, hvor kinidin associeredes med QT-forlængelse, besvimelsestilfælde og ventrikulære takyarytmier, selvom patienterne var korrekt doserede. Forfatterne fandt det godtgjort, at kinidin ofte men uerkendt måtte have udløst dødsfald. Efterfølgende beskrev *Dessertenne* den polymorfe ventrikulære takykardi forbundet med kinidinbehandling og gav den navnet TdP.

I 1998 blev det ikke-sederende antihistamin terfenadin trukket tilbage fra markedet, selvom QT-forlængelse og proarytmier alene optrådte som følge af interaktioner med andre stoffer – ved samtidig behandling med f.eks. ketokonazol forøges den systemiske terfenadinkoncentration voldsomt. Sidenhen er terfenadins aktive metabolit, fexofenadin, blevet succesfuldt markedsført som et QT_c -neutralt antiallergimiddel.

Generelt opfattes graden af lægemiddelinduceret QT_c -forlængelse som et udtryk for arytmirisiko, men som antydnet er QT_c kun en imperfekt biomarkør. F.eks. giver amiodaron ofte anledning til QT_c -forlængelse, men associeres kun sjældent med proarytmier – formentlig fordi amiodaron påvirker

flere ionstrømme i myokardiet, hvorfor risikoen for QT_c -betinget arytmier reduceres af andre modsatrettede effekter.

I 2005 indførte FDA (USA's Food and Drug Administration) og EMA (European Medicine Agency) E14-vejledningen for vurdering af nye lægemidlers risiko for at forlænge QT-intervallet. Lægemidler gennemgår *in vitro* og dyreeksperimentelle test forud for prækliniske undersøgelser af stoffernes effekt på mennesker. Lægemiddelkandidater testes på mennesker bl.a. i et såkaldt TQT (Thorough QT)-studie med det formål at bestemme, hvorvidt stoffet forlænger QT_c . Tærsklen for myndighedsbekymring er en ændring af QT_c på omkring 5 ms, svarende til et øvre 95% konfidensinterval på 10 ms. Ved »ændring« forstås såvel ændring i udgangsværdi og i placebo. Et positivt TQT-studie vil kræve omkostnings- og detaljerede undersøgelser for at udelukke alvorlig proarytmisk effekt i efterfølgende fase 2- og 3-studier. E14-vejledningen anviser en hensigtsmæssig og fornuftig strategi, men mange teoretiske overvejelser indgår i processen. En positiv test, hvor QT_c -forlængelsen med 10 ms, påviser en gennemsnitlig ændring, som ville være umulig at måle i klinikken på den enkelte persons EKG, hvor 20 eller måske snarere 40 ms ændring er den mindste afvigelse, man med sikkerhed kan registrere.

Konkrete råd

Det er ikke muligt at forudsige den absolutte risiko for eLQTS og heraf betinget risiko for hjertearytmier i konkrete tilfælde. Formentlig er risikoen lav hos de fleste patienter. Vi giver hermed bud på en operationel tilgang ved behandling med muligt QT_c -forlængende stoffer, hvorved risikoen for alvorlige arytmiske bivirkninger kan søges imødegået.

Gennemførelse af en sufficient EKG-analyse ved QT_c -forlængelse

Mange EKG-apparater viser QT-mål og beregner det korrigerede QT-interval,

men det er forfatterens erfaring, at disse værdier ofte ikke er korrekte. Producenterne af EKG-apparatur redogør ikke eller kun sparsomt for de algoritmer, det leverede apparatur anvender til udmåling og beregning af QT-intervallet. I praksis er QT-intervallet vanskeligt at udmåle korrekt. I en international survey beregnede halvdelen af de adspurgte kardiologer ikke QT_c korrekt ved forsøg på korrektion af QT-varigheden for hjertefrekvensen.

Forfatterne anbefaler manuel udmåling af QT og visuel vurdering af T-taksmorfologi ved personer, som er trænet i at vurdere EKG-forandringer ved eLQTS. Dette er i overensstemmelse med aktuelle guidelines.

- o QT-intervallet bestemmes som tiden fra starten af QRS-komplekset til T-takkens visuelle afslutning (QT_{end}, Fig. 1)
- o QT-intervallet korrigeres for hjertefrekvens (ved f.eks. Bazetts formel, se Faktaboks 2, QT_cB for Fig. 1C udregnet)

Abnorm QT_c-varighed kan defineres som længere end 500 ms, mistanke om QT_c-forlængelse kan rejses ved QT_c-varighed over 480 ms.

Manuel QT-udmåling kan være vanskelig. F.eks. kan afgrænsningen af T-takken være usikker, eller der kan være tvivl om, hvorvidt U-takker skal medindrages. Ved usikker afgrænsning af T-takken kan 'Teach the tangent' metoden til QT-udmåling anvendes. Metoden er beskrevet i netversionen af aktuelle artikel på www.irf.dk.

Vurdering af risiko ved specifikke stoffer

Patienter, som udvikler TdP på baggrund af farmakologisk behandling, indtager som regel to-tre potentielt QT_c-forlængende stoffer. Kendskabet til og erfaringen med eLQTS opdateres kontinuerligt.

- o Information om mulig QT-påvirkning kan søges på en af flere hjemmesider i de konkrete til-

fælde, hvor risikoen for maligne arytmier under en given behandling ønskes vurderet (f.eks. <http://www.qt drugs.org/>).

- o Man bør undgå behandling med mere end ét QT-forlængende stof
- o For patienter med kongenit langt QT-syndrom er QT-forlængende stoffer absolut kontraindicerede.

Anbefalet fremgangsmåde ved indledning af en behandling med potentielt QT-forlængende lægemidler.

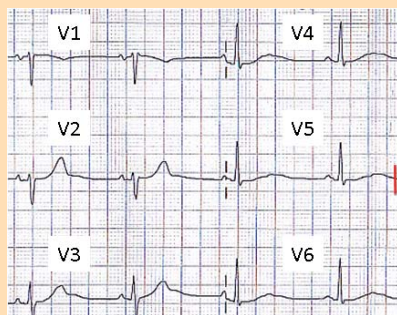
I en nylig fælles rapport fra Dansk Cardiologisk Selskab og Dansk Psykiatrisk Selskab gennemgås risikoen for proarytmiske bivirkninger under farmakologisk behandling af psykiatriske lidelser, ligesom flowcharts for håndtering og risikovurdering præsenteres (findes bl.a. på www.cardio.dk under

rapporter). Vejledningen vedrører langtidsbehandling med stoffer, der kan have proarytmisk effekt. Nedenstående tabel 1 er modificeret fra denne rapport.

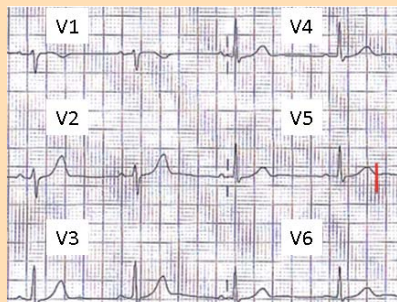
Hvordan man bør forholde sig under korterevarende behandling med QT-forlængende lægemidler, og i så tilfælde hvorledes patientrelaterede faktorer vægtes ift. et givent lægemidlets proarytmiske potentiale, er usikkert. Forsigtighed synes intuitivt fornuftigt ved indledning af selv kortvarig behandling med QT-forlængende stof hos patienter med erkendt, erhvervet QT-forlængelse som led i f.eks. iskæmisk hjertesygdom. Imidlertid vil netop erhvervet QT-forlængelse ifm. anden sygdom ofte være uerkendt. Aktuelt er der ikke holdpunkter for, at korterevarende be-

Figur 1. QT_c-forlængelse opdaget ved EKG-kontrol af asymptomatisk patient under behandling med antipsykotika. De udmålte intervaller er anvendt i regneeksemplet i faktaboks 1.

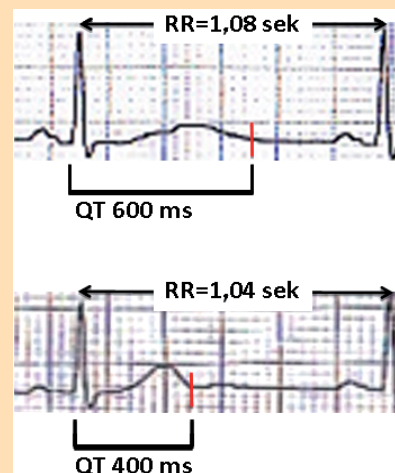
A Under behandling med quetiapin og chlorprothixen.



B Gentaget EKG i tidsrum, hvor chlorprothixen pauseredes.



C Udsnit af ovenstående EKG hhv. med og uden QT-forlængelse. I EKG fra Fig. 1A (under behandling med quetiapin og chlorprothixen) udmåles QT på 600 ms. Ved RR interval 1,08 sekund fås QT_c på 577 ms. Ved EKG fra Fig. 1B (behandling med quetiapin alene) udmåles et QT-interval på 400 ms, og QT_c beregnes til 392 ms ved RR interval 1,04 sekund.



handling (1-2 uger) med QT-forlængende stoffer (f.eks. visse antibiotika) er behæftet med klinisk relevant forøget risiko for proarytmier, omend dette alene kan være et udtryk for, at problematikken er utilstrækkeligt belyst. Forud for indledning af behandling med et lægemiddel, der kan have proarytmisk effekt, anbefales en risikovurdering af den enkelte patient, hvilket bl.a. omfatter EKG-optagelse.

Ved indledning af *længerevarende behandling* med potentielt QT-forlængende lægemidler anbefales at foretage følgende vurdering:

- o Ved subjektive hjertesymptomer, kendt hjertesygdom (især hjertesvigt), familieanamnese for arythmi eller pludselig død, tendens til hypokaliæmi, betydende leversygdom, hvor metaboliseringen af lægemidler er ændret, udvises tilbageholdenhed
- o Behandling med mere end ét stof med QT-forlængende effekt bør undgås
- o Ved usikkerhed om ovenstående eller tvivl om EKG-fortolkning kan kardiologisk vurdering søges arrangeret forud for behandling
- o Reversible forhold, som kan spille ind ved eLQTS, søges korrigeret og alternative præparater uden QT-forlængende effekt overvejes

Kontrol efter 1-2 ugers behandling, hvor steady-state plasmakoncentration er opnået.

- o Der fokuseres på mulige arythmi-symptomer såsom svimmelhed, nærbesvimelse, besvimelse eller hjertebanken
- o Der gennemføres EKG-kontrol med særlig opmærksomhed på en korrigeret QT-varighed på over 500 ms eller en forlængelse af QT_c -varigheden på mere end 60 ms ($QT_c > 500$ ms eller ændring af $QT_c > 60$ ms)

Der reageres på arythmirelaterede symptomer eller QT_c -forlængelse.

- o Seponér eller reducer doseringen af det ansvarlige præparat
- o Er der tvingende indikation for behandlingen, kan denne evt. fortsætte under skærpet kontrol og
- o Opmærksomhed på reversible forhold, som kan bidrage til proarythmi f.eks. hypokaliæmi

Fremtidige tiltag

Fremadrettet er det ønskeligt, at medicinordinationsprogrammer som f.eks. EPM ville give intelligente advarsler ved ordination af præparater, som kan forlænge QT-intervallet og især ved ordination af mere end ét QT-forlængende præparat.

Digital EKG-optagelse og anvendelse af specialiseret software synes lovende, og man forestiller sig, at valide automatiserede QT-analyser bliver tilgængelige i fremtiden. Aktuelt anvendes metoderne fortrinsvis til forskning, og implementering afventer klinisk testning for at kunne matche den sikkerhed, manuel EKG-vurdering giver.

Individualisering inden for det medicinske felt i fremtiden vil kunne omfatte muligheden for at teste for genetisk betinget »nedsat repolarisationsevne« og hermed følsomhed for QT-forlængende stoffer.

Sammenfatning

Kasuistiske meddelelser og registerundersøgelser har påvist en *association* mellem behandling med QT-forlængende lægemidler og en lille risiko for alvorlig, i værste fald dødelig, ventrikulær arythmi. En *kausal sammenhæng* er ikke bevist, men data kan tolkes som et bekymrende signal, som må mane til omhu ved indikationsstilling for behandling med QT-forlængende lægemidler – især når der er tale om længerevarende behandling.

Referencer og habilitet

Se artiklen på www.irf.dk.

Table 1. Forslag til håndtering af risiko for eLQTS før og under langtidsbehandling med potentielt QT-forlængende lægemidler.

	Observationer	Forholdsregler
Før behandling	Hjertesymptomer Hjertesygdom (specielt hjertesvigt) Familiær disposition for arythmi eller pludselig død Behandling med andre QT-forlængende stoffer Hypokaliæmi	Evt. kardiologisk vurdering Optimere risikofaktorer Genovervej præparatvalg
Efter 1-2 ugers behandling	Symptomer EKG, obs. $QT_c > 500$ ms eller ændring af $QT_c > 60$ ms	Seponér eller reducer dosis Skift præparat Fortsæt under skærpet kontrol