



Dansk Cardiologisk Selskab
og Dansk Psykiatrisk Selskab

www.cardio.dk

Arytmi-risiko ved anvendelse af psykofarmaka

**DCS & DPS vejledning
2011 . Nr. 1**

Arytmi-risiko ved anvendelse af psykofarmaka

DCS & DPS vejledning 2011 Nr. 1

Udgivet februar 2011, med ændring december 2011 af:

Dansk Cardiologisk Selskab & Dansk Psykiatrisk Selskab

Dansk Cardiologisk Selskab

Hauser Plads 10

1127 København K

dcs@dadlnet.dk

Copyright ©: Dansk Cardiologisk Selskab.

Indholdet af denne vejledning må anvendes, herunder kopieres i forsknings, undervisnings, planlægnings- og informationsøjemed. Dette forudsætter, at Dansk Cardiologisk Selskab & Dansk Psykiatrisk Selskab nævnes som kilde, samt at der ikke i forbindelse med brugen tages afgifter eller gebyrer. Anden mangfoldiggørelse, herunder specielt anvendelse af vejledningens tekst og data i markedsføringsøjemed samt kopiering eller elektronisk mangfoldiggørelse, kræver forudgående skriftlig tilladelse fra selskaberne.

ISBN: 978-87-92010-14-8

Layout Birger Gregers MDD, Frederiksberg

Tryk: AKA-PRINT A/S

Notat om ændring

»Dansk Cardiologisk Selskab (DCS) og Dansk Psykiatrisk Selskab (DPS) har i februar 2011 udgivet rapporten »Arytmirisiko ved anvendelse af psykofarmaka« (DPS, <<http://www.dpsnet.dk>> eller DCS, <<http://www.cardio.dk>>), heri en algoritme, der kan fungere som et praktisk værktøj i det daglige kliniske arbejde. I rapporten, som findes på DCS' og DPS' hjemmesider, er de enkelte psykofarmakologiske præparater opdelt i A- og B-præparater efter deres arytmirisiko. Ved B-præparater vurderes der at være en øget risiko for arytmi, hvorfor der i algoritmen er beskrevet, hvilke forholdsregler, der skal tages i forbindelse med ordination af disse præparater: Vurdering af kardial risikoprofil (kendt hjertesygdom, familie-anamnese med arytmi-sygdom eller pludselig uventet død), anden QT forlængende medicin, hypokaliæmi ($pl-K < 3.5 \text{ mM}$), hjertesymptomer (synkoper, palpitationer, dyspnø eller brystsmerte). Hvis i.a. kan behandling starte med efterfølgende hjertekontrol. Ved positive fund overvej kontakt til kardiolog før behandlingsstart mhp vurdering/optimering af kardial risiko og drøftelse af valg af psykofarmaka.

Det er Dansk Cardiologisk Selskab og Dansk Psykiatrisk Selskabs opfattelse, at citalopram og escitalopram med de nye oplysninger om QTc forlængelse ændres fra A-præparater til B-præparater, med de deraf foreslåede tiltag som beskrevet i algoritmen (»Arytmirisiko ved anvendelse af psykofarmaka«, 2011, figur 3 på side 11).

Ændringen fra A-præparat til B-præparat er gennemført i tabel 3 på side 12, parallelt med ændringer i Arizona og FDA registerne.

December 2011

Christian Hassager

Formand

Dansk Cardiologisk Selskab

Jeanett Bauer

Formand

Dansk Psykiatrisk Selskab

Steen Pehrson

Formand for arbejdsgruppen

Arytmi-risiko ved anvendelse af psykofarmaka

Udarbejdet af en arbejdsgruppe nedsat af

Dansk Cardiologisk Selskab¹ og Dansk Psykiatrisk Selskab².

<i>Steen Pehrson</i> ¹ (formand)	overlæge, dr.med. Hjertemedicinsk afd. B, Hjertecentret, Rigshospitalet, København.
<i>Henning Bundgaard</i> ¹	overlæge, dr.med. Hjertemedicinsk afd. B, Hjertecentret, Rigshospitalet, København.
<i>Anders Fink-Jensen</i> ²	klinikchef, dr.med.. Afdeling O, Psykiatrisk Center København, Region Hovedstadens Psykiatri, København.
<i>Henrik Kjærulf Jensen</i> ¹	overlæge, dr.med. og Ph.D. Hjertemedicinsk afd. B, Århus Universitetshospital, Skejby.
<i>Diana Kristensen</i> ²	1. reservelæge, HD(O). Psykiatrisk Center Sct. Hans, Roskilde.
<i>Jimmi Nielsen</i> ²	reservelæge, Enheden for Psykiatrisk Forskning, Aalborg Psykiatriske Sygehus, Aarhus Universitets Hospital.
<i>Egon Toft</i> ¹	professor og dekan, dr.med. Ålborg Universitet.
<i>Poul Videbech</i> ²	professor, ledende overlæge, dr.med. Center for psykiatrisk forskning, Aarhus Universitetshospital, Risskov.

Taksigelse:

Institutchef *Steffen Thirstrup*,
Institut for Rationel Farmakoterapi, takkes for kritisk gennemgang af og
konstruktive kommentarer til manuskriptet.

Indhold

Kommisorium	6
1. Baggrund	7
2. Årsager og omfang	8
3. Anbefalinger – algoritme. Tabel over psykofarmakas proarytmiske sikkerhedsprofil	10
4. Psykofarmaka	14
5. EKG og QT	18
6. Den psykiatriske patient (psykiatri for kardiologer)	20
7. Den hjertesygge patient (kardiologi for psykiatere)	21
8. Konklusion	23
9. Referencer	24

Forkortelser

AF: Atrieflimren
AV: Atrioventrikulær
CYP: Cytochrom P450
HERG: Human ether-a-go-go-related gene
IHS: Iskæmisk hjertesygdom
LQTS: Langt QT syndrom
QT: QT interval
QTc: Korrigeret QT interval
QTcB: Korrigeret QT interval, Bazett's korrektion
QTcF: Korrigeret QT interval, Fridericia's korrektion
SSRI: Selektive serotonin genoptagshæmmere (selective serotonin reuptake inhibitors)
NARI: Selektive noradrenalin genoptagshæmmere (noradrenalin reuptake inhibitor)
SNRI: Serotonin and noradrenalin reuptake inhibitor (dual action-antidepressiva)
TdP-VT: Torsades de pointes ventrikulær takykardi
TCA: Tricykliske antidepressiva
VF: Ventrikelflimren
VT: Ventrikulær takykardi

DCS's konklusioner:

- Danske og internationale data viser, at der er øget risiko for død ved samtidigt brug af flere typer psykofarmaka. Der er fundet en signifikant odds-ratio mellem 1,7 og 2,6 for død udenfor hospital. Det skønnes, at den absolutte risiko for død er lav, men tal herfor eksisterer endnu ikke fra Danmark.
- Forsigtighed og tilbageholdenhed er nødvendig ved stillingtagen til psykofarmakologisk behandling (valg af præparat, dosis, kombinationsbehandling), men det er også vigtigt at pointere, at en for restriktiv holdning til anvendelse af lægemidler med mere eller mindre veldokumenteret proarytmisk risikoprofil, uberettiget kan hindre en påkrævet psykofarmakologisk behandling af en alvorlig psykisk syg patient.
- Arbejdsgruppen har udviklet en algoritme, der kan fungere som et praktisk værktøj i det daglige kliniske arbejde. Det skønnes at brug af dette arbejdsredskab, kan reducere risikoen for hjerterytmier og pludselig død ved anvendelse af psykofarmaka.
- Psykiateren, der initierer behandling med et psykofarmakon med kendt QTc forlængelse eller anden mulig arytmibivirkning, bør være særlig opmærksom på øget risiko for proarytmi, udtrykt ved de beskrevne risikofaktorer. Jo flere risikofaktorer der foreligger desto højere risiko. Som risikofaktorer indgår bl.a. forlænget QTc i EKG, strukturel hjertesygdom, behandling med to eller flere QT-forlængende lægemidler, hypokaliæmi eller nedsat levermetabolisme.
- Kardiologen, der rådspørges, bør være bekendt med risikofaktorerne for udvikling af arytmier ved anvendelse af psykofarmaka parallelt med mulig arytmieffekt af eventuel anden medicin, som patienten behandles med. Samtidigt må kardiologen gennem revision af patientens medicin og en forbedring af patientens kardiale tilstand medvirke til at mindske en mulig arytmieffekt af psykofarmaka.
- DCS og DPS vil gerne takke arbejdsgruppen for det betydelige arbejde med udarbejdelse af denne vejledning. Specielt udarbejdelse af en algoritme, der letter det daglige arbejde er værdifuld.

Christian Hassager
Formand
Dansk Cardiologisk Selskab

Anders Fink-Jensen
Formand
Dansk Psykiatrisk Selskab

Steen Pehrson
Arbejdsgruppen (formand)

Kommissorium

»En række psykofarmaka er associeret med arytmier og pludselig hjertedød. Der ønskes på denne baggrund en kort beskrivelse af de farmaka, der måtte være berørt heraf og de kardiologiske tilstande, der særligt prædisponerer til en sådan arytmieudvikling. Der ønskes endvidere, at rapportgruppen – ud fra litteraturstudier og opnåelse af konsensus – redegør for risikofaktorer i relation til psykofarmaka-induceret proarytmi, beskriver relevante EKG forandringer og udarbejder konkrete anbefalinger til minimering af denne risiko«.

1. Baggrund

Tabel 1
Psykofarmaka i herværende rapport:

Antipsykotika (1. og 2. generations)
Antidepressiva (SSRI, NARI, SNRI, TCA, MAO-hæmmere)
Stemningsstabiliserende lægemidler (antiepileptika og lithium)
Anxiolytika (benzodiazepiner)
Metadon

Kardiovaskulære bivirkninger er beskrevet for flere lægemiddelgrupper anvendt ved behandling af psykiatriske tilstande bla. nogle psykofarmaka og metadon. Flere af lægemidlerne påvirker hjertemuskulcellernes depolarisering og/eller repolarisering med risiko for alvorlig ventrikulær arytmi 'proarytmi', som i værste fald kan være dødelig. Opmærksomheden har i særlig grad været rettet mod farmaka, som påvirker hjertemuskulcellernes repolarisering og derved øger det elektrokardiografiske QT interval (se Kap. 5), som associeres med optræden af torsade de pointes ventrikulær takykardi (TdP-VT).

Flere lægemidler der anvendes af kardiologer til behandling af hjerterytmeforstyrrelser har også denne effekt. En række andre lægemidler kan tillige have denne effekt [1]. En oversigt over disse effekter af lægemidler kan fx findes i »The International Registry for Drug-induced Arrhythmias«, University of Arizona (www.qtdrugs.org). Ved udviklingen af nye lægemidler udgør en evt. QT intervalpåvirkning, en meget vigtig del af den sikkerhedsmæssige karakteristik, som myndighederne kræver [2, 3].

Risikoen for lægemiddelinduceret ventrikulære »proarytmier« er øget ved en række tilstande, som angivet i Tabel 2.

Tabel 2
Risikofaktorer for 'torsade de pointes VT' (TdP-VT)

- Strukturel hjertesygdom: Hjertesvigt og tidligere myokardieinfarkt
- Behandling med to eller flere QT forlængende lægemidler
- Præeksisterende forlænget QT interval
- Elektrolytforstyrrelser, specielt for lavt serum-kalium
- Behandling med diuretika
- Høj alder
- Kvindeligt køn
- Nedsat levermetabolisme (pga. nedsat leverfunktion eller lægemiddelinteraktion)
- Bradykardi
- Anoreksia nervosa

Der kan tillige være tale om en genetisk disposition til en øget følsomhed for QT-forlængende farmaka, en tilbøjelighed der betegnes som en »nedsat myokardiel repolarisationsreserve«.

I den daglige klinik forekommer der hyppigt overvejelser om valg og dosisjustering af psykofarmaka ud fra EKG fund, vurdering af arytmi-risiko hos patienter med hjertesygdom i behandling med psykofarmaka og spørgsmål om, hvornår yderligere hjerteundersøgelser er indicerede (telemetri, Holter-monitorering, ekkokardiografi, m.fl.).

Sundhedsstyrelsens rapporter

Sundhedsstyrelsen har indenfor de senere år udgivet to vejledninger om behandling med hhv. antidepressiva [4] og antipsykotiske læge-

midler [5]. Heri anføres, at kardiovaskulære bivirkninger, herunder proarytmi, forekommer og at EKG-optagelse før behandlingsstart bør foreligge, men der gives ikke konkrete råd om tolkninger eller konsekvenser af abnorme fund.

Andre rapporter

I 2010 publiceredes en rapport i USA vedrørende forebyggelse af medikamentelt udløst TdP-VT hos hospitaliserede patienter [6]. Rapportens sigte var ikke rettet snævert mod brug af psykofarmaka og QTc-forlængelse og forfatterne valgte at fokusere på hospitaliserede patienter, da man skønner, at der hos disse personer oftere vil optræde multiple risikofaktorer, som disponerer til alvorlig hjertearytmi. Rapporten betoner, at klinikerne bør være opmærksom på individuelle risikofaktorer, som kan øge risikoen for lægemiddelinduceret ventrikulære takykardier, herunder ændringer i EKG'ets QT interval, T-taksmorfologi og nytilkommen ventrikulære ekstrasystoler.

Konklusion på tidligere rapporter

Forsigtighed og tilbageholdenhed er nødvendig ved stillingtagen til psykofarmakologisk behandling (valg af præparat, dosis, kombinationsbehandling), men det er også vigtigt at pointere, at en restriktiv holdning til anvendelse af lægemidler med mere eller mindre veldokumenteret proarytmisk risikoprofil, uberettiget kan hindre en påkrævet psykofarmakologisk behandling af en alvorligt psykisk syg patient.

Dansk Cardiologisk Selskab (DCS) og Dansk Psykiatrisk Selskab (DPS) har ønsket at imødekomme behovet for retningslinjer på området, til brug i den daglige klinik. Evidensniveauet ved at være ofte lavt og en række råd vil være konsensusbaserede.

Psykofarmakologisk behandling af børn ligger udenfor rammerne af denne rapport. Ligeledes kan der gælde særlige forhold ved behandling af ældre personer. Dette vil ikke blive behandlet særskilt. Lægemidler anvendt til behandling af demens og ADHD omtales heller ikke.

Denne Rapports indhold

Rapporten berører indledningsvist kausale forhold vedrørende arytmi risiko ved anvendelse af psykofarmaka. Dernæst præsenteres rapportgruppens algoritme som hjælp til en klinisk kardial risikovurdering ved ordination af psykofarmaka. Til algoritmen knytter sig en tabel (Tabel 3), hvor de enkelte lægemidlers proarytmiske risiko er angivet. Tabellen baseres på vurderinger fra FDA, EMEA samt databaserne Medicin.dk, Micromedex og The International Registry for Drug-induced Arrhythmias, University of Arizona (www.qtdrugs.org) samt den vurdering der er anført i Maudsley Prescribing Guidelines [7]. De forskellige institutioner og databaser er nærmere beskrevet i kommentaren til Tabel 3.

Dernæst gives en oversigt over psykofarmaka, efterfulgt af en gennemgang af EKG-tolkninger i relation til måling af QT intervallet. Som baggrundslitteratur gives oversigter over psykiatriske og kardiologiske sygdomme. De er tænkt som en gensidig orientering mellem specialerne.

2. Årsager og omfang

Mange psykiske sygdomme er folkesygdomme. Omkring 250.000 danskere lider af depressioner, 250.000 af angsttilstande, 75.000 af spiseforstyrrelser og 40.000 af psykoser. Hos voksne ligger psykiske sygdomme til grund for 8 pct. af alle kontakter til almen praksis, 20 pct. af alle sengedage, 48 pct. af alle førtidspensioner og 50 pct. af alle langtidssygemeldinger. I Danmark var 95.000 personer i behandling i sygehussektoren i 2007, og antallet af ambulante ydelser var 750.000. Hertil kommer 30.000 nye patienter i speciallægepraksis (inkl. børnepsykiatrien), hvilket svarer til yderligere ca. 500.000 behandlinger.

Baseret på oplysninger fra Lægemiddelstyrelsen (www.laegemiddelstyrelsen.dk) kan man skønne psykofarmakaforbruget i Danmark (2009). Fem pct. af befolkningen var i behandling med SSRI, 0,5 % i behandling med TCA. Én pct. behandledes med antipsykotisk medicin og ca. 2 % var i behandling med benzodiazepiner. Tallene er beregnet ud fra solgt mængde (DDD) pr. 1000 indbyggere pr. døgn.

Brug af benzodiazepiner er i en del tilfælde af kortere varighed. De nævnte 2 % dækker over 422.600 personer, der indløste recept på mindst et benzodiazepin eller et benzodiazepinlignende middel i 2009.

2.a Kardiovaskulær sygdom – relation til psykisk sygdom

Der er en overhyppighed af kardiovaskulær sygelighed blandt patienter med skizofreni, depression og/eller misbrug af euforiserende stoffer, som i nogen grad kan tilskrives livsstilsfaktorer som rygning, kost og sparsom fysisk aktivitet. Teorier for en række andre mulige kausale forhold er fremsat for at forklare en øget tendens til hjertesygdom og arytmi og omfatter bl.a. psykofarmaka-induceret påvirkning af hjertets de- og repolarisering, en øget aktivering af det autonome nervesystem, øget tendens til systemisk og lokaliseret inflammation, hyperkoagulopati, nedsat hjertefrekvensvariabilitet, reduceret baroreceptor følsomhed samt øget frisætning af kortisol, adrenalin og noradrenalin. Depression er således i sig selv en risikofaktor for at få koronarsygdom [8].

Iflg. en metaanalyse af 150.000 patienter er den relative risiko for at udvikle koronarsygdom 1,81 hos patienter med depression og den relative risiko for død pga. koronarsygdom 1,80 [9]. Patienter med skizofreni har en øget hyppighed af pludselig død, som i nogle tilfælde har været relateret til lægemiddelinduceret proarytmi [10].

2.b Psykofarmaka og pludselig hjertedød

En association mellem pludselig hjertedød og psykofarmaka har været kendt i knap 50 år. Flere mekanismer har været diskuteret: Farmakologisk betinget vasodilatation resulterende i kredsløbskollaps, akut myokarditis, kardiomyopati, atrioventrikulære overledningsforstyrrelser og ventrikulær arytmi. Da det ofte er umuligt at dokumentere en klar kausal sammenhæng mellem ét eller flere medikamenter og en persons pludselige død, er det meget vanskeligt at angive problemets sande incidens. Set i forhold til antallet af personer i psykofarmakologisk behandling er der dog tale om sjældne hændelser. Imidlertid er det uklart, hvor stor en rolle livstruende ventrikulær arytmi spiller som årsag til de pludselige, uventede dødsfald blandt psykiatriske patienter, som er blevet omtalt i pressen de seneste år.

Skøn over problemets omfang baseres på registerundersøgelser og talrige faktorer vil kunne bidrage til de observerede forskelle. For

antipsykotiske lægemidler tyder nogle undersøgelser på en 2-4 gange større risiko for pludselig død. I et nyligt registerarbejde kunne man beregne incidensen af pludselig død blandt antipsykotikabehandlede voksne personer til 2,9 per 1000 patient-år [11]. Der synes at være signifikante variationer mellem forskellige lægemidler [12, 13].

En større finsk undersøgelse (The FIN11 Study) fandt ikke, at brug af antipsykotika øgede (all cause) mortalitet [14].

For antidepressive lægemidler viste én af ovennævnte undersøgelser ligeledes en fordoblet risiko for pludselig død ved behandling med SSRI men ikke en signifikant øget risiko for TCA [12].

Disse fund er uventede og i modstrid med den gængse opfattelse. Én årsag til lavere risiko for TCA ift. SSRI kan være, at hjertesygge patienter som hovedregel ikke sættes i behandling med TCA pga. risiko for overledningsforstyrrelser.

Danske data

Data fra det danske Hjertestopregister sammenholdt med Medicinregistret viser, at behandling med TCA (nortriptylin, imipramin), NaSSA (mirtazapin) og SSRI (citalopram og escitalopram) er forbundet med øget risiko for hjertestop udenfor hospital med en odds-ratio for begge lægemiddelgrupper på 1,7. *Peter Weeke*. Upubliceret observation. Det skal understreges, at trods denne forhøjede odds-ratio, er den absolutte risiko lav. En opgørelse vedrørende antipsykotika er under udarbejdelse.

De fleste kendte og publicerede tilfælde af farmakologisk induceret TdP-VT, baseret på post-marketing meddelelser, har vist at personen har haft flere risikofaktorer for arytmi, fx hypokaliæmi, hypomagnesiæmi, behandling med anden QT forlængende medicin, strukturel eller iskæmisk hjertesygdom eller kvindeligt køn [15].

Pludselig død pga. psykofarmaka-induceret arytmi skyldes først og fremmest TdP-VT, som degenererer til ventrikelflimren. Farmaka med risiko for at inducere TdP-VT har oftest en blokerende virkning i den sene – repolariserende – kaliumkanal, også kaldet 'I_{Kr}' kanalen. Kanalen kodes af KCNH2 genet, som også benævnes HERG. Mutationer i dette gen fører til det kongenitte 'Lang QT Syndrom' (LQTS). Den forsinkede repolarisering erkendes som et forlænget QT interval på et EKG, som kan opfattes som et en surrogatmarkør for risiko for TdP-VT. Forsinket repolarisering kan medføre ventrikulær ekstrasystoli pga. såkaldte »tidlige efterdepolarisationer«. Den elektrofysiologiske mekanisme bag TdP-VT og arytmiens karakteristiske EKG-billeder er utilstrækkeligt forstået. TdP-VT viser sig ved selvterminerende, korterevarende arytmiepisoder, oftest med perioder med ventrikulær ekstrasystoli (fig. 1 og 2).

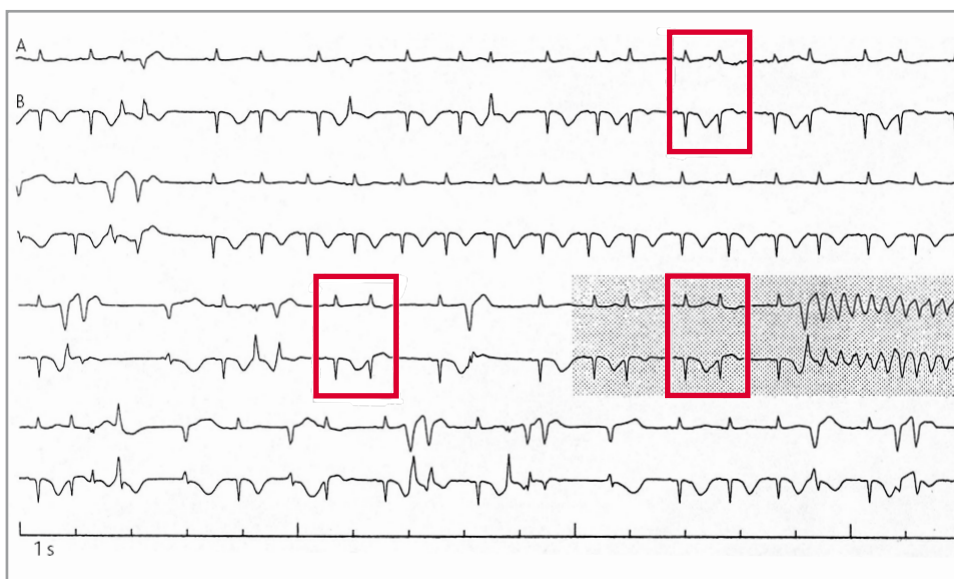
Symptomerne kan være fraværende eller kan føles som palpitationer, svimmelhed eller synkope. TdP-VT kan degenerere til ventrikelflimren og pludselig død. Ved manifest TdP-VT skal patienten observeres i telemetri. Behandlingen består i seponering af relevante lægemidler, magnesiuminfusion, korrektion af evt. hypokaliæmi samt evt. transvenøs ventrikulær pacing med relativ hurtig frekvens (90-100 /min).

Der er en gradvist stigende risiko for arytmi jo længere QT intervallet er. Man har ved kongenit Langt QT Syndrom (LQTS) fundet, at denne risiko er eksponentielt stigende og er øget med en faktor 2-3 ved QTc intervaller > 500 ms. Der er ingen tærskelværdi for QTc, over hvilken TdP-VT med sikkerhed vil opstå.



Figur 1

Torsades de pointes ventrikulær takykardi (TdP-VT) hos 72-årig kvinde med hypertension, som er i behandling med flere antipsykotika. EKG i 12 afledninger. Det er karakteristisk, at QRS polariteten under TdP-VT-VT ændrer abrupt efter nogle få slag (svarende til QRS komplekset med cirkel i afledning V5). EKG under sinusrytme ses i fig. 5.



Figur 2

TdP-VT. Telemetri med to EKG-kanaler (»A« og »B«). Sinusrytme (SR) afbrudt af hyppige ventrikulære ekstrasystoler. Under SR ses langt QT interval og skiftende morfologi af T-takker (T-tak alternans) (indrammet). TdP-VT episoden er selvlimiterende.

3. Anbefalinger

Algoritme

Den nedenstående algoritme er udviklet med henblik på at introducere et praktisk værktøj, der kan reducere risikoen for hjertearytmier og pludselig død ved anvendelse af psykofarmaka.

Algoritmen (fig. 3) er vejledende ved vurderingen af den kardielle risiko i forbindelse med farmakologisk behandling af psykiatriske tilstande. Den er ikke baseret på et entydigt videnskabeligt grundlag, men overvejende på konsensus. For at gøre algoritmen brugbar i klinisk sammenhæng, har det været nødvendigt at anføre specifikke krav/grænser. Disse skal anvendes ud fra en samlet klinisk vurdering.

Med den nuværende viden er det ikke muligt at beregne en risikoscore, som kvantitativt udtrykker risikoen for lægemiddelinduceret proarytmi. Det bedste praktiske råd er derfor, at være særlig opmærksom på øget risiko udtrykt ved risikofaktorerne (jf. Tabel 2), jo flere risikofaktorer der foreligger desto højere risiko. Endvidere skal man være opmærksom på, at lægemiddelinteraktioner vil kunne øge risikoen for proarytmi.

Valg af farmaka

A-præparater

Fra en kardiologisk synsvinkel anbefales primært farmaka med ingen eller minimal arytmirisiko, dvs. farmaka benævnt som 'A-præparater' (Fig. 3 og Tabel 3). Disse præparater har generelt vist sig ikke at være forbundet med risiko for alvorlig arytmie. Dog bør paroxetin og sertralin ikke gives ved kendt kongenit LQTS (www.qtdrugs.org). I stedet kan man f.eks. anvende agomelatin og mirtazapin ved denne tilstand. Der er ikke indikation for rutinemæssigt EKG optagelse før indledning af behandling med 'A-præparater'.

B/B*-præparater

Behandling med farmaka benævnt som 'B-præparater' vil være associeret med en vis risiko for proarytmi.

For B*-præparater (Tabel 3) er der enten tale om mere udtalt QT-forlængelse, veldokumenterede tilfælde med TdP-VT eller anden arytmirisiko (AV-blok), som kræver særlig opmærksomhed. For at minimere arytmiriskoen vurderes den kardielle risikoprofil. Elementerne i vurderingen fremgår af algoritmen og vurderingen foretages af den behandlende læge.

Ved mistænkt eller påvist hjertesygdom anbefales det, at behandlingen af patienten foregår i samarbejde med kardiolog. Formålet med at involvere kardiologen er at diagnosticere hjertesygdommen og afklare patientens risiko for udvikling af taky- eller bradyarytmi under psykofarmakologisk behandling. Det vil være kardiologens opgave, ved kendt hjertesygdom at afklare om optimering eller evt. omlægning af den hjertemedicinske behandling vil kunne reducere risikoen for proarytmi.

Hvis patienten f.eks. har 1. grads AV-blok kan en evt. betablokerbehandling muligvis seponeres før behandling med psykofarmaka med PQ-forlængende virkning (som TCA), eller der kan muligvis være indikation for implantation af en pacemaker. Hvis den kliniske situation muliggør det, bør patienten med hjertesvigt være tilstrækkeligt udredt, stabiliseret og velkompenseret før behandling med psykofarmaka indledes, og patienten med bryst smerter bør om muligt være

udredt og behandlet for koronarsygdom før start af behandling med psykofarmaka. Den kliniske situation vil dog kunne nødvendiggøre, at psykofarmakologisk behandling og kardiologisk udredning udføres sideløbende.

Akut antipsykotisk behandling

Ved behov for akut antipsykotisk behandling af hjertesygge patienter, anbefales det, at vælge et af A-præparaterne. Ved behandling med B/B*-præparater må monitorering under indlæggelsen overvejes. En sådan monitorering omfatter

- 1) udspørgen om arytmisuspekte symptomer (palpitationer, nærsynkoper og synkoper).
- 2) elektrokardiografisk telemetri og/eller hyppige EKG-optagelser.

Behandling bør generelt foregå under observation iht. algoritmens »Hjertekontrol«. Ved utilstrækkelig behandlingseffekt bør anden farmakologisk monoterapi tilstræbes før kombinationsbehandling iværksættes, idet samtidig behandling med 2 eller flere B/B*-præparater antages at øge risikoen for arytmie betydeligt. Hvis kombinationsbehandling er nødvendig bør »Hjertekontrol« følges – uanset om patienten har hjertesygdom.

QTc

I algoritmen er der angivet visse konkrete værdier for QTc, hvor særlig agtpågivenhed anbefales:

De fleste up to date EKG apparater kan troværdigt beregne QTc værdien. (se side 18)

Hvis udgangs-EKG viser $QTc \geq 480$ ms (uden grenblok) anbefales drøftelse med kardiolog, såfremt behandling med QT forlængende præparat overvejes. Grænsen er øvre normalværdi for QTc [16].

Hvis der observeres $QTc \geq 500$ ms eller en øgning af QTc på ≥ 60 ms i forhold til udgangs-EKG bør seponering af antipsykotisk medicin overvejes.

Et QTc-interval på 500 ms er en ofte valgt grænseværdi for, hvor når særlig risiko for ventrikulær proarytmi foreligger. Intervallet må opfattes som en sikker afvigelse fra normalitet og er en »hævdvunden« afgrænsning for betydende QTc påvirkning ved klinisk brug af antiarytmika og ved udvikling af lægemidler [3].

Udvikles nye hjertesymptomer, specielt arytmisuspekt synkope, eller øgning af QTc til ≥ 500 ms eller mere end ca. 15 % (60 ms), må fundet opfattes som kardial risikomarkør.

Seponering eller evt. dosisreduktion skal overvejes og alternativ behandling med A-præparat bør overvejes på ny. Fortsat bør behandling kun finde sted, hvis patienten kardielt set er asymptomatisk og på tvingende indikation – og efter drøftelse mellem psykiater og kardiolog. Hvis man fortsætter behandlingen, bør det være under skærpet kontrol.

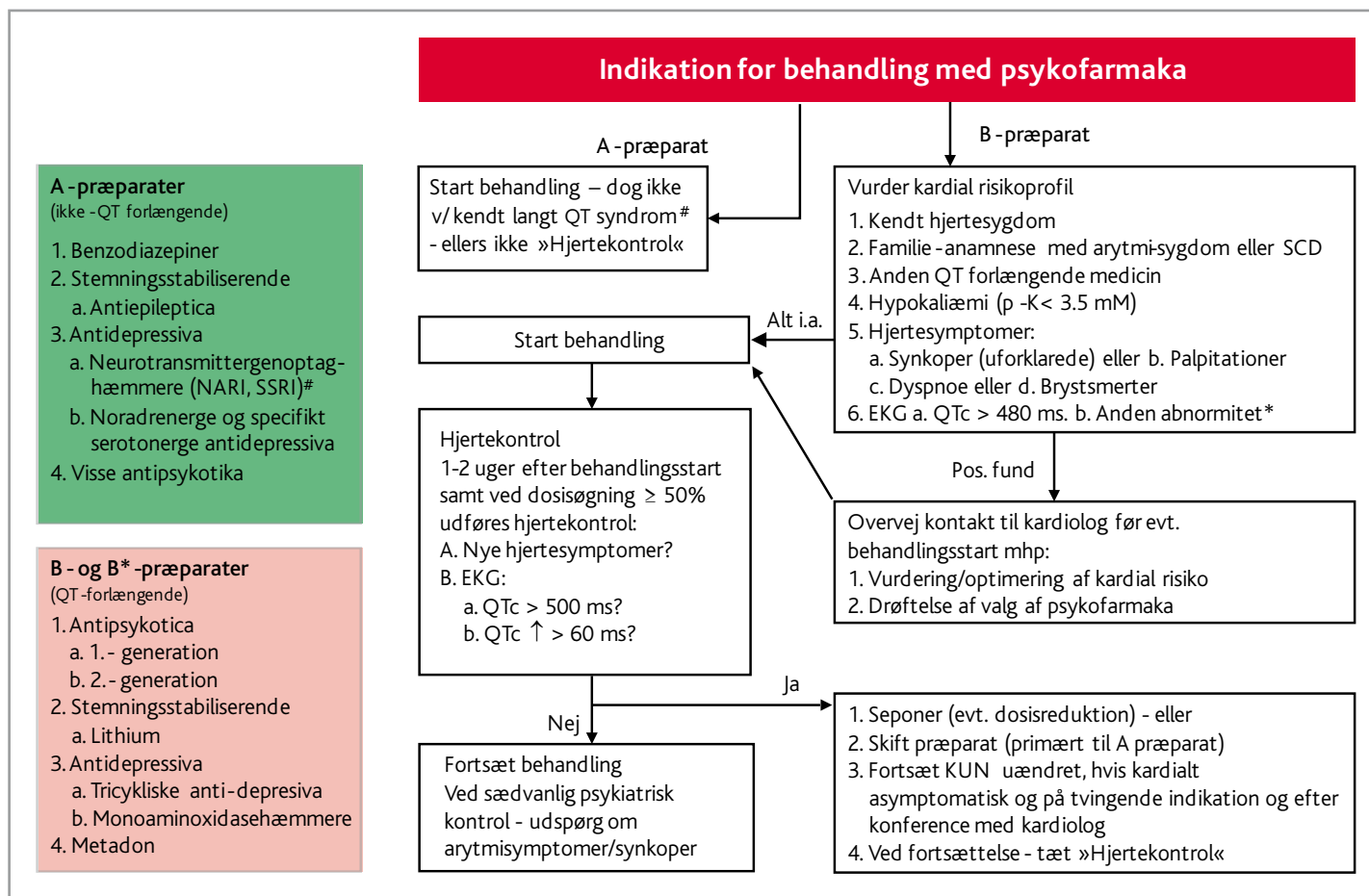
Det er i denne sammenhæng afgørende, at kardiologen får adgang til alle relevante EKG'er og ikke kun et enkelt, samt oplyses om den kliniske problemstilling, somatisk sygdom og al den medicinske behandling.

Hvis der under psykofarmakabehandling opstår $QTc \geq 550$ ms (uden samtidigt grenblok) med eller uden symptomer, bør der straks

tages kontakt til kardiolog mhp. eventuelt behov for telemetri. Ved så abnorme værdier af QTc vil der oftest være iøjnefaldende abnorme T-takker i form af to-puklethed, med udtalte U-takker med større amplitude end T-takkerne, eller flade langstrakte T-takker.

Ved anvendelse af B/B*-præparater bør patienterne informeres om, at nye hjertesymptomer, særlig hjertebanken, nærbesvimelser eller besvimelser bør føre til umiddelbar lægekontakt.

Figur 3. Algoritme mhp. reduktion af risiko for hjertearytmi og pludselig død ved anvendelse af psykofarmaka.



Tabel 3. Psykofarmakas proarytmiske sikkerhedsprofil.

Lægemiddel	Medicin.dk	EMA/DKMA	FDA	Drugdex	Maudley	Arizona	Rapport-gruppens anbefalinger
Første generations antipsykotika							
Chlorprotixen	JA	JA		NEJ			B
Flupenthixol	NEJ	JA		NEJ	Lidt		B
Haloperidol	JA	JA	JA	JA	Meget	JA	B*
Levomepromazin	JA	JA					B
Perphenazin	NEJ	JA		NEJ	Lidt		A
Pimozide	JA	JA	JA	JA	Meget	JA	B*
Sulpirid	JA	JA		NEJ			B
Zuclopenthixol	JA	JA		NEJ			A
Anden generations antipsykotika							
Amisulprid	JA	JA		JA	Lidt		B
aripiprazol	JA	NEJ	NEJ	NEJ	NEJ		A
Clozapin	JA	NEJ	NEJ	NEJ	Lidt	Mulig	B*
Olanzapin	NEJ	JA	NEJ	JA	Noget		A
Paliperidon	JA	JA	JA	JA	NEJ	Mulig	B
Quetiapine	JA	JA	NEJ	NEJ	Noget	Mulig	B
Risperidon	JA	JA	NEJ	JA	Lidt	Mulig	B
Sertindol	JA	JA		JA	Meget	Mulig	B*
Ziprazidon	JA	JA	JA	JA	Noget	Mulig	B*
Tricykliske antidepressiva og MAO-hæmmere							
Amitriptylin	NEJ	Blok		JA	Noget	Betinget Risiko	B
Clomipramin	JA	JA	NEJ	NEJ	Noget	Betinget Risiko	B
Doxepin		Blok	NEJ	NEJ	Noget	Betinget Risiko	B
Imipramin	JA	JA		JA	Noget	Betinget Risiko	B
Isocarboxazid	NEJ	NEJ	NEJ		NEJ		A
Moclobemid	NEJ	JA		NEJ			B
Nortriptylin	Blok	JA	Blok	JA	Noget	Betinget Risiko	B
»Uptake-hæmmere«							
Citalopram*	NEJ	JA	JA	JA	Lidt	JA	B
Escitalopram*	NEJ	JA	JA	JA		Mulig	B
Fluoxetin	NEJ	NEJ	NEJ	NEJ		Betinget Risiko	A
Paroxetin	NEJ	NEJ	NEJ	NEJ	NEJ	Betinget Risiko	A
Sertralin	NEJ	NEJ	NEJ	NEJ	NEJ	Betinget Risiko	A
Duloxetin	NEJ	NEJ	NEJ	NEJ			A
Reboxetin	NEJ	NEJ		NEJ	NEJ		A
Venlafaxin	NEJ	JA	NEJ	JA	Lidt	Mulig	B
Mianserin	NEJ	NEJ		NEJ			A
Mirtazapin	NEJ	NEJ	NEJ	Nej	NEJ		A
Agomelatin	NEJ	NEJ					A
Bupropion	NEJ	NEJ	NEJ	NEJ			A
Stemmingsstabiliserende midler							
Lithium	NEJ	Blok	Blok	NEJ	Lidt	Betinget Risiko	B*
Carbamazepin	NEJ	NEJ	Blok	NEJ	NEJ		A
Lamotrigen	NEJ	NEJ	NEJ	NEJ	NEJ		A
Valproat	NEJ	NEJ	NEJ	NEJ	NEJ		A
Angst							
Benzodiazepin	NEJ		NEJ	NEJ	NEJ		A
Gabapentin	NEJ	NEJ		NEJ	NEJ		A
Pregabalin	NEJ	NEJ	NEJ	NEJ			A
Medicin mod bivirkninger							
Biperiden	NEJ	NEJ		NEJ			A
Orphenadin	NEJ	NEJ		NEJ			A
Opioid-substitution							
Buprenorfin	NEJ	NEJ	NEJ	NEJ			A
Metadon	JA	JA	JA	JA		JA	B*

Korrektioner er december 2011 indarbejdet, i henhold til notat side 2.

Kommentarer til tabel 3

Tabellen viser en oversigt over psykofarmaka og beslægtede stoffer, som er markedsført i Danmark (pr. oktober 2010)

Lægemidlerne er opdelt efter systemklasse, dernæst alfabetisk.

Hvis et lægemiddel har fået bemærkningen »Nej« betyder det, at der ikke er fundet dokumentation for QT-forlængelse ifølge den pågældende database.

Hvis et felt er tomt, betyder det, at der ikke er registreret oplysninger om det pågældende lægemiddel.

Hvis lægemidlet har fået bemærkningen »Ja«, betyder det, at der er registreret oplysninger om QT-forlængelse på produktet i den pågældende database.

»Blok« betyder at lægemidlet kan give atrioventrikulære overledningsforstyrrelser, men ikke nødvendigvis QT-forlængelse.

Om databaserne

Medicin.dk er den danske oversigt over samtlige lægemidler, der er registreret i Danmark. Hvert afsnit er skrevet af læger med særligt kendskab til de enkelte præparater. Tabellens oplysninger er hentet fra hjemmesiden.

EMA: European Medicines Agency: Den centrale, europæiske lægemiddelmyndighed, som hører under EU og har sæde i London. Alle præparater, der er godkendt ved den såkaldte »centrale procedure«, figurerer på EMA's hjemmeside, www.ema.europa.eu. Her findes også en del baggrundsmateriale om lægemidlerne, bla. en detaljeret omtale af studier, der har ligget til grund for godkendelsen af det pågældende lægemiddel.

DKMA: Den danske lægemiddelstyrelse, som administrerer den danske lægemiddellovgivning. På sitet under styrelsens hjemmeside, www.produktresume.dk, ses de opdaterede produktresuméer over lægemidler godkendt i Danmark. Produktresuméerne er udarbejdet af lægemiddelfirmaet, med markedsføringstilladelsen for det enkelte produkt. Der kan være flere versioner for det enkelte lægemiddel, da hver producent/importør, er forpligtet til at fremsende et produktresumé ved fornyelse af markedsføringstilladelsen. Der er ikke baggrundsmateriale på denne hjemmeside.

FDA (Food and Drug Administration), de amerikanske lægemiddelmyndigheder. Administrationens hjemmeside (www.accessdata.fda.gov) indeholder information om alle lægemidler, der er godkendt i USA. I databasen kan man finde oplysninger om hvorvidt der er registreret QT-forlængelse eller TdP-VT for de pågældende lægemidler.

Micromedex. Database under Thomsom Reuters, som indsamler al tilgængelig lægemiddelinformation fra alle tilgængelige kilder. Det er en database, hvortil adgang kræver abonnement. I Danmark er den licensieret under SMI (Scandinavian Medical Information, www.smi.dk). Den udgør den mest komplette oversigt over de enkelte lægemidler og indeholder også data for afregistrerede lægemidler.

De ovennævnte databaser tager alle stilling til, om der er påvist QT-forlængelser eller TdP-VT.

Maudsley prescribing guidelines. Standardværk, som udgår fra The British Institute of Psychiatry, University of London. Bogen skrives af fagfolk knyttet til instituttet. Det opdateres løbende og udgives ca. hvert 2. år. I Maudsley's tabel over QT-forlængelse vægtes ikke om stoffet giver QT-forlængelse, men i hvor høj grad det enkelte lægemiddel giver QT-forlængelse (lidt–noget–meget). I denne rapport henvises til den seneste (10.) edition.

Arizona CERT (www.azcert.org eller www.qtdrugs.org). Dette er en uafhængig forsknings- og uddannelsesinstitution, som hører under University of Arizona. Registrats formål er at medvirke til en reduktion af bivirkninger forårsaget af lægemiddelinteraktioner og QT-forlængelse. Der føres lister over lægemidler, godkendt i USA, hvor der er registreret forekomst af såvel QT-forlængelse som TdP-VT. I opdelingen af stofferne skelnes mellem om stofferne har en risiko for at medføre TdP-VT, om stofferne har en mulig risiko for at medføre TdP-VT, eller om stofferne kan give TdP-VT, når andre forhold, fx overdosering og kongenit langt QT-syndrom er samtidigt til stede (betinget risiko [conditional risk]).

Rapportgruppens anbefalinger

Indeholder gruppens vurdering af de foreliggende data baseret på de førnævnte kilder. Ud fra en samlet vurdering, er det enkelte lægemiddel kategoriseret som:

A-præparat:	Lægemidlet giver IKKE QT-forlængelse eller TdP-VT.
B-præparat::	Lægemidlet giver QT-forlængelse, hvorfor der bør foretages monitorering af patienten som beskrevet i algoritmen.
B*-præparat:	Lægemidler, hvor der enten er set særlig markant QT-forlængelse, veldokumenterede kasuistikker med TdP-VT, eller andre kardiovaskulære hændelser, fx AV-blok, som nødvendiggør monitorering. Den anbefalede monitorering vil ofte fremgå af det enkelte præparats produktresumé.

4. Psykofarmaka

Psykofarmaka anvendes til behandling af en lang række psykiske lidelser. Virkningsmekanismerne er vidt forskellig, stofgrupperne imellem, og i nogle tilfælde også indenfor samme stofgruppe. Psykofarmaka bør primært anvendes indenfor deres registrerede indikationsområder, og forudsættes udredning inden behandlingen initieres. Behandling af en psykiatrisk lidelse bør overvejende foregå ved monoterapi og i rekommanderede doser, men der kan være kliniske situationer, hvor man efter nøje overvejelse må afvige fra dette. Ved tilstedeværelse af flere konkurrerende psykiske tilstande eller lidelser kan det være nødvendigt at behandle med psykofarmaka fra flere forskellige stofgrupper f.eks. antidepressiva og antipsykotika ved psykotisk depression eller ved akutte psykiske tilstande hvor den antipsykotiske behandling kan suppleres med benzodiazepiner. Behandling med flere psykofarmaka indenfor samme stofgruppe (fx to antipsykotika) er kun sjældent indiceret.

Interaktioner

De fleste lægemidler nedbrydes i leveren via CYP enzymesystemet. Ved hæmning eller induktion af de primære metaboliseringsenzymmer kan klinisk betydende plasma koncentrationsstigninger forekomme. Især visse SSRI præparater har en potent hæmning af CYP2D6 som kan medføre væsentlig øgning af lægemidlets plasmakoncentration. De fleste nyere lægemidler nedbrydes af flere CYP enzymer hvilket reducerer risikoen for klinisk relevante interaktioner. Da lithium udelukkende udskilles renalt, bør der udvises forsigtighed ved samtidig brug af lægemidler som påvirker den renale clearance.

Antipsykotika

Antipsykotika inddeles i 1. generations (typiske) og 2. generations (atypiske) antipsykotika, hvor 2. generations antipsykotika har mindre tendens til at inducere ekstrapyramidale bivirkninger (EPS) og ser ud til at have en øget – om end beskeden effekt på såkaldte negative symptomer ved skizofreni. 1. generations antipsykotika inddeles ydermere i høj-, middel- og lavdosis præparater. Antipsykotika udøver deres effekt ved blokering af D2 dopaminreceptoren, men receptorprofilen for de enkelte antipsykotika varierer meget, og dette har betydning for deres bivirkningsprofil. Udover affinitet for dopamin D2 receptoren, har flere antipsykotika også affinitet for de histaminerge, noradrenerge og muscarinerge receptorer samt flere typer af serotoninreceptorer.

Antipsykotikas primære indikation er behandling af psykoser, mani og urotilstande, men især 2. generations antipsykotika har også vundet stigende anvendelse som stemningsstabiliserende medicin til behandling af bipolar affektiv sindslidelse og til potensering af antidepressiv behandling. Enkelte 1. og 2. generations antipsykotika har også vist effekt i behandling af angstlidelser. En stor andel af forbruget af antipsykotika sker udenfor indikationsområdet (off-label), ligesom antipsykotisk kombinationsbehandling og doser over rekommanderet døgndosis også er hyppigt forekommende.

Valg af antipsykotisk præparat sker oftest på baggrund af bivirkningsprofil. Doseringen er individuel og sker på baggrund af en afvejning mellem antipsykotisk effekt og bivirkninger. Kun for ganske få antipsykotika eksisterer der et sikkert serumkoncentrations-respons forhold. Den antipsykotiske effekt indtræder gradvis i løbet af dage

til uger, mens den fulde effekt opnås først efter måneder. Bivirkninger som sedation og motorisk hæmning anvendes ofte i den akutte fase som agitation dæmpende.

Behandling med antipsykotika medfører ofte øget hjerterefrekvens grundet især vasodilation, men også hæmning af det parasympatiske nervesystem gennem blokering af de kolinerge, muskarinerge receptorer. Øgningen af hjerterefrekvensen har betydning ved udregning af det korrigerede QT interval og kan mindske risikoen for TdP-VT.

Første generations antipsykotika

Første generations antipsykotika har været på markedet i mange år, men er registreret i en tid, hvor der ikke var samme krav til dokumentation for kardial sikkerhed og der er sjældent udført QT studier. Viden om kardiovaskulære hændelser stammer fra indberetning af bivirkninger. Anden generations antipsykotika har været markedsført i en kortere periode. De lægemidler, som har opnået markedsføringstilladelse efter 2003, har været genstand for omfattende QT studier, hvor haloperidol ofte er anvendt som positiv kontrol [2, 3]. Behandling med de fleste antipsykotika kan medføre QTc forlængelse, men QTc forlængelsen varierer meget indenfor gruppen af antipsykotika.

Nedenfor kommer en beskrivelse af grupperne af 1. og 2. generations antipsykotika.

Højddosis 1. generations antipsykotika

Denne gruppe antipsykotika kendetegnes ved at være meget sederende, grundet høj affinitet for histaminreceptorerne. Der er risiko for ortostatisk hypotension som følge af en potent adrenerg alfa-1 receptor blokade. Udover dette blokerer stofferne også de muscarinerge receptorer med takykardi, mundtørhed, obstipation og kognitiv dysfunktion til følge. Den meget brede receptorprofil gør stofgruppen uegnet til ældre og personer med reduceret cerebral funktion og bør primært anvendes mod angst eller i tilfælde, hvor sedation er påkrævet. Til gruppen af højddosis antipsykotika hører bl.a. chlorprothixen og levomepromazin. Levomepromazin er i en tværsnitsundersøgelse af patienter med skizofreni associeret med QT forlængelse men uvist hvor meget [17]. Der er desuden observeret tilfælde af TdP-VT [18].

Middeldosis 1. generations antipsykotika

Middeldosis 1. generations antipsykotika anvendes fortsat som peroral behandling men i højere grad som depotbehandling. Til gruppen hører bl.a. perphenazin og zuclopenthixol. Der er publiceret ét tilfælde af QTc forlængelse og TdP i forbindelse med behandling med perphenazin [19]. Ellers er der ingen indberetninger eller kliniske undersøgelser af QTc forlængelse ved behandling med perphenazin eller zuclopenthixol [20].

Lavdosis 1. generations antipsykotika

Lavdosis 1. generations antipsykotika har overvejende affinitet for dopaminreceptoren. Grundet den høje affinitet for dopaminreceptoren er behandling med lavdosis antipsykotika ofte forbundet med ekstrapyramidale bivirkninger. Til gruppen hører præparaterne pimozid, fluanxol og mest kendt haloperidol. Lavdosis 1. generations antipsykotika anvendes ikke længere som førstevalgspræparater til behand-

ling af psykoser, men anvendes overvejende til patienter med dårlig respons på 2. generations antipsykotika. Grundet den selektive receptorprofil anvendes især haloperidol også til patienter med somatisk lidelser. Behandling med haloperidol er forbundet med en middel QTc forlængelse på 7 ms [21] men haloperidol er trods en relativ beskednen QTc forlængelse det antipsykotikum, som er forbundet med flest tilfælde af TdP-VT, især ved intravenøs anvendelse [22]. Den hyppigere forekomst kan delvis forklares med den omfattende anvendelse af haloperidol, og at haloperidol ofte anvendes til patienter med somatiske lidelser, f.eks. delirøse tilstande hos patienter på intensivafdelinger, hvor både risikoen for TdP-VT er større og hvor chancerne for at opdage arytmi er større pga. en mere omfattende monitorering. Haloperidol er forbundet med øget risiko for TdP-VT, især ved anvendelse af høje doser og ved intravenøs anvendelse [23]. Pimozid anvendes især til Huntingtons Chorea og er forbundet med en middel QTc forlængelse på 13 ms [24].

Anden generations antipsykotika

Amisulprid

Amisulprid er en selektiv dopamin D2 receptor antagonist og har som det eneste antipsykotikum indikation til behandling af primære negative symptomer ved skizofeni. Ved terapeutisk doser er amisulprid ikke forbundet med klinisk relevant QTc forlængelse [25]. Ved overdosis er QTc forlængelse og TdP-VT rapporteret [26].

D. </author><author>Duffull, S. B.</author></authors></contributors><auth-address>Department of Clinical Toxicology and Pharmacology, Calvary Mater Newcastle Hospital, University of Newcastle, Newcastle, Australia. gsbite@ferntree.com</auth-address><titles><title>Amisulpride overdose is frequently associated with QT prolongation and torsades de pointes</title><secondary-title>J Clin Psychopharmacol</secondary-title></titles><periodical><full-title>J Clin Psychopharmacol</full-title></periodical><pages>391-5</pages><volume>30</volume><number>4</number><edition>2010/06/10</edition><dates><pub-dates><date>Aug</date></pub-dates></dates><isbn>1533-712X (Electronic Der er også rapporteret minimum ét TdP-VT tilfælde ved lav dosis [27].

Aripiprazol

Aripiprazol er en partiel dopamin agonist med kun ringe risiko for QTc forlængelse. I enkelte studier var skift til aripiprazol endda forbundet med en mindre reduktion (ca. 5 ms) i QTc [28]. Stoffet har ingen affinitet for histaminerge og muscarinerge receptorer, men trods dette er sinustakykardi indrapporteret som bivirkning

Clozapin

Clozapin var det første atypiske antipsykotikum og rubriceres nu som et 2. generations antipsykotikum på grund af dets kliniske og biokemiske profil. Clozapin udmærker sig ved at være særlig effektiv i behandling af patienter med behandlingsrefraktær skizofreni. Clozapin anses for at være et tredjevalgspræparat grundet risiko for agranulocytose, myokarditis og kardiomyopati. En stor del af patienter i clozapinbehandling udvikler sinustakykardi og uspecifikke T-taksfor-

andringer [29]. Begge fænomener optræder især ved højere doser og er formentlig relativt benigne af karakter. T-taksforandringer kan vanskeliggøre bestemmelse af T-takkens afslutning med kunstig QTc forlængelse til følge. Især ved behandling med clozapin er det vigtigt at Fridericias korrektionsformel anvendes (se kap. 5), da sinustakykardi optræder hyppigt. Kun få undersøgelser belyser QTc ændringer under behandling med clozapin [20].

Olanzapin

Olanzapin er et af de mest anvendte antipsykotika, men dets anvendelse begrænses af risiko for udtalt vægtøgning og type 2 diabetes. Behandling med olanzapin er forbundet med en minimal (gennemsnitlig 2 ms) QTc forlængelse

Quetiapin

Quetiapin har lav affinitet for dopamin D2 receptorer, men udøver en meget potent hæmning af noradrenerge alfa-1 receptorer, hvilket medfører risiko for ortostatisk hypotension og refleks-takykardi initialt i behandlingen. Behandling med quetiapin er forbundet med gennemsnitlig 6 ms QTc forlængelse [21].

Risperidon

Risperidon er et af de mest anvendte antipsykotika og findes udover den perorale behandling også i en depotform. Risperidon blokerer dopamin D2 receptorer og serotonin 5HT2A receptorer, men har kun ringe affinitet for antikolinerge og histaminerge receptorer. Behandling med risperidon er forbundet med en gennemsnitlig 12 ms QTc forlængelse, men synes på trods af dette ikke at være forbundet med risiko for TdP-VT [22].

Paliperidon

Paliperidon er risperidons hovedmetabolit. I modsætning til risperidon, udskilles dette stof renalt, og det skal kun tages en gang i døgn. Det deler moderstoffets affinitet for de forskellige receptorsystemer. Omfattende studier, herunder regelrette QT-studier, har vist samme bivirkningsprofil som hos risperidon. I studierapporterne anførtes, at stoffet medførte en gennemsnitlig QTc forlængelse på 5,5 ms. Sinus takykardi forekom hos ca. 30 % af patienterne.

Sertindol

Sertindol blev i 1998 midlertidigt suspenderet fra markedet efter en række pludselige dødsfald og en mistanke om øget risiko for pludselig død. QTc forlængelsen er ca. 20 ms [30] og tilfælde af TdP-VT er rapporteret, dog ikke hos hjerterask patienter i sertindol monoterapi behandling. Efter mistanken blev rejst har producenten gennemført en stor prospektiv undersøgelse inkluderende mere end 14.000 patient-år med det formål at sammenligne risikoen for pludselig død og total mortalitet hos patienter behandlet med henholdsvis risperidon og sertindol [31]. Resultatet var, at behandling med sertindol var forbundet med en øget risiko for kardiell mortalitet sammenlignet med behandling med risperidon (HR:2.84 CI: 1.45-5.55). Undersøgelsen fandt dog ingen øget total mortalitet ved behandling med sertindol.

Regulatorisk angives det, at sertindol kun bør anvendes til patienter som er intolerable over for minimum ét 2. generations antipsyko-

tisk lægemiddel og det bør ikke anvendes til patienter med kendt alvorlig hjertelidelse. Derudover kræver anvendelse af sertindol en EKG monitorering før behandlingsstart, efter ca. 1 måned og herefter hver 3. måned samt efter dosisøgning. Inden start anbefales også kontrol af elektrolytter, især kalium og magnesium. Samtidig behandling med potente hæmmere af CYP2D6, f.eks. paroxetin eller fluxetin, eller potente hæmmere af CYP3A4, f.eks. ketoconazol, frarådes.

Ziprasidon

Ziprasidon har ligesom sertindol haft myndighedernes opmærksomhed grundet en ca. 20 ms QTc forlængelse [32]. Der har ikke været indberettet tilfælde af TdP-VT ved monoterapeutisk behandling med ziprasidon. Et studie inkludrende mere end 18.000 patienter viste ingen øget non-suicidal dødelighed ved brug af ziprasidon i forhold til olanzapin [33]. Ziprasidon nedbrydes bl.a. af CYP3A4, men tillæg af CYP3A4 inhibitor påvirkede ikke QTc [21]. På trods af 20 ms QTc forlængelse har producenten eller myndighederne ikke stillet krav om QTc monitorering, men behandling med ziprasidon frarådes ved kendt hjertelidelse.

Benzodiazepiner

Benzodiazepin og benzodiazepinreceptoragonister anvendes både som hypnotika, anxiolytika og sedativa afhængig af farmakokinetiske karakteristika. Benzodiazepiner er potente lægemidler med hurtig indsættende effekt, hvilket gør dem egnede til behandling af akutte uro tilstande, men på grund af risiko for afhængighedsudvikling bør benzodiazepiner almindeligvis ikke anvendes i langtidsbehandling. Behandling med benzodiazepiner er ikke associeret med QTc forlængelse.

Lithium

Lithium anvendes primært i den akutte behandling af mani samt i den forebyggende behandling af bipolar affektiv sindslidelse. Det terapeutiske index er smalt og dosis bør justeres efter serumlithium koncentrationsbestemmelse. Lithium er et grundstof som udskilles uomdannet renalt, hvorfor der bør udvises forsigtighed ved samtidig behandling med lægemidler der påvirker den renale clearance og hos patienter med nyresygdom. Behandling med lithium medfører ofte affladning og af og til inversion af T-takkerne [34]. Nogle studier viser, at lithium ikke forlænger QTc intervallet [35], andre [36] at det kan ske. Et studie viste således moderat QTc forlængelse hos enkelte patienter, men QTc var ikke over 480 ms. Der er ikke beskrevet lithium-induceret TdP-VT. Association til pludselig død er ikke nærmere belyst. Lithium skal gives med forsigtighed til patienter, der er i antiarytmisk behandling [37].

Sinus bradykardi med nodal rytme er beskrevet specielt ved anvendelse af lithium i koncentrationer omkring 1,0 mmol/l. [38].

Antiepileptika

Antiepileptika omfatter flere lægemidler med vidt forskellig virkningsmekanisme, men valproat, lamotrigin, pregabalin, carbamazepin og oxcarbamazepin er de hyppigste anvendte. Pregabalin anvendes dog primært til behandling af generaliseret angst. Ingen af de nævnte antiepileptika er forbundet med QTc forlængelse eller øget risiko for pludselig død.

Metadon

Metadon er en opioid receptor agonist, som grundet en lang halveringstid er fundet velegnet til substitutionsbehandling ved opioidafhængighed. Der er aktuelt ca. 7.000 patienter i fast behandling (personlig meddelelse, Sundhedsstyrelsen).

Behandling med metadon er forbundet med QT forlængelse og en øget forekomst af synkope i en population af heroinmisbrugere [39, 40]. Metadon hæmmer HERG-kodede kaliumkanaler i hjertemyocytterne. En øget risiko for død pga. arytmie er meget vanskelig at påvise, men på kardiologiske afdelinger indlægges af og til metadonbehandlede stofmisbrugere med elektrokardiografisk forlænget QT interval og synkoper forårsaget af TdP-VT. Ophør med metadonbehandlingen normaliserer QT intervallet [41].

Sundhedsstyrelsen skriver i »Vejledning om den lægelige behandling af stofmisbrugere i substitutionsbehandling« om metadon og EKG kontrol, at der bør foretages rutinemæssig EKG ved behandling med metadon-doser på 120 mg eller mere, samt ved svimmelhed, besvimmelsetilfælde eller ved kendt hjertesygdom [42].

Psykisk syge med komorbidity misbrug vil oftest tillige være i behandling med antipsykotika med QT forlængende egenskaber. Da midlerne i kombination kan potentiere den QT-forlængende effekt, er der behov for EKG-kontroller ud over det ovenfor foreskrevne. Det anbefales, at man følger algoritmen (fig. 3) som beskrevet under B/B*-lægemidlerne.

Antidepressiva

Antidepressiva er en fællesbetegnelse for medikamenter med antidepressiv virkning. De inddeles traditionelt i nedenstående grupper:

1. Neurotransmittergenoptagshæmmere (SSRI, NARI, SNRI)
2. Noradrenerge og specifikt serotonerge antidepressiva (NaSSa)
3. Tricykliske antidepressiva
4. Monoaminoxidasehæmmere
5. Melatoninagonister

Ved *moderate depressioner* er en serotoningenoptagshæmmer (SSRI) førstevalgspræparat, idet man bør vælge et præparat, som ikke har interaktioner med andre lægemidler.

Svære depressioner behandles bedst med serotonin- og noradrenalingenoptagshæmmere (dual action), tricykliske antidepressiva (TCA) eller Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressants (NaSSa). På grund af faren for selvmord i tilslutning til behandling med tricykliske antidepressiva (TCA), bør disse dog fortrinsvis anvendes i samråd med speciallæge i psykiatri.

Neurotransmittergenoptagshæmmere (SSRI, NARI, SNRI)

Neurotransmittergenoptagshæmmerne omfatter selektive serotonin genoptagshæmmere (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI), selektive noradrenalin genoptagshæmmere (noradrenalin reuptake inhibitor, NARI) og kombinerede serotonin- og noradrenalin genoptagshæmmere (serotonin and noradrenalin reuptake inhibitor, SNRI), sidstnævnte også kaldet dual action-antidepressiva.

SSRI

SSRI øger transmitterfunktionen af monoaminen serotonin ved at hæmme dennes tilbageabsorption fra synapsespalterummet til den præsynaptiske nerveterminal. Mellem de enkelte stoffer er der forskelle med hensyn til, hvilke andre receptorsystemer de påvirker. Stoffernes kardiovaskulære bivirkningsprofil er favorabel, selv hos ældre og hos patienter med hjertesygdomme. Der ses langt færre og mere tolerable bivirkninger end for de tricykliske antidepressiva. Til gengæld viser metaanalyser, at til svært deprimerede indlagte patienter er TCA mere effektive mod depressionen end SSRI.

SSRI mindsker ofte hjertefrekvensen, formentlig ved at mindske stress-tilstanden (hyperkortisolæmi) som ses ved depression. Hjertets atrioventrikulære (AV) overledning bliver ikke påvirket og SSRI tåles godt af patienter med koronarsygdom og myokardieinfarkt.

SNRI

Venlafaxin og duloxetin var de første af denne type stoffer. Venlafaxin hæmmer genoptagelsen af serotonin og i mindre grad af noradrenalin. Duloxetin besidder ud over en kombineret serotonin- og noradrenalingenoptagshæmning en svag dopamingenoptagshæmning men er uden signifikant affinitet til histaminerger, dopaminerger, kolinerge og adrenerge receptorer.

Venlafaxin stimulerer sympatikus og hæmmer parasympatikus [43], og kan dermed øge hjertefrekvensen. Usædvanligt høje doser (gennemsnit 346 mg) medførte ingen EKG forandringer [44]. Ved forgiftning med venlafaxin (919-2800 mg) ses forlænget QTc, men der er ikke rapporteret tilfælde af ventrikulær arytmi.

Duloxetin har ingen effekt på EKG for raske personer – ej heller på hjertefrekvens [45-47].

Noradrenerge og specifikt serotonerge antidepressiva (NaSSa)

Mianserin's virkning udøves via en præsynaptisk receptorblokade (alpha2-receptor) med øget noradrenalinomsætning til følge. Stoffet blokerer endvidere alpha1- og histamin-receptorer. De fleste undersøgelser har ikke kunne påvise EKG forandringer, selv ved overdosering/forgiftning med disse to stoffer. Der er dog beskrevet 4 tilfælde af TdP-VT i producentens post-marketing overvågning. I mindst 3 af tilfældene fik patienterne også anden medicin.

Tricykliske antidepressiva (TCA)

De klassiske TCA hæmmer både optagelsen af serotonin og noradrenalin, men i varierende omfang. Af de klassiske TCA har klomipramin den kraftigste virkning på serotonin-systemet. Stofferne påvirker flere andre neurotransmittere og receptorer, hvilket primært antages at have betydning for stoffernes relativt mange bivirkninger.

Deres antikolinerge effekt (vagolytisk virkning) har sammen med en »kinidinlignende« effekt betydning for visse af de kardielle bivirkninger. Den »kinidinlignende« effekt svarer til virkningen af Klasse Ia antiarytmika. Den skyldes kombinationen af en Na-kanal hæmning, som elektrokardiografisk medfører en breddeøgning af QRS-komplekset, og en K-kanal hæmning, som forlænger QT/QTc intervallet. Præparaterne i denne gruppe kan øge hjertefrekvensen med ca. 10% sammenlignet med SSRI [48]. TCA hæmmer hjertets AV-overledning, hvilket kan resultere i 2. grads AV-blok hos patienter med præeksiste-

rende grenblok. Stofferne kan forlænge QRS bredden (som de eneste antidepressiva) og øge QTc [35]. I særlig grad synes amitriptylin og maprotillin at kunne inducere TdP-VT [49].

Plasmakoncentrationen af samtlige tricykliske antidepressiva varierer betydeligt fra individ til individ efter indgift af lige store doser, og grundet et smalt terapeutisk vindue er serumbestemmelse af disse stoffer uomgængelig.

TCA nedbrydes af CYP2D6 og stoffer der hæmmer dette enzym kan medføre farlige koncentrationer. Visse antipsykotika, samt fluoxetin, fluvoxamin og paroxetin, men ikke citalopram og sertralin, giver i terapeutiske doser anledning til øgning i plasmakoncentrationen af TCA gennem kompetitiv nedsættelse af enzymets aktivitet. Antiarytmika bør kun gives med stor forsigtighed sammen med TCA.

Monoaminoxidasehæmmere

Der er markedsført to typer af MAO-hæmmere: Isocarboxazid, som er en irreversibel hæmmer af både MAO A og B, og moclobemid, som er en specifik MAO type A-hæmmer, der hæmmer enzymet kompetitivt. Ingen af lægemidlerne har effekt på QT eller hjertets atrioventrikulære overledning [50].

Melatoninagonister

Inden for de sidste år er der fremkommet en helt ny type antidepressiva, hvor der foreløbig kun findes ét præparat, nemlig agomelatin. Dette stof virker ved at stimulere melatonin receptorerne og hæmme 5-HTc2 receptorerne. Agomelatin har ingen affinitet for noradrenerge, histaminerger, dopaminerger, cholinerge og adrenerge receptorer.

Andre præparattyper

Bupropion har ingen kardiovaskulær toksicitet givet til somatisk raske, deprimerede patienter i terapeutiske doser.

Polyfarmaci

Kombinationsbehandling med flere lægemidler, der hver især forlænger QT intervallet kan være risikabel. Kombinationen af antipsykotiske og antidepressive lægemidler forekommer hyppigt indenfor psykiatrien. Denne kombination kan være velindiceret fx ved psykotisk depression eller ved depression hos en skizofren patient, men fx søvnbesvær eller angst hos en deprimeret patient i mange tilfælde kan behandles bedre og sikrere med antidepressiva og benzodiazepiner jf. referenceprogrammet for depression.

5. EKG og QT interval

QT intervallet markerer den samlede depolarisering- og repolariseringslængde, men tages ofte som et udtryk for repolariseringen, der udgør langt størstedelen af intervallet. Intervallet udgør samtidig den »elektriske systole«.

Depolariseringen styres i særlig grad af natriumkanaler, mens repolariseringens cellulære substrat udgøres af kalium og calcium kanaler.

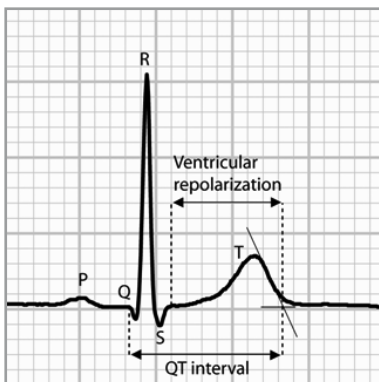
EKG'et er et udtryk for summen af de enkelte myokardiecellers aktionspotentialer. Forskelle i aktionspotentialer mellem forskellige dele af hjertet giver forandringer i QT intervallet, således at QT intervallet kan forlænges og morfologien af T takken ændres. Ved blokade af 'Ikr' kanalen forlænges repolariseringen og T-takkens morfologi kan forandres, så den bliver fladere, evt. mere asymmetrisk og med to separate pukler (notching). I forbindelse med lægemiddelstudier udføres detaljerede registreringer af QT intervaller og morfologiske T taks ændringer.

Måling af QT intervallet

QT intervallet udregnes som middelværdien af mindst 3 målinger i II, V2 eller V5. I tilfælde med atrieflimren må der måles på endnu flere QT intervaller, da QT kan variere fra slag til slag. QT intervallet måles fra starten af QRS komplekset til T-takkens visuelle afslutning.

Når T-takkens afslutning er vanskelig at definere, kan man forlænge det stejleste stykke af det nedadgående ben i T-takken til den skærer grundlinjen (»tangentmetoden«) (Fig 4). I dette punkt er T-takken dog ofte ikke vendt tilbage til grundlinjen.

Figur 4. QT intervallet målet med »tangentmetoden«.



Korrektion af QT intervallet

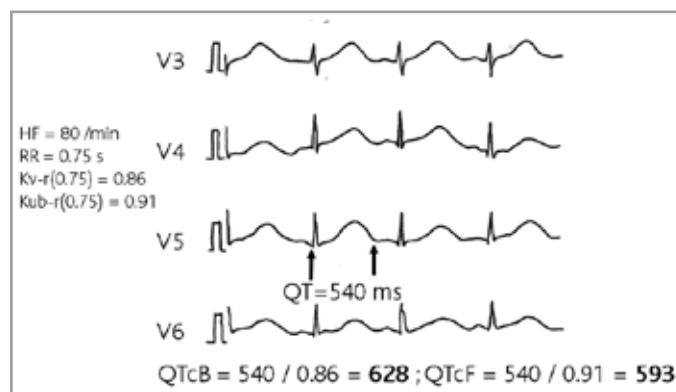
QT intervallet varierer med hjerterytmen, således at det bliver kortere jo højere hjerterefrekvensen er. Det er derfor vigtigt, at personen får mulighed for at falde til ro når EKG'et skal optages så pulsen falder til stabile værdier i nærheden af 60. Det er standard at korrigere QT i forhold til hjerterefrekvens. Målet med korrektionen er at normalisere QT intervallet til en hypotetisk værdi, det ville have hvis frekvensen var 60. Når frekvensen er 60 skal der ikke korrigeres. Når hjerterefrekvensen er langt fra 60 bliver en korrektion afgørende for en rimelig vurdering af QT intervallet. Klinikere anvender som beregningsmetode enten *Bazetts* eller *Fridericias* korrektion (hhv. QTcB og QTcF).

$$QT_{cB} = \frac{QT}{\sqrt[2]{\frac{60}{HR}}} \quad \text{Bazett} \quad \quad QT_{cF} = \frac{QT}{\sqrt[3]{\frac{60}{HR}}} \quad \text{Fridericia}$$

QT intervallet måles i ms. På følgende hjemmeside kan man simpelt udregne QTcB og QTcF ud fra hjerterefrekvens og QT: <http://www.psykofarmakologi.dk/QTc.html>.

Fridericias metode er bedre end *Bazetts* metode ved hjerterefrekvens over 70 (fig. 5), men har formentlig ikke vundet klinisk indpas, da den regneteknisk er en smule vanskeligere.

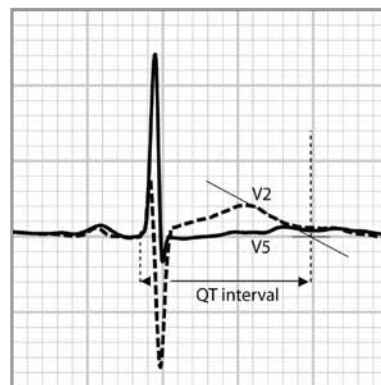
Figur 5. EKG under sinusrytme hos den 72-årige kvinde med TdP-VT vist i fig. 1. Målinger og beregninger af QT og de korrigerede QT intervaller, QTcB og QTcF. Intervallerne er udtalt forlængede. QTcB »overkorrigerer« ved frekvenser over 70/min.



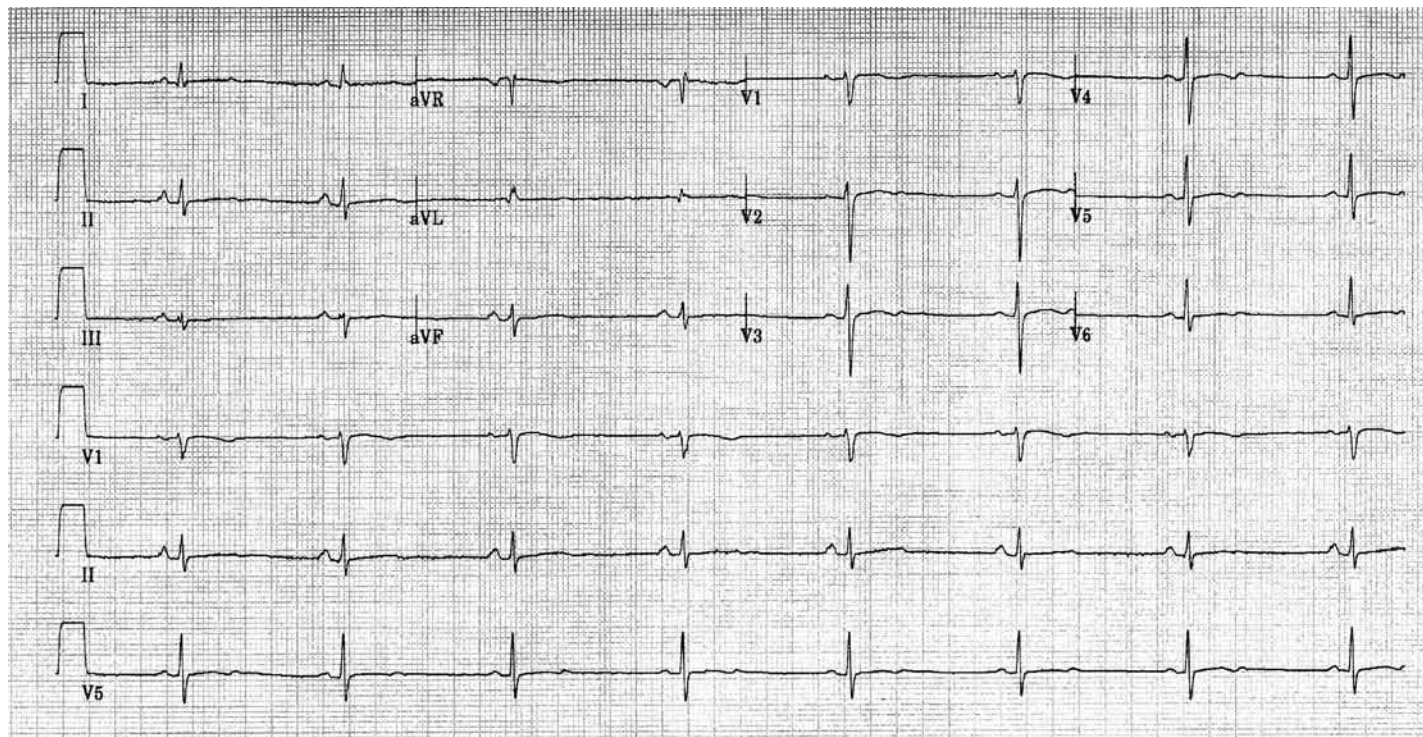
Den vanskelige QT-måling

I tilfælde hvor T-takken har sit sædvanlige udseende, er målingen forholdsvis let, men i mange tilfælde har T-takken et afvigende udseende. Det er specielt tilfældet, når der er en påvirket repolarisering eller personen har en underliggende hjertesygdom, som gør risikoen for brug af psykofarmaka større (fig. 6 og 7).

Figur 6. Eksempel på en flad T-tak i V5. I dette tilfælde er det bedre at måle QT intervallet i V2 og notere sig at T-takken i V5 har et patologisk udseende.

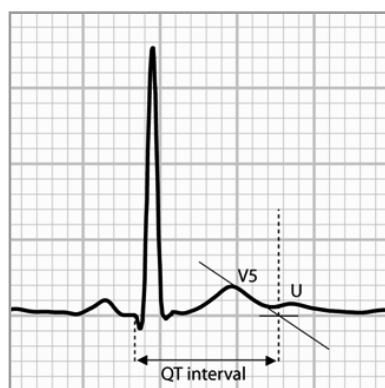


Figur 7. Flade T-takker under behandling med antipsykotikum (B*-præparat). QT intervallet er vanskeligt at afgrænse.



I nogle tilfælde indeholder EKG'et en såkaldt U-tak efter afslutningen af T-takken (Fig. 8). U-takken ses ofte i afledningerne V3-V5. Såfremt U-takken har en amplitude svarende til T-takkens eller større, bør den inkluderes i »QT-intervallet« og man vil i andre afledninger ofte se, at de to takker fusionerer og synes som én tak.

Figur 8. U-tak. Indregnes i »QT-intervallet«, såfremt U-takkens amplitude svarer til eller er større end T-takkens.



Kan man bruge EKG apparatets QT-måling?

Den amerikanske lægemiddelstyrelse (FDA) har for nylig accepteret, at den farmaceutiske industri bruger automatiserede målinger af QT intervallet ved kliniske undersøgelser af nye lægemidler. Hvis man under en psykofarmakologisk behandling anvender EKG apparater af forskellige fabrikater, skal man være opmærksom på, at apparaterne kan anvende hver deres algoritme til målingen, så forskelle i QT intervallet kan opstå alene af den grund. For den uøvede giver EKG ap-

paratets automatiske tolkning oftest et brugbart estimat af QT intervallet. Man skal fortsat være opmærksom på, om apparatet anvender *Bazetts* formel for korrektion af hjertefrekvens (intervallet kaldes da QTcB). Da bør man udregne intervallet manuelt med *Fridericias* formel for pulskorrektion, såfremt hjertefrekvensen er mere end 70, især hvis QTc er over 500 msec.

Målingens præcision

For den manuelle måling er der en måleusikkerhed på 20-40 msec. Derudover varierer QT intervallet over døgnet 24 timer og fra dag til dag, men disse variationer er formentlig af mindre betydning end usikkerheden i den enkelte måling. Hos trænede eksperter er præcisionen større end for den utrænede. Måleusikkerheden er dog ikke større, selv for den utrænede, at det er umagen værd at gøre forsøget på at måle QT intervallet og beregne QTc, hvor det er klinisk relevant.

6. Den psykiatriske patient

Skizofreni

Skizofreni er en sygdom, hvor tænkning, følelser og adfærd er påvirket. Kønsratio er 1:1, sygdomsdebut er oftest mellem 18-30 år og livstidsprævalens er ca. 1 %. Årsagen til skizofreni er multifaktoriel med et tydeligt genetisk element. Symptomerne kan opdeles i positive symptomer (f.eks. vrangforestillinger og hallucinationer), negative symptomer (f.eks. tilbagetrukkethed og apati), kognitive forstyrrelser (f.eks. opmærksomheds-funktionen og planlægningsvejen) og affektive symptomer (f.eks. depressive symptomer og selvmordstanke).

Sygdomsforløbet er ligesom symptombilledet meget heterogent. Nogle patienter kommer sig helt, mange vil opleve at symptomerne fluktuerer, og mange patienter med skizofreni, vil have brug for livslang antipsykotisk medicinsk behandling.

Bipolar, affektiv sindslidelse

Ved bipolar affektiv sygdom ses ændringer i stemningslejet ud over det normale. I perioder, hvor patienten ikke er stemningsneutral, vil stemningslejet være forsænket (depression), hvilket er langt det hyppigste, eller eleveret (hypomani eller mani). Under disse sygdomsperioder kan patienten være psykotisk. Livstids-prævalensen er 1-2 %, og kønsratio er 1:1. Sygdommen debuterer typisk i 20-års alderen. Ca. 85 % af patienterne debuterer med en depression. Der er tale om en recidiverende tilstand, men med stor variation i sygdomsforløbet. Nogle udvikler kun en enkelt episode, mens de fleste har mange episoder. I perioden mellem episoderne er patienten principielt psykisk rask. Omtrent halvdelen af patienterne har co-morbiditet, oftest i form af misbrug eller angstlidelser.

Behandling af sygdommen er ofte livslang. Der anvendes stemningsstabiliserende medicin i den forebyggende behandling (hyppigst lithium, antiepileptika eller nyere antipsykotika). I den akutte fase med depression anvendes typisk behandling med antidepressiva. I den akutte fase af mani eller hypomani anvendes behandling med lithium, antiepileptika eller nyere antipsykotika. I særligt alvorlige tilfælde kan Elektro Konvulsiv Terapi (ECT) anvendes.

Unipolar Depression

Depression er en almindelig sygdom. Den rapporterede livstidsprævalens er i området 15-20 %. Kønsratio (M:K) er ca 1:2. Varigheden af en depression er 3-12 måneder, og 10-30 % af patienterne risikerer at udvikle en kronisk depression.

Unipolar depression er i modsætning til bipolar affektiv sindslidelse kendetegnet ved, at patienten har depression, men ikke har oplevet manier eller hypomanier. Sygdommen opdeles efter sværhedsgraden i mild, moderat og svær depression, hvor mild og moderat depression oftest behandles i primærsektoren eller hos praktiserende psykiater eller psykolog. Ved de lette depressioner er der primært indikation for psykoterapi. Ved moderate og svære symptomer, vil terapien oftest skulle suppleres med medicinsk antidepressiv behandling.

Depression opstår på baggrund af et samspil mellem ydre faktorer (f.eks. tab af familiemedlemmer) og en medfødt sårbarhed (genetisk vulnerabilitet).

Angst

Angst forekommer i befolkningen med en livstidsprævalens på op til 30 %. Kønsratio (M:K) er ca. 1:2 og tilstanden debuterer ofte i barndom eller ungdom. Forløbet af angsttilstande er varierende, og ofte fluktuerende i intensitet gennem livet. Hos en del personer bliver forløbet kronisk og invaliderende. Angst er fællesbetegnelse for flere forskellige tilstande, fra enkeltfobi, over socialangst og generaliseret angst til panikangst og 'posttraumatisk stress tilstand'. Behandling udgøres grundlæggende af psykoterapi. Det kan være nødvendigt at supplere med antidepressiva (SSRI), som også har dokumenteret effekt på angsttilstande. Klassiske angstdæmpende lægemidler som benzodiazepiner har været anvendt i mange år, men pga. den afhængighedsskabende egenskab, skal behandling med disse helst undgås.

7. Den hjertesyg patient

Generelt øger tilstedeværelsen af iskæmisk hjertesygdom, anden strukturel hjertesygdom eller arytmi-sygdom risikoen for arytmi ved behandling med psykofarmaka.

Iskæmisk hjertesygdom (IHS)

IHS er en fællesbetegnelse for hjertesygdom, forårsaget af myokardieiskæmi. Den mest almindelige årsag er aterosklerose i de epikardielle koronarkar. Koronarstenoser manifesterer sig som kronisk stabil angina pectoris, anfaldsvis og kronisk hjerteinsufficiens og hjertearytmi samt ved de akutte iskæmiske syndromer: ustabil angina pectoris, akut myokardieinfarkt og pludselig død. Prævalensen af manifest IHS i DK skønnes at være 200.000. Behandlingen er såvel medicinsk som interventionel kardiologisk eller hjertekirurgisk. Patienter med manifest IHS og nedsat pumpefunktion af venstre ventrikel (venstre ventrikels uddrivningsfraktion, LVEF < 35%) har en signifikant øget risiko for malign ventrikulær arytmi og pludselig død. Specielt hos denne gruppe af patienter skal der udvises forsigtighed med anvendelse af visse typer psykofarmaka (antipsykotika, TCA). Sådanne patienter kan være i behandling med ICD (Implanterbar Cardioverter Defibrillator), indopereret som en forebyggende foranstaltning i tilfælde af malign ventrikulær arytmi (VT eller VF).

Hjerteinsufficiens

Hjerteinsufficiens (»hjertesvigt«) er et klinisk syndrom, forårsaget af en utilstrækkelig hjertepumpefunktion og ledsaget af objektive påviselige ændringer i hjertets anatomi eller funktion. Klinisk fremtræder syndromet med stærkt varierende symptomatologi og sværhedsgrad, fra asymtomatisk ventrikel dysfunktion over manifest hjerteinsufficiens med dyspnø og træthed, deklive stasefænomener, til akut lungeødem og kardiogen shock. Hjerteinsufficiens kan inddeles i akut/kronisk og venstre-/højresidig. Den hyppigste tilstand er den kronisk venstresidige hjerteinsufficiens med en prævalens på 1-2% i den voksne danske befolkning. Behandlingen er farmakologisk og non-farmakologisk. Hos patienter i diuretisk behandling skal man være opmærksom på serum-kalium, da såvel hypo- som hyperkaliami øger risikoen for hjertearytmi. Eksponering for QT-forlængende psykofarmaka vil også udgøre en øget risiko for malign ventrikulær arytmi hos patienter med IHS som grundlidelse.

Hypertension og hypertensiv hjertesygdom

Behandlingskrævende hypertension defineres som et systolisk blodtryk vedvarende over 140 mmHg og/eller diastolisk blodtryk over 90 mmHg. Behandlingen er primært farmakologisk. Ca. 10% af den voksne befolkning har et behandlingskrævende forhøjet blodtryk, og i ca. 98% af tilfældene er diagnosen benign essentiel hypertension. Man opdeler hypertension i essentiel hypertension (forhøjet blodtryk uden kendt årsag) og sekundær hypertension (forhøjet blodtryk pga renal, renovaskulær, adrenal eller anden sygdom). Hypertension er oftest asymtomatisk, men medfører ubehandlet over en lang årrække øget risiko for kardiovaskulære komplikationer i form af apoplexia cerebri, akut myokardieinfarkt, pludselig død og hjerteinsufficiens. Hypertensionssygdommens kardiale komplikationer, som er angina pectoris, akut myokardieinfarkt, arytmi og hjerteinsufficiens er udtryk for begrænsninger i hjertets adaptation til hypertension. På EKG skal

man specielt være opmærksom på tegn til venstre ventrikel hypertrofi samt negative T-takker. Ved hypertensiv hjertesygdom vil der være en øget risiko for malign ventrikulær arytmi ved eksponering for QT-forlængende psykofarmaka.

Atrieflimren (AF)

AF er en supraventrikulær takykardi med hurtig, uregelmæssig, hvirvelstrømsagtig aktivering af atrieerne med ophævelse af disses kontraktile funktion. AF er forbundet med 3 væsentlige problemer:

1. Nedsættelse af minutvolumen som følge af ophævet atrioventrikulær synkroni.
2. Reduceret fysiologisk kontrol af hjertefrekvensen.
3. Risiko for tromboemboliske komplikationer.

AF er den hyppigste behandlingskrævende takyarytmi med prævalensen mindre end 1% for personer under 60 år og mere end 6% hos personer over 80 år. AF kan være såvel symptomatisk som asymptomatisk. De typiske symptomer er dyspnø, oppression, brystsmertter, palpitationer, svimmelhed, synkope og træthed. Diagnosen stilles på EKG, der typisk viser en smal QRS-takykardi med uregelmæssige QRS-komplekser uden veldefinerede P-takker. Behandlingen varetages typisk af kardiolog og omfatter enten passende regulering af hjertefrekvensen under pågående AF eller forsøg på at opretholde vedvarende sinusrytme omfattende antiarytmika, elektrisk konvertering og antikoagulationsbehandling afhængig af estimeret risiko for tromboembolisk komplikation. AF i sig selv synes ikke at være selvstændig risikofaktor for udvikling af ventrikulær proarytmi (malign ventrikulær arytmi). Dog skal man være opmærksom på at en del patienter med AF behandles med anti-arytmika som kan have proarytmisk potentiale og at man i sådanne tilfælde skal udvise stor forsigtighed med anvendelse af psykofarmaka med QT-forlængende egenskaber. Dette gælder i særlig grad, såfremt der foreligger en bagvedliggende strukturel hjertesygdom.

Bradykardi/hjerteoverledningsforstyrrelser

AV-knude dysfunktion

AV-blok skyldes forsinkelse eller ophævelse af impulsledningen gennem ledningssystemet, som omfatter AV-knuden, His-bundt eller grenbundet-systemet. AV-blok opdeles i 1. grads, 2. grads (Mobitz type I og II) og 3. grads AV-blok. Ved 1. grads og 2. grads (Mobitz type I eller Wenchebach blok) er der kun ringe risiko for udvikling af mere udtalt AV-blok med asystoli. Ved 3. grads AV-blok med asystoli pauser er symptomerne synkope/nærsynkope, i værste fald pludselig død.

Grenblok

Ved grenblok er ledningsevnen afbrudt i en af de to ledningsgrene, hvilket medfører et højresidigt eller et venstresidigt grenblok. Som tilfældigt fund ved en helbredsundersøgelse vil højresidigt grenblok ofte være relateret til normale forhold og overlevelse, medens venstresidigt grenblok kan indikere betydende hjertesygdom og bør føre

til nærmere kardiologisk udredning med ekkokardiografi og evt. koronararteriografi.

Det højresidige grenblok ses relativt hyppigt hos den i øvrigt hjerteske person med en hyppighed på ca. 1% i 60 års alderen og ca. 6% i 70 års alderen, men det kan udvikles akut ved lungeemboli og pulmonal hypertension samt en række medfødte hjertesygdomme. Det venstresidige grenblok er derimod et sjældent fund hos den hjerteske person. Det kan ses ved hypertension, aortastenose- og insufficiens samt hypertrofisk kardiomyopati. Desuden ses begge typer grenblok hyppigt i relation til akut myokardieinfarkt/iskæmisk hjertesygdom. Grenblok giver ingen umiddelbare symptomer, men kan have væsentlig diagnostisk og prognostisk betydning fx hos patienten med synkope, hvor det er et stærkt indicium på en kardial udløst synkope. Det er således den tilgrundliggende hjertesygdom, der indikerer en øget risiko for *proarytmi* ved samtidig anvendelse af visse typer psykofarmaka med QT forlængende egenskaber. Grenblok medfører i sig selv et længere QT interval.

Langt QT syndrom

Dette syndrom er kendetegnet ved forlænget QTc-interval og periodvis optræden af TdP-VT. Syndromet optræder i en kongenit form og i en erhvervet form; sidstnævnte ses hyppigst som bivirkning til farmaka. Kongenit LQTS er en sjælden, oftest autosomal dominant lidelse med en prævalens på 500-5000 i den danske befolkning. Ætiologien er genetisk og skyldes mutationer i generne kodende for natrium- og kalium-kanalerne i myokardiecellerne og karakteriseres ved forlænget QTc-interval, ofte på mere end 480 ms med samtidig forekomst af morfologisk abnorm T-tak med et mønster karakteristisk for gendefekten. Allerede fra barnealderen kan der optræde anfaldsvis TdP-VT, ofte provokeret af pludselige ændringer i autonom tonus, fx udløst af vækning med alarm eller højt vækkeur samt pludselige ændringer i aktivitetsniveau som spurtpræstation eller voldsom forskrækkelse. Anfaldene kan medføre epileptiforme bevidsthedstab med kramper og klinisk hjertestop, selv som debutsymptom med en markant overhyppighed af pludselig død.

8. Konklusion

Herværende rapport giver nogle vejledende, konkrete retningslinier til at mindske risikoen for psykofarmaka-induceret proarytmi. Der er udarbejdet en algoritme samt en tabel over psykofarmakas proarytmiske effekter.

De væsentlige råd består i, at man vurderer om en patient har risikofaktorer for at kunne udvikle proarytmi og erkender om der samtidigt behandles med flere QT forlængende præparater eller lægemidler, som interagerer metabolisk.

Der skal udvises særlig opmærksomhed ved symptomer, som kan tyde på alvorlig arytmi (palpitationer, nærsynkoper eller synkoper).

Ved EKG kontrol fokuseres på evt. QT/QTc forlængelse, som er en risikomarkør for udvikling af torsade de pointes ventrikulær takykardi (TdP-VT), samt på ændringer i T-taks morfologi.

9. Referencer

- Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, Janse MJ, Rosen MR, Antzelevitch C, et al. The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2000 Aug;21(15):1216-31.
- FDA. Guidance for Industry E14 Clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs. 2005 [cited 2010 15 Dec]; Available from: <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/ucm129357.pdf>
- EMA. ICH topic E14 The Clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential of non-antiarrhythmic drugs. 2005 [cited 2010 15 Dec]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002879.pdf
- Sundhedsstyrelsen. Referenceprogram for unipolar depression hos voksne. 2007 [cited 2010 15 dec]; Available from: http://www.sst.dk/publ/Publ2007/PLAN/SfR/SST_Dep.rapport.pdf
- Sundhedsstyrelsen. Vejledning om behandling med antipsykotiske lægemidler til patienter over 18 år. 2007 [cited; Available from: <https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=11418>
- Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, Gbiler WB, Kligfield P, Menon V, et al. Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2010 Mar 2;121(8):1047-60.
- Taylor D, Paton C, Kapur S. The Maudsley Prescribing Guidelines, Tenth Edition. London: Informa Healthcare; 2009.
- Jiang W, Davidson JR. Antidepressant therapy in patients with ischemic heart disease. *Am Heart J*. 2005 Nov;150(5):871-81.
- Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as an aetiological and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *Eur Heart J*. 2006 Dec;27(23):2763-74.
- Joukamaa M, Heliovaara M, Knekt P, Aromaa A, Raitasalo R, Lehtinen V. Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality. *Br J Psychiatry*. 2006 Feb;188:122-7.
- Schneeweiss S, Avorn J. Antipsychotic agents and sudden cardiac death--how should we manage the risk? *N Engl J Med*. 2009 Jan 15;360(3):294-6.
- Jolly K, Gammage MD, Cheng KK, Bradburn P, Banting MV, Langman MJ. Sudden death in patients receiving drugs tending to prolong the QT interval. *Br J Clin Pharmacol*. 2009 Nov;68(5):743-51.
- Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med*. 2009 Jan 15;360(3):225-35.
- Tiihonen J, Lonnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A, et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet*. 2009;374(9690):620-7.
- Astrom-Lilja C, Odeberg JM, Ekman E, Hagg S. Drug-induced torsades de pointes: a review of the Swedish pharmacovigilance database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008 Jun;17(6):587-92.
- Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, Gbiler WB, Kligfield P, Menon V, et al. Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Mar 2;55(9):934-47.
- Ozeki Y, Fujii K, Kurimoto N, Yamada N, Okawa M, Aoki T, et al. QTc prolongation and antipsychotic medications in a sample of 1017 patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. Mar 17;34(2):401-5.
- Kondou N, Hiasa Y, Kishi K, Fujinaga H, Ohishi Y, Ohtani R, et al. [A case of life-threatening ventricular arrhythmias probably due to psychotropic drugs]. *Kokyu To Junkan*. 1993 Nov;41(11):1117-20.
- Schneider RR, Bahler A, Pincus J, Stimmel B. Asymptomatic idiopathic syndrome of prolonged Q-T interval in a 45-year-old woman. Ventricular tachyarrhythmias precipitated by hypokalemia and therapy with amitriptyline and prephenazine. *Chest*. 1977 Feb;71(2):210-3.
- Stollberger C, Huber JO, Finsterer J. Antipsychotic drugs and QT prolongation. *Int Clin Psychopharmacol*. 2005 Sep;20(5):243-51.
- Harrigan EP, Miceli JJ, Anziano R, Watsky E, Reeves KR, Cutler NR, et al. A randomized evaluation of the effects of six antipsychotic agents on QTc, in the absence and presence of metabolic inhibition. *J Clin Psychopharmacol*. 2004 Feb;24(1):62-9.
- Glassman AH, Bigger JT, Jr. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry*. 2001 Nov;158(11):1774-82.
- Hassaballa HA, Balk RA. Torsade de pointes associated with the administration of intravenous haloperidol. *Am J Ther*. 2003 Jan-Feb;10(1):58-60.
- Desta Z, Kerbusch T, Flockhart DA. Effect of clarithromycin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pimozide in healthy poor and extensive metabolizers of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6). *Clin Pharmacol Ther*. 1999 Jan;65(1):10-20.
- Agelink MW, Majewski T, Wurthmann C, Lukas K, Ullrich H, Linka T, et al. Effects of newer atypical antipsychotics on autonomic neurocardiac function: a comparison between amisulpride, olanzapine, sertindole, and clozapine. *J Clin Psychopharmacol*. 2001 Feb;21(1):8-13.
- Isbister GK, Balit CR, Macleod D, Duffull SB. Amisulpride overdose is frequently associated with QT prolongation and torsades de pointes. *J Clin Psychopharmacol*. Aug;30(4):391-5.
- Chung AK, Chua SE. Torsade de pointes associated with low-dose amisulpride: a case report. *J Psychopharmacol*. Mar;24(3):433-5.
- Goodnick PJ, Jerry JM. Aripiprazole: profile on efficacy and safety. *Expert Opin Pharmacother*. 2002 Dec;3(12):1773-81.
- Kang UG, Kwon JS, Ahn YM, Chung SJ, Ha JH, Koo YJ, et al. Electrocardiographic abnormalities in patients treated with clozapine. *J Clin Psychiatry*. 2000 Jun;61(6):441-6.
- Pezawas L, Quiner S, Moertl D, Tauscher J, Barnas C, Kufferle B, et al. Efficacy, cardiac safety and tolerability of sertindole: a drug surveillance. *Int Clin Psychopharmacol*. 2000 Jul;15(4):207-14.
- Thomas SH, Drici MD, Hall GC, Crocq MA, Everitt B, Lader MH, et al. Safety of sertindole versus risperidone in schizophrenia: principal results of the sertindole cohort prospective study (SCoP). *Acta Psychiatr Scand*. 2010;122(5):345-55.
- Miceli JJ, Tensfeldt TG, Shiovitz T, Anziano R, O'Gorman C, Harrigan RH. Effects of Oral Ziprasidone and Oral Haloperidol on QTc interval in patients with Schizophrenia or Schizoaffective disorder. *Pharmacotherapy*. Feb;30(2):127-35.
- Strom BL, Eng SM, Faich G, Reynolds RF, D'Agostino RB, Ruskin J, et al. Comparative Mortality Associated With Ziprasidone and Olanzapine in Real-World Use Among 18,154 Patients With Schizophrenia: The Ziprasidone Observational Study of Cardiac Outcomes (ZODIAC). *Am J Psychiatry*. 2010 Nov 1.
- Grandjean EM, Aubry JM. Lithium: updated human knowledge using an evidence-based approach: part III: clinical safety. *CNS Drugs*. 2009;23(5):397-418.
- Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SH. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet*. 2000 Mar 25;355(9209):1048-52.

36. Mamiya K, Sadanaga T, Sekita A, Nabeyama Y, Yao H, Yukawa E. Lithium concentration correlates with QTc in patients with psychosis. *J Electrocardiol.* 2005 Apr;38(2):148-51.
37. Fragakis N, Iliadis I, Papanastasiou S, Lambrou A, Katsaris G. Brugada type electrocardiographic changes induced by concomitant use of lithium and propafenone in patient with Wolff-Parkinson-White syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2007 Jun;30(6):823-5.
38. Talati SN, Aslam AF, Vasavada B. Sinus node dysfunction in association with chronic lithium therapy: a case report and review of literature. *Am J Ther.* 2009 May-Jun;16(3):274-8.
39. Fanoe S, Hvidt C, Ege P, Jensen GB. Syncope and QT prolongation among patients treated with methadone for heroin dependence in the city of Copenhagen. *Heart.* 2007 Sep;93(9):1051-5.
40. Stringer J, Welsh C, Tommasello A. Methadone-associated Q-T interval prolongation and torsades de pointes. *Am J Health Syst Pharm.* 2009 May 1;66(9):825-33.
41. Al-Shakarshi JS, Bent-Hansen L, Jensen GB. [Life-threatening, recurrent arrhythmia in patients on high-dose methadone treatment: torsade de pointes]. *Ugeskr Laeger.* 2004 Aug 30;166(36):3104-5.
42. Sundhedsstyrelsen. Vejledning om den lægelige behandling af stofmisbrugere i substitutionsbehandling af 1. juli 2008. 2008 [cited dec 15 dec]; Available from: http://www.sst.dk/publ/Publ2008/EFT/Narkotika/vejledning_stofmisbrugere_juli2008.pdf
43. Lindauer A, Siepmann T, Oertel R, Jung A, Ziemssen T, Jaehde U, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling of venlafaxine: pupillary light reflex as a test system for noradrenergic effects. *Clin Pharmacokinet.* 2008;47(11):721-31.
44. Mbaya P, Alam F, Ashim S, Bennett D. Cardiovascular effects of high dose venlafaxine XL in patients with major depressive disorder. *Hum Psychopharmacol.* 2007 Apr;22(3):129-33.
45. Gahimer J, Wernicke J, Yalcin I, Ossanna MJ, Wulster-Radcliffe M, Viktrup L. A retrospective pooled analysis of duloxetine safety in 23,983 subjects. *Curr Med Res Opin.* 2007 Jan;23(1):175-84.
46. Raskin J, Wiltse CG, Dinkel JJ, Walker DJ, Desai D, Katona C. Safety and tolerability of duloxetine at 60 mg once daily in elderly patients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2008 Feb;28(1):32-8.
47. Zhang L, Chappell J, Gonzales CR, Small D, Knadler MP, Callaghan JT, et al. QT effects of duloxetine at supratherapeutic doses: a placebo and positive controlled study. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2007 Mar;49(3):146-53.
48. Roose SP, Spatz E. Depression and heart disease. *Depress Anxiety.* 1998;7(4):158-65.
49. Vieweg WV, Wood MA. Tricyclic antidepressants, QT interval prolongation, and torsade de pointes. *Psychosomatics.* 2004 Sep-Oct;45(5):371-7.
50. Gasic S, Korn A, Eichler HG, Oberhammer I, Zapotoczky HG. Cardiocirculatory effects of moclobemide (Ro 11-1163), a new reversible, a short-acting MAO-inhibitor with preferential type A inhibition, in healthy volunteers and depressive patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 1983;25(2):173-7.

Notater

