

# Läkemedelsutlöst arytmisvårffångad biverkan

## Nya riktlinjer ger ökad kardiovaskulär säkerhet



**BÖRJE DARPÖ**, docent, chief medical officer, Daiichi Medical Research, London, England  
[borje.darpo@telia.com](mailto:borje.darpo@telia.com)

Uttalad förlängning av QT-intervallet på yt-EKG är en förutsättning för utveckling av en specifik form av rytmrubbning, torsade de pointes. Torsade de pointes är en kammartakykardi där QRS-komplexens utseende varierar kontinuerligt, takykardin är i regel självterminerande men kan övergå i kammarflimmer. Symtomen varierar därför i svårighetsgrad från asymtomatiska episoder till yrselattacker, avsvimning och plötslig död.

Ett förlängt QT-intervall är oftast uttryck för förlängd repolarisering i hjärtats celler, och det kan uppträda i en sällsynt, familjär, medfödd form (kongenitalt långt QT-syndrom) och i en förvärvad, ofta läkemedelsorsakad form [1, 2].

Torsade de pointes är efter hepatotoxicitet den vanligaste orsaken till att ett läkemedel avregistreras eller inte godkänns för registrering [3, 4], och de senaste åren har detta skett inom olika länder med en rad läkemedel från skilda klasser: t ex terfenadin och aztemizol (antihistaminer), cisaprid (mot nedsatt gastrointestinal motilitet), grepafloxacin och sparfloxacin (antibiotika), terodilol (mot urininkontinens), sertindol och tioridazin (antipsykotika) [5, 6].

Ytterligare andra läkemedel har varningstext och/eller restriktioner i produktbeskrivningen och ska användas med försiktighet hos patienter med riskfaktorer: t ex moxifloxacin (antibiotika) och ziprasidon (antipsykotikum).

### Svårt fastställa arytmisvårffångad biverkan

Det bör påpekas att ett direkt samband mellan QT-förlängning och torsade de pointes inte finns, utan risken förefaller vara specifik för varje läkemedel, möjligen på grund av effekter på andra av hjärtats jonkanaler. Det mest kända exempel

är amiodaron, som ger en relativt uttalad QT-förlängning med låg risk för utveckling av torsade de pointes [7].

Incidensen av torsade de pointes varierar från en till flera procent med klass 3-antiarytmika till 1 till 2 fall på 100 000 patienter behandlade med icke-kardiovaskulära läkemedel [8, 9]. En av ytterligare få studier som gjorts på bakgrundsincidensen av torsade de pointes inom befolkningen utfördes med stöd av Läkemedelsverket och uppskattade den årliga incidensen till 3 till 4 per 100 000 [10].

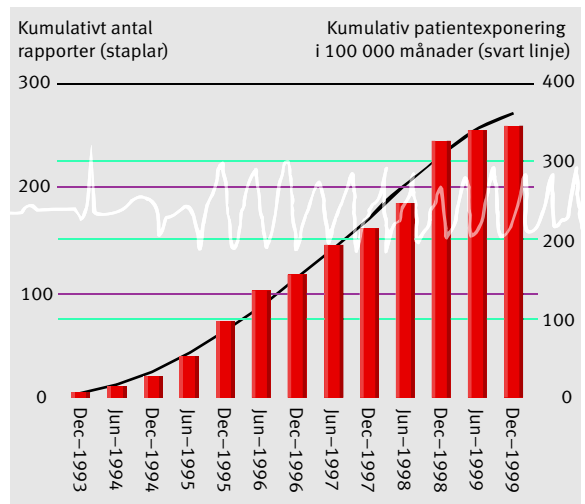
Torsade de pointes är sålunda mycket sällsynt, vilket kontrasterar mot exempelvis incidensen av synkope, som har uppskattats till 1 000, plötslig död 100 till 400 och kammartakykardi 100 per 100 000 inom en äldre befolkning.

Torsade de pointes är dessutom många gånger svårt att skilja kliniskt från en ischemiutlöst, polymorf kammartakykardi och kräver EKG för diagnos. Många gånger är det inte heller lätt att tänka på läkemedelsutlöst proarytmi om exempelvis en äldre kvinna med hjärtsjukdom avlider i samband med en gastroenterit (*hypokalem*) i hemmet några veckor efter insättande av ett nytt läkemedel (riskfaktorer i kursiv stil). Det föreligger därför med största sannolikhet betydande såväl fel- som underrapportering.

Enskilda fallrapporter som registreras under flera års förskrivning av ett läkemedel spelar därför en betydande roll i detekteringen av torsade de pointes som läkemedelsbiverkan (bilden).

### Nya krav på utvecklingen av läkemedel

»International conference on harmonization of technical requirements for re-



Kumulativt antal säkra fall av cisapridassocierad QT-förlängning eller torsade de pointes relaterat till antal patienter som behandlats med läkemedlet under tiden december 1993 till oktober 1999. (Rådata från referens 11.)

gistration of pharmaceuticals for human use» (ICH) är en sammanslutning av representanter från läkemedelsmyndigheter och industrin från de tre största regionerna (USA, EU och Japan), med målsättning att harmonisera myndigheternas krav på läkemedelsutveckling.

I maj 2005 godkändes två viktiga dokument som ger råd om hur förlängd repolarisering ska studeras under ett läkemedels utveckling: dels S7B som diskuterar prekliniska metoder, dels E14 som avser den kliniska utvecklingen (båda do-

### SAMMANFATTAT

**Läkemedelsutlöst** rytmrubbning är ovanligt, men det är den näst vanligaste orsaken till att läkemedel avregistreras. **ICH** (organisation för läkemedelsmyndigheter och industrin) har nyligen antagit riktlinjer som kommer att ha betydelse för en förbättrad kardiovaskulär säkerhet vid läkemedelsbehandling. **Nyligen** uppmärksammade läkemedelsorsakade kardiovaskulära biefekter gör att vi i framtiden kan förvänta oss ökad fokusering på säkerhetsfrågor, som en del av den kliniska utvärderingen av ett nytt läkemedel.

kumenten finns tillgängliga på <www.ich.org>, för mer detaljerad beskrivning se referens 12).

S7B anger att alla läkemedelskandidater ska studeras dels in vitro avseende effekt på Ikr (en kaliumkanal som reglerar hjärtats repolarisering), dels in vivo avseende effekt på QT-intervallet hos hund eller annat försöksdjur.

E14 föreslår att alla blivande läkemedel ska genomgå en noggrann testning i en speciellt utformad studie (thorough QT study) på friska frivilliga försökspersoner (där det är möjligt), som exponeras för höga doser. Syftet är inte i första hand att avgöra vilka preparat som är proarytmiska, utan att identifiera de vars QT-effekt bättre behöver karakteriseras inom den målgrupp av patienter som ska behandlas.

Den »noggranna QT-studiens« förmåga att avslöja även mycket små effekter på QT-intervallet, ned till 5 ms, bör kontrolleras genom att även en positiv kontroll, ofta i form av ett läkemedel med svag effekt på QT-intervallet, samtidigt studeras [13, 14]. Kraven på en »negativ« QT-studie är högt satta – en effekt som överstiger 10 ms måste kunna uteslutas. Den bakomliggande hypotesen, som inte är bevisad, är att om en så pass liten effekt kan uteslutas hos friska frivilliga som exponeras för höga plasmakoncentrationer är läkemedlet knappast proarytmiskt, inte ens hos mer känsliga patienter.

Hypotesen stöds dock av hitintills tillgängliga data från en rad olika läkemedel med rapporterade proarytmier, där en klar effekt på QT-intervallet har kunnat påvisas vid noggranna studier på friska frivilliga [15-18].

## Citalopram – en fallbeskrivning

I det här numret av Läkartidningen redogör Ingegerd Odar-Cederlöf och medarbetare för ett fall av QT-förlängning hos en äldre manlig patient med unipolär depression och som behandlades med 60 mg citalopram. Orsakssambandet mellan läkemedlet och EKG-effekten styrks av den reversering av effekten som observerades då läkemedlet sattes ut.

Citalopram blockerar den viktigaste kaliumström (Ikr) som reglerar hjärtcellernas repolarisering med IC<sub>50</sub> (inhibitory concentration) på 4 µmol/l [19], vilket motsvarar en koncentration som kraftigt överstiger den som normalt ses vid terapeutiska doser (100 till 150 nmol/l). Vid studier på papillarmuskel förkortar citalopram aktionspotentialen [20], i motsats till den förlängning som normalt ses med proarytmiska läkemedel.

Trots detta är det helt klart visat att ci-

talopram förlänger det korrigerade QT-intervallet vid höga plasmakoncentrationer (se referenser i artikeln i detta nummer), och även fall av torsade de pointes har rapporterats [21, 22]. I en nyligen publicerad sammanställning av 52 förgiftningsfall diskuterades möjligheten att en av huvudmetaboliterna kunde bidra till QT-förlängningen [23].

Det aktuella fallet belyser också problemen med polyfarmaci med flera möjliga farmakokinetiska interaktioner och en potentiell farmakodynamisk interaktion mellan risperidon och citalopram, vilka båda kan förlänga QT-intervallet: (se <www.torsades.org> för en sammanställning av läkemedel som kan orsaka QT-förlängning och torsade de pointes). Det speciella med fallet är att patienten behandlades med en terapeutisk dos, om än något hög, till skillnad från de flesta tidigare publicerade fall, som gällt förgiftningar med höga doser.

Förutom de riskfaktorer som diskuteras i artikeln i detta nummer bör även latent fall av medfött långt QT-syndrom has i åtanke, och genotypning kan övervägas för att bättre kunna vägleda patientens framtida medicinval [24-26]. Det förefaller också helt rimligt att, som författarna rekommenderar, begära att läkare vid förskrivning av citalopram hos högriskpatienter ska registrera EKG före och en tid efter insättandet.

## Kardiovaskulär säkerhet i fokus

Under de senaste åren har en rad händelser väckt uppmärksamhet kring bristande kardiovaskulär säkerhet vid läkemedelsbehandling.

- Under 2005 publicerades flera studier som påvisade ökad incidens av allvarliga kardiovaskulära händelser med selektiva COX-2-hämmare [27-30], och rofecoxib drogs i september 2004 tillbaka från marknaden av Merck, senare åtföljd av valdecoxib. De två andra preparaten i samma klass, celecoxib and parecoxib, fick varningar och inskränkningar införda i produktbeskrivningen [31].
- En metaanalys av de studier som ingick i den amerikanska registreringsansökningen för muraglitazar (en PPAR<sub>α</sub>-agonist [PPAR = peroxisome proliferator-activated receptor] för behandling av diabetes) visade ökad risk för kardiovaskulär dödlighet jämfört med risken i en kontrollgrupp behandlad med pioglitazon eller placebo [32]. Den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA (Food and Drug Administration) har därför krävt ytterligare studier/data för att bättre

kunna kartlägga läkemedlets kardiovaskulära säkerhetsprofil.

- Metaanalyser och epidemiologiska studier har visat att antipsykotiska läkemedel och erytromycin (antibiotikum) är associerade med en liten, men statistiskt säkerställd, ökning av kardiovaskulär dödlighet [33-35].
- Flera fall av plötslig död har påvisats hos barn och ungdomar som behandlats med läkemedel mot ADHD (attention deficit/hyperactivity disorder) [36].

När det gäller läkemedelsorsakad torsade de pointes är denna biverkan så pass sällsynt att det är helt orealistiskt att tänka sig att normalstora, eller ens extremt stora, kliniska utvecklingsprogram skulle kunna påvisa några fall. Här får vi därför förlita oss till förbättrade prekliniska test och surrogatmarkörer, såsom QT-förlängning, hos friska frivilliga och patienter. I andra fall är det snarare en fråga om att förbättra analysen av kardiovaskulära (och andra) biverkningar inom ramen för kliniska studier/program.

Säkerhetssidan av läkemedelsutveckling har länge varit en disciplin som huvudsakligen fokuserat på vad som krävs i form av rapportering till myndigheterna – och i alltför liten grad på analytiskt och kritiskt tänkande. Ju tidigare säkerhetsproblem kring ett läkemedel kan identifieras (helst innan studier på patienter ens har påbörjats), desto mer tid och resurser kan föras tillbaka till forskning kring läkemedelskandidater med liknande effektivitetsprofil, men med förbättrad säkerhet.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

## REFERENSER

5. The University of Arizona Center for Education and Research on Therapeutics. Drugs that prolong the QT interval, and/or induce torsades de pointes ventricular arrhythmia. [Accessed 2006 January 10.] <http://www.torsades.org/medical-pros/drug-lists/drug-lists.htm>
6. Strnadova C. The assessment of QT/QTc prolongation in clinical trials: a regulatory perspective. *Drug Information Journal*. 2005;39:407-33.
7. Darpö B, Nebout T, Sager PT. The clinical evaluation of QT/QTc prolongation and pro-arrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs: The ICH E14 step 4 guideline. *J Clin Pharmacol*. In press.
23. Friberg LE, Isbister GK, Duffull SB. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of QT interval prolongation following citalopram overdoses. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;61(2):177-90.
31. FDA's decision on NSAIDs: Analysis and recommendations for agency actions regarding non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular safety. 2005 April 6. [Accessed 2006 February 1.] <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/COX2/NSAIDdecisionMemo.pdf>