

Läkemedel som kan orsaka allvarliga rubbningar i hjärtats rytm

Fokus på förskrivning av antidepressiva och
antipsykotiska läkemedel till äldre

Denna publikation skyddas av upphovsrättslagen. Vid citat ska källan uppges. För att återge bilder, fotografier och illustrationer krävs upphovsmannens tillstånd.

Publikationen finns som pdf på Socialstyrelsens webbplats. Publikationen kan också tas fram i alternativt format på begäran. Frågor om alternativa format skickas till alternativaformat@socialstyrelsen.se

Artikelnummer 2019-4-2

Publicerad www.socialstyrelsen.se, april 2019

Förord

Äldre personer använder i hög utsträckning läkemedel för behandling av kroppslig sjukdom och psykisk ohälsa. Samtidigt som läkemedel är av stor betydelse för ett långt och hälsosamt liv, använder äldre personer inte sällan enskilda, eller kombinationer av läkemedel, som kan vara olämpliga. Risken för biverkningar ökar med antalet läkemedel som en äldre person använder. Tidigare studier från Socialstyrelsen och Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) har visat att risken för allvarliga biverkningar ökar med antalet läkemedel en äldre person använder, och att biverkningarna i många fall kan vara möjliga att undvika.

Huvudsyftet med denna studie, som riktar sig till förskrivare och vårdgivare, har varit att kartlägga omfattningen och belysa risker vid användning av läkemedel (enskilt eller i kombination) som är klassificerade med avseende på risk för uppkomst av livshotande rubbning i hjärtats rytm (Torsades de Pointes – TdP). En övergripande målsättning är att studien kan bidra till att mer uppmärksamhet ägnas åt olika förebyggande åtgärder för att minimera risken för TdP hos framför allt äldre personer som är extra utsatta på grund av samtidig exponering för flera bidragande riskfaktorer för TdP.

Rapporten har tagits fram av Bengt Danielsson (projektledare) i samarbete med Julius Collin, Johan Fastbom och Anastasia Nyman. Ansvarig chef har varit Maria State

Socialstyrelsen vill tacka de medicinska experter vid myndigheten och externt som bidragit med värdefulla synpunkter under arbetet med rapporten.

Natalia Borg
Avdelningschef
Avdelningen för utvärdering och analys

Innehåll

Förord	3
Sammanfattning	7
Hög läkemedelsanvändning hos äldre medför biverkningsrisker	9
Studiens syften och tillvägagångssätt	10
Översikt av kunskapsläget vad gäller läkemedel och TdP	11
Hur yttrar sig och hur uppkommer TdP?	11
Hur bedöms om ett läkemedel kan framkalla TdP hjärtarytmi?	12
Bidragande orsaker till uppkomst av TdP	14
Hur känd är TdP-risk för olika typer av TdP-klassade läkemedel?	14
Vilka läkemedel med TdP-risk förskrivs mest till äldre i Sverige?	16
Läkemedel med fastställd eller misstänkt TdP-risk vid normal användning	16
Läkemedelsgrupper som i vissa situationer kan medföra TdP-risk	17
Förskrivning av de vanligaste enskilda läkemedlen med TdP-risk	18
Fall av TdP och användning av riskklassade läkemedel	22
Förekomst av TdP-diagnos i relation till ålder och kön	22
Förskrivning av TdP läkemedelsgrupper vid påvisad arytmi	22
TdP och enskilda preparat	24
TdP-klassade antidepressiva och antipsykotika och överrisk för död	30
Antidepressiva	30
Antipsykotika	32
Begränsningar i analyser rörande överrisker för TdP och död	33
Samtidig användning av TdP klassade läkemedel	34
Sammanfattande diskussion	36
Äldre personer är mer riskutsatta för TdP; antidepressiva läkemedel dominerar	36
TdP-risk bör ingå i risk-nytta värderingen vid förskrivning till äldre	38
Slutsatser	40
Referenser	42
Bilaga 1 Metodbeskrivning	47
Kartläggning av förskrivning av läkemedel som klassats med TdP-risk	47
Kartläggning av kombinationsförskrivning	48
Analys läkemedelsanvändning vid tidpunkten för TdP respektive död	48
Analys av risk för död vid förskrivning av antidepressiva och antipsykotika	48
Bilaga 2 Läkemedel med TdP-risk klassning	50
Bilaga 3 Vetenskapliga experter	53

Sammanfattning

Personer som är 75 år eller äldre förskrivs i genomsnitt fem läkemedel. Samtidigt som läkemedel är av stor betydelse för att lindra, bota och förebygga sjukdom hos äldre, medför den höga förskrivningen att äldre har en ökad risk för förskrivning av läkemedel som kan ge upphov till allvarliga biverkningar. En ovanlig men livshotande biverkan är läkemedelsframkallad rubbning i hjärtats rytm (Torsades de Pointes kammararytmi, TdP). Syftet med denna studie är att ge en översikt av kunskapsläget kring, karakterisera omfattningen av, samt belysa risker med förskrivning av läkemedel som är klassificerade med avseende på risk för TdP. Studien är baserad på data från patient-, läkemedels- och dödsorsaksregistret.

Analyser baserade på ett internationellt accepterat system för klassificering av risk för TdP, visar att förskrivning av läkemedel med TdP-risk i Sverige är högre än vad som tidigare varit känt. Var sjätte person 65 år eller äldre hade förskrivning av minst ett läkemedel med fastställd (TdP 1) eller misstänkt (TdP 2) risk vid normal användning. Cirka hälften av förskrivningen med TdP 1- och TdP 2-klassade läkemedel utgjordes av antidepressiva, och tillsammans med antipsykotika, vissa antibiotika och urologiska medel stod de för mer än 90 % av den totala förskrivningen av läkemedel med TdP-risk vid normal användning.

Studien visar vidare att äldre personer har en ökad risk för TdP; i 3 av 4 av de 616 TdP-fall som registrerats i patientregistret var personen äldre än 62 år. Personer 75 år och äldre hade högst risk. Oftast hade personen använt ett TdP 1-klassat läkemedel. Antidepressiva var i särklass den enskilt vanligaste läkemedelsgruppen och citalopram det enskilt vanligaste läkemedlet, som förskrivits till personer med TdP diagnos, följt av antiarytmika- urologiska och antipsykotiska medel. Resultaten visar att TdP oftast är orsakad av en kombination av samtidigt förekommande riskfaktorer, i form av hög ålder, förskrivning av TdP 1-riskklassat preparat, samtidig förskrivning av mer än ett TdP-klassat läkemedel, hjärt-kärlsjukdom och/eller användning av diuretika och protonpumpshämmare som kan framkalla elektrolytrubbning (kalium- respektive magnesiumbrist).

Då EKG krävs för att påvisa TdP, viket nästan alltid sker på sjukhus, kan mörkertalet vara stort för hur många äldre som drabbats av TdP-relaterad död utanför sjukhus. I denna studie har därför, förutom TdP-diagnos, även överrisk för död studerats hos äldre som förskrivits antidepressiva och antipsykotika. Resultaten visade, även om det måste betonas att det inte går att fastställa orsakssamband, en ökad risk för överdödlighet, som, liksom risken för TdP, korrelerade med TdP-riskklassningen. Detta efter hänsynstagande till ett stort antal möjliga påverkande faktorer, t ex ålder, kön, sjuklighet, demens, palliativ diagnos och andra förskrivna läkemedel.

Sammantaget visar studien att den utbredda förskrivningen av TdP-klassade läkemedel till äldre, är en angelägen fråga som behöver uppmärksammas mer. Andelen äldre personer som erhåller mediciner med TdP-risk är

hög, speciellt gäller detta antidepressiva läkemedel och de allra äldsta. Resultaten visar att TdP-risker hos äldre till stor del är åtgärdbara och kan förbyggas genom individuellt anpassade åtgärder. En avsikt med studien, förutom att kartlägga och belysa risker med TdP-klassade läkemedel, är att bidra till att mer uppmärksamhet ägnas olika förebyggande åtgärder för att minimera risker för TdP vid läkemedelsgenomgångar och vid insättning av nya läkemedel till äldre personer. I dagsläget saknas vägledning vad gäller förskrivning av läkemedel med TdP-risk till äldre i nationella behandlingsrekommendationer.

Då ett stort antal läkemedel är klassificerade med TdP-risk i varierande utsträckning (TdP 1, TdP 2, TdP 3 respektive utan känd TdP-risk) är det svårt för en enskild läkare att vara uppdaterad. I vetenskaplig litteratur har flera påverkbara åtgärder föreslagits för att minimera risken för uppkomst av TdP. En föreslagen åtgärd är utökad användning av elektroniskt förskrivarstöd för identifiering av TdP-risk för olika läkemedel och om möjligt undvikande av förskrivning av mer än ett TdP-riskklassat läkemedel samtidigt. En annan åtgärd som föreslagits i litteraturen är EKG-monitorering för att studera eventuell QT-förlängning (indikerar TdP-risk) vid insättning av TdP 1 och TdP 2-klassade läkemedel hos äldre som även har förekomst av andra riskfaktorer. Vad gäller elektrolytrubbning har analys av kalium och magnesium, samt att vid behov initiera substitutionsbehandling, rekommenderats vid användning av diuretika respektive syrasekretionshämmare hos äldre som förskrivs TdP 1- eller TdP-klassade läkemedel.

Hög läkemedelsanvändning hos äldre medför biverkningsrisker

Läkemedelsbehandling är en mycket vanlig vårdåtgärd för äldre. Idag förskrivs personer som är 75 år eller äldre i genomsnitt fem olika läkemedel [1]. Den höga användningen hos äldre är till stor del en följd av medicinska framsteg som gör att många kroppsliga sjukdomstillstånd kan förebyggas och behandlas effektivt med läkemedel. Den ökade användningen beror också på en ökad behandling med läkemedel mot psykisk ohälsa som ångest, oro, sömnproblem och depression. Hög och regelbunden förskrivning av psykofarmaka, ofta ur olika läkemedelsgrupper samtidigt, är vanlig till äldre och ökar med stigande ålder[2].

Användning av flera läkemedel samtidigt ökar risken för biverkningar. Äldre personer är känsligare för läkemedels effekter än yngre personer, bland annat på grund av åldersbetingad minskad nedbrytning och utsöndring av läkemedel. Antalet läkemedel som en äldre person använder har visats vara en riskfaktor för allvarliga biverkningar som mag-tarmblödning, fallskada och död då hänsyn tagits till sjukdomar, sjukdomarnas allvarlighetsgrad och till en rad andra riskfaktorer [3]. Läkemedelsanvändning angavs i Socialstyrelsens lägesrapport inom patientsäkerhetsområdet 2016 som ett av de två största riskområdena för uppkomst av vårdskada [4].

I en artikel i Läkartidningen från 2010 uttryckte tre svenska hjärtläkare oro för livshotande rubbningar i hjärtats rytm och död framkallad av läkemedel [5]. De ville rikta uppmärksamhet på frågeställningen på grund av den utbredda användningen av läkemedel med risk för hjärtarytmi. Vad gäller Sverige hänvisades till en studie från 2002 [6], där det angavs att cirka 2 % av populationen förskrevs läkemedel med fastställd risk för att kunna framkalla livshotande rubbning i hjärtats rytm, Torsades de Pointes (TdP). Författarna menar att mörkertalet kan vara stort för hur många som drabbas av plötslig död orsakad av läkemedel. En anledning är att TdP-diagnosen kräver pågående EKG-övervakning. De nämner också, att även om risken för varje enskild individ är tämligen låg, så föreligger ett problem som är viktigt att uppmärksamma, då andelen patienter som erhåller mediciner med hjärtarytmrisk är stort.

Kunskapen har under senare år ökat betydligt om läkemedel som kan ge livshotande TdP som biverkan. Flera läkemedel med utbredd användning bland äldre har efter 2010 visats medföra TdP-risk. Flera studier indikerar också att risken för att utveckla läkemedelsframkallad TdP är störst hos äldre. Äldre behandlas inte sällan med mer än ett läkemedel med TdP-risk och har också ofta vissa tillstånd som kan bidra till att öka risken, som hjärtsjukdom, kaliumbrist eller magnesiumbrist. I preparattexter finns i många fall varningstexter som anger att läkemedel med fastställd hjärtarytmrisk (TdP) inte bör användas samtidigt med andra TdP-riskklassade läkemedel. Det finns dock lite information tillgänglig om omfattningen av förskrivning hos äldre av läkemedelsgrupper med arytmrisk, hur stora riskerna är eller hur risker kan minimeras.

Studiens syften och tillvägagångssätt

Denna studie riktar sig främst till förskrivare och vårdgivare inom området äldre och läkemedelsbehandling. Ett syfte har varit att översiktligt sammanfatta kunskap kring livshotande hjärtkammararytmi (TdP) framkallad av läkemedel. Huvudsyftet med studien har varit att kartlägga omfattningen och belysa risker vid förskrivning till äldre av läkemedel (enskilt eller i kombination) som är klassificerade med avseende på risk för uppkomst av livshotande rubbning i hjärtats rytm (Torsades de Pointes –TdP). En specifik målsättning är att resultaten studien kan bidra till att mer uppmärksamhet riktas åt olika förebyggande åtgärder för att minimera TdP-risk hos äldre som använder antidepressiva och antipsykotiska läkemedel. Dessa personer är ofta exponerade för flera riskfaktorer samtidigt. Studien baseras på analyser av data (se bilaga 1) från Socialstyrelsens nationella hälsodataregister (patientregistret, läkemedelsregistret och dödsorsaksregistret).

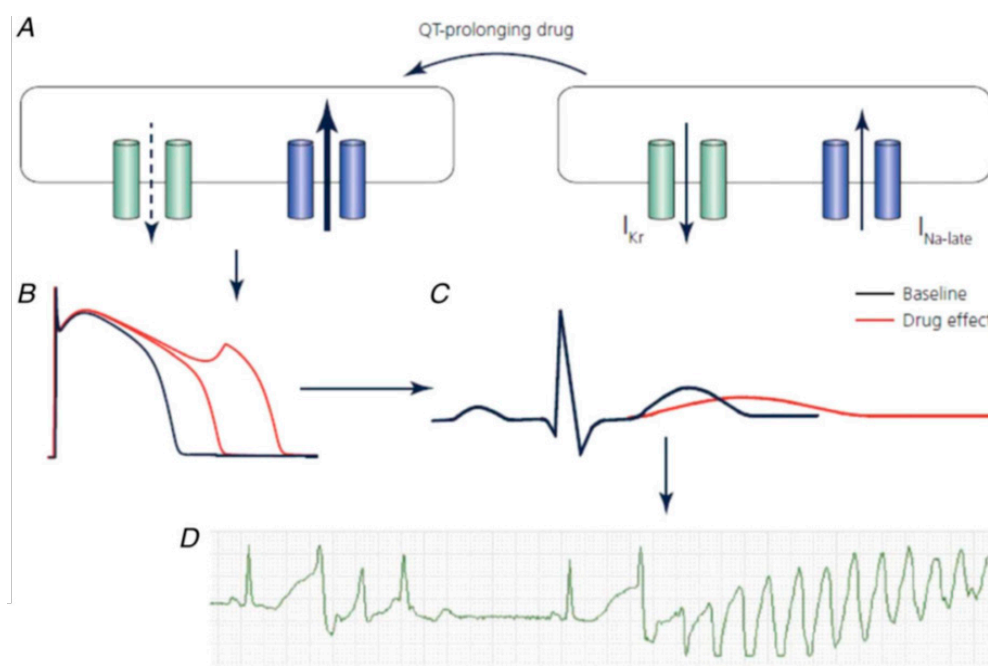
Översikt av kunskapsläget vad gäller läkemedel och TdP

Hur yttrar sig och hur uppkommer TdP?

Flera läkemedel kan som en svårfångad biverkan ge upphov till Torsades de Pointes kammararytmi (TdP), se figur 1 D. Diagnosen TdP kräver EKG undersökning för att kunna ställas. Symtom vid TdP kan yttra sig i form av hjärklappning, hjärtrusning, yrsel, svimning och hjärtstopp eller ospecifika symtom som trötthet och andnöd. TdP kan inträffa även under sömnen. Om inte en TdP episod går över spontant, krävs akuta hjärtstoppsåtgärder. Konsekvensen av inträffad TdP är att hjärtats pumpfunktion upphör, vilket kräver omedelbar åtgärd på platsen för att hävas, annars kan cirkulationskollaps och död inträffa.

Mekanism för uppkomst av TdP är väl studerad [7]. Vid EKG undersökning har personer som löper risk att utveckla TdP i allmänhet en specifik EKG förändring (QT-förlängning – se figur 1 C, röd markering), som indikerar TdP-risk. Denna typ av biverkan blev uppenbar då nya antiarytmika på 1990-talet utvecklades för att stabilisera hjärtrytmen vid förmaks- och kammararytmier genom att blockera en kalium-jonkanal (IKr-hERG kanalen – se figur 1 A) i hjärtmuskelcellen. På hjärtcellnivå medför detta en förlängning av durationen av den så kallade aktionspotentialen (se figur 1 B, – röda linjer). Det visade sig paradoxalt nog att istället för att minska, så ökade risken för TdP av många substanser som blockerade hERG-kanalen.

Figur 1. Uppkomst av TdP, se text ovan för förklaring.



Det har under de senaste decennierna visat sig att läkemedel inom många olika terapiområden, bland annat flera antidepressiva, antipsykotika och antibiotika, som biverkan har effekt på samma kalium-jonkanal med åtföljande QT-förlängning och TdP-risk. QT-tiden måste justeras matematiskt för hjärtfrekvens och detta kan ske på olika sätt. Den justerade QT-tiden kallas QTc. Myndigheter införde globalt 2005 nya gemensamma krav på testning av QTc- och TdP-risk för nya läkemedel [8-9]. QTc-tiden är något högre hos kvinnor än män, gränser för förlängd QTc-tid brukar anges till > 450 millisekunder (ms) respektive >470 ms. Värden över 500 ms anses innebära en påtagligt ökad risk för TdP. Risken för QTc förlängning och TdP ökar med stigande ålder och förekomst av andra riskfaktorer, som elektrolytrubbning och sjukdom (t ex hjärtsjukdom). Ett absolut samband mellan QTc förlängning och TdP finns inte, utan risken förefaller vara specifik för varje läkemedel. Detta kan bero på att en del läkemedel även har motverkande effekter på andra av hjärtats jonkanaler; dock verkar det stora flertalet läkemedel som förlänger QTc-tiden vara förenade med arytmirisk. I sammanhanget måste även nämnas att vissa personer på grund av nedärvda sjukdomar i hjärtats jonkanaler (bland annat hERG kanalen) har betydligt ökade risker för TdP; hos dessa kan TdP även utlösas av flera andra orsaker än läkemedel.

Hur bedöms om ett läkemedel kan framkalla TdP hjärtarytmi?

För att bedöma risk för TdP hjärtarytmi har ett internationellt vedertaget klassificeringssystem använts, som kontinuerligt värderar ett stort antal fallbeskrivningar, publikationer och register inom området [10-12]. Klassificeringssystemet är baserat på statistisk analys av fallbeskrivningar och värdering av vetenskaplig information, som till exempel läkemedlets förmåga att binda till hERG-kanalen vid normal användning. Systemet är allmänt tillgängligt på internet och ger information till både allmänheten, vårdpersonal och forskare via länken: <https://www.crediblemeds.org/>. På denna hemsida beskrivs även de kriterier en referensgrupp bestående av specialister inom olika discipliner, som kardiologi och klinisk farmakologi, använder vid klassificeringen. Systemet gör det möjligt att identifiera enskilda preparat och kombinationsterapier som är förenade med risk för hjärtarytmi, men även andra faktorer som ökar risken. I flera artiklar av svenska och internationella experter [5, 13-14] hänvisas till det amerikanska systemet som det mest genomarbetade i sitt slag för att värdera TdP-risk för läkemedel. Under senare året har CredibleMeds även inkluderat en lista på olika sjukdomstillstånd som ökar risken för TdP vid användning av TdP-klassade läkemedel.

Systemet (originaltext på engelska för olika riskklasser i bilaga 2) utgår från risken vid normal användning. Detta innebär att läkemedlet förskrivits enligt de ramar som läkemedelsmyndigheten angivit i godkänd produkttext (Summary of Product Characteristics – SPC). I texten beskrivs godkända doser, indikationer och kontraindikationer (när läkemedlet inte bör användas). I Sverige finns dessa texter sammanfattade i FASS för varje produkt och tillverkaren ansvarar för att dessa är uppdaterade och informativa.

Fastställd risk för TdP vid normal användning – TdP 1-klassning. Det finns omfattande belägg som stöder slutsatsen att läkemedlet kan ge QTc-förlängning och TdP vid användning enligt den produkttext (SPC) som läkemedelsmyndigheten godkänt.

Misstänkt risk för TdP vid normal användning – TdP 2-klassning. Det finns omfattande belägg som stöder slutsatsen om att läkemedlet kan ge QTc-förlängning vid normal användning men otillräckliga bevis enligt produkttext (SPC) som läkemedelsmyndigheten godkänt, för TdP.

Risk i speciella situationer för TdP – TdP-3 klassning. Det finns omfattande belägg som stöder slutsatsen om att läkemedlet kan ge QTc-förlängning och TdP, men endast i speciella situationer som vid användning av högre doser än de godkända, förgiftningar eller vid interaktioner med andra specificerade läkemedel som intas samtidigt.

Klassificeringssystemet uppdateras kontinuerligt. Under åren 2011–2015 klassificerades antidepressiva läkemedel med mycket stor användning hos äldre med fastställd risk vid normal användning. Analyser i rapporten är baserade på klassificeringen 15 mars 2015. I de fåtal fall då substanser har ny- eller omklassificerats efter detta datum, kommenteras detta fortlöpande i de fall då den nya klassificeringen är av intresse i relation till utförda analyser.

Begränsningar med klassificeringen

Klassificeringssystemet anger om risk kan föreligga eller inte, men inte hur stor risken är. Fallbeskrivningar spelar en betydande roll vid identifiering av läkemedel som orsakar TdP. Detta innebär att läkemedel med stor användning upptäcks lättare än läkemedel med liten användning. Möjligheten att identifiera TdP-risk är också större med nya preparat som utvecklats efter det att läkemedelsmyndigheter globalt introducerat krav på både prekliniska och kliniska studier vad gäller läkemedels potential att framkalla hjärtarytmi 2005 [8-9].

Studier som skattat risk för TdP

TdP-hjärtarytmi är en svårfångad biverkan då den kräver pågående EKG övervakning för att kunna fastställas. Detta medför att det är svårt att fastställa den sanna förekomsten av TdP och död relaterad till användning av TdP-läkemedel utanför sjukhus. I en äldre översikt uppskattades risken till 3–4 per 100 000 patienter[15]. Genomgångar av EKG-inspelningar från patienter som avlidit på sjukhus har dock påvisat att 12 % av dödsfallen i kammartakykardi var av typen TdP. Då många TdP är utlösta av läkemedel, kan den verkliga incidensen av TdP vara högre [5]. I översikter inom området poängteras att det föreligger betydande såväl under – som felrapportering av dödsfall då patienten avlidit i läkemedelsframkallad TdP-hjärtarytmi. Flera studier har undersökt risken för död, kardiovaskulär död och/eller plötslig hjärtdöd hos framför allt personer som använt antipsykotika med olika TdP-klassning, där risken för död relaterats till TdP-risk för enskilda preparat. [16-19].

Bidragande orsaker till uppkomst av TdP

Flera studier som gått igenom fallbeskrivningar av inträffad TdP visar att de som drabbas också oftast var exponerade för bidragande riskfaktorer [20-22]. Merparten av de drabbade hade samtidigt minst en, och oftast två eller fler, bidragande riskfaktorer. Vanliga bidragande riskfaktorer är hög ålder, kvinnligt kön, samtidig användning av annat/andra TdP-klassade läkemedel, hjärtsjukdom, kaliumbrist eller magnesiumbrist, eller användning av annat läkemedel som leder till förhöjda blodkoncentrationer av TdP-läkemedlet [9-10, 12]. I en svensk studie från 2008 med 88 misstänkta fall av TdP rapporterade till Läkemedelsverkets biverkningsregister, var hjärtsjukdom och ålder över 65 år vanligt förekommande riskfaktorer [23]. Det är dock svårt att i efterskott ange att läkemedelsutlöst TdP är dödsorsaken, om till exempel en äldre kvinna behandlad TdP 1-klassat läkemedel plötsligt avlider i hemmet med samtidig exposition för andra kända bidragande riskfaktorer till TdP (till exempel hjärtsjukdom, möjlig elektrolytrubbning eller annat TdP klassat läkemedel). Risker för TdP har förslagits kunna minskas, till exempel genom att undvika att förskriva preparat med TdP-klassning samtidigt, att ta EKG före och efter insättning av TdP 1- och TdP 2-klassade läkemedel hos äldre personer, samt att vara observant på hjärtsjukdom eller elektrolytrubbning, speciellt kalium- och magnesiumbrist men även kalciumbrist [9, 13].

Hur känd är TdP-risk för olika typer av TdP-klassade läkemedel?

Antiarytmika som avsiktligt påverkar hjärtrytmen

Antiarytmika används framför allt i symptomlindrande syfte hos patienter med förmaksflimmer och kan ge upphov till olika typer av arytmier, i såväl förmak som kammare. Patienterna lider av allvarlig hjärtsjukdom som obehandlad kan vara livshotande, och behandlas med antiarytmika först efter noggrann risk-nytta värdering. TdP-risken är väl känd hos förskrivande läkare och patienterna är informerade om riskerna och följs noga. I preparattexterna i FASS poängteras vikten av att insättning av behandling sker på vårdinrättning där kontinuerlig EKG övervakning kan utföras, och att eventuella riskfaktorer, som QTc-förlängning på EKG, elektrolytrubbning eller samtidig riskmedicinering ska ha beaktats. Det rekommenderas vidare att behandling sköts av specialistläkare med kunskap och erfarenhet av arytmibehandling.

Läkemedel i andra terapigrupper

Påverkan på hERG kanalen, och medföljande TdP-risk, är en livshotande biverkan även för vissa andra terapigrupper än antiarytmika. Ett stort antal läkemedel är TdP-klassade, bland annat flera antidepressiva och antibiotika med utbredd förskrivning inom främst primärvården. Det är svårt för en enskild läkare att ha uppdaterad information om TdP-risk för olika läkemedel. Ny kunskap tillkommer kontinuerligt och informationen i FASS är inte alltid uppdaterad. Till exempel berörs överhuvudtaget inte TdP-risken med vissa

TdP-läkemedel (även TdP 1-klassade). Förekomsten av information om samtidiga riskfaktorer och hur dessa ska hanteras varierar också stort. För vissa preparat med fastställd TdP 1-risk anges att samtidig användning av annat TdP-klassat läkemedel inte bör ske (kontraindikation), för andra anges att samtidig förskrivning med annat TdP-läkemedel bör ”ske med försiktighet”. Sammantaget medför detta att det kan vara svårt att värdera TdP risk vid förskrivning till speciellt äldre personer, som ofta använder flera läkemedel samtidigt.

Vilka läkemedel med TdP-risk förskrivs mest till äldre i Sverige?

Flera läkemedel med utbredd förskrivning har klassificerats med TdP-risk först efter år 2011. Detta gör att de fåtal svenska studier som publicerats innan 2011 vad gäller omfattning av förskrivning av läkemedel med TdP-risk är inaktuella. Med utgångspunkt från klassificeringssystemet har en kartläggning i förevarande rapport genomförts över användning 2015 av medel med TdP-risk hos äldre på både terapigruppnivå och även vad gäller enskilda medel.

Läkemedel med fastställd eller misstänkt TdP-risk vid normal användning

Som framgår av tabell 1 förskrevs cirka 270 218 personer 65 år eller äldre läkemedel med fastlagd risk för TdP-arytmi (TdP 1) vid normal användning under 2015. Detta innebär att knappt 11 % av hela denna population, som 2015 bestod av cirka 1,7 miljoner personer, förskrevs läkemedel med fastlagd risk vid godkänd användning. Antalet som förskrevs läkemedel med misstänkt arytmirisk vid normal användning (TdP 2-läkemedel) var 263 629, eller cirka 9 % av populationen äldre. Totalt sett förskrevs 463 081 personer 65 år och äldre läkemedel som innebär fastlagd eller misstänkt arytmirisk i monoterapi, det vill säga mer än var 6:e person (17,3 %) i denna ålderskategori. En beskrivning av läkemedel med misstänkt eller fastlagd risk finns i bilaga 2. I denna anges även hur många äldre över 65 år som hämtat ut TdP 1 respektive TdP 2-läkemedel under 2015.

Tabell 1. Terapigrupper av läkemedel med fastställd (TdP 1) och misstänkt risk (TdP 2) för att orsaka hjärtarytmi vid normal användning

Antal äldre personer 65 år och äldre i olika terapigrupper med minst ett uttag under 2015 av medel med fastställd (TdP 1) respektive misstänkt (TdP 2) risk vid normal användning (enligt klassificering 15 mars 2015). Andel anger hur stor andel personer i en viss terapigrupp utgör i relation till totala antalet personer i en riskklass (TdP 1 eller TdP 2 och TdP 1+ 2 totalt).

	Fastlagd risk: (TdP 1)		Misstänkt risk: (TdP 2)		Totalt	
	Antal	Andel	Antal	Andel	Antal	Andel
Antidepressiva	127 709	47 %	109 078	41 %	212 969	46 %
Antiemetika	1 012	4 %	30	0 %	10335	2 %
Cancermedel	210	0 %	10873	4 %	11083	2 %
Hjärt-kärlläkemedel	19891	7 %	2090	1 %	21952	5 %
Hypofyshormoner	-	-	23	0 %	23	0 %
Infektionsmedel	100 712	37 %	1219	0 %	101675	22 %
Medel mot protozoer	521	0 %	.	.	521	0 %
Antipsykotika	8837	3 %	40294	15 %	47221	10 %
Urologiska medel	-	-	116 494	44 %	116494	25 %
Antivirala medel	-	-	76	0 %	76	0 %
Totalt	270 218		263 629		463 081	

All förskrivning av hjärt-kärlläkemedel med fastlagd risk (TdP 1) vid godkänd användning utgörs av antiarytmika. Andelen av äldre personer som förskrivits sådana hjärt-kärlläkemedel utgör endast en liten andel (5 %) av samtliga läkemedel som kan innebära risk vid normal användning; det vill säga är TdP 1- eller TdP 2-klassade. Den stora majoriteten av läkemedel med fastlagd (TdP 1) eller misstänkt (TdP 2) risk för TdP består av antidepressiva och antipsykotika, urologiska – samt vissa antimikrobiella medel (medel mot bakterie- och svampinfektioner). För dessa läkemedelsgrupper är påverkan på hjärtats rytm enbart en önskad biverkan.

Tillsammans står antidepressiva, antipsykotika och vissa grupper av antimikrobiella läkemedel för 90 % av all förskrivning till äldre över 65 år med läkemedel som har fastslagen risk för att kunna ge upphov till hjärtarytmi (TdP 1) vid normal användning. Slås grupperna ihop som kan ge QT förlängning och som har fastslagen risk (TdP 1) eller misstänkt risk (TdP 2) att kunna framkalla hjärtarytmi vid normal användning, står dessa terapigrupper för cirka 75 % av förskrivningen.

Läkemedelsgrupper som i vissa situationer kan medföra TdP-risk

Dessa läkemedel (TdP 3-klassade) bedöms inte kunna ge upphov till TdP vid användning enligt de behandlingsanvisningar som anges i godkänd produkttext i FASS. Däremot kan användning innebära risk i speciella situationer som varierar beroende på vilken typ av läkemedel det rör sig om.

Den i särklass största enskilda läkemedelsgruppen som är TdP 3-klassad utgörs av diuretika, det vill säga vätskedrivande läkemedel av en typ som inte är kaliumsparande. Diuretika ingår i gruppen hjärt-kärlverkande läkemedel och används bland annat mot högt blodtryck och hjärtsvikt. Denna typ av läkemedel har i sig ingen förmåga att direkt påverka hjärtmuskelcellen och ge QT förlängning, men kan orsaka elektrolytrubbning (sänkta kaliumnivåer i blodet – hypokalemi) vid långvarig användning. Hypokalemin ökar risken att utveckla hjärtarytmi om patienten samtidigt står på ett läkemedel med TdP risk [12-13].

Tabell 2. Terapigrupper som använder läkemedel med risk i specifika situationer (TdP 3), diuretika medräknade

Antal personer 65 år och äldre med minst ett uttag under 2015 av läkemedel med TdP 3- risk (enligt klassificering 15 mars 2015). Andel anger hur stor andel personer i en viss terapigrupp utgör i relation till totala antalet personer i riskklassen (TdP 3*).

TdP risk för i specifika situationer (TdP 3)*	Antal	Andel
Antibiotika och svampmedel	707	0 %
Antidepressiva	104 323	21 %
Diuretika	308 450	63 %
Urologiska medel	17158	3 %
Övriga*	133 468	27 %
Totalt	493 084	

* Protonpumpshämmarna omeprazol, esomeprazol och lansoprazol inte inräknade, TdP 3 klassades först 2016 [12].

Risken för hypokalemi kan minimeras genom regelbundna kontroller av elektrolyter. Detta är av betydelse om patienten långtidsbehandlas med diuretika. Vidare bör också nämnas att hösten 2016 har även samtliga protonpumpshämmare (PPI) TdP 3-riskklassats. Protonpumpshämmare som omeprazol, esomeprazol, lansoprazol och pantoprazol används vid refluxsjukdom och mag-tarm sår och kan vid användning under längre tid orsaka sänkta magnesiumnivåer i blodet. Detta kan innebära ökad risk för TdP om patienten samtidigt använder ett läkemedel som har arytmirisk genom direkt hjärtpåverkan. En nyligen publicerad studie från 2018 indikerar att PPI användning ledande till magnesiumbrist kan vara en viktig bidragande faktor till att TdP uppkommer [24].

Om diuretika och protonpumpshämmare borträknas, och endast medräknas TdP 3-klassade preparat som direkt påverkar hjärtat genom bindning till hERG-kanalen, så dominerar antidepressiva preparat (44 %). För dessa TdP 3-klassade läkemedel kan TdP-risk föreligga i speciella situationer, som till exempel vid användning av doser högre än de godkända, intoxicationer, eller vid samtidig användning av annat QT/TdP-klassat läkemedel, eller samtidig användning av läkemedel som medför förhöjda koncentrationer i blodet av det TdP 3-klassade läkemedlet.

En lista över samtliga TdP-riskklassade läkemedel (den 15 mars 2015), och hur stor användningen av varje enskilt TdP-läkemedel var hos i Sverige under 2015, presenteras i Bilaga 2.

Förskrivning av de vanligaste enskilda läkemedlen med TdP-risk

Antidepressiva, antipsykotiska och urologiska läkemedel samt vissa antibiotika och svampmedel, stod tillsammans för nästan all förskrivning av preparat med fastställd (TdP 1) eller misstänkt (TdP 2) risk för TdP vid normal användning hos äldre personer (se tabell 1). Förskrivningen av enskilda preparat i dessa terapigrupper har därför undersökts.

Antidepressiva läkemedel

Ungefärligen 300 000 äldre personer, det vill säga nästan mer än var 6:e person 65 år och äldre, gjorde minst ett uttag ur gruppen antidepressiva läkemedel under 2015. Som framgår av tabell 3 förskrevs mer än 127 000 äldre patienter antidepressiva läkemedel med fastslagen risk och 109 000 förskrevs läkemedel med misstänkt risk för TdP. Detta innebär att 44 % respektive 37 % av äldre som använde antidepressiva läkemedel förskrevs läkemedel med fastställd TdP 1- respektive misstänkt TdP 2-risk. I tabell 3 kan även ses att antidepressiva preparat med TdP-risk i speciella situationer (TdP 3-klassade), förskrevs till cirka 100 000 äldre personer; innebärande en andel på 32 % av all förskrivning av antidepressiva medel. Andelen äldre som förskrevs antidepressiva läkemedel utan känd risk var endast 6 %.

Tabell 3. Förskrivning av antidepressiva i relation till TdP-klass

Antal personer 65 år och äldre som gjort minst ett uttag 2015. TdP- risk klassning enligt klassificering 15 mars 2015

Fastställd risk (TdP 1) vid normal användning		Misstänkt risk (TdP 2) vid normal användning	
Citalopram	108 074	Mirtazapin	94 382
Escitalopram	20 969	Venlafaxin	18 758
Totalt	127 709	Totalt	109 078
Fastslagen risk i vissa situationer (TdP 3)		Ingen känd risk TdP risk (TdP 0)	
Amitriptylin	31768	Agomelatin	727
Fluoxetin	6547	Bupropion	3114
Imipramin**	14	Duloxetin	10523
Klomipramin**	5488	Fenelzin	21
Nortriptylin**	771	Fluvoxamin***	62
Paroxetin	8524	Lofepramin	7
Sertralin	53901	Maprotilin**	311
Trimipramin	47	Mianserin	5274
		Moklobemid	295
		Nefazodon	5
		Reboxetin	384
		Tranylcypromin	20
		Tryptofan	52
Totalt	104322	Totalt	20 561

Klassade med misstänkt risk (TdP 2) efter 2015. *Omklasserade till fastställd risk i speciella situationer (TdP 3) efter 2015 [12].

Antipsykotika

Mer än 50 000 personer 65 år eller äldre gjorde minst ett uttag av antipsykotiska läkemedel under 2015. Av användarna förskrevs 15 % antipsykotika med fastslagen risk för TdP (TdP 1), 68 % förskrevs antipsykotika med misstänkt risk (TdP 2) och 16 % av medel utan känd TdP risk (tabell 4).

Tabell 4. Förskrivning av antipsykotika i relation till TdP klass

Antal personer 65 år och äldre som gjort minst ett uttag 2015. TdP-risk klassning enligt klassificering 15 mars 2015.

Fastslagen risk (TdP 1) vid normal användning		Misstänkt risk (TdP 2) vid normal användning		Ingen känd risk (TdP 0)	
Droperidol	8	Aripiprazol	1730	Flufenazin	123
Haloperidol	8768	Klozapin	1269	Flupentixol**	2 471
Klorpromazin*	14	Kvetiapin***	6916	Klorprotixen	385
Pimozid*	17	Litium	6028	Levomepromazin**	4 680
Sulpirid*	6	Olanzapin	8856	Melperon**	1 345
Tioridazin*	28	Paliperidon	295	Perfenazin**	2 022
		Risperidon	19907	Periciazin	1
		Ziprasidon***	164	Proklorperazin	50
		Övriga antipsykotika	2	Zuklopentixol**	2 536
Totalt	8837	Totalt	40294	Totalt	9759

*Avregistrerade läkemedel, används på licens. **Klassade med misstänkt risk (TdP 2) efter 2015. ***Omklasserade till fastställd risk i speciella situationer (TdP 3) efter 2015 [12].

Antibiotika och mykolytika (svampläkemedel)

Vissa substansgrupper av antibiotika (se tabell 5) har läkemedel med egenskaper som gör att de är TdP-klassade, det vill säga har fastslagen eller misstänkt risk för hjärtarytmi i mono- eller i kombinationsterapi. Av de drygt 500 000 personer 65 år eller äldre som gjort minst ett uttag under 2015 av antibiotika, gjorde ungefärligen 75 000 uttag av kinoloner och 10 000 av makrolider. Dessa antibiotikatyper är klassade i någon av grupperna med fastställd (TdP1) eller misstänkt risk (TdP 2). Omfattning av förskrivning av enskilda antibiotika som är TdP-klassade framgår av tabell 5.

Tabell 5. Förskrivning av antibakteriella och antimykotika (medel mot svampinfektioner) i relation till TdP-klass

Antal personer 65 år och äldre som gjort minst ett uttag 2015. TdP risk klassning enligt klassificering 15 mars 2015

Antibiotika	TdP klass	Antal
Makrolider		
Azitromycin	1	1 870
Erytromycin	1	5 906
Klaritromycin	1	2 221
Roxitromycin*	2	476
Telitromycin	1	2
Totalt	-	10 361
Kinoloner		
Ciprofloxacin	1	74 323
Levofloxacin	1	710
Moxifloxacin	1	1 173
Norfloxacin	2	743
Ofloxacin	2	1
Totalt	-	76 467
antimykotika	TdP klass	Antal
Flukonazol	1	19 322
Itrakonazol	3	475
Ketokonazol	3	8
Posakonazol	3	140
Vorikonazol	3	84
Totalt		19 848

Omklassifierad till fastställd risk i(TdP 1) efter 2015. [12].

Mykolytika (svampmedel) med triazol struktur ("konazoler") är alla TdP-klassade. De svampmedel som ges lokalt, till exempel som kräm på huden, är inte TdP -klassade då de inte tas upp på samma sätt i kroppen som de med systemisk användning. Förskrivna TdP-klassade svampläkemedel anges i tabell 5 ovan. TdP 1-klassade flukonazol är dominerande bland svampmedel för systemiskt bruk. Andra icke TdP-klassade svampläkemedel, med annan kemisk struktur, har marginell förskrivning.

Urologiska läkemedel

Afuzosin (TdP 2), som används vid godartad prostataförstoring hade högst förskrivning. Tolterodin (TdP 2), solifencin (TdP 3) och mirabegron (TdP 2), som används mot inkontinens och urinträngningar hade en lägre förskrivning medan vardenafil (TdP 2) mot impotensproblem hade en låg förskrivning bland äldre personer (tabell 6).

Tabell 6. Förskrivning av urologiska medel i relation till TdP-klass.

Antal personer 65 år och äldre som gjort minst ett uttag under 2015. TdP-risk klassning enligt klassificering 15 mars 2015. **Klassad med misstänkt risk (TdP 2) efter 2015 [12].

Urologiska medel	TdP klass	Antal
Alfuzosin	2	81 384
Tolterodin	2	19 109
Solifenacin**	3	17 158
Mirabegron	2	20 572
Vardenafil	2	1 944
Totalt		140 167

Fall av TdP och användning av riskklassade läkemedel

Förekomst av TdP-diagnos i relation till ålder och kön

Totalt hade 616 fall av EKG konstaterad förstagångs TdP inrapporterats till patientregistret i Sverige under perioden 2006–2015. Antalet inrapporterade fall var således ungefärligen 60 per år; det lägsta antalet var 43 fall 2006 och det högsta var 84 fall 2011. Antalet TdP-fall skiljde sig påtagligt mellan olika åldersgrupper. Endast två fall hade registrerats för personer yngre än 18 år. Majoriteten av alla TdP-diagnoser påvisades hos äldre personer. Mer än 75 % av alla fall återfanns hos personer 62 år eller äldre. Den genomsnittliga åldern för män var 68 år och för kvinnor 71 år. Ungefärligen lika många TdP förelåg hos kvinnor (312 fall) som hos män (303 fall) totalt sett (alla preparat och åldersgrupper inkluderade).

Tabell 7 visar att antalet kvinnor 65 år eller äldre med TdP-diagnos var mer än tre gånger högre (totalt 235 TdP-fall) än hos kvinnor i åldrarna 18–64 år (75 TdP fall). Män 65 år eller äldre hade mer än dubbelt så många TdP-diagnoser (212 TdP fall) som män i åldrarna 18–64 år (91 fall). Personer 75 år eller äldre hade fler inträffade fall av TdP än i åldersgruppen 65–74 år (gäller både kvinnor och män).

Tabell 7. Ålder för förstagångs TdP hos män och kvinnor

Män, antal TdP i olika åldersgrupper				Kvinnor, antal TdP i olika åldersgrupper			
18–64	65 +	64–74	75 +	18–64	65 +	65–74	75 +
91	212	100	112	75	235	78	157

Förskrivning av TdP läkemedelsgrupper vid påvisad arytmi

Endast i cirka 4 % av TdP-fallen som påvisades i patientregistret angavs namn på läkemedel som kan ha bidragit till att TdP uppkommit; detta är inte heller något krav vid rapporteringen. I åtta fall angavs hjärtaktiva antiarytmiska medel: amiodaron (3), flekainid (1) eller sotalol (4) och i fyra fall angavs antidepressiva: citalopram (2), amitriptylin (1) och paroxetin (1).

För att belysa användning av läkemedel som kan ha bidragit till att orsaka TdP har uttag från apotek studerats hos samtliga personer med förstagångs TdP. Baserat på förpackningsstorlek, dosering och datum för uttaget har aktuell läkemedelsanvändning för läkemedel som hämtats ut på apotek tagits fram för den dag då TdP-diagnos sattes (se bilaga 1 för detaljer). Av totalt 616 fall med TdP-diagnos, kunde förskrivning av TdP 1- eller TdP 2-klassade läkemedel påvisas hos cirka hälften. Det betyder att i många fall av TdP fanns ingen information om användning av TdP 1- eller TdP 2-läkemedel vid

arytmifallfallet. En viktig anledning till detta kan vara att Läkemedelsregistret saknar information om läkemedel som sätts in vid vård på sjukhus. Sjukhusvårdade förväntas, baserat på resultat i en internationell studie, stå för en betydande andel av de läkemedelsframkallade TdP-fall som upptäcks [25]. På sjukhus finns även bättre förutsättningar att upptäcka symtom som kan tyda på arytmier och utföra EKG-undersökning, (vilket krävs för att kunna ställa TdP-diagnos), jämfört med arytmier som inträffar utanför sjukhus.

Samtliga läkemedelsgrupper förutom hjärt-kärlläkemedel

Antidepressiva var den läkemedelsgrupp som förskrivits mest till personer med TdP-diagnos som kunde spåras i läkemedelsregistret; förskrivna läkemedel framgår av tabell 8. Vanligast var förskrivning med TdP 1 klassade läkemedel (citalopram eller escitalopram). Även förskrivning av TdP 2- eller TdP 3-klassade antidepressiva var relativt vanligt. Bland personer med TdP diagnos var förskrivningen av TdP klassade antidepressiva högre än för alla andra TdP-klassade läkemedel tillsammans, hjärt-kärlläkemedel exkluderade.

Tabell 8. Aktuell förskrivning av TdP klassade läkemedel hos personer med TdP diagnos, förutom hjärt-kärlläkemedel.

Antal fall med Torsades de Pointes som diagnos (TdP) i anslutning till förskrivning av TdP riskklassat läkemedel (enligt klassificering 2015) under perioden 2006–2014.

Antidepressiva		Antipsykotika		Antibiotika och antimykotika		Andra läkemedel		Totalt
TdP 1	66	TdP 1	1	TdP 1	4	TdP 1	11	82
Citalopram	62	Haloperidol	1	Erytromycin	1	Metadon	4	
Escitalopram	4			Ciprofloxacin	1	Donepezil	7	
				Moxifloxacin	1			
				Flukonazol	1			
TdP 2	20	TdP 2	11	TdP 2		TdP 2	19	50
Mirtazapin	19	Olanzapin	6			Afuzocin	11	
Venlafaxin	1	Quetapin	2			Tolterodin	5	
		Risperidon	2			Takrolimus	2	
		Litium	1			Tamoxifen	1	
TdP 3	26	TdP 3		TdP 3		TdP 3	31	57
Sertralin	13					Solifenacin	2	
Paroxetin	2					Metklopramid	5	
Fluoxetin	1					Hydroxizin	15	
Klompramin	5					Hydroxiklorokin	3	
Amitriptylin	5					Pantoprazol*	6	
Totalt 112		Totalt 9		Totalt 4		Totalt 61		

*Endast pantoprazol var TdP 3 klassat 2015, 2018 är alla protonpumpshämmare TdP- riskklassade [12].

Åldersfördelningen studerades också på gruppnivå efter förskrivning av läkemedel med fastställd (TdP 1) eller möjlig risk (TdP 2) vid normal användning. Personer 65 år eller äldre dominerade i de flesta terapigrupper; detta var fallet för TdP-klassade antidepressiva, urologiska läkemedel, och infektionsmedel, men även läkemedel mot demens (donepezil). Däremot inträffade samtliga påvisade TdP-fall i anslutning till metadonanvändning hos personer

som var yngre än 65 år. Även för antipsykotika inträffade de flesta TdP hos personer under 65 år.

TdP-klassade medel som verkar på hjärt-kärlsystemet

Bland personer som förskrivits TdP-klassade hjärt-kärläkemedel, konstaterades 62 personer med TdP-diagnos som använt antiarytmika (tabell 9). Dessa antiarytmika har fastställt TdP-risk vid normal användning (TdP 1). Ett ännu större antal hade använt TdP-klassade diuretika. Diuretika har ingen förmåga att direkt påverka hjärtmuskelcellen eller ge upphov till TdP. Däremot kan diuretika orsaka sänkta kaliumnivåer i blodet som ökar risken att utveckla hjärtarytmi om patienten samtidigt använder läkemedel som har TdP-risk genom blockad av hERG kanalen i hjärtat.

Tabell 9. Användning av TdP-klassade läkemedel mot hjärt-kärlsjukdom hos personer med TdP diagnos

Aktuell förskrivning och uttag från apotek av TdP-riskklassade läkemedel (enligt klassificering 2015) hos personer med TdP som förstgångs-diagnos under perioden 2006–2014.

Antal personer som vid TdP-diagnos hade förskrivning med TdP hjärt-kärläkemedel	
TdP 1 preparat, antiarytmi medel	62
Amiodaron	16
Dronedaron	1
Diisopyramid	8
Flekainid	3
Sotalol	34
TdP 2 preparat, blodtrycksmedel (isradipin)	3
TdP 3 preparat, diuretika icke-kaliumsparandel*	158

*Alla icke-kaliumsparande diuretika var inte TdP riskklassade 2015, vilket de är idag[12].

Då hjärt-kärlsjukdom är en riskfaktor för att utveckla TdP, studerades även hur stor andelen var av personer med TdP diagnos som förskrivits någon typ av hjärt-kärläkemedel. Resultatet visade att en mycket hög andel (75 %) av personerna med TdP-diagnos i patientregistret hade förskrivning av läkemedel mot hjärt-kärlsjukdom (definierat som förskrivning av läkemedel tillhörande grupp C i FASS) vid inträffad TdP.

TdP och enskilda preparat

Då storleken på förskrivning skiljer sig åt avsevärt mellan olika preparat i en terapigrupp – men även i olika åldersgrupper för enskilda preparat – har antalet TdP per 100 000 användare beräknats hos personer i åldrarna 65 år och äldre respektive 18–64 år gamla. Användare har definierats som individer som hämtat ut ett visst preparat från apotek under studieperioden (2006 – 2014) minst en gång. Antalet TdP har utgått från datum för TdP-diagnos i Patientregistret och att individen med TdP haft uttag av visst läkemedel från apotek i anslutning till TdP (se även bilaga 2 för detaljer). Detta innebär att TdP som orsakats av läkemedel insatta på sjukhus inte är inräknade på grund av att läkemedel insatta på sjukhus inte registreras i läkemedelsregistret. Som nämnts tidigare finns sannolikt ett stort mörkertal för hur många som drabbas av TdP utanför sjukhus. Under- eller felrapportering av TdP-arytmifall som inträffat på sjukhus synes inte heller vara ovanliga. Exempelvis kan en

mindre specifik diagnos ha satts (t ex ventrikulär kammararytmi) istället för TdP.

Enskilda antidepressiva – resultat och kommentarer

Tabell 10 visar att antalet TdP hos äldre personer 65 år och äldre var betydligt fler jämfört med hos yngre personer (18–64 år), trots att fler yngre personer totalt förskrivits antidepressiva. För de tre mest förskrivna antidepressiva medlen (citalopram, sertralin och mirtazapin) var antalet TdP per 100 000 användare mellan 6 till 11 gånger högre i åldersgruppen 65 år och äldre jämfört med åldersgruppen 18–64 år.

Tabell 10. Enskilda TdP-klassade antidepressiva och TdP-diagnos

Aktuell förskrivning och uttag från apotek av TdP-riskklassade läkemedel (enligt klassificering 2015) hos personer med TdP som förstagsdiagnos under perioden 2006–2014.

Läkemedel	TdP Klass	Antal TdP per 100 000 65 + (totalt)	Antal användare 65+ år	Antal TdP per 100 000 18–64 år (totalt)	Antal användare 18–64 år
SSRI*/SNRI**/Övrig***					
Citalopram*	1	14,5 (52)	359 731	2,2 (10)	461 008
Mirtazapin ***	2	7,0 (17)	242 284	0,6 (2)	329 921
Sertralin*	3	5,7 (8)	141 242	1,0 (5)	479 201
Paroxetin*	3	9,5 (2)	21 058	0	68 175
Fluoxetin*	3	5,5 (1)	18 275	0	134 462
Venlafaxin**	2	2,2 (1)	45 728	0	189 379
Escitalopram*	1	3,6 (2)	55 702	1,0 (2)	202 506
Tricykliska antidep					
Klompramin	3	14,5 (2)	13 762	8,2 (3)	36 706
Amitriptylin	3	4,2 (5)	119 029	0	230 759

*SSRI = Selective Serotonin Reuptake Inhibitors ** Serotonin Noradrenaline Reuptake Inhibitors *** Övrig

Citalopram hade det högsta antalet TdP både totalt och per 100 000 användare bland SSRI/ SNRI preparaten i bägge åldersgrupperna. Antalet TdP per 100 000 var cirka 7 gånger högre för personer 65 år och äldre jämfört med för personer i åldern 18–64 år. Bland äldre personer var antalet TdP per 100 000 användare av de tre mest förskrivna SSRI/SNRI preparaten (citalopram, mirtazapin och sertralin) cirka dubbelt så många för citalopram jämfört med mirtazapin, och 2,5 gånger högre än för sertralin.

Tabell 11 nedan visar att det var mycket vanligt med samtidig användning av mer än ett TdP-klassat medel hos personer som utvecklat TdP. Tabell 11 visar även att citalopram hade den högsta andelen av TdP bland SSRI/SNRI preparaten, då personen inte använt annat TdP medel som kan ha bidragit till TdP. För paroxetin, fluoxetin och venlafaxin kunde förskrivning i anslutning till TdP endast påvisas för ett fåtal personer; i samtliga fall hade personen även samtidigt använt annat TdP klassat läkemedel.

Tabell 11. Samtidig förskrivning av TdP-klassat antidepressivt medel med annat TdP-klassat läkemedel (riskklassificering 2015) vid TdP diagnos

Antal personer med viss typ av antidepressivum vid inträffad dP		Andel som förutom det antidepressiva medlet hade förskrivning av annat TdP -klassat läkemedel vid TdP			
		TdP 1 lä-kemedel	TdP 2 lä-kemedel	TdP 3 lä-kemedel	TdP 1, 2 eller 3 läkemedel
TdP 1 (SSRI)					
Citalopram	62	11 %	15 %	49 %	64 %
Escitalopram	4	0 %	50 %	25 %	75 %
TdP 2 (SNRI)					
Mirtazapin	19	32 %	11 %	47 %	84 %
Venlafaxin	1	0 %	0 %	100 %	100 %
TdP 3 (SSRI)					
Sertralin	13	15 %	23 %	62 %	84 %
Paroxetin	2	50 %	50 %	50 %	100 %
Fluoxitin	1	0 %	0 %	100 %	100 %
TdP 3 (Tricykliska-TCA)					
Klompramin	5	0 %	20 %	60 %	80 %
Amitriptylin	5	40 %	20 %	20 %	60 %

Intoxikationer med tricykliska antidepressiva (TCA) orsakar, till skillnad mot SSRI och SNRI, inte sällan uttalad QTc-förlängning och svår arytm vid överdos [26-27]. Då information saknas om påvisad arytm var orsakad av överdos för klomipramin och amitriptylin, är det svårt att värdera om arytmin skett vid terapeutiska doser eller överdoser.

Sammantaget visar resultaten att äldre personer betydligt oftare drabbades av diagnosticerad TdP vid användning av antidepressiva jämfört med yngre personer. Samtidig användning av annat TdP-klassat medel, förutom det antidepressiva medlet var mycket vanligt vid inträffad TdP. För de tre mest använda antidepressiva läkemedlen hos äldre konstaterades en ökning i antal TdP per 100 000 som väl överensstämde med deras TdP-klassificering: citalopram (TdP 1) > mirtazapin (TdP 2) > sertralin (TdP 3). Citalopram var också i högre utsträckning associerad med TdP då personen saknade känd användning av annat TdP läkemedel som kan ha bidragit till arytmin.

Enskilda antipsykotika – resultat och kommentarer

Tabell 12 visar att antalet fall av TdP per 100 000 användare för antipsykotika var högst för TdP 2-klassade olanzapin. I fem av totalt sex TdP fall med olanzapin kunde samtidig användning konstateras av minst ett annat TdP-medel. I tre av fallen var personerna yngre än 65 år, och alla tre hade samtidig förskrivning av minst två andra psykofarmaka (annat TdP-klassat antipsykotikum, antidepressivt medel och/eller hydroxizin). Hos två äldre personer hade en person samtidig användning TdP-klassat antidepressivt medel och även ett ytterligare TdP-klassat antipsykotikum, den andra hade samtidig förskrivning av TdP-klassat urologiskt medel.

I de fall av TdP som påvisades vid användning av risperidon, kvetiapin och litium hade vid inträffad TdP personerna också samtidig förskrivning av minst ett annat TdP 1 eller TdP 2-klassat psykofarmaka (antidepressiva och/eller antipsykotika).

Tabell 12. Enskilda TdP-klassade antipsykotika och TdP-diagnos

Aktuell förskrivning och uttag från apotek av TdP-riskklassade läkemedel (enligt klassificering 2015) hos personer med TdP som förstagsdiagnos under perioden 2006–2014.

Läkemedel	TdP Klass	Antal TdP per 100 000 65 + (totalt)	Antal användare 65+	Antal TdP per 100 000 18–64 år (totalt)	Antal användare 18–64 år
Haloperidol	1	1,8 (1)	55 159	0	20 031
Olanzapin	2	8,5 (2)	23 574	5,1 (4)	79 184
Kvetiapin	2	0	16 752	2,6 (2)	77 421
Litium	2	0	7 206	3,0 (1)	32 970
Risperidon	2	1,0 (1)	95 510	0	45 835

Ett fall av TdP påvisades efter förskrivning av TdP-klassade haloperidol. Personen använde inte något annat TdP-klassat medel. I sammanhanget bör påpekas att den högsta risken vid användning av haloperidol synes vara efter injektion som leder till högre plasmakoncentrationer än intag av tabletter; fall av plötslig död som tros vara orsakad av TdP har beskrivits i litteraturen [28]. Intramuskulär injektion används bland annat vid behandling av akuta orostillstånd hos äldre. Denna typ av användning sker ofta på olika sjukvårdsinrättningar där enskilda patienter i allmänhet inte kan identifieras med hjälp av läkemedelsregistret.

Enskilda antibiotika och antimykotika – resultat och kommentarer

Tabell 13 visar att tre TdP-fall kunde påvisas efter användning av TdP 1-klassade antibiotika; personerna hade förskrivits erytromycin, ciprofloxacin respektive moxifloxacin. Ingen hade samtidig förskrivning av annat TdP-medel. En person hade använt det TdP 1-klassade svampmedlet flukonazol; denna person var äldre än 65 år och hade även förskrivning av TdP-klassat läkemedel. Ett flertal fall av TdP för antibiotika har i publicerade studier rapporterats efter intravenös injektion på sjukhus, vilket leder till högre plasmakoncentrationer än intag av tabletter. Sådan intravenös behandling kan inte identifieras i läkemedelsregistret.

Tabell 13. Enskilda TdP klassade antibiotika och antimykotika och TdP-diagnos

Aktuell förskrivning och uttag av TdP-riskklassade läkemedel (enligt klassificering 2015) i anslutning till TdP-diagnos under perioden 2006–2014.

Läkemedel	TdP Klass	Antal TdP per 100 000 65 + (totalt)	Antal användare 65+ år	Antal TdP per 100 000 18–64 år (totalt)	Antal användare 18–64 år
Erytromycin	1	1,6 (1)	63 574	0	292 995
Ciprofloxacin	1	0,2 (1)	508 978	0	612 363
Moxifloxacin	1	8,9 (1)	11 290	0	18 347
Flukonazol	1	0,7 (1)	140 380	0	447 1278

Övriga läkemedel – resultat och kommentarer

Tabell 14 visar användning vid TdP av övriga TdP-läkemedel med potential att binda till hERG kanalen i hjärtat och kunna orsaka QT förlängning/TdP .

Tabell 14. Övriga TdP klassade läkemedel och TdP-diagnos

Aktuell förskrivning och uttag av TdP-riskklassade läkemedel (enligt klassificering 2015) i anslutning till TdP-diagnos under perioden 2006–2014.

Läkemedel	TdP Klass	Antal TdP per 100 000 65 + (totalt)	Antal användare 65+ år	Antal TdP per 100 000 18–64 år (totalt)	Antal användare 18–64
Antiarytmika					
Disopyramid	1	211,4 (8)	3 784	0	1 929
Sotalol	1	79,9 (30)	37 563	28,0 (4)	14 271
Amiodaron	1	57,5 (10)	17 400	78,0 (6)	7 692
Flekainid	1	26,6 (2)	7 521	11,2 (1)	8 956
Dronedaron	1	0	3 990	25,1 (1)	6 507
Hypertonimedel					
Isradipin	3	33,6 (3)	8 939	0	3 782
Urologimedel					
Afuzosin	2	4,6 (9)	195 066	1,9 (2)	107 948
Solifencin	3	1,4 (1)	72 093	2,6 (1)	38 450
Tolterodin	3	3,9 (4)	103 673	2,2 (1)	45 737
Cancermedel					
Tamoxifen	2	0	29 305	3,3 (1)	27 708
Takrolimus	2	0	2 188	29,1 (1)	6 870
Smärtstillande opioid					
Metadon	1	0	4 229	47,6 (4)	8 410
Demensmedel					
Donepezil	1	11,1 (7)	71 507	0	2 096
Antireumatika					
Hydroxiklorokin	3	26,0 (2)	7 686	5,8 (1)	17 304
Medel mot oro och klåda					
Hydoxizin	3	4,4 (11)	249 420	0,53 (4)	755 761
Mag-tarm stimulerande medel					
Metoklopramid	3	2,5 (5)	199 662	0	229 391

TdP 1-klassade antiarytmika hade det högsta antalet TdP per 100 000 användare. TdP-risken var högst för disopyramid, följt av sotalol och amiodaron. Detta resultat stämmer överens med publikationer som anger att antiarytmika generellt har högre risk än andra TdP-klassade läkemedelsgrupper [29]. I de flesta av TdP-fallen med antiarytmika hade personen inte använt något annat TdP-klassat medel. Detsamma var fallet för TdP 2-klassade cancermedlet tamoxifen (ett TdP-fall). Även TdP-klassade demensmedlet donepezil uppvisade förekomst av TdP utan att samtidig användning av annat TdP klassat medel (tre av sju TdP-fall) kunde påvisas. För TdP 1-klassade metadon, där överdoser i missbrukssyfte inte kan uteslutas, hade personen i tre av fyra registrerade TdP-fall inte använt något annat TdP klassat medel.

För andra TdP 2- eller TdP 3-preparat inom gruppen ”Övriga läkemedel” i tabell 14 ovan, förekom samtidig användning av annat TdP medel i det stora flertalet av diagnosticerade fall av TdP. I samtliga TdP med hydroxiklorokin, metoklopramid, takrolimus, och solifenacin, hade personen samtidigt även använt minst ett annat TdP-riskklassat läkemedel. Personer med TdP som använt afuzosin, tolterodin, hydroxizin eller sildenafil hade oftast samtidigt behandlats med minst ett annat TdP-klassat medel.

Diuretika och protonpumpshämmare

Vätskedrivande diuretika mot högt blodtryck och vätskeansamling på grund av olika typer av organsvikt, kan inte direkt påverka hjärtmuskelcellen. Detta gäller även protonpumpshämmare som används vid refluxsjukdom och magsår. Diuretika kan vid långvarig användning orsaka sänkta kaliumnivåer och protonpumpshämmare kan sänka magnesiumhalterna i blodet. Detta kan innebära ökad risk att utveckla TdP vid samtidig användning av annat medel som är TdP-klassat på grund av sin förmåga att binda till hERG kanalen), vilket gäller för alla TdP 1- och 2-klassade medel, och merparten av de TdP 3-klassade.

I den TdP-klassificering som gällde 2015, var inte alla icke-kalium sparrande diuretika TdP-klassade. Idag är alla substanser i denna terapigrupp TdP 3-klassade på grund av sin förmåga att framkalla hypokalemi [12]. Vad gäller protonpumpshämmare så var endast lansoprazol TdP-klassat år 2015; idag är alla protonpumpshämmare TdP 3-klassade (= pantoprazol, omeprazol, esomeprazol och lansoprazol). Förmågan att kunna orsaka elektrolytrubbning i form av magnesiumbrist redan efter 14 dagars användning [24] bedöms vara en klasseffekt för samtliga protonpumpshämmare. Tabell 15 nedan har utgått från TdP-klassificeringen idag. Av de personer som hade TdP diagnos och där läkemedelsanvändning spåras i läkemedelsregistret, hade cirka drygt hälften förskrivning av TdP-klassade diuretika vid inträffad TdP, motsvarande vad gäller protonpumpshämmare var cirka var tredje person (alla åldrar inräknade).

Tabell 15. Diuretika och protonpumpshämmare och TdP-diagnos

Aktuell förskrivning och uttag från apotek av TdP-riskklassade läkemedel (enligt klassificering 2015) hos personer med TdP som förstgångs-diagnos under perioden 2006–2014.

Läkemedel	TdP Klass	Antal TdP per 100 000 65 +	Antal användare 65+	Antal TdP per 100 000 18–64 år	Antal användare 18–64 år
Diuretika	3	14,1 (145)	1 206 636	8,2 (33)	404 675
Protonpumpshämmare	3	7,7 (82)	1 066 572	1,2 (18)	1 531 070

Resultaten visar i överensstämmelse med publicerade studier på att elektrolytrubbning orsakad av diuretika [13], respektive protonpumpshämmare [24] kan vara en vanlig bidragande riskfaktor för att utveckla TdP för personer som samtidigt behandlas med annat riskklassat läkemedel som har TdP-risk genom direkt blockad av hERG-kanalen i hjärtat.

TdP-klassade antidepressiva och antipsykotika och överrisk för död

Ett flertal studier pekar på en överrisk för död hos äldre som förskrivs antipsykotika [16-19, 30], och ett fåtal för antidepressiva [31-33], som synes vara relaterad till läkemedelsanvändningen, och inte till grundsjukdomen. Antidepressiva och antipsykotika förskrivning var vanligt hos personer med TdP diagnos som tidigare beskrivits (tabell 8); äldre personer hade högre risk. Registren saknar dock helt information vad gäller förekomst av TdP hos personer som avlider utanför sjukhus. Registren saknar även information om läkemedel som satts in på sjukhus och orsakat TdP. För att belysa om potentialen att framkalla TdP hos antidepressiva och antipsykotika kan vara associerad med överrisk för död, har död i relation till TdP-klassning studerats hos äldre som avlidit utanför sjukhus. Detta efter hänsynstagande till ett stort antal möjliga bidragande faktorer (se bilaga 1 för detaljer). Detta avsnitt av rapporten har även publicerats i en vetenskaplig artikel 2016 [33].

Antidepressiva

Antidepressiva: Överrisk för död hos äldre personer relaterat till TdP klassning

Tabell 16 visar att risken för död var högre hos personer som förskrivits antidepressiva medel med fastställd (TdP 1) och misstänkt risk (TdP 2) vid normal användning, jämfört med de som förskrivits medel med risk i speciella situationer (TdP 3). Dessa i sin tur uppvisade högre risk jämfört med personer som förskrivits antidepressiva medel utan känd TdP risk (TdP 0).

Tabell 16. Antidepressiva: Relativ risk för död i relation till TdP-klassning

Relativ risk uttryckt som oddsquot (OR med 95 % konfidensintervall) för död bland personer 65 år och äldre som förskrivits antidepressiva med viss TdP-klassning 2008–2013. Antal anger fall (avlidna) som hade viss typ av förskrivning vid tidpunkten för sin död.

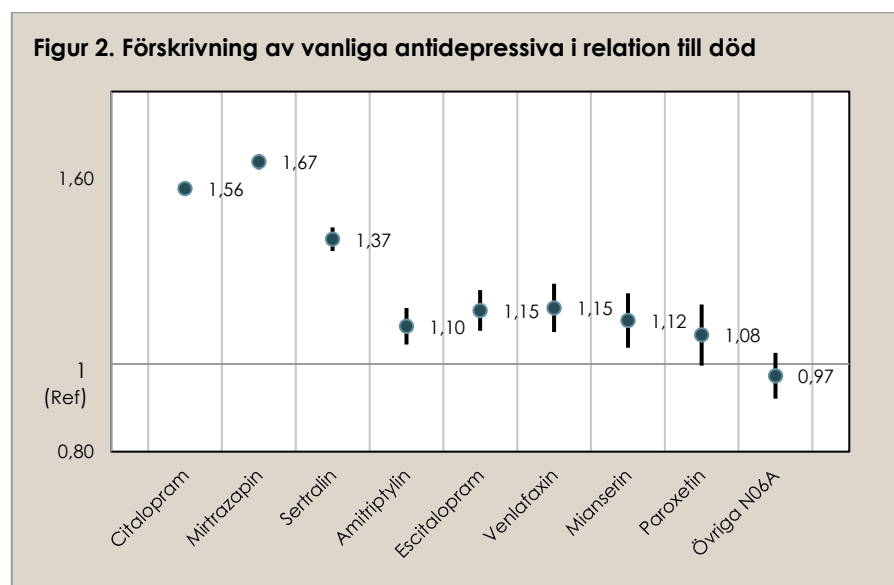
Antidepressiva	Original analys			Sensitivitetsanalys	
	Ojusterad risk*	Justerad risk**	Antal	Risk vs TdP 0	Justerad risk**
Ingen TdP klassning, TdP 0 klassat	1.23 (1.17, 1.30)	1.00 (0.94, 1.05)	7 377	1.00	1.05 (0.99 1.11)
TdP risk i vissa situationer, TdP 3 klassat	1.64 (1.61, 1.68)	1.25 (1.22, 1.28)	40 005	1.25	1.29 (1.26, 1.32)
Misstänkt TdP risk, TdP 2 klassat	2.29 (2.25, 2.32)	1.64 (1.61, 1.67)	60127	1.64	1.65 (1.62, 1.68)
Fastställd TdP risk, TdP 1 klassat	2.06 (2.04, 2.09)	1.54 (1.52, 1.56)	117220	1.54	1.58 (1.56, 1.60)

* Kontrollerat för kön, och ålder (stratifierat). ** Kontrollerat för kön, utbildning, vård dagar året innan död, och ett flertal sjukdomstillstånd 5 år innan död, indikator för övriga QT-klassade läkemedel, och ålder (stratifierat). Självmord exkluderade. I sensitivitetsanalysen är personer med cancer- eller palliativ diagnos exkluderade. Referens: TdP 0 för användare av Td P1, 2 och 3 preparat, Referens för användare av TdP 0 preparat var personer som inte använt antidepressiva (enligt klassificering 2015)

Resultaten i sensitivitetsanalysen, där äldre med cancer eller palliativ diagnos utesluts, överensstämde väl med de i justerade oddskvoterna i originalanalysen. Detta innebär att den ökade risken för död för TdP läkemedel för preparat med fastställd eller misstänkt risk vid normal användning inte kan förklaras med ökad förekomst av cancer eller palliativ diagnos hos personer som använde denna typ av läkemedel.

Överrisk relaterat till enskilda antidepressiva

Associationen till död har även jämförts för enskilda antidepressiva läkemedel på samma sätt som då risk jämförts i relation till TdP-klassning på grupp-nivå. Figur 2 nedan visar att justerade risker skilde sig åt för enskilda preparat. Högst risk var förenad med användning av TdP 1-klassade citalopram och TdP 2-klassade mirtazapin. Lägst risk var förenad med användning av paroxetin och amitriptylin (bägge TdP 3-klassade) och mianserin som saknar TdP-klassificering).



Justerade oddskvoter och 95 % konfidensintervall för äldre 65+ år. Kontrollerat för kön, utbildning, vårddagar året innan död, och ett flertal sjukdomstillstånd 5 år innan död, indikator för övriga QT-klassade läkemedel och antal använda läkemedel, stratifierat för ålder. Självmod exkluderade. Referens: Ingen användning av antidepressiva (OR=1).

Överlag stämde ordningsföljd för enskilda antidepressiva vad gäller överrisk för död väl överens med riskranking för EKG verifierad TdP för de mest använda antidepressiva preparaten 2015 hos äldre (tabell 10). Riskranking vad gäller TdP var: citalopram> mirtazapin> sertralin> amitriptylin. Mirtazapin och citalopram var också associerade med högst risk för död efter hänsynstagande till ett stort antal faktorer (se figur 2 ovan). Resultaten i förevarande studie överensstämmer också väl med de i en stor brittisk studie [31]. Överrisken för död hos äldre i den brittiska studien var ökad för användare av antidepressiva klassificerade med etablerad eller misstänkt arytmirisk vid normal användning (citalopram och mirtazapin), jämfört med användare av antidepressiva med risk i speciella situationer och icke-användare. Även storleken på risker överensstämde väl med de i den brittiska studien [31].

Antipsykotika

Antipsykotika – Överrisk för död och TdP-klassning

Associationen med överrisk för död hos äldre personer som använde antipsykotika ökade med stigande TdP klassificering på läkemedlet: fastställd TdP-risk (TdP 1) > möjlig risk i monoteapi (TdP 2) > utan känd risk TdP 0).

Tabell 17. Antipsykotiska läkemedel: Risk för död i relation till TdP klassning

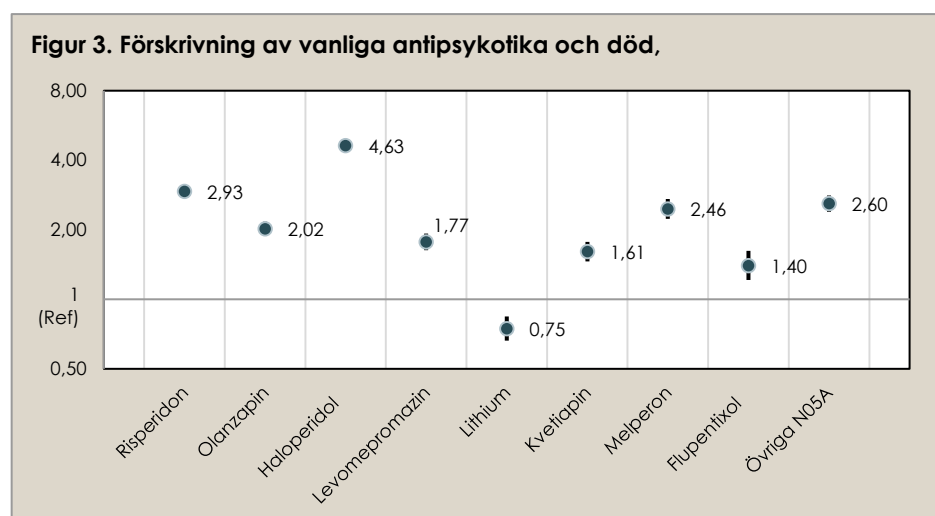
Relativ risk uttryckt som oddskvot (OR med 95 % konfidensintervall) för död bland personer 65 år och äldre som förskrivits neuroleptika 2008–2014. Antal anger fall (avlidna) som hade viss typ av förskrivning vid tidpunkten för sin död. I sensitivitetsanalysen har personer med cancer eller palliativ diagnos uteslutits i analyserna.

Antipsykotika	Original analys			Sensitivitetsanalys	
	Ojusterad risk*	Justerad risk**	Antal	Referens TdP 0	Justerad risk**
Utan TdP klassning, TdP 0- klassat	2.52 (2.40, 2.64)	2.13 (2.03, 2.25)	6 661	1.00	2.15 (2.04, 2.27)
Möjlig TdP risk, TdP- 2 klassat	3.46 (3.39, 3.54)	2.58 (2.52, 2.65)	30 105	1.21	2.63 (2.57, 2.70)
Fastställd TdP risk, TdP-1 klassat	8.35 (8.04, 8.68)	4.56 (4.36, 4.76)	7842	2,14	4.31 (4.10, 4.53)

* Kontrollerat för kön, stratifierat för ålder. ** Kontrollerat för kön, utbildning, vård dagar året innan död, och ett flertal sjukdomstillstånd 5 år innan död, indikator för övriga QT-klassade läkemedel, stratifierat för ålder. Själv mord exkluderade. I sensitivitetsanalysen är personer med cancer- eller palliativ diagnos exkluderade. Referens: Ingen användning av antipsykotika förutom kolumn "Referens TdP 0" där risk vid användning av TdP klassade antipsykotika jämförts med användning av icke TdP klassade antipsykotika (enligt klassificering 2015)

Överrisk för död relaterat till enskilda antipsykotika

Association till död i relation till användning av vanliga antipsykotika hos äldre personer framgår av figur 3. TdP 1-klassade haloperidol var förenat med högre risk än TdP 2- och TdP 0-klassade antipsykotika (inget antipsykotika var TdP 3-klassat vid tidpunkten för genomförande av analyserna i studien).



Justerade oddskvoter och 95 % konfidensintervall för äldre 65 + år. Kontrollerat för kön, utbildning, vård dagar året innan död, och ett flertal sjukdomstillstånd 5 år innan död, indikator för övriga QT-klassade läkemedel, stratifierat för ålder. Själv mord exkluderade. Referens: Ingen användning av antipsykotika.

Det bör i sammanhanget nämnas att melperon och levomepromazin och flupentixol inte var TdP risk klassificerade (=TdP 0 klassning) vid genomförandet av analyserna. Idag är dessa tre preparat, som stod för merparten av användningen av TdP 0-klassade antipsykotika i analysen, klassade med fastställd TdP-risk (levomepromazin; TdP 1) respektive misstänkt risk (melperon och flupentixol; TdP 2). Den nya TdP-klassningen synes stämma överens med resultat presenterade i figur 3.

I USA har samtliga antipsykotika en varningstext om ökad risk för död vid användning till personer med demens. Stora amerikanska studier tyder på (i likhet med resultaten i förevarande studie) att antipsykotika med fastställd risk (TdP 1), som klorpromazin och haloperidol, har ökad risk för både total mortalitet och hjärtrelaterad död, jämfört med TdP 2-klassade (risperidon, olanzapin och kvetiapin), och att överrisker föreligger även hos personer utan demens [16-18, 20].

Begränsningar i analyser rörande överrisker för TdP och död

Det amerikanska organisation som utarbetat klassificeringssystemet för TdP, som får anslag av amerikanska läkemedelsmyndigheten (FDA) för att minska risker för TdP och TdP relaterad död, anses som det mest genomarbetade i sitt slag. Det är baserat på värdering av vetenskaplig information, som läkemedlets förmåga att binda till hERG-kanalen och ge upphov till QT förlängning på EKG, samt statistisk analys av fallbeskrivningar med TdP.

Det finns dock begränsningar med systemet. Klassificeringssystemet anger om risk kan föreligga eller inte, men inte hur stor risken är. Fallbeskrivningar spelar en betydande roll vid identifiering av läkemedel som orsakar TdP. Detta innebär att läkemedel med stor användning upptäcks lättare än läkemedel med liten användning och att sannolikheten för att generera fallrapporter ökar med ökande användning av läkemedlet. I studien har därför inte antalet TdP jämförts, utan antalet TdP per 100 000 användare för olika preparat. Vad gäller de tre mest använda antidepressiva läkemedlen så hade alla använts av mer än 500 000 individer totalt och mer än 100 000 personer 65 år eller äldre under studieperioden. Antidepressiva med fastställd (TdP 1) och misstänkt (TdP 2) risk, hade ökade risker för TdP och överrisk för död efter hänsynstagande till ett stort antal möjliga påverkande faktorer, t ex ålder, kön, sjuklighet, demens, palliativ diagnos och andra förskrivna läkemedel. Samtidigt hade TdP och TdP 2-klassade antidepressiva och antidepressiva också den klart högsta förskrivningen till äldre personer. Det går inte att utesluta att äldre sköra individer framför allt förskrivits antidepressiva med den mest omfattande användningen och där erfarenheten är stor; detta ha varit en felkälla i den aktuella analysen som påverkat tolkningen av sambandet mellan TdP-klassning och risk för död.

Samtidig användning av TdP klassade läkemedel

Kliniska studier ger belägg för att användning av läkemedel som inte alls eller endast måttligt förlänger QTc-intervallet då de används ensamma, kan orsaka patologisk QTc-förlängning och framkalla TdP då de används i kombination [13]. De indikerar även att summan av QTc-förlängningen orsakad av mer än ett läkemedel ("QT börda") kan vara avgörande för om TdP-risk föreligger. [34-35]. I preparattexter i FASS anges för många läkemedel klassade med TdP-risk vid normal användning (TdP 1 eller 2), att samtidig användning är kontraindicerad eller ska undvikas med annat läkemedel som förlänger QTc-intervallet på grund av ökad TdP-risk.

Resultaten i förevarande rapport visar att äldre personer som använder antidepressiva och antipsykotika är en riskgrupp vad gäller risk att utveckla TdP. Studien visar att dessa två preparatgrupper står för en stor del av förskrivningen till äldre personer av läkemedel klassade med fastställd eller misstänkt TdP-risk vid normal användning. Det är även känt att förskrivningen av antidepressiva och antipsykotika ökar med stigande ålder och att allmänläkare står för merparten av förskrivningen till äldre personer [2]. Med stigande ålder ökar även sannolikheten att exponeras för andra riskfaktorer för TdP, som till exempel hjärtsjukdom, elektrolytrubbning eller användning av annat TdP-klassat läkemedel.

Användning av TdP-klassade antidepressiva samtidigt med annat TdP-klassat läkemedel

Som framgår av tabell 18 är det mycket vanligt att äldre personer som har regelbunden förskrivning (minst tre uttag under ett år) av TdP-klassade antidepressiva även förskrivits annat TdP-klassat läkemedel.

Tabell 18. Regelbunden förskrivning av TdP klassade antidepressiva i kombination med andra TdP-riskklassade läkemedel

Förskrivning av antidepressivt medel med TdP-klassning (minst 3 uttag 2015) i kombination med annat TdP-klassat läkemedel (minst ett uttag) hos personer 65 år och äldre 2015, Andel äldre personer som gjort uttag av olika typer av kombinationer av läkemedel

		Annat TdP 1, 2, eller 3 medel	Annat TdP 1 medel	Antipsykotika	Infektionsmedel	Urologi medel	Diuretika
Antidepressiva	Antal	Andel	Andel	Andel	Andel	Andel	Andel
Fastställd TdP-risk i monoterapi (TdP 1)	98 964	60 %	13 %	10 %	4 %	7 %	25 %
Möjlig TdP-risk i monoterapi (TdP 2)	77 869	71 %	34 %	15 %	5 %	7 %	28 %
TdP-risk i speciella situationer (TdP3)	70 332	55 %	16 %	9 %	5 %	7 %	21 %
Utan TdP-riskklassning (TdP 0)	14 785	73 %	28 %	17 %	5 %	10 %	20 %

Mer än varannan av de äldre personer som förskrivits TdP-klassat antidepressivt medel hade vid minst ett tillfälle under 2015 samtidigt använt annat TdP-klassat läkemedel; detta gällde även för citalopram och escitalopram klassade med fastställd TdP-risk. Enligt produkttext i FASS är sådan förskrivning kontraindicerad, det vill säga bör undvikas, då den kan öka risken för TdP. Diuretika, som var den vanligaste samtidiga TdP-klassade medicineringen, påverkar i sig inte QT intervallet men kan öka risken för TdP genom att framkalla kaliumbrist (hypokalemi).

Användning av TdP-klassade antipsykotika samtidigt med annat TdP-klassat läkemedel

Resultaten visar att det snarare är regel än undantag att äldre personer som har regelbunden förskrivning av TdP-klassade antipsykotika även förskrivs annat TdP-klassat läkemedel. Nästan 75 % av äldre personer med regelbunden förskrivning av TdP-klassade antipsykotika hade även förskrivning av minst ett annat TdP-klassat medel under 2015. Ungefärligen hälften av de som förskrivits TdP-klassade antipsykotika hade förskrivits TdP-klassat antidepressivt medel. Mer än var 4:e äldre person som regelbundet förskrivits TdP 1-klassat antipsykotikum (haloperidol) hade även förskrivning av TdP 1-klassat antidepressivt läkemedel (citalopram eller escitalopram).

Tabell 19. Regelbunden förskrivning av TdP-klassade antipsykotika i kombination med andra TdP-riskklassade läkemedel

Förskrivning av antipsykotikum med TdP-klassning (minst 3 uttag 2015) i kombination med annat TdP-klassat läkemedel (minst ett uttag) hos personer 65 år och äldre 2015, Antal och andel män och kvinnor som gjort uttag av olika typer av kombinationer

		Annat TdP 1,2, el 3 medel	Annat TdP 1 medel	Antide- pressiva	Infektions- medel	Urologi medel	Diuretika
Antipsykotika	Antal	Andel	Andel	Andel	Andel	Andel	Andel
Fastställd TdP risk i monoterapi (TdP 1)	4 214	79 %	28 %	49 %	5 %	6 %	32 %
Möjlig TdP risk i monoterapi (TdP 2)	33 609	76 %	35 %	56 %	4 %	6 %	25 %
Utan TdP klassning (TdP 0)	7 082	77 %	27 %	45 %	5 %	7 %	23 %

Sammanfattande diskussion

Äldre personer är mer riskutsatta för TdP; antidepressiva läkemedel dominerar

Totalt 616 fall av Torsades de Pointes (TdP), som är en ovanlig men potentiellt livshotande läkemedelsbiverkan, hade registrerats i patientregistret under perioden 2006–2014. I cirka hälften av fallen kunde aktuell användning av TdP-klassat läkemedel som hämtats ut på apotek påvisas i anslutning till inträffad TdP. Medelåldern vid inträffad (TdP) var strax över 70 år hos kvinnor, och strax under 70 år hos män. Antalet TdP var högst i åldersgruppen 75 år eller äldre. Förekomst av TdP hos äldre var relaterat till hög förskrivning av TdP-riskklassade läkemedel. Läkemedel klassificerade med TdP 1; det vill säga fastlagd TdP risk vid normal användning var associerade med högst risk för TdP. Den i särklass enskilt största terapigruppen vid konstaterad TdP var antidepressiva. Bland läkemedel med fastställd (TdP 1) eller misstänkt (TdP 2) risk vid normal användning, så hade antidepressiva och antipsykotiska medel förskrivits i nästan hälften av TdP fallen där förskrivning av TdP klassade läkemedel kunde påvisas. Resterande utgjordes av TdP 1 och TdP 2-klassade antiarytmika, antibiotika, mykolytika, urologiska-, cancer-, smärtlindrande- och demensläkemedel. För de tre vanligaste använda antidepressiva läkemedlen, var risken upp till elva gånger högre hos personer 65 år eller äldre jämfört med personer 18–64 år gamla. Citalopram hade flest TdP per 100 000 användare bland de antidepressiva läkemedlen.

Samtidiga riskfaktorer bidrar till TdP

Vetenskaplig litteratur anger att TdP oftast är orsakad av flera samtidigt förekommande riskfaktorer. Samtidig förskrivning av mer än ett TdP-klassat medel har i flera studier associerats med en ökad risk för QTc-förlängning och/eller TdP; vidare är hjärtsjukdom, elektrolytrubbning, samt hög ålder kända bidragande riskfaktorer till TdP (12–13, 21, 24–25, 35–42). Resultaten i förevarande svenska studie, som omfattar fler fall av TdP än i någon tidigare publicerad enskild studie, stödjer tillgängliga litteraturdata. Personer 75 år eller äldre hade högst TdP-risk, och i flertalet av TdP-fallen (förutom för antiarytmika), hade två eller fler TdP-klassade läkemedel förskrivits samtidigt. Vidare hade mer än 75 % av alla personer med TdP diagnos behandling med läkemedel mot hjärt-kärlsjukdom. Ett flertal olika typer av hjärt-kärlsjukdomar har associerats med förlängd QTc-tid och ökad risk för TdP [12–13, 35]. Behandling med diuretika, som kan öka TdP-risken genom att orsaka hypokalemi, förekom i cirka 55 % av TdP-fallen (alla åldrar inräknade) där läkemedelsanvändning kunde spåras i läkemedelsregistret. Denna procentsats är mycket hög jämfört med till exempel andelen i ålderspopulationen 65 år och äldre som behandlas med diuretika (15 %). Förskrivning med protonpumpshämmare, som kan öka TdP-risken genom att sänka magnesiumhalten

i blodet, var också vanligt förekommande (32 %) hos personer med konstaterad TdP diagnos.

Äldre personer med förskrivning av antidepressiva eller antipsykotika är en riskpopulation som har specialstuderats. Förskrivningen hos äldre i dessa terapigrupper dominerades av preparat i de högsta TdP-riskklasserna, (TdP 1 och TdP 2). I sammanhanget kan nämnas att svensk myndighet (Läkemedelsverket), på samma sätt som europeiska (EMA) och amerikanska myndigheter (FDA) 2011 gick ut med riskinformation kring TdP 1 klassade citalopram. Citalopram ska på grund av TdP- risk endast förskrivas i lägre doser till äldre. Vidare informerades om att citalopram inte bör förskrivas samtidigt med andra TdP-klassade läkemedel och försiktighet tillråds vid hjärtsjukdom eller predisposition för hypokalmemi eller hypomagnesemi. Resultaten visar att äldre som förskrivits antidepressiva generellt (inklusive citalopram) hade hög förekomst av samtidiga riskfaktorer. Tre av fyra personer med TdP diagnos och förskrivning av antidepressiva, hade hjärt-kärlsjukdom, (baserat på förskrivning av hjärt-kärl läkemedel). Samtidig användning av annat TdP klassat läkemedel hos personer 65 år eller äldre var mycket vanligt förekommande. Av personer som förskrivits TdP 1 klassat (citalopram/escitalopram) eller TdP 2 klassat antidepressivt läkemedel, hade 60 %. respektive 71 % även förskrivning av annat TdP klassat läkemedel. Motsvarande resultat för TdP 1 och TdP 2-klassade antipsykotika var 75 % respektive 79 %. Var 4:e person personer som förskrivits antidepressiva eller antipsykotika använde TdP- klassade diuretika, som kan ge hypokalemi.

Oklart hur många som drabbas av TdP och TdP-relaterad död

Mörkertalet är stort vad gäller hur många som drabbas av TdP och plötslig död, speciellt utanför sjukhus. I vetenskapliga publikationer poängteras att de fall av TdP och TdP-relaterad död som återfinns i olika typer av register endast utgör en liten del av det verkliga antalet som inträffat [eg 13, 25, 43 44]. Diagnosen TdP kräver pågående EKG övervakning för att kunna ställas, vilket nästan alltid sker på sjukhus. Sjukhusvårdade anses ha högre risk för TdP beroende på högre förekomst av riskfaktorer i form av behandling med TdP-klassade läkemedel och sjukdomstillstånd som kan öka TdP-risken, vilket lett till att AHA (American Heart Association) har tagit fram riktlinjer för åtgärder för att minska risker för TdP på sjukhus [45]. En begränsning i studien är att läkemedel som kan ha orsakat TdP, men ordinerats på sjukhus inte fångats upp i vår studie, då läkemedelsregistret endast omfattar läkemedel som hämtas ut på apotek.

Då registerdata sannolikt endast kan fånga upp en liten andel av alla TdP och TdP-relaterade dödsfall som inträffat, studerades även om risken för död utanför sjukhus skiljer sig åt vid användning av antidepressiva och antipsykotika med olika TdP-klassning. Denna del av rapporten har tidigare även publicerats i en internationell tidskrift [33]. Resultaten visade att risken för död för äldre personer korrelerade med TdP-klassningen. För antidepressiva följde risken för död TdP-riskklassningen. En stor brittisk studie har visat på

liknande riskökning, där även riskrankingen för enskilda antidepressiva preparat överensstämde [31]. Det är viktigt att framhålla att analyserna i förevarande studie inte kan fastställa orsakssamband, utan enbart visa på samband. Trots att hänsyn och justering skett för flera kända möjliga påverkande faktorer (confounders) i analyserna, bland annat ålder, kön, annan medicinering, samsjuklighet och palliativ diagnos, går det inte att utesluta att andra faktorer kan ha varit av betydelse.

TdP-risk bör ingå i risk-nytta värderingen vid förskrivning till äldre

Sammantaget indikerar resultaten i förevarande studie och i publicerade studier att TdP risk vid förskrivning till äldre är ett patientsäkerhetsproblem som borde uppmärksammas mer. Detta gäller speciellt antidepressiva och antipsykotika. Behandlingen är ofta långvarig, och många äldre har inte sällan samtidig förekomst av andra riskfaktorer för TdP, i form av hjärtsjukdom, elektrolytrubbning eller förskrivning av annat TdP-klassat läkemedel.

Hur få bättre information om TdP risk för läkemedel?

Elektroniska kunskapsstöd för värdering av TdP-risk har introducerats under de senaste åren. Från och med 2017 finns det klassificeringssystem för TdP-risk som använts i denna studie tillgängligt att ladda ner som en kostnadsfri applikation till både Iphone och Android mobiltelefoner, och på internet (www.crediblemeds.org). I Sverige har Janusmed interaktioner (www.janusinfo.se) sedan 2015 klassat samtidig användning av två läkemedel som har fastställt risk vid normal användning som en D-interaktion. Detta innebär att kombinationen om möjligt ska undvikas på grund av risk för TdP. Janusmed interaktioner ger i vissa fall även förslag på förskrivning av läkemedel med lägre TdP-risk (t ex välja sertralin istället för citalopram). Detta IT-stöd som är allmänt tillgängligt på webben och finns kopplat till de flesta journalsystem, upplyser dock inte om risker vid samtidig användning av andra kombinationer än av två TdP 1-klassade läkemedel. Kombinationer av TdP1, TdP 2 och TdP 3-riskklassade läkemedel var vanligt förekommande vid inträffad TdP hos äldre personer i förevarande studie.

Janusmed har sedan sommaren 2017 introducerat en ny typ av IT-stöd (Janusmed riskprofil). Alla läkemedel har i IT-stödet tilldelats en riskpoäng vad gäller TdP-risk (0, 1, 2 eller 3). Detta gör det möjligt att värdera TdP-risken i form av en totalsumma baserat på samtliga läkemedel patienten förskrivits. I dagsläget (våren 2019), är dock Janusmed riskprofil endast tillgängligt i Region Stockholm, såväl på webben som kopplat till journalsystemet. Diskussioner pågår om att implementera systemet även i övriga regioner. Användning av IT-stöd kan vara ett värdefullt verktyg, framför allt vid läkemedelsgenomgångar och vid insättning av nya läkemedel till äldre personer. Detta gäller framför allt för terapigrupperna antidepressiva och antibiotika, där det inte sällan finns flera läkemedel med likartad farmakologisk verkan att välja mellan, men där TdP-riskklassningen skiljer sig åt mellan preparaten.

Kan TdP risken minskas vid förskrivning av TdP-klassat läkemedel till äldre med andra riskfaktorer för TdP?

Resultaten i förevarande studie visar att äldre personer har högst förskrivning av TdP-klassade läkemedel. Inte sällan sker förskrivning med mer än ett TdP-riskläkemedel samtidigt. För äldre finns det ofta även andra faktorer än läkemedel som kan öka risken för TdP, t ex hjärtsjukdom eller elektrolytrubbning. Antidepressiva är den enskilda läkemedelsgrupp som utgör det största problemet ur TdP-synpunkt, på grund av mycket hög förskrivning till de allra äldsta. Var 3:e kvinna 85 år eller äldre i Sverige 2015 hade minst ett uttag av antidepressivt medel; var 4:e hade regelbunden förskrivning, det vill säga tre eller fler uttag under ett år [46]. Förskrivningen av antidepressiva till äldre domineras av preparat klassade med högst risk (TdP 1- och TdP 2-klassade). Ett flertal av de publikationer som undersökt riskfaktorer för uppkomst av TdP har föreslagit EKG-monitorering, analys av elektrolyter och undvikande av samtidig förskrivning av TdP-klassade läkemedel, som åtgärder för att minska TdP-risk vid förskrivning av antidepressiva till äldre.

Det finns dock inga internationella eller nationella riktlinjer, eller nationella behandlingsrekommendationer, som ger konkreta råd när och hur detta lämpligen genomförs. En holländsk multidisciplinär expertgrupp har i en publikation [47] föreslagit att vid förskrivning av TdP 1- eller TdP 2-klassat antidepressivt läkemedel enligt CredibleMeds, bör EKG-monitorering ske före och efter insättning (en vecka efter uppnådd terapeutisk dos) om personen samtidigt har två eller fler andra samtidiga risk faktorer för TdP. Riskfaktorer är enligt publikationen:

- ålder över 65 år
- kvinnligt kön
- samtidig användning av annat QT/TdP preparat listat i CredibleMeds [12]
- läkemedel som metabolt kan interagera och öka plasmakoncentrationen av TdP 1- eller TdP 2-antidepressiva
- hjärtsjukdom, såsom hjärtinfarkt, hjärtsvikt, klaffel eller kardiomyopati
- njur- eller leversjukdom
- elektrolytrubbningar: hypokalemi, hypomagnesemi eller hypocalcemi.

Det rekommenderas vidare i publikationen att vid konstaterad QTc-förlängning (>450 mm) om möjligt välja icke TdP-riskklassat antidepressivt läkemedel, samt att kardiolog bör konsulteras [47]. Vid användning av läkemedel som ger misstanke på hypokalemi eller hypomagnesemi, bör koncentrationer i blodet av kalium och magnesium bestämmas. Samma gäller även vid sjukdomstillstånd som t ex diarré, som också kan ge elektrolytrubbningar.

Andra åtgärder för att minimera risker

Mot bakgrund av omfattande förskrivning av framför allt antidepressiva, men även antipsykotika till äldre personer, är det väsentligt att det finns en strikt indikation innan behandling inleds. Detta gäller även för att minimera risk för andra kända biverkningar förutom TdP, som ökad blödningsrisk och fallskada efter förskrivning av antidepressiva [46] och ökade risker hos äldre för

stroke och Parkinsonliknande symtom för antipsykotika [16-18, 20]. Då uteblivet behandlingssvar synes vanligt hos äldre behandlade med antidepressiva enligt SBU [48], är det viktigt att noggrant följa upp hur den enskilde svarar på behandlingen och regelbundet ompröva indikationen. Samtidigt är det viktigt att understryka att SBU även anger att många äldre personer har nytta av behandlingen. Det finns även grupper av äldre personer där underbehandling med antidepressiva kan föreligga; till exempel har äldre män en överrisk för självmord jämfört med yngre män. En viktig aspekt är att resultaten i förevarande studie visar på att ökad TdP-risker hos äldre till stor del är åtgärdbara och kan förebyggas genom individuellt anpassade åtgärder.

Slutsatser

- Resultaten visar att förskrivning av läkemedel klassade med risk för Torsades de Pointes kammararytmi (TdP), som är en ovanlig men livshotande läkemedelsbiverkan, är högre än vad som tidigare varit känt. Var sjätte person 65 år eller äldre (cirka 460 000 personer 2015) hade förskrivning av minst ett läkemedel med fastställd (TdP 1) eller misstänkt risk (TdP 2) för TdP vid normal användning. Nästan hälften av förskrivningen (46 %) utgjordes av antidepressiva; 10 % utgjordes av antipsykotika.
- Äldre personer, speciellt de allra äldsta, hade högre risk för att drabbas av TdP än yngre. Antidepressiva var den enskilda terapigrupp som oftast hade förskrivits vid TdP diagnos. Studien indikerar, att observerad ökad risk för TdP hos äldre för de tre mest förskrivna antidepressiva läkemedlen stämde överens med läkemedlens TdP-riskklassning. Detsamma gällde överrisk för död i relation till TdP klassning efter hänsynstagande till ett stort antal möjliga påverkande faktorer, bland annat ålder, kön, sjuklighet, demens, palliativ diagnos och andra förskrivna läkemedel. Det måste dock betonas att resultaten enbart visar på samband mellan TdP klassning och risk; inga orsakssamband kan fastställas.
- Studien visar att äldre ofta har förekomst av åtgärdbara riskfaktorer för att utveckla TdP, förutom åldersrelaterade och förskrivning av ett TdP klassat läkemedel. Majoriteten av äldre personerna med TdP diagnos hade förskrivning av mer än ett TdP klassat läkemedel. Även förskrivningen av diuretika, som kan ge elektrolytrubbning i form av kalium brist, och syrasekretionshämmare, som kan ge magnesiumbrist, var hög. Dessa elektrolytrubbningar är kända riskfaktorer och ökar risken för TdP vid förskrivning av TdP- klassade läkemedel och är åtgärdbara. En hög andel hade hjärt-kärlsjukdom, då speciella försiktighetsåtgärder kan behöva vidtas.
- En målsättning med studien, förutom kartläggning av förskrivning och belysa risker, är att resultaten kan bidra till att mer uppmärksamhet ägnas åt olika åtgärdbara förebyggande åtgärder för att minimera risken för TdP i nationella vägledning. Förbättrad kunskap och information behövs. I vetenskaplig litteratur har utökad användning av elektroniskt förskrivarstöd för identifiering av läkemedel med TdP-risk, samt EKG monitorering samt

analys av elektrolyter hos äldre som är exponerade för flera riskfaktorer samtidigt, föreslagits för att minimera risken för uppkomst av TdP.

Referenser

1. Öppna jämförelser. Läkemedelsbehandlingar, jämförelser mellan lands-
ting. Socialstyrelsen 2013-6-13.
2. Psykisk sjukdom bland äldre och deras behandling inom vården. Soci-
alstyrelsen 2013-6-22.
3. Äldre med regelbunden medicinering - antalet läkemedel som riskmar-
kör Socialstyrelsen. 2012-6-18
4. Läkemedelsrapport inom patientsäkerhetsområdet 2016. Socialstyrelsen
2016-4-21.
5. Abdon J, Herliz J, Bergfeldt L. Hjärtstopp utlöst av läkemedel kanske
vanligare än vi trott. Läkartidningen. 2010. 107;521-525.
6. De Ponti F, Poluzzi E, Vaccheri A, Bergman U, Bjerrum L, Ferguson J,
et al. Non-antiarrhythmic drugs prolonging the QT interval: considera-
ble use in seven countries.Br J Clin Pharmacol. 2002; 54:171-7
7. Roden DM. Predicting drug-induced QT prolongation and torsades de
pointes. J Physiol. 2016; 594:2459-68.
8. ICH E14: The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and
proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs. 2005.
www.ich.org/ICH/E14
9. ICH S7B: The non-clinical evaluation of the potential for delayed ven-
tricular repolarization (QT interval prolongation) by human pharmaceu-
ticals.2005. www.ich.org/ICH/S7
10. Woosley RL, Black K, Heise CW, Romero K. CredibleMeds.org: What
does it offer? Trends Cardiovasc Med. 2018, 28:94-99.
11. Woosley RL, Romero K, Heise CW, Gallo T, Tate J, Woosley RD,
Ward S. Adverse Drug Event Causality Analysis (ADECA): A Process
for Evaluating Evidence and Assigning Drugs to Risk Categories for
Sudden DeathDrug Saf. 2017; 40:465-474.
12. Credible Meds - Available TdP risk categories. Arizona Center for Edu-
cation on Research on Therapeutics. <https://www.crediblemeds.org>.
13. Wenzel-Seifert K, Wittmann M, Haen E. QTc prolongation by psy-cho-
tropic drugs and the risk of torsade de pointes. Dtsch Arztebl Int. 2011;
41; 687-693.
14. Poluzzi E, Raschi E, Koci A, Moretti U, Spina E, Behr ER, Sturken-
boom M, De Ponti F. Antipsychotics and torsadogenic risk: signals
emerging from the US FDA Adverse Event Reporting System database.
Drug Saf. 2013; 36:467-79
15. Darpo B. Läkemedelsutlöst arytm svårfångad biverkan. Läkartid-
ningen. 2006;103: 1094-1095.

16. Huybrechts KF, Gerhard T, Crystal S, Olfson M, Avorn J, Levin R, Lucas JA, Schneeweiss S. Differential risk of death in older residents in nursing homes prescribed specific antipsychotic drugs: population based cohort study. *BMJ* 2012; 344: e977.
17. Leonard CE, Freeman CP, Newcomb CW, Bilker WB, Kimmel SE, Strom BL, Hennessy S. Antipsychotics and the Risks of Sudden Cardiac Death and All-Cause Death: Cohort Studies in Medicaid and Dually-Eligible Medicaid-Medicare Beneficiaries of Five States. *J Clin Exp Cardiol.* 2013;Suppl 10:1-9
18. Kales HC, Kim HM, Zivin K, Valenstein M, Seyfried MS, Chang Cet al. Risk of mortality among individual antipsychotics in patients with dementia. *Am J Psychiatry* 2012;169: 71–9.
19. Wu CS, Tsai YT, Tsai HJ. Antipsychotic drugs and the risk of ventricular arrhythmia and/or sudden cardiac death: a nation-wide case-crossover study. *J Am Heart Assoc.* 2015;4 (2) pii: e001568. doi: 10.1161/JAHA. 114.00156
20. Hasnain M, Vieweg WV. QTc interval prolongation and torsade de pointes associated with second-generation antipsychotics and antidepressants: a comprehensive review. *CNS Drugs.* 2014 Oct;28(10):887-920. doi: 10.1007/s40263-014-0196-9.
21. Vandael E, Vandenberg B, Vandenberghe J, Willems R, Foulon V. Risk factors for QTc-prolongation: systematic review of the evidence. *Int J Clin Pharm.* 2017; 39:16-25.
22. Vieweg WV, Wood MA, Fernandez A, Beatty-Brooks M, Hasnain M, Pandurangi AK. Proarrhythmic risk with antipsychotic and antidepressant drugs: implications in the elderly. *Drugs Aging.* 2009. 26; 997-1012.
23. Åström-Lilja C, Odeberg JM, Ekman E, Hägg S. Drug-induced torsades de pointes: a review of the Swedish pharmacovigilance database. *Pharmacoepidemiol Drug Safety.* 2008. 17; 587-92.
24. Lazzerini PE, Bertolozzi I, Finizola F, Acampa M, Natale M, Vanni F et al. Proton Pump Inhibitors and Serum Magnesium Levels in Patients With Torsades de Pointes. *Front Pharmacol.* 2018; 9:363. doi: 10.3389/fphar.2018.00363. eCollection
25. Vandael E, Vandenberg B, Vandenberghe J, Pincé H, Willems R, Foulon V. Incidence of Torsade de Pointes in a tertiary hospital population. *Int J Cardiol.* 2017. 243; 511-515.
26. Açikalin A, Satar S, Avc A, Topal M, Kuvandk G, Sebe A. QTc intervals in drug poisoning patients with tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors. *Am J Ther.* 2010;17: 30-3.
27. Isbister GK, Bowe SJ, Dawson A, Whyte IM. J Relative toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors(SSRIs) in overdose. *Toxicol Clin Toxicol.* 2004; 42:277-85.

28. Wahidi N, Johnson KM, Brenzel A, de Leon J. Two Sudden and Unexpected Deaths of Patients with Schizophrenia Associated with Intramuscular Injections of Antipsychotics and Practice Guidelines to Limit the Use of High Doses of Intramuscular Antipsychotics. *Case Rep Psychiatry*. 2016; 2016:9406813. doi: 10.1155/2016/9406813..
29. Heist EK1, Ruskin JN. Drug-induced arrhythmia. *Circulation*. 2010; 122: 1426-35.
30. Liperoti R, Sganga F, Landi F, Topinkova E, Denking MD, van der Roest HG et al. Antipsychotic Drug Interactions and Mortality Among Nursing Home Residents With Cognitive Impairment. *J Clin Psychiatry*. 2017; 78; e76-e82.
31. Coupland C, Dhiman P, Morriss R, Arthur A, Barton G, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. *BMJ* 2011; 343: d4551.
32. Johnell K, Jonasdottir Bergman G, Fastbom J, Danielsson B, Borg N, Salmi P. Psychotropic drugs and the risk of fall injuries, hospitalisations and mortality among older adults. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2017; 32:414-420.
33. Danielsson B, Collin J, Jonasdottir Bergman G, Borg N, Salmi P, Fastbom J. Antidepressants and antipsychotics classified with Torsades de Pointes arrhythmia risk and mortality in older adults - a Swedish nationwide study. *Br J Clin Pharmacol*. 2016; 8:773-83.
34. Barbui C, Bighelli I, Carrà G, Castellazzi M, Lucii C, Martinotti G, Nosè M, Ostuzzi G. Antipsychotic dose mediates the association between polypharmacy and corrected QT interval. *PLoS One*. 2016;11; e0148212. doi: 10.1371/journal.pone.0148212.eCollection 2016.
35. Moreno-Gutiérrez PA, Gaviria-Mendoza A, Cañón MM, Machado-Alba JE. High prevalence of risk factors in elderly patients using drugs associated with acquired torsades de pointes chronically in Colombia. *Br J Clin Pharmacol*. 2016; 82:504-11.
36. Sala M, Vicentini A, Brambilla P, Montomoli C, Jogia JR, Caverzasi E, et al. QT interval prolongation related to psychoactive drug treatment: a comparison of monotherapy versus polytherapy. *Ann Gen Psychiatry*. 2005;4:1.
37. Khan Q, Ismail M, Haider I, Haq IU, Noor S. QT interval prolongation in hospitalized patients on cardiology wards: a prospective observational study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73:1511-1518.
38. Elliott A, Mørk TJ, Højlund M, Christensen T, Jeppesen R, Madsen N et al. QTc interval in patients with schizophrenia receiving antipsychotic treatment as monotherapy or polypharmacy. *CNS Spectr*. 2018; 23:278-283
39. Dube KM, DeGrado J, Hohlfelder B, Szumita PM. Evaluation of the Effects of Quetiapine on QTc Prolongation in Critically Ill Patients. *J Pharm Pract*. 2018;31:292-297.

40. Stella F, Loureiro JC, Pais MV, Canineu PR, Forlenza OV. Safety Limits of Antidepressant Use Plus Combinations: Focus on Cardiovascular Function. *Curr Drug Metab.* 2018;19:641-652.
41. Zeuli JD, Wilson JW, Estes LL Effect of combined fluoroquinolone and azole use on QT prolongation in hematology patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:1121-7.
42. Blaschke D, Parwani AS, Huemer M, Rolf S, Boldt LH, Dietz R, Haverkamp W. Torsades de Pointes during combined treatment with risperidone and citalopram. *Pharmacopsychiatry.* 2007;40:294-5
43. Vandael E, Vandenberg B, Vandenberghe J, Willems R, Foulon V. Cases of drug-induced Torsade de Pointes: a review of Belgian cases in the EudraVigilance database. *Acta Clin Belg.* 2017; 72:385-390.
44. Braillon A. Torsades de Pointes: The tip of the iceberg. *Int J Cardiol.* 2018; 257:115. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.09.011.
45. Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, Gibler WB, Kligfield P, Menon V et al. Prevention of Torsades 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
46. Läkemedel som kan öka risken för fallskada eller mag-tarmblödning hos äldre Fokus på antidepressiva läkemedel. Socialstyrelsen 2016-06-60
47. Simoons M, Seldenrijk A, Mulder H, Birkenhäger T, Groothedde-Kuyvenhoven M, Kok R, Kramers C et al. Limited Evidence for Risk Factors for Proarrhythmia and Sudden Cardiac Death in Patients Using Antidepressants: Dutch Consensus on ECG Monitoring. *Drug Safety.* 2018; 41: 655 -64
48. Behandling av depression hos äldre. En systematisk litteraturöversikt. SBU rapport nr 233 2015.
49. Wallerstedt, SM, Fastbom J, Johnell K, Sjöberg C, Landahl S, Sundström A. Drug treatment in older people before and after the transition to a multi-dose drug dispensing system – a longitudinal analysis. *PLoS One.* 2013;24;8:e67088.
50. Rodrigues L, Kirkwood, BR. Case-Control Designs in the Study of Common Diseases: Updates on the Demise of the Rare Disease Assumption and the Choice of Sampling Scheme for Controls. *Int J Epidemiol.* 1990; 19:205–213.

Bilaga 1 Metodbeskrivning

Kartläggning av förskrivning av läkemedel som klassats med TdP-risk

Alla utskrivna läkemedel som enligt det använda amerikanska systemet [12] kan ge QT förlängning och/eller är förenad med risk att framkalla livshotande hjärtarytmi (TdP) togs ut från läkemedelsregistret. Förskrivningen av TdP läkemedel bland personer 65 år och äldre som gjort minst ett uttag 2015 kartlades och delades in i klasser enligt den indelning som systemet angivit. De olika riskklasserna benämndes TdP 1, TdP 2 och TdP 3. I svensk översättning är riskklasserna som följer:

Fastställd risk för hjärtarytmi – TdP 1

Det finns omfattande belägg som stöder slutsatsen om att läkemedlet kan ge QT förlängning och TdP vid användning enligt den produkttext (SPC) som läkemedelsmyndigheten godkänt.

Misstänkt risk för hjärtarytmi – TdP2

Det finns omfattande belägg som stöder slutsatsen om att läkemedlet kan ge QT förlängning men otillräckliga bevis vid användning enligt den produkttext (SPC) som läkemedelsmyndigheten godkänt, för TdP.

Fastställd risk i vissa situationer för hjärtarytmi – TdP 3

Det finns omfattande belägg som stöder slutsatsen om att läkemedlet kan ge QT förlängning och TdP. men endast i speciella situationer som användning av högre än godkända doser än de godkända, överdoser eller vid interaktioner med andra specificerade läkemedel som intas samtidigt.

I originaltext på engelska är riskklasserna som följer:

Risk of TdP: Substantial evidence supports the conclusion that these drugs prolong QT intervals and have a risk of TdP when used as directed in labeling.

Possible risk of TdP: Substantial evidence supports the conclusion that these drugs can cause QT prolongation but there is insufficient evidence that the drugs, when used as directed in labeling, have a risk of causing TdP.

Conditional risk of TdP: Substantial evidence supports the conclusion that these drugs prolong QT and have a risk of developing TdP but only under certain known conditions (e.g. excessive dose or overdose, or being the index or interacting agent in a drug-drug interaction).

Kartläggning av kombinationsförskrivning

Regelbunden förskrivning (minst 3 uttag) av antidepressiva och antipsykotika med olika TdP-klassning i kombination med andra TdP-klassade läkemedelsgrupper (minst ett uttag 2015) studerades hos personer 65 år och äldre. Kartläggningen studerade omfattning av förskrivning med antidepressiva respektive neuroleptika med 1) annat TdP-klassat läkemedel (alla terapigrupper inkluderade), 2) TdP-klassade antibiotikagrupper (makrolider, kinoloner samt 3) mellan antidepressiva och neuroleptika sinsemellan. Antal och andel män och kvinnor som gjort uttag av olika typer av förskrivningskombinationer undersöktes också.

Analys läkemedelsanvändning vid tidpunkten för TdP respektive död

I läkemedelsregistret inhämtades information om alla läkemedel som expedierats på apoteket under en tremånadersperiod före aktuellt mätdatum för inträffad Torsades de Pointes arytm (diagnoskod I472C i Patientregistret) alternativt datum när personen avled (Dödsorsaksregistret) eller indexdatum för kontroller (se nästa avsnitt). För varje läkemedel beräknades hur många dagar den förskrivningen bör räckta från expeditionsdatum, genom att dividera mängden uthämtat läkemedel med den ordinerade eller uppskattade dygnsdosen [49]. Om läkemedlet räckte fram till eller bortom mätdatumet så bedöms det utgöra en aktuell behandling. För de läkemedel som dosdispenseras (levereras i påsar, en för varje doseringstillfälle) bedöms läkemedlet vara aktuellt om det expedierats inom 14 dagar före mätdatum. För övriga expedieringar användes en medeldygnsdos beräknad på de dosdispensierade läkemedel, detta för att äldre ofta har en lägre dygnsdos än DDD (Defined daily dose, WHO).

Analys av risk för död vid förskrivning av antidepressiva och antipsykotika

Bland TdP-klassade läkemedel valdes de terapigrupper ut som hade den högsta omfattningen av regelbunden förskrivning till äldre (antidepressiva och antipsykotika) för en utökad analys. Från dödsorsaksregistret togs samtliga dödsfall, exklusive självmord¹, ut mellan 2008 till 2013 för personer 65 år och över. För varje dödsfall valdes fem ålders- och könsmatchade kontroller. Kontrollerna valdes enligt ett speciellt schema (Incidence density sampling), vilket innebär att kontrollerna valdes från riskpopulationen dagen då dödsfallet inträffade (indexdatum) med återläggning.

För varje fall och kontroll kopplades information på om ~~kön och~~ högst uppnådda utbildning (från SCB's utbildningsregister), samt dessutom:

¹ Som självmord räknas dödsfall där den primära dödsorsaken kategoriserats som avsiktlig självdestruktiv handling (X60-X84) eller skadehändelse med oklar avsikt (Y10-Y34).

- Antalet vård dagar i slutenvården samt antal vård dagar i specialiserad öppenvård året innan indexdatumet från patientregistret.
- Sjukdomsfaktorer från komorbiditetsindex beskrivet i tidigare vetenskaplig artikel från Socialstyrelsen [33] baserat på fem års sjukdomsbörda, åren innan indexdatumet. Komorbiditeter som justerats för inkluderar hjärtinfarkt, hjärtsvikt, perifer kärlsjukdom, cerebrovaskulär sjukdom, demens, kronisk lungsjukdom, bindvävs och reumatiska sjukdomar, magsår och refluxsjukdom, mild leversjukdom, moderat till svår leversjukdom, diabetes, paraplegi, hemiplegi, njursjukdom, cancer och cancermetastaser. ICD- och ATC koder som använts är angivna i tidigare nämnd publikation [33 i appendix del] Uppgifterna hämtades från patient, läkemedels- och cancerregistret.
- Förekomst av annat TdP-klassat läkemedel samt totalt antal förskrivna läkemedel från läkemedelsregistret. Detta för att kontrollera för effekter som kan uppstå på grund av att individen förskrivits andra läkemedel som kan bidra till att öka risken för hjärtarytmi.

Data analyserades med en logistisk regression, konditional på ålder, kön och index-/dödsdatum, samt kontrollerat för samtliga ovan angivna variabler. Eftersom kontrollerna valdes med ett Incidence density samplings-schema så kan oddskvoterna från modellen tolkas som riskkvoter [50]. I en efterföljande sensitivitesanalys som utfördes efter originalanalysen för att testa resultatens tillförlitlighet, exkluderades personer med cancer- eller palliativ diagnos.

Förutom att jämföra risk för död med en referenspopulation som inte förskrivits den terapigrupp som analyserats, har även analyserna omfattat jämförelse med läkemedel *inom* den terapigrupp som studeras. Syftet har varit att jämföra dödligheten hos patienter där merparten sannolikt behandlats mot samma typ av sjukdomstillstånd. I analyserna överrisk för död har antidepressiva respektive antidepressiva *med* TdP-klassning (TdP 3, 2 eller 1) även jämförts med läkemedel *utan* känd TdP-klassning från samma terapigrupp (dvs med antidepressiva och antidepressiva utan känd TdP risk =TdP 0).

Samtliga analyser utfördes i SAS Enterprise Guide, version 6.0.

Bilaga 2 Läkemedel med TdP-risk klassning

TdP riskklassificering (enligt CredibleMeds.org) 15 mars 2015 och antal personer 65 år och äldre med minst ett uttag 2015

Läkemedelsgrupp	ATC	Läkemedel	TdP-klassning	Antal
Antidepressiva	N06AA01	Desipramin	3	1
	N06AA02	Imipramin	3	14
	N06AA04	Klomipramin	3	5488
	N06AA06	Trimipramin	3	47
	N06AA09	Amitriptylin	3	31768
	N06AA10	Nortriptylin	3	771
	N06AA11	Protriptylin	3	1
	N06AB03	Fluoxetin	3	6547
	N06AB04	Citalopram	1	108074
	N06AB05	Paroxetin	3	8524
	N06AB06	Sertraline	3	53901
	N06AB10	Escitalopram	1	20969
	N06AX11	Mirtazapin	2	94382
	N06AX16	Venlafaxin	2	18758
Antiemetika	A04AA01	Ondansetron	1	10312
	A04AA02	Granisetron	2	30
Cancermedel	L01XE04	Sunitinib	2	141
	L01XE05	Sorafenib	2	83
	L01XE06	Dasatinib	2	99
	L01XE07	Lapatinib	2	4
	L01XE08	Nilotinib	2	104
	L01XE11	Pazopanib	2	166
	L01XE14	Bosutinib	2	10
	L01XE15	Vemurafenib	2	4
	L01XE16	Crizotinib	2	56
	L01XE23	Dabrafenib	2	47
	L01XX35	Anagrelid	1	210
	L02BA01	Tamoxifen	2	8585
	L02BA02	Toremifene	2	52
	L04AA27	Fingolimod	2	11
	L04AD02	Tacrolimus	2	1570
Hjärt-kärlmedel	C01BA01	Quinidin	1	5

Läkemedelsgrupp	ATC	Läkemedel	TdP-klassning	Antal
	C01BA03	Disopyramid	1	950
	C01BC04	Flekainid	1	3622
	C01BD01	Amiodaron	1	4802
	C01BD07	Dronedaron	1	3332
	C01EB17	Ivabradin	3	172
	C03AA03	Hydroklorotiazid	3	47245
	C03CA01	Furosemid	3	265216
	C03CA04	Torsemid	3	909
	C07AA07	Sotalol	1	7784
	C08CA03	Isradipin	2	2090
Hypofyshormoner	H01BB02	Oxytocin	2	23
Infektionsmedel	J01FA01	Erythromycin	1	5906
	J01FA06	Roxithromycin	2	476
	J01FA09	Clarithromycin	1	2221
	J01FA10	Azithromycin	1	1870
	J01MA01	Ofloxacin	2	1
	J01MA02	Ciprofloxacin	1	74323
	J01MA06	Norfloxacin	2	743
	J01MA12	Levofloxacin	1	710
	J01MA14	Moxifloxacin	1	1173
	J01XD01	Metronidazol	3	18
	J02AB02	Ketoconazol	3	8
	J02AC01	Fluconazol	1	19322
	J02AC02	Itraconazol	3	475
	J02AC03	Voriconazol	3	84
	J02AC04	Posaconazol	3	140
Medel mot protozoer	P01AB01	Metronidazol	3	20149
	P01BA01	Chloroquine	1	465
	P01BA02	Hydroxyklorokin	3	2848
	P01BC01	Kiniin sulfat	3	3048
	P01CX01	Pentamidin	1	56
Neuroleptika	N05AA01	Klorpromazin	1	14
	N05AC02	Thioridazin	1	28
	N05AD01	Haloperidol	1	8768
	N05AD08	Droperidol	1	8
	N05AE03	Sertindol	2	2
	N05AE04	Ziprasidon	2	164
	N05AG02	Pimozide	1	17
	N05AH02	Klozapin	2	1269

Läkemedelsgrupp	ATC	Läkemedel	TdP-klassning	Antal
	N05AH03	Olanzapin	2	8856
	N05AH04	Kvetiapin	2	6916
	N05AL01	Sulpirid	1	6
	N05AL05	Amisulprid	3	1
	N05AN01	Lithium	2	6028
	N05AX08	Risperidon	2	19907
	N05AX12	Aripiprazol	2	1730
	N05AX13	Paliperidon	2	295
Urologiska medel	G04BD07	Tolterodine	2	19109
	G04BD08	Solifenacin	3	17158
	G04BD12	Mirabegron	2	20572
	G04BE09	Vardenafil	2	1944
	G04CA01	Alfuzosin	2	81384
Virusmedel	J05AE01	Saquinavir	2	1
	J05AE03	Ritonavir	3	165
	J05AE08	Atazanavir	2	60
	J05AG05	Rilpivirine	2	15
Övriga	A02BA03	Famotidin	2	90
	A02BC02	Pantoprazol	3	26107
	A03FA01	Metoclopramid	3	29346
	A03FA03	Domperidon	1	391
	B01AC23	Cilostazol	1	244
	G03XB01	Mifepriston	2	1
	M03BX02	Tizanidin	2	26
	N04BB01	Amantadin	3	535
	N05BB01	Hydroxyzin	3	53465
	N05CC01	Kloral hydrat	3	12
	N06BA09	Atomoxetin	2	46
	N06DA02	Donepezil	1	24477
	N06DA04	Galantamin	3	5523
	N07BC02	Metadon	1	1147
	N07XX06	Tetrabenazine	2	77
	R06AA02	Diifenhydramin	3	35
	R06AD02	Promethazin	2	9042

Bilaga 3 Vetenskapliga experter

Socialstyrelsen vill tacka följande experter utanför och inom myndigheten har bidragit med värdefulla synpunkter i samband med färdigställandet av rapporten.

Externa experter:

Senior professor Lennart Bergfeldt, Sahlgrenska akademien, Göteborg (kardiologi)

Senior Professor Yngve Gustafson, Umeå universitet (geriatrik)

Professor Staffan Hägg, Linköpings universitet (klinisk farmakologi)

Docent Ingvar Karlsson, Sahlgrenska akademien (äldre psykiatri)

Professor Sigurd Vitols, Karolinska institutet, Stockholm (klinisk farmakologi)

Experter verksamma inom Socialstyrelsen:

Medicinsk sakkunnig Ylva Ginsberg (psykiatri)

Medicinsk sakkunnig Frida Nobel (geriatrik)

Medicinalråd Mikael Soop (patientsäkerhet)