

QT-förlängning på EKG vanligt vid akut tablettintoxikation

Giftinformationscentralens råd om handläggning

JONAS HÖJER, överläkare, docent, Giftinformationscentralen; institutionen för klinisk forskning och utbildning, Södersjukhuset, Karolinska institutet, Stockholm
jonas.hojer@gic.se

Nyttillkommen och tilltagande QT-förlängning på EKG är vanligt förekommande i samband med akut tablettintoxikation, och Giftinformationscentralen (GIC) får frågor varje vecka från läkarkåren angående den akuta handläggningen av dessa fall. Riskerna förknippade med läkemedelsutlöst förlängd QT-tid i samband med normal läkemedelsterapi har studerats och omtalats i litteraturen under många år [1-3].

Pudeln kärna: den ovanliga men livshotande arytmien

Uppkomst av den ovanliga men potentiellt livshotande arytmien torsade de pointes är pudeln kärna, och flera läkemedel har avregistrerats i Sverige under senare år på grund av detta (tex kinidin, tiordiazin, cisaprid och terfenadin). Det finns dock fortfarande en handfull registrerade »riskpreparat«, tex sotalol och metadon, på den svenska marknaden. En översikt i Läkartidningen för ett par år sedan sammanfattar ämnet bra och framlägger argument för att denna arytmietologi nog ligger bakom fler hjärtstopp än vi tidigare trott [4].

Den amerikanska kardiologföreningen har publicerat de första rekommendationerna angående vilka sjukhusfall som bör QT-övervakas kontinuerligt, nämligen patienter med uttalad bradykardi, hypokalemi och hypomagnesemi samt de som överdoserat QT-förlängande läkemedel [3, 5]. I dessa rekommendationer saknas dock helt riktlinjer för profylaktisk farmakologisk terapi mot torsade de pointes. Två uppföljande rapporter från USA har visat att cirka två tredjedelar av alla kritiskt sjuka inneliggande patienter uppfyller ovanstående kriterier samt att ungefär en fjärdedel har en period med signifikant QT-förlängning (QTc-tid >500 ms under minst 15 minuter) under vårdtiden. Vidare visades att patienter med QT-förlängning har ökad dödlighet jämfört med kritiskt sjuka patienter utan QT-patologi [6, 7].

När det gäller handläggningen av förlängd QT-tid och risken för torsade de pointes i samband med akut tablettintoxikation är litteraturen mycket sparsam, även om ett antal fallrapporter och enstaka fallserier [8] finns att tillgå. Publicerade rekommendationer innehållande indikationer för arytmioövervakning och profylaktiska åtgärder för att undvika torsade de pointes vid intoxikationsfall med nyttillkommen QT-förlängning saknas praktiskt taget helt. Här presenteras ett aktuellt patientfall samt nya riktlinjer baserade på en systematisk litteraturgenomgång och en värdering av riskfaktorer som grad av QTc-förlängning, typ av överdoserat läkemedel, grundpuls och eventuell samtidig elektrolytrubbning (Fakta 1).

Fallbeskrivning

En 40-årig man med sotalolbehandlat förmaksflimmer och beroendeproblematik intog en kväll 100 Sotacortabletter à 80 mg i suicidsyfte. Han inkom vaken till sjukhus en dryg timme senare. GIC kontaktades, och adekvata råd gavs (i analogi med

Fakta 1, Fakta 2 och Tabell I). Efter ventrikelsköljning och tillförsel av 50 g medicinskt kol arytmioövervakades patienten på intensivvårdsavdelning under natten. Arytmioövervakningen visade sinusrytm med en puls på 50–60 slag/minut och successivt tilltagande QTc-tid. Det systoliska blodtrycket låg på ca 80–90 mm Hg. Av oklara skäl följdes inte GIC:s rekommendationer, utan patienten behandlades med enbart vätska och noradrenalin intravenöst.

Morgonen därpå blev patienten plötsligt medvetslös, och arytmioövervakningen larmade för ventrikelflimmer. Man defibrillerade två gånger. Därefter visade EKG åter sinusrytm, och patienten vaknade upp. Man gav infusion med amiodaron (Cordarone) och ringde sedan åter till GIC. Man fick då rådet att omedelbart stoppa amiodarontillförseln och i stället ge isoprenalininfusion (0,05 µg/kg/min) och sedan successivt öka dosen tills pulsen översteg 80 slag/minut. Vidare rekommenderades att snarast ge en långsam intravenös bolusinjektion om 10 mmol Addex-Magnesium följt av magnesiuminfusion om 6 mmol/timme samt att kontrollera S-kalium och vid behov korrigera till 4,5–5 mmol/l.

Denna gång följdes rekommendationerna promptly, och efter detta fick patienten inga nya arytmier. Han flyttades över till psykiatrisk klinik då QTc-tiden hade normaliserats efter ytterligare två dygns arytmioövervakning. Vid genomgång av den inspelade EKG-övervakningen visade det sig att patienten under timmen före hjärtstoppet hade en QTc-tid på 770 ms och att ventrikelflimret föregicks av en lång och typisk torsade de pointes.

Torsade de pointes

Torsade de pointes är en multifokal ventrikeltakykardi (Figur 1 och 2) som kan utlösas hos patienter som överdoserat ett eller flera QT-förlängande preparat. Risken anses klart ökad om QTc-tiden (hjärtfrekvenskorrigerad QT-tid) överstiger 500 ms [3, 4, 8], och det finns belegg för att risken hos intoxika-

»Ett stort antal vanliga (och ofta överdoserade) läkemedel har QT-förlängande egenskaper.«

SAMMANFATTAT

Torsade de pointes är en sällsynt komplikation till tablettintoxikation, men QTc-förlängning är vanligt och Giftinformationscentralen får ofta frågor om handläggningen.

Behandlingen av läkemedelsutlöst torsade de pointes är väldokumenterad, däremot har det saknats indikationer för arytmioövervakning och för åtgärder som förhindrar torsade de pointes vid intoxikationer med QTc-förlängning.

Med stöd av en systematisk litteraturgenomgång lämnas här handläggningsråd baserade på en värdering av riskfaktorer som grad av QTc-förlängning, typ av överdoserat läkemedel, grundpuls och eventuell samtidig elektrolytrubbning.

Råden bör ses som riktlinjer snarare än som behandlingsanvisningar då strikt vetenskapligt underlag för dessa profylaktiska åtgärder mot torsade de pointes till viss del saknas.

FAKTA 1. Handläggning vid QTc-förlängning.

Intoxikation med icke-riskpreparat

- Vid QTc-tid 450–500 ms: Kontrollera S-K och joniserat Ca samt korrigera eventuella låga nivåer. Kontrollera också förekomst av andra riskfaktorer och ta nytt 12-avlednings EKG två timmar efter det första. Arytmiövervakning är normalt inte nödvändig om inte dosen av aktuellt intoxicationsmedel av annan anledning i sig motiverar sådan (kontrollera vid behov med GIC).
- Vid QTc-tid >500 ms: Arytmiövervakning. Kontrollera S-K och joniserat Ca samt korrigera eventuella låga nivåer. Om QTc-tiden är >550 ms och mer än ett QT-förlängande preparat överdoserats, ge 10 mmol Addex-Magnesium långsamt iv (under 5 min) och överväg isoprenalininfusion om pulsen är långsammare än 60 slag/min.

Intoxikation med riskpreparat (se Tabell I)

- Vid QTc-tid 450–500 ms: Arytmiövervakning på IVA/HIA. Kontrollera S-K och joniserat Ca samt korrigera eventuella låga nivåer. Ge 10 mmol Addex-Magnesium långsamt iv (under 5 min). Överväg isoprenalininfusion om pulsen är långsammare än 60/min.
- Vid QTc-tid >500 ms: Arytmiövervakning på IVA/HIA. Kontrollera S-K (bör ligga på 4,5–5 mmol/l) och joniserat Ca samt korrigera eventuella låga nivåer. Ge 10 mmol Addex-Magnesium långsamt iv (under 5 min) och därefter en infusion om 4 mmol magnesium/tim under 6 timmar. Om pulsen understiger 60/min, ge dessutom isoprenalininfusion 0,05 µg/kg/min, med successiv doshöjning tills pulsen överstiger 80 slag/min.

QTc-tiden kan vara svår att bedöma korrekt både manuellt och maskinellt, särskilt vid takykardi. Rådgör med kardiolog i tveksamma fall.

FAKTA 2

Akut behandling av torsade de pointes i samband med tablettintoxikation

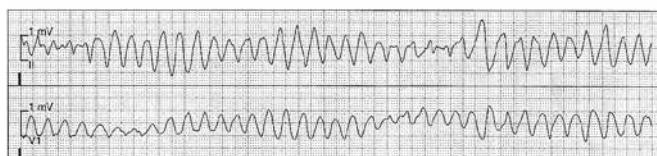
- Om patienten blir medvetlös och inte har palpabla pulsar, defibrillera.
- Om grundrytmen (mellan torsade de pointes-arytmierna) är långsammare än 60/min, ge atropin 1 mg iv och påbörja isoprenalininfusion, 0,05 µg/kg/min, med successiv doshöjning tills grundpulsen överstiger 80 slag/min.
- Ge 10–15 mmol Addex-Magnesium långsamt iv (under 2 min) och därefter en infusion om 6 mmol magnesium/tim under 12 timmar. S-Mg kontrolleras var sjätte timme och bör inte överstiga 2 mmol/l.
- Ge kalium iv (max 20 mmol/tim) tills S-K är 4,5–5 mmol/l.
- Om snabb och god effekt inte uppnås med ovanstående – sätt transvenös pacemaker (overdrive).

tionsfall ökar med ökande QTc-tid [8]. Det finns dock inte något tröskelvärde för QT-förlängning där torsade de pointes säkert inträffar. Samtidig förekomst av andra riskfaktorer som bradykardi, elektrolytrubbning (hypokalemi, hypomagnesemi, hypokalceci), kvinnligt kön, strukturell hjärtsjukdom (hjärtsvikt, ischemisk hjärtsjukdom), intag av flera QT-förlängande medel och latent kongenitalt QT-syndrom ökar risken ytterligare [2–4, 9].

Den akuta behandlingen av konstaterad läkemedelsinducerad torsade de pointes är väldokumenterad [2, 4, 10, 11] (Fakta 2). Så länge en torsade de pointes-arytmi pågår är cirkulationen initialt kraftigt nedsatt och snart obefintlig, varför medvetlöshet inträder efter ca 15–45 sekunder [1]. Arytmin är dock oftast självterminerande till sin natur, vilket innebär att många patienter kan vara symptomfria eller endast erfara palpitationsbesvär trots ibland långvariga episoder, där EKG-bilden visar upprepade kortvariga skurar med torsade de pointes omväxlande med en grundpuls som oftast är långsam



Figur 1. EKG registrerat på en medvetandepåverkad 64-årig kvinna några timmar efter intoxication med citalopram. Sinusrytm och en QTc-tid på 511 ms samt enstaka SVES ses. Samtidigt taget S-kalium var 4,5 mmol/l.



Figur 2. Arytmiregistrering av samma patient en timme senare visar de tillkomst av frekventa extraslag följt av en typisk torsade de pointes. Behandling med isoprenalin och magnesium hade endast snabbt övergående effekt och självterminerande kortvariga episoder av torsade de pointes återkom under ett par timmar. Då starka anamnestiska indicier på ett ärftligt långt QT-syndrom framkom erhöll patienten en permanent pacemaker akut.

[1, 3]. Obehandlad torsade de pointes kan snabbt eller efter varierande tidsperiod övergå i ventrikelflimmer [1, 3].

Riskpreparat

Risken att en patient ska drabbas av torsade de pointes i samband med en akut tablettintoxikation tycks främst bero på vilket preparat som intagits och i vilken dos. Ett stort antal vanliga (och ofta överdoserade) läkemedel har QT-förlängande egenskaper. Exempel är SSRI-preparat som fluoxetin och sertralin, traditionella neuroleptika som haloperidol och droperidol, atypiska antipsykotika som ziprasidon och quetiapin samt antibiotika som erytromycin.

Överdoserering med något av dessa medel leder dock i princip aldrig till torsade de pointes om inte flera olika QT-förlängande läkemedel överdoserats eller någon annan riskfaktor, tex uttalad hypokalemi, föreligger samtidigt [12, 13]. Även i sådana situationer är torsade de pointes extremt ovanliga. De fåtal i Sverige registrerade läkemedel som utgör en påtaglig risk för torsade de pointes i samband med akut tablettöverdosering framgår av Tabell I. Amiodaron har här utelämnats trots att medlet har dokumenterade QT-förlängande egenskaper och ofta finns med på publicerade riskpreparatlistor. Det har dock visat sig att amiodaron mycket sällan inducerar torsade de pointes ens hos patienter med kraftigt förlängd QT-tid [3, 14, 15]. Det sistnämnda överensstämmer väl med GIC:s samlade dokumentation.

Det finns många webbplatser på internet som innehåller mer eller mindre fullständiga listor med preparat som antingen kan misstänkas förlänga eller med säkerhet förlänger

TABELL I. Riskpreparat. Läkemedel registrerade i Sverige som medför en påtaglig risk för förlängd QTc-tid och torsade de pointes vid tablettintoxikation.

Läkemedel	Handelsnamn
Sotalol	Sotalol, Sotacor
Disopyramid	Durbis
Klorokin	Klorokinofosfat, Plaquenil
Kinin	Kinin
Metadon	Metadon
Citalopram ¹	Cipramil

¹ Risken för torsade de pointes är betydligt lägre vid överdosering med citalopram än med något av de övriga riskpreparaten.

QT-tiden, liksom preparat behäftade med en väldokumenterad risk för torsade de pointes, t ex www.qtdrugs.org.

Diskussion

I fallbeskrivningen ovan avrådde den konsulterade GIC-bakjouren den kontaktande läkaren från fortsatt amiodaroninfusion. Även om amiodaron generellt sett mycket sällan ger upphov till torsade de pointes så är dess användning i fall som detta naturligtvis kontraindicerad. Medlet har en väldokumenterat QT-förlängande verkan och dessutom en negativt kronotrop effekt samt är blodtryckssänkande om det ges för snabbt.

Citalopram har här inkluderats i risklistan (Tabell I) trots att preparatet under många år bedömts vara ett relativt riskfritt läkemedel från kardiovaskulär synpunkt. Medlet utlöser mycket sällan torsade de pointes i samband med överdos om inte flera riskfaktorer föreligger samtidigt [16]. Under senare år har dock några fall publicerats [17, 18]. Svår citalopramin-

toxikation leder oftare till allvarliga symtom som generella kramper och serotonerg toxicitet. De övriga fem riskpreparaten i Tabell I har också andra toxiska effekter, utöver QT-förlängning och risk för torsade de pointes, som ofta dominerar den kliniska bilden efter en akut överdosering och därför kräver även annan terapi än den som diskuteras här.

Metadon har i överdos en kraftfull opiateffekt med risk för andningsstillestånd, varför behandling med assisterad ventilation och naloxon ofta är nödvändig. Sotalolöverdosering medför risk för bradyarytmier och lågt blodtryck på grund av akut vänsterkammarsvikt. De övriga tre läkemedlen, klorokin, kinin och disopyramid, har alla en uttalat membranstabiliserande effekt (ger breddökade QRS-komplex), som innebär risk för bl a svår hjärttoxicitet av en annan typ och som kräver en annan terapi, exempelvis natriumbikarbonat intravenöst. Vid svåra förgiftningsfall med något av dessa tre medel kan EKG-tolkningen vara svår. Man måste betänka att QRS-durationen är inkluderad i QT-tiden. Om exempelvis QTc-tiden anges till 500 ms och QRS-durationen samtidigt är 120 ms så bör den »funktionella« QTc-tiden bedömas vara <480 ms (500 minus den del av QRS-durationen som sannolikt beror på den membranstabiliserande toxiciteten).

De nya rekommendationer som presenteras i denna artikel finns också i GIC:s internetbaserade databas (www.giftinfo.se) under »speciella åtgärder« i vänstermarginalen. Råden bör ses som riktlinjer snarare än som obligatoriska behandlingsanvisningar, då ett strikt vetenskapligt underlag till delar av dessa profylaktiska åtgärder mot torsade de pointes saknas av uppenbara skäl. Dessutom innefattar varje enskilt förgiftningsfall unika omständigheter, varför handläggningen alltid måste individualiseras. I oklara fall bör GIC-bakjour och kardiologspecialist konsulteras i tidigt skede.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Fontaine G, Frank R, Grosgeat Y. Torsade de pointes: definition and management. *Mod Conc Cardiovasc Dis.* 1982;51:103-9.
- Kao LW, Furbee RB. Drug-induced Q-T prolongation. *Med Clin North Am.* 2005;89:1125-44.
- Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, et al. Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:934-47.
- Abdon NJ, Herlitz J, Bergfeldt L. Hjärtstopp utlöst av läkemedel kanske vanligare än vi trott. *Läkartidningen.* 2010;107:521-5.
- Drew BJ, Califf RM, Funk M, et al. Practice standards for electrocardiographic monitoring in hospital settings: an American Heart Association scientific statement from the Councils on Cardiovascular Nursing, Clinical Cardiology, and Cardiovascular Disease in the young. *Circulation.* 2004;110:2721-46.
- Pickham D, Helfenbein E, Shinn JA, et al. How many patients need QT interval monitoring in critical care units? Preliminary report of the QT in practice study. *J Electrocardiol.* 2010;43:572-6.
- Pickham D, Helfenbein E, Shinn JA, et al. High prevalence of corrected QT interval prolongation in acutely ill patients is associated with mortality: results of the QT in practice study. *Crit Care Med.* 2012;40:394-9.
- Joy JP, Coulter CV, Duffull SB, et al. Prediction of torsade de pointes from the QT interval: analysis of a case series of amisulpride overdoses. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;90:243-5.
- Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med.* 2004;350:1013-22.
- Arstall MA, Hii JT, Lehman RG, et al. Sotalol-induced torsade de pointes: management with magnesium infusion. *Postgrad Med J.* 1992;68:289-90.
- Charlton NP, Lawrence DT, Brady WJ, et al. Termination of drug-induced torsade de pointes with overdrive pacing. *Am J Emerg Med.* 2010;28:95-102.
- Wenzel-Seifert K, Wittmann M, Haen E. QTc prolongation by psychotropic drugs and the risk of torsade de pointes. *Dtsch Arztebl Int.* 2011;108:687-93.
- Alipour A, Cruz R, Lott RS. Torsade de pointes after ziprasidone overdose with coingestants. *J Clin Psychopharmacol.* 2010;30:76-7.
- Mattioni TA, Zheutlin TA, Sarmiento JJ, et al. Amiodarone in patients with previous drug-mediated torsade de pointes. Long-term safety and efficacy. *Ann Intern Med.* 1989;111:574-80.
- Lazzara R. Amiodarone and torsade de pointes. *Ann Intern Med.* 1989;111:549-51.
- Vieweg WV, Hasnain M, Howland RH, et al. Citalopram, QTc interval prolongation, and torsade de pointes. How should we apply the recent FDA ruling? *Am J Med.* 2012;125:859-68.
- Tarabar AF, Hoffman RS, Nelson LS. Citalopram overdose: late presentation of torsade de pointes (TdP) with cardiac arrest. *J Med Toxicol.* 2008;4:101-5.
- Deshmukh A, Ulveling K, Alla V, et al. Prolonged QTc interval and torsade de pointes induced by citalopram. *Tex Heart Inst J.* 2012;39:68-70.

■ SUMMARY. QTc-prolongation in acute drug-poisoning. Guidelines for management from the Swedish Poisons Information Centre

Torsade de pointes is a rare complication of drug-poisoning in Sweden. QTc-prolongation on the ECG is, however, a common finding in cases of poisoning and the Swedish Poisons Information Centre often receives inquiries concerning the optimal management of such patients. In this article, a recent case of sotalol poisoning complicated by torsade de pointes is reported and new guidelines for management of QTc-prolongation in acute drug-poisoning are presented. The recommendations are based on a systematic review of the literature and consist of an assessment of important risk factors such as type of ingested drug, extent of QTc-prolongation, heart rate and co-existing electrolyte disturbances. Clinical management decisions such as indications for continuous arrhythmia monitoring and prophylactic pharmaceutical therapy to prevent torsade de pointes are discussed.