

Alvorlig arytmie utløst av ibutilid hos hjertesviktpasienter

Ibutilid er et nytt legemiddel som brukes for å konvertere atrieflimmer og atrieflutter til sinusrytme. Ibutilid er et klasse III-antiarytmikum som hovedsakelig påvirker kaliumstrømmer over cellemembranen og dermed forlenger aksjonspotensialet. Klinisk sees effekten av ibutilid som forlengelse av QT-tiden i EKG. Legemidler som påvirker disse kaliumstrømmene har et betydelig potensial for å fremkalle en spesiell type maligne ventrikkeltakykardier som benevnes torsades de pointes.

Vi rapporterer her tre pasienter med hjertesvikt hvor ibutilid utløste torsades de pointes. Disse pasientene fikk alle en dramatisk hemodynamisk forverring og måtte defibrilleres. En av pasientene døde senere fordi adekvat sirkulasjon ikke lot seg gjenopprette før etter 30 minutters resuscitering.

Ibutilid er kontraindisert hos pasienter med symptomatisk hjertesvikt og bør brukes med stor forsiktighet hos pasienter som har iskemisk hjertesykdom eller har hatt hjerteinfarkt. Ibutilid utløst arytmie kan være særlig vanskelig å behandle hos pasienter med hjertesvikt.

Ibutilid brukes for å konvertere atrieflutter og atrieflimmer til sinusrytme. Studier viser at ibutilid er et relativt effektivt middel (1, 2). Ibutilid er mest virksomt ved atrieflutter, noe mindre ved atrieflimmer. Forekomsten av ventrikulær arytmie er imidlertid høy. 5–10% av pasientene får kortvarig ventrikkeltakykardi, mens ca. 2% får vedvarende (dvs. over 30 sekunder) ventrikkeltakykardi som kan nødvendiggjøre elektrokonvertering eller defibrillering (1, 2). Pasienter med nedsatt funksjon av venstre ventrikkel er mer utsatt for denne type arytmie, samtidig som konsekvensen av arytmien er mer alvorlig. Noen tilfeller som er meldt til Statens legemiddelverk illustrerer dette.

Pasient 1. 70 år gammel mann. Han hadde hjertesvikt etter tidligere fremreveggsinfarkt. Ejeksjonsfraksjonen var målt til 42%. Han hadde også diabetes mellitus. Han brukte følgende medisiner fast: verapamil, enalapril, furosemid, glibenklamid, metformin, warfarin, simvastatin og finasterid.

Han ble innlagt i sykehus med atrieflutter med 2:1 blokkering (ventrikkelfrekvens 156) og økende hjertesvikt. Det ble gjort forsøk på medikamentell konvertering med ibutilid 1 mg intravenøst. Ca. 15 minutter etter avsluttet infusjon fikk pasienten rask ventrikkeltakykardi og mistet be-

Pernille Harg
Medisinsk avdeling
Statens legemiddelverk
Sven Oftedals vei 6
0950 Oslo

Steinar Madsen
steinar.madsen@legemiddelverket.no
Medisinsk avdeling
Statens legemiddelverk
Sven Oftedals vei 6
0950 Oslo
og
Hjertemedisinsk avdeling
Rikshospitalet

Jan Peder Amlie
Medisinsk poliklinikk
Rikshospitalet
0027 Oslo

Harg P, Madsen S, Amlie JP.

Ibutilid-induced ventricular arrhythmia and heart failure.

Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 2834–5.

Background. Ibutilid is a novel class III antiarrhythmic agent used for the termination of atrial flutter and atrial fibrillation. It mainly affects membrane potassium currents (I_{Kr}) and prolongs the cardiac action potential. This effect is reflected as QT-interval prolongation in the ECG. Drugs that affect I_{Kr} -currents are known to cause malignant ventricular arrhythmia.

Material and methods. We report three patients with heart failure where ibutilid triggered malignant ventricular arrhythmias (sustained torsades de pointes).

Results. All patients experienced dramatic hemodynamic deterioration. One patient died because of sustained arrhythmia. Mode of action for ibutilid is described. Precautions that should be observed when using ibutilid are outlined.

Interpretation. Ibutilid is contraindicated in patients with heart failure and should be used with caution in patients with ischaemic heart disease or previous myocardial infarction. Ibutilid-induced ventricular arrhythmias may be particularly difficult to treat in patients with heart failure.

visstheten. Han ble umiddelbart defibrillert. Han fikk kortvarig sinusrytme, deretter omslag til atrieflimmer og ble utskrevet dagen etter i velbefinnende.

Pasient 2. 58 år gammel mann. Han hadde tidligere fått påvist hypertensjon og dilatert kardiomyopati med redusert ejeksjonsfraksjon. Det var ingen holdepunkter for koronar iskemie. Han brukte følgende medisiner fast: lisinopril, digitoksin, kaliumtilskudd, metoprolol og warfarin. Han hadde tidligere brukt amiodaron som måtte seponeres pga. leverpåvirkning.

Han ble innlagt til forsøk på medikamentell konvertering av atrieflimmer. Pasienten fikk ibutilid 1 mg intravenøst. Like etter avsluttet infusjon fikk pasienten ventrikkeltakykardi og ventrikkelflimmer. Han måtte defibrilleres tre ganger fordi ventrikkelarytmien residiverte. Han ble senere utskrevet i velbefinnende.

Pasient 3. 78 år gammel mann. Han hadde tidligere hatt magesår, prostatahyperplasi, hjerneslag og abdominalt aortaaneurisme. Han ble innlagt to måneder før aktuell hendelse med hjertesvikt. Det ble startet behandling med lisinopril/hydroklorotiazid og metoprolol. Han ble på nytt innlagt på grunn av økende svikt med dyspné og ødemer. Ved innkomsten viste EKG venstre grenblokk og venstre ventrikkel-hypertrofi. Ekkokardiografi viste dilatert venstre ventrikkel med stillestående bakre vegg og dyskinesi i septum og deler av apeks. Ejeksjonsfraksjonen ble bedømt til under 20%. Sviktbehandlingen ble forsterket. Tre dager etter innleggelsen fikk pasienten raskt atrieflimmer med ventrikkelfrekvens opptil 150. Han fikk metoprolol intravenøst med moderat effekt. Det ble deretter gitt ibutilid 1 mg intravenøst to ganger. Det var ingen effekt av første dose. Etter andre dose fikk pasienten ventrikkeltakykardi samt respirasjons- og sirkulasjonsstans. Arytmien lot seg ikke stanse og pasienten måtte resusciteres. Det tok ca. 30 minutter å etablere pulsgivende egenrytme. Pasienten ble tilkoblet respirator. Blodtrykket var lavt og positivt inotrope medikamenter var uten effekt. Prognosen ble bedømt som dårlig og pasienten døde etter to døgn. Aktiv behandling var da avsluttet. Obduksjonen viste generell arteriosklerose samt okklusjon av høyre koronararterie med infarktforandringer i bakre vegg av venstre ventrikkel.

Diskusjon

Atrieflutter og atrieflimmer er arytmier som forekommer hyppig (3, 4). Behandlingen avhenger av om arytmien er akutt oppstått, om de er ledsaget av hjertesvikt eller om de er persisterende etter forsøk på medikamentell behandling (3, 4). En rekke medikamenter og medikamentkombinasjoner blir brukt (3). I tillegg brukes elektrokonvertering og invasive kateterbaserte teknikker (4–6).

Det er to hovedretninger for behandling av disse rytmeforstyrrelsene: Regulering av ventrikkelfrekvensen ved kronisk arytmie samt konvertering til sinusrytme og anfallsprofylakse. I tillegg vil mange pasienter trenge antikoagulasjon.

Frekvensregulering kan oppnås med en rekke forskjellige medikamenter: Betablokkere, inkludert sotalol, digitalis, kalsiumblokkere (verapamil, diltiazem) og amiodaron. Disse medikamentene kan brukes alene eller i forskjellige kombinasjoner.

Konvertering av atrieflutter og atrieflimmer til sinusrytme kan oppnås med bl.a. betablokker, inkludert sotalol, flekainid, amiodaron og ibutilid. Flekainid gitt intravenøst er mest effektivt ved nylig oppstått atrieflimmer, men bør unngås ved atrieflutter på grunn av en viss risiko for 1:1-over-

ledning fra atriene til ventriklene. Sotalol og ibutilid er effektive ved atrieflutter og gir ikke risiko for 1:1-overledning. I tillegg kan atrieflutter regulariseres ved atriepacing og begge rytmeforstyrrelser kan avbrytes med elektrokonvertering.

Av de nevnte medikamenter er det særlig flekainid, sotalol og ibutilid som har proarytmiske egenskaper. Bruk av disse medikamentene krever derfor særlig nøye vurdering av pasientene og grundig oppfølging. Generelt kan man si at dersom pasienten har infarktsskadet hjerte eller hjertesvikt, må man være forberedt på alvorlige arytmier og eventuelt hjertestans når man gir disse medikamenter intravenøst eller peroralt. I forbindelse med peroral behandling er faren størst ved oppstart av medikasjonen.

Ibutilid – virkningsmekanismer og grunnlag for ventrikulære arytmier

Mange ionestrømmer bidrar til repolariseringsfasen av ventriklens aksjonspotensial, blant disse et stort antall kaliumstrømmer av hvilke de raske I_{Kr} og de langsomme I_{Ks} er de mest fremtredende. Både d-sotalol og ibutilid hemmer I_{Kr} -strømmene. Et av gene (HERG) som er involvert i lang QT-tid-syndromene hemmer også I_{Kr} . Nyere data tyder på at HERG-mutasjoner med liten penetrasjon er vanligere enn man trodde før. Det vil si at individer med disse mutasjonene har normal QT-tid på EKG, men har økt risiko for maligne arytmier ved tilførsel av en I_{Kr} -blokker (7). Både I_{Kr} -blokkere og mutasjon i HERG-genet har det til felles at de gir en inhomogen forlengelse av aksjonspotensialene i ventriklene (7, 8) og induserer tidlige etterpotensialer.

Mange faktorer kan provosere frem maligne arytmier hos pasienter som har en hemning av I_{Kr} . Blant disse er langsom hjertefrekvens (9, 10) og lavt serum-kaliumnivå de viktigste. Listen over medikamenter som forlenger QT-tiden og kan forårsake torsades de pointes-arytmier, øker stadig (tab 1). Interaksjoner mellom to eller flere av disse medikamentene kan forsterke arytmitendensen (11).

Strekk i myokard studert under eksperimentelle forhold er en provoserende faktor for maligne arytmier (12). Tilsvarende mekanismer kan opptre ved hjertesvikt.

Andre I_{Kr} -blokkere

D,l-sotalol har vært brukt i mange år. Dette medikamentet har både en betablokkerkomponent (l-sotalol) og en I_{Kr} -blokkerkomponent (d-sotalol) og derved en mer komplisert virkningsmekanisme enn ibutilid.

D-sotalol uten l-sotalol regnes som et uegnet medikament i klinisk medisin etter SWORD-studien (13) på grunn av arytmi-dødsfall som skyldes d-sotalols proarytmiske effekt. D-sotalol har nyrefunksjonsavhengig utskilling, noe som kan fremkalle akkumulering ved nyresvikt og derved maligne ventrikulære arytmier (14). Nyresvikt er som kjent vanlig ved uttalt hjertesvikt.

Tabell 1 Noen medikamenter som kan forlenge QT-tiden

<i>Antiarytmika</i>
Amiodaron
D-sotalol
D, l-sotalol
Disopyramid
Dofetilid
Ibutilid
Kinidin
Prokainamid
<i>Psykotriske legemidler</i>
Amitryptilin
Citalopram
Doksepin
Haloperidol
Imipramin
Klomipramin
Klorpromazin
Litium
Nortriptylin
Pimozid
Tioridazin
<i>Antibiotika</i>
Erytromycin
Ketokonazol
Klaritromycin
Trimetoprim-sulfa
<i>Antihistaminer</i>
Difenhydramin
Ebastin
Terfenadin
<i>Diverse legemidler</i>
Cisaprid

Almokalant er en annen I_{Kr} -blokker som ble trukket under klinisk utprøving fordi preparatet gav uakseptabelt mange tilfeller av torsades de pointes-arytmier.

Praktisk bruk av ibutilid

Vanlig dosering er 1 mg ibutilid fumarat (tilsvarende 0,87 mg ibutilid) gitt som intravenøs infusjon over ti minutter. Etter et opphold på ti minutter kan det gis ytterligere en dose hvis første dose ikke har effekt.

Ibutilid er kontraindisert hos pasienter med symptomatisk hjertesvikt og bør unngås hos pasienter med iskemisk hjertesykdom og pasienter som har hatt ventrikulær arytmi.

Ibutilid bør brukes med største forsiktighet hos pasienter med svekket venstre ventrikel (ejeksjonsfraksjon under ca. 40%). Ibutilid bør ikke brukes hvis pasienten fast bruker medikamenter som kan gi forlenget QT-tid (tabell 1).

Når ibutilid gis intravenøst, bør pasienten overvåkes kontinuerlig. Oppstår ikke-vedvarende ventrikulære arytmier (torsades de pointes) eller en rask økning av korrigert QT-tid (QTc) (14) til over 500 ms bør infusjonen avbrytes. Vi mener pasienten bør

overvåkes i 24 timer etter avsluttet ibutilid-infusjon, og det må alltid være beredskap for å takle ev. hjertestans.

Behandling av torsades de pointes

Seponering eller dosereduksjon av de aktuelle legemidler ved ervervet lang QT-tid er første tiltak. Betablokkerbehandling er gunstig både ved ervervet og arvelig lang QT-tid-syndrom fremkalt av I_{Kr} -blokkade. Pacing med høy frekvens (ca. 100, helst i atriene) for å normalisere depolariseringen i hjertet er nyttig for å motvirke residiverende torsades de pointes. Magnesiuminfusjon kan være gunstig spesielt ved mangel på magnesium. I akutte situasjoner er defibrillering ofte nødvendig. Det er viktig å være oppmerksom på faren for arytmi-residiv etter kort tid i slike situasjoner. Som våre pasienthistorier viser kan defibrillering være vanskelig ved ibutilidindusert ventrikkelarytmi.

Litteratur

1. Foster RH, Wilde MI, Markham A. Ibutilide. A review of its pharmacological properties and clinical potential in the acute management of atrial flutter and fibrillation. *Drugs* 1997; 54: 312–30.
2. Abi-Mansour P, Carberry PA, McCowan RJ, Henthorn RW, Dunn GH, Perry KT. Conversion efficacy and safety of repeated doses of ibutilide in patients with atrial flutter and atrial fibrillation. Study investigators. *Am Heart J* 1998; 136: 632–42.
3. Madsen S, red. Terapi anbefaling: Behandling av atrieflimmer. *Nytt om legemidler* 1996; 19 (suppl 5): 1–30.
4. Chen J, Ohm O-J, Hoff PI, Rossvoll O, Erga KS, Færestad S. Atrieflutter – diagnostikk og behandling. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 931–4.
5. Anfinsen O-G. Ikke-farmakologisk behandling av atrieflimmer. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 2884–9.
6. Ohm O-J, Chen J, Hoff PI, Rossvoll O, Erga KS, Færestad S. Radiofrekvensablasjon av atrieflutter. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 936–40.
7. Napolitano C, Priori SG, Schwartz PJ. Spatial dispersion of ventricular repolarization in the long QT syndrome. I: Olsson SB, Yuan S, Amlie JP, red. *Dispersion of ventricular repolarization. State of the art.* New York: Futura, 2000: 199–207.
8. Amlie JP. QT dispersion and sudden cardiac death. *Eur Heart J* 1996; 18: 189–90.
9. Bjørnstad H, Tande PM, Lathrop DA, Refsum H. Effects of temperature on cycle length dependent changes and restitution of action potential duration in guinea pig ventricular muscle. *Cardiovasc Res* 1993; 27: 946–50.
10. Endresen K. Rate dependent changes in dispersion of repolarisation during ventricular pacing in man. *Int J Cardiol* 1989; 23: 199–206.
11. Camm AJ, Janse MJ, Roden DM, Rosen MR, Cinca J, Cobbe SM. Congenital and acquired long QT syndrome. *Eur Heart J* 2000; 21: 1232–7.
12. Rimer TL, Sobie EA, Tung L. Stretch induced changes in arrhythmogenesis and excitability in experimental based heart models. *Am J Physiol* 1998; 275 (2 Pt2): H 431–H 442.
13. 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.
14. Bathen J, Madsen S. Sotalol – atrieflimmer, redusert nyrefunksjon og plutselig død. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998; 118: 4086–7. ○