www.cardio.dk

Dansk Cardiologisk Selskab

Dansk Psykiatrisk Selskab

Dansk Børne- og Ungdomspsykiatrisk Selskab

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Arytmi-risiko ved anvendelse af psykofarmaka

Version 2

Arytmi-risiko ved anvendelse af psykofarmaka, version 2

Første version udgivet februar 2011, med ændring december 2011
af: Dansk Cardiologisk Selskab & Dansk Psykiatrisk Selskab

Dansk Cardiologisk Selskab, Vognmagergade
7, 3. sal, 1120 København K dcs@cardio.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:

Layout

Notat om ændring

»Dansk Cardiologisk Selskab og Dansk Psykiatrisk Selskab (DPS) udgav februar 2011 rapporten »Arytmirisiko ved anvendelse af psykofarmaka« (DPS, <http://www.dpsnet.dk> eller <http://www.cardio.dk/>), indeholdende en algoritme, der har vundet indpas som et praktisk værktøj i det daglige kliniske arbejde. I den første version af rapporten er de enkelte psykofarmakologiske præparater opdelt i A- og B-, og B+ præparater efter deres arytmirisiko. Med aktuelle opdatering af rapporten, ændres klassifikationen fra A og B præparater, til en tredelt farvekodning med henholdsvis ”grønne præparater” uden risiko for QTc forlængelse, ”gule præparater” med risiko for let QTc forlængelse eller kun under visse omstændigheder og ”røde præparater” med risiko for markant øget QTc forlængelse og dokumenteret risiko for arytmi. Algoritmen er tilpasset med en differentieret tilgang til indledning af behandling, hvor det ved gule og røde præparater som udgangspunkt anbefales, at der foretages en risikovurdering, herunder, at der tages et EKG før behandlingsstart. Ved indledning af behandling med røde præparater bør der altid foreligge en vurdering af den kardiologiske risikoprofil (kendt hjertesygdom, familie-anamnese med arytmisygdom eller pludselig uventet død), anden QT forlængende medicin, hypokaliæmi (plasma-K<3,5mM), hjertesymptomer (synkoper, palpitationer, dyspnø eller brystsmerter). Hvis der findes normale forhold, kan behandlingen starte med efterfølgende hjertekontrol med vurdering af ekg og nytilkomne hjertesymptomer. Ved positive fund overvejes kontakt til kardiolog før behandlingsstart mhp. vurdering/optimering af kardial risiko og drøftelse af valg af psykofarmaka.

Det er Dansk Cardiologisk Selskabs, Dansk Psykiatrisk Selskabs, Dansk Børne- og Ungdomspsykiatrisk Selskabs og Dansk Selskab for Klinisk Farmakologis opfattelse, at de fleste antidepressiva er associeret med en vis QTc forlængelse om end i meget varierende grad og med forskellig risiko for arytmi og øget mortalitet. Citalopram, escitalopram og venlafaxin kategoriseres som røde præparater, mens hovedparten af øvrige antidepressiva kategoriseres som gule præparater. Rapportgruppen har ud fra en samlet vurdering udpeget enkelte psykofarmakologiske præparater, hvor EKG i fravær af kardiologiske risikofaktorer kan udskydes ifm. indledning af behandling. Dette drejer sig bl.a. om sertralin, reboxetin, paroxetin, mirtazapin, mianserin, duloxetin og bupropion.

August 2022

Formand
Dansk Cardiologisk Selskab
Michael Rahbek Schmidt
rahbek@dadlnet.dk

Formand
Dansk Psykiatrisk Selskab (DPS)
Merete Nordentoft
forperson@dpsnet.dk

Formand
Dansk Selskab for Klinisk farmakologi (DSKF)
Henrik Horwitz
formanden@dskf.org

Formand
Dansk Børne- og Ungdomspsykiatrisk Selskab (BUP-DK)
Nina Tejs Jørring
forperson@bupnet.dk

Jakob Hartvig Thomsen og Anders Fink-Jensen
Formænd for arbejdsgruppen

Arytmi-risiko ved anvendelse af psykofarmaka

Udarbejdet af en arbejdsgruppe nedsat af

Dansk Cardiologisk Selskab og Dansk Psykiatrisk Selskab.

1.reservelæge, ph.d. Jakob Hartvig Thomsen, Hjertemedicinsk afd. B, Rigshospitalet (formand for rapportgruppen)
Professor, overlæge, dr.med. Anders Fink-Jensen, Psykiatrisk Center, Rigshospitalet, Region Hovedstadens Psykiatri (formand for rapportgruppen)
Professor, overlæge, dr.med. Poul Videbech, Psykiatrisk Center, Glostrup
Professor, overlæge, dr.med. Jimmi Nielsen, Psykiatrisk Center, Glostrup
Professor, overlæge, ph.d. Anne Katrine Pagsberg, Børne- og Ungdomspsykiatrisk Center, Region Hovedstadens Psykiatri
Overlæge, forskningslektor, ph.d. Gesche Jürgens, Klinisk Farmakologisk Enhed, Sjællands Universitetshospital, Roskilde
Professor, overlæge, dr.med. Henrik Kjærulf Jensen, Hjertesygdomme, Aarhus Universitetshospital
Professor, overlæge, dr.med. Henning Bundgaard, Hjertemedicinsk afd. B, Rigshospitalet
Overlæge, dr.med. Steen Pehrson, Hjertemedicinsk afd. B, Rigshospitalet
Overlæge, klinisk lektor, ph.d. Finn Lund Henriksen, Hjertemedicinsk afd. B, Odense Universitetshospital

Indhold

Kommissorium 7

Baggrund 8

Årsager og omfang 10

Anbefalinger 13

Algoritme til anvendelse ifm. behandling med psykofarmaka 15

Tabel over psykofarmakas proarytmiske sikkerhedsprofil 16

Psykofarmaka (inkl. Særlige forhold ved behandling af børn) 18

Lægemiddelgrupper 20

EKG og QT-interval 23

Konklusion 26

Referencer 27

Forkortelser

AF: Atrieflimren

AV: Atrioventrikulær

CYP P450: Cytochrom P450

DKMA: Den Danske Lægemiddelstyrelse

hERG: Human ether-a-go-go-related gene

IHS: Iskæmisk hjertesygdom

LQTS: Langt QT syndrom

NaSSa: Nordadrenerge og specifikt serotonerge antidepressiva

QT: QT-interval

QTc: Korrigeret QT-interval

QTcB: Korrigeret QT-interval, Bazett's korrektion

QTcF: Korrigeret QT-interval, Fridericia's korrektion

SSRI: Selektive serotonin serotonin genoptags hæmmere

NARI: Selektive noradrenalin genoptags hæmmere

SNRI: Serotonin and noradrenalin genoptags hæmmere (dual action- antidepressiva)

SPC: Summary of Product Characteristics (produktresumé)

TdP-VT: Torsades de pointes ventrikulær takykardi

TCA: Tricykliske antidepressiva

VF: Ventrikelflimren

VT: Ventrikulær takykardi

DCSs, DPSs, BUP-DKs og DSKFs konklusioner

- Danske og internationale studier viser, at der er øget risiko for død ved brug af flere typer psykofarmaka. Der er fra danske registerdata fundet en signifikant odds-ratio mellem 1,7 og 1,2 for hjertestop udenfor hospital for henholdsvis brug af TCA og SSRI. Det skønnes, at den absolutte risiko for død er lav, men præcise danske tal eksisterer endnu ikke.

- 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 opdateret algoritmen fra 2011, der i den opdaterede version fortsat sigter mod at kunne fungere som et praktisk værktøj i det daglige kliniske arbejde. Nomenklaturen ændres fra A og B / B+ præparater til en farvekodning med grønne, gule og røde præparater, hvor den grønne kategori er forbeholdt præparater, der ikke er associeret med QT forlængelse, den gule kategori indeholder præparater med risiko for let QT forlængende effekt og røde præparater med risiko for enten markant QT forlængende effekt eller association med arytmirelateret død. Rapportgruppen har ud fra en samlet vurdering udpeget enkelte præparater, hvor EKG i fravær af kardiologiske risikofaktorer kan udskydes ifm. indledning af behandling. Det skønnes at brug af dette arbejdsredskab kan reducere risikoen for hjertearytmier og pludselig død ved anvendelse af psykofarmaka.

- Lægen, der indleder behandling med et psykofarmakon med kendt risiko for QTc forlængelse eller anden mulig arytmibivirkning (gule og særligt røde præparater), bør være særlig opmærksom på øget risiko for proarytmi, udtrykt ved de beskrevne risikofaktorer (Tabel 2). Jo flere risikofaktorer der foreligger, desto højere samlet risiko. Som risikofaktorer indgår bl.a. allerede forudgående forlænget QTc i EKG, en række hjertesygdomme, behandling med to eller flere QT-forlængende lægemidler, hypokaliæmi, nedsat levermetabolisme, samt høj alder.

- Kardiologen, der evt. rådspørges, bør være bekendt med risikofaktorerne for udvikling af arytmi ved anvendelse af psykofarmaka parallelt med mulig arytmi-effekt af eventuel anden medicin, som patienten behandles med. Samtidigt må kardiologen gennem revision af patientens medicin og en forbedring af patientens kardiale tilstand bidrage til at mindske en mulig arytmi-risiko.

Kommissorium

En række psykofarmaka er associeret med arytmier og pludselig hjertedød. På denne baggrund udarbejdede Dansk Psykiatrisk Selskab og Dansk Cardiologisk Selskab rapporten "Arytmi-risiko ved anvendelse af psykofarmaka", med udgivelse i 2011. Rapporten har vundet indpas i klinisk praksis i samarbejdet mellem psykiatrien og kardiologien, men er ikke blevet opdateret i de mellemliggende år. Der ønskes på denne baggrund en evidensbaseret opdatering af psykofarmakologiske lægemidler, der kan disponere til ventrikulær arytmi.
Der ønskes endvidere en opdatering af viden om proarytmiske risikofaktorer, beskrivelse af relevante EKG-forandringer, forholdsregler ift. interaktioner og polyfarmaci. Der kan være særlige forhold hos børn, som bør omtales. Endeligt ønskes en opdatering af konkrete anbefalinger til minimering af denne arytmi-risiko.
Rapportgruppen sammensættes af repræsentanter fra Dansk Psykiatrisk Selskab, Dansk Cardiologisk Selskab, Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi og Dansk Børne- og Ungdomspsykiatrisk Selskab.

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) Lægemidler mod ADHD Lægemidler mod afhængighed af alkohol eller opioider Metadon

Kardiovaskulære bivirkninger er beskrevet for flere af de lægemiddelgrupper, der anvendes ved behandling af psykiatriske tilstande. Flere af lægemidlerne påvirker hjertemuskelcellernes depolarisering og/eller repolarisering med risiko for alvorlig ventrikulær arytmi, såkaldt 'proarytmi', som i værste fald kan være dødelig. Opmærksomheden har i særlig grad været rettet mod farmaka, som påvirker hjertemuskelcellernes repolarisering og derved øger det elektrokardiografiske QT-interval (se Kap. 5), som associeres med optræden af livstruende Torsade de Pointes ventrikulær takykardi (TdP-VT).
Flere lægemidler udover psykofarmaka, bl.a. til behandling af hjerterytmeforstyrrelser og visse antibiotika, har også QT forlængende effekt effekt. 2. En oversigt over disse effekter af lægemidler kan fx findes i CredibleMeds (www.crediblemeds.org), en web-portal, der har til formål at fremme sikker brug af lægemidler (tidligere Arizona Center for Education and Research on Therapeutics (AZCERT)). (Efter gratis registrering kan der søges på specifikke lægemidler gennem følgende link: https://crediblemeds.org/druglist.)
Ved udviklingen af nye lægemidler udgør en evt. QT-intervalpåvirkning en vigtig del af den sikkerhedsmæssige karakteristik, som myndighederne kræver 3, 4.
Risikoen for lægemiddelinducerede ventrikulære proarytmier er øget ved en række tilstande, som angivet i Tabel 2.

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

- Alder ≥ 65 år
- Hjertesygdom: Hjertesvigt, tidligere myokardieinfarkt samt præeksisterende forlænget QT-interval (QTc > 480 ms)
- Familieanamnese med arytmisygdom
- Hjertesymptomer (synkoper, palpitationer, dyspnø eller bryst-smerter)
- Bradykardi
- Elektrolytforstyrrelser, specielt for lavt plasma-kalium <3,5 mM
- Behandling med to eller flere QT forlængende lægemidler, herunder også somatiske lægemidler
- Nedsat levermetabolisme (pga. nedsat leverfunktion eller lægemiddelinteraktion)
- Høj dosis og anvendelse af lægemidler med interaktion, der øger koncentrationen af QT forlængende lægemidler
- Anoreksia nervosa

Der kan også 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 er 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 5 og antipsykotiske lægemidler 6. 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 7. Rapporten er ikke opdateret siden 2010. Rapportens sigte var ikke rettet snævert mod brug af psykofarmaka og QTc-forlængelse, og forfatterne valgte at fokusere på hospitaliserede patienter, da man skønnede, at der hos disse personer oftere vil optræde multiple risikofaktorer, som disponerer til alvorlig hjertearytmi. Rapporten betoner, at klinikeren bør være opmærksom på individuelle risikofaktorer, som kan øge risikoen for lægemiddelinducerede ventrikulære takykardier, herunder ændringer i EKG'ets QT-interval, T-taksmorfologi og nytilkomne ventrikulære ekstrasystoler.
En nyere dansk undersøgelse af 741 retslægelige obduktioner (2017-2019) identificerede 167 afdøde med påvist QT forlængende lægemiddel over terapeutisk niveau eller flere QT forlængende lægemidler. I hovedparten (99,1%) af disse cases var der dog en anden forklaring på dødsfaldet, om end 2,4% havde hjerteforandringer som ville øge risikoen for fatal arytmi [8]. Resultatet understreger at brugen af QT forlængende lægemidler alene kun sjældent er en isoleret risikofaktor og understøtter derved konklusionen af ovennævnte rapport [7]. Resultaterne skal derudover ses i lyset af at der i den omtalte periode har været klinisk fokus på lægemiddelinduceret QT-forlængelse, bl.a. med vejledning gennem denne rapports første version fra 2011.

Konklusion på tidligere rapporter
Forsigtighed er nødvendig ved 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 alvorligt psykisk syg patient.
Dansk Cardiologisk Selskab og Dansk Psykiatrisk Selskab, Dansk Børne- og Ungdomspsykiatrisk Selskab samt Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi har ønsket at imødekomme behovet for retningslinjer på området, til brug i den daglige klinik. Evidensniveauet er ofte lavt og en række råd vil være konsensusbaserede. Der kan gælde særlige forhold ved behandling af ældre personer. Dette vil ikke blive behandlet særskilt. Lægemidler anvendt til behandling af demens omtales heller ikke.
I den opdaterede version 2 (2022) er præparater til behandling af ADHD og til behandling af afhængighed medtaget ligesom psykofarmakologisk behandling af børn, herunder ADHD er tilføjet Tabel 3 og omtales i et særskilt afsnit.

Denne rapports indhold
Rapporten berører indledningsvist kausale forhold vedrørende arytmirisiko ved anvendelse af psykofarmaka. Dernæst præsenteres rapportgruppens algoritme som hjælp til en klinisk kardiel risikovurdering ved ordination af psykofarmaka. Til algoritmen knytter sig en tabel (Tabel 3), hvor de enkelte lægemidlers proarytmiske risiko er angivet. Tabellen baseres på oplysninger fra SPC (produkt resuméer), https://www.crediblemeds.org (tidl. www.qtdrugs.dk) samt litteratursøgning med inklusion af bl.a. dedikerede QT-studier (”thorough QT studies”). Dernæst gives en oversigt over psykofarmaka, efterfulgt af en gennemgang af elektrokardiografisk opmåling og tolkning af QT intervallet.

Årsager og omfang

Mange psykiske sygdomme er folkesygdomme. Nedenstående tal er baseret på tal fra www.esundhed.dk med danske registre og Psykiatrifonden. Mere end 400.000 danskere er i antidepressiv behandling, op mod 400.000 lider af angsttilstande, 75.000 lider af spiseforstyrrelser og 40.000 af psykoser. Hvert kvartal indløser omkring 130.000 danskere en recept på et benzodiazepin-præparat. Brug af benzodiazepiner er i en del tilfælde af kortere varighed. Samlet er ca. 115.000 borgere i behandling med antipsykotiske lægemidler.
I Danmark var ca. 160.000 personer indlagt til behandling i den psykiatriske sygehussektor i 2020, og antallet af ambulante ydelser var ca. 1.000.000 sammenlignet med 750.000 i 2007.

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 kardiale autonome nervesystem med nedsat hjertefrekvensvariabilitet og reduceret barorecepter-følsomhed, samt øget frisætning af kortisol, adrenalin og noradrenalin. Dertil en øget tendens til systemisk og lokaliseret inflammation og hyperkoagulopati, Depression er i sig selv en risikofaktor for at udvikle koronarsygdom 9.
Iflg. en metaanalyse af 150.000 patienter med psykisk sygdom er den relative risiko for at udvikle koronarsygdom 1,81 hos patienter med depression og den relative risiko for død pga. koronarsygdom 1,80 [10]. Patienter med skizofreni har en øget hyppighed af pludselig død, som i nogle tilfælde har været relateret til lægemiddelinduceret proarytmi [11].

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 hypotension med 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 pludselige, uventede dødsfald blandt psykiatriske patienter.
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 registerarbejde kunne man beregne incidensen af pludselig død blandt antipsykotika-behandlede voksne personer til 2,9 per 1000 patient-år [12]. Der synes at være signifikante variationer mellem forskellige lægemidler [13,14].
En større finsk undersøgelse (The FIN11 Study) fandt ikke, at brug af antipsykotika øgede (all cause) mortalitet [15].
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 [13]. Disse fund er uventede og i modstrid med den gængse opfattelse. Én årsag til lavere risiko for TCA ift. SSRI kan være, at hjertesyge patienter som hovedregel ikke sættes i behandling med TCA pga. risiko for overledningsforstyrrelser.

Danske og svenske registerdata

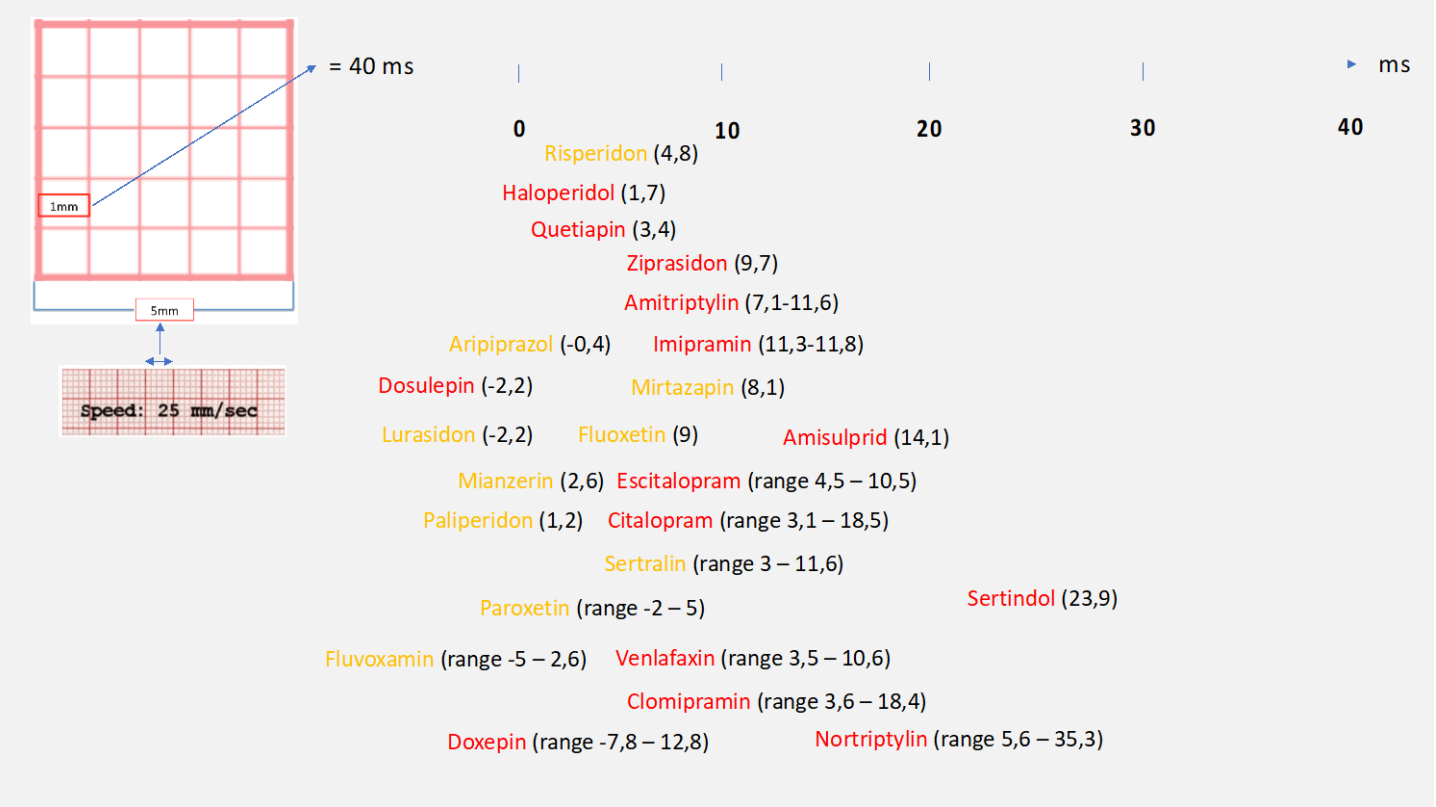
Data fra det danske Hjertestopregister sammenholdt med lægemiddelstatistikregisteret viser, at behandling med TCA (nortriptylin, imipramin) og SSRI (citalopram og escitalopram) er forbundet med øget risiko for hjertestop udenfor hospital med en odds-ratio på henholdsvis 1,7 og 1,2. Behandling med SNRI/NaSSa var ikke associeret med øget risiko. Det skal understreges, at trods denne forhøjede odds-ratio, er den absolutte risiko lav ligesom der er risiko for confounding by indication i undersøgelsen [16]. En opgørelse vedrørende antipsykotika viste tilsvarende signifikante odds-ratioer for 1. generations, men ikke for 2. generations antipsykotika [17]. Kombinationen af antidepressiva og antipsykotika er ligeledes associeret med øget mortalitet, sammenlignet med tillæg af et yderligere antidepressiva (odds ratio 1,45) for depression [18]. Et nyere dansk register studie tyder på dosisafhængig risiko for hjertestop udenfor hospital både associeret til behandling med SSRI (citalopram, escitalopram) og SNRI (mirtazapin) [19].
Et nationalt kohortestudie fra Sverige inkluderede alle personer >18 år med en recept på et lægemiddel associeret med TdP risiko via crediblemeds.org fra 2006-2017. Ud af 410 tilfælde med TdP var 30% associeret til brug af antidepressiva mens 17% var associeret til antiarytmika. Den associerede risiko for TdP for de tre hyppigst benyttede antidepressiva (citalopram, mirtazapin og sertralin) var 5-6 gange højere for ældre >65 år end yngre patienter og næsten 3 ud af 4 modtog et yderligere lægemiddel associeret med TdP [20].

De fleste publicerede tilfælde af farmakologisk induceret TdP-VT, pba. post-marketing meddelelser, har vist, at personen har haft flere risikofaktorer for ventrikulær arytmi, fx hypokaliæmi, hypomagnesiæmi, behandling med anden QT forlængende medicin, strukturel eller iskæmisk hjertesygdom eller kvindeligt køn [21]. En opstilling af den i litteraturen beskrevne gennemsnitlige QT forlængende effekt af udvalgte psykofarmaka overfor risikoen for den kardiovaskulære risiko beskrevet i tabel 3 understøtter dette (Figur 1). Her finder man eksempelvis at haloperidol, som er associeret med en relativ høj risiko for kardiovaskulær død er associeret med en gennemsnitlig QT forlængelse på kun 1,7 ms mod placebo [22]. 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 på den sene repolariserende kaliumkanal, også kaldet 'Ikr' kanalen. Kanalen kodes af KCNH2 genet, som også benævnes hERG. Mutationer i dette gen fører til kongenit 'Lang QT Syndrom' (LQTS) type 2 (LQTS2). Den forsinkede repolarisering erkendes på et EKG som et forlænget QT-interval, som kan opfattes som en surrogatmarkør for risiko for TdP-VT. Forsinket repolarisering kan medføre ventrikulær ekstrasystoli på grund af såkaldte »tidlige efterdepolarisationer«. Den elektrofysiologiske mekanisme bag TdP-VT og arytmiens karakteristiske EKG-billede er utilstrækkeligt forstået. TdP-VT viser sig ved selvterminerende, korterevarende arytmiepisoder, oftest med perioder med ventrikulær ekstrasystoli (Figur 2). Symptomerne kan være fraværende eller kan optræde som palpitationer, svimmelhed, synkope 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 LQTS fundet, at arytmirisikoen 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 23.

Figur 1

Gennemsnitlig QT-forlængelse for udvalgte psykofarmaka vs. placebo (ms og range ved flere tilgængelige studier) indsat på en tidslinje sv.t. 1 mm på et 12. aflednings EKG. 1 mm på et 12. aflednings EKG med 25 mm/sekund svt. 40 ms.

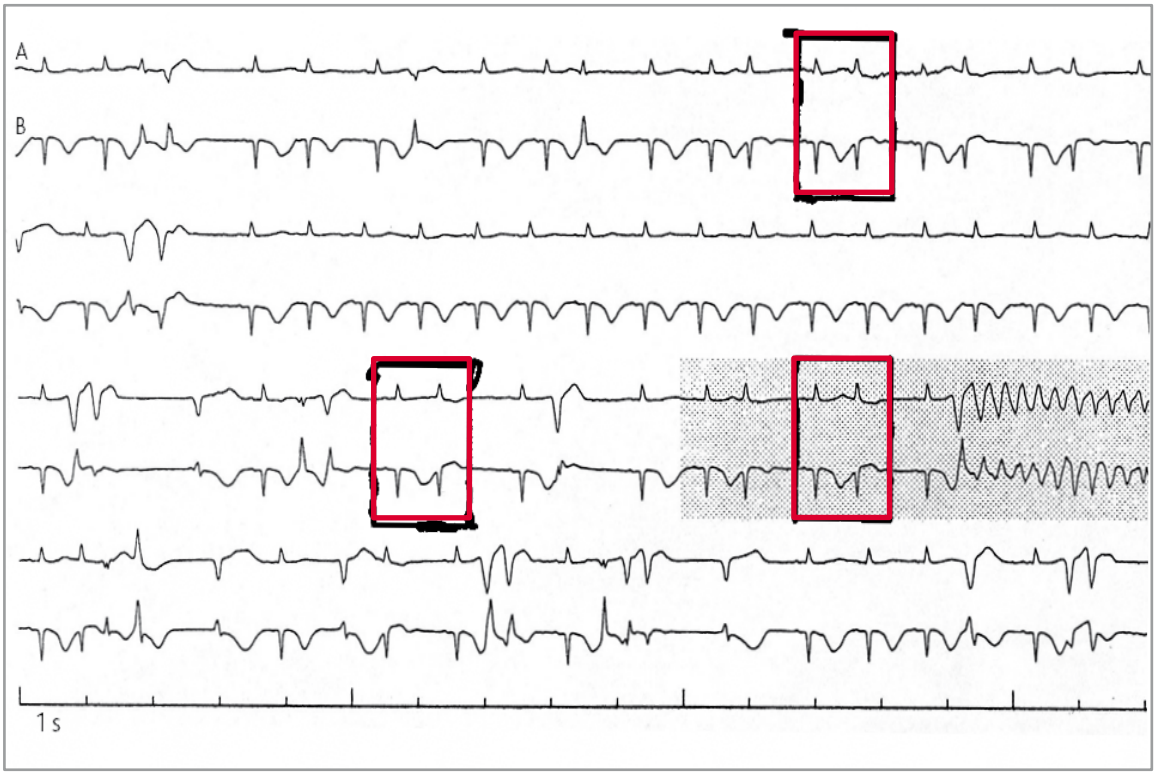
Tekstfarven på præparaterne symboliserer risikovurderingen fra tabel 3 baseret på information fra produktresuméer (SPC) og crediblemeds.org.



Figuren er konstrueret på baggrund af referencer 22, 24-37 samt SPC.

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-V- episoden er selvlimiterende.



Anbefalinger

Algoritme

Den nedenstående algoritme er en videreudvikling af det praktiske værktøj fra 2011, der tilstræbte at reducere risikoen for hjertearytmier og pludselig død ved anvendelse af psykofarmaka. Frem for den tidligere anvendte nomenklatur med A og B / B+ præparater introduceres i stedet en farvekodning med grønne præparater (ikke QT forlængende), gule (QT forlængende under særlige omstændigheder eller i let grad) og røde (QT forlængende) præparater.

Algoritmen (Figur 3) er vejledende ved vurderingen af den kardiale risiko i forbindelse med farmakologisk behandling af psykiatriske tilstande. Den er ikke baseret på et entydigt videnskabeligt grund- lag, 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 proarytmisk risiko. Endvidere skal man være opmærksom på, at lægemiddelinteraktioner vil kunne øge risikoen for arytmi (se afsnit omkring interaktion s. 14)

Valg af farmaka

De såkaldte grønne præparater har generelt vist sig ikke at være forbundet med QTc forlængelse og heraf risiko for alvorlig arytmi.

Sundhedsstyrelsen anbefaler et aktuelt EKG ved opstart af antidepressiva og før opstart af antipsykotika [6, 38]. Forfattergruppen bag aktuelle rapport finder ikke indikation for rutinemæssig EKG optagelse før indledning af behandling med 'grønne præparater' hvor kun få antidepressiva og antipsykotika er repræsenteret. Aktuelle version 2 af denne rapport introducerer en 'gul' kategori med præparater med let til moderat QT forlængende effekt (<10 ms) og uden kontraindikation ved brug sammen med andre QT forlængende lægemidler. Denne gruppe dækker over præparater fra både 1. og 2. generations antipsykotika samt antidepressiva hvor baseline EKG som udgangspunkt anbefales før opstart af behandling.

Med udgangspunkt i et klinisk ønske om også at kunne opstarte en nødvendig psykofarmakologisk behandling i situationer, hvor det ikke er muligt at optage et EKG har rapportgruppen derudover udvalgt enkelte hyppigt anvendte præparater (markeret med *) med minimal QTc forlængende effekt (gennemsnitlig QT-forlængelse < 10 ms) og som i registerstudier ikke har været associeret med øget risiko for kardiovaskulær død, hvor EKG kan udskydes før opstart ved fravær af risikofaktorer for TdP. Det skal angives, at evidensgrundlaget er svingende og * markering beror på litteraturgennemgang og en konsensus beslutning fra rapportgruppen. Tilgangen er i tråd med lignende tilgang i et konsensusdokument fra Holland fra 2018 [39].

Den 'røde' kategori (Tabel 3) dækker over præparater hvor der enten er tale om mere udtalt QT-forlængelse, veldokumenterede tilfælde med TdP-VT eller anden arytmi-risiko (AV-blok), som kræver særlig opmærksomhed. For at minimere arytmi-risikoen vurderes den kardiale risikoprofil samt baseline EKG før opstart. Elementerne i vurderingen fremgår af algoritmen og vurderingen foretages af den behandlende læge.

Ved mistænkt eller påvist hjertesygdom, forud for start af behandling med gule og røde præparater, anbefales samarbejde med kardiolog. Formålet med at involvere kardiologen er at diagnosticere evt. hjertesygdom 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. betablokker-behandling muligvis seponeres før behandling med psykofarmaka med PQ-forlængende virkning (som TCA), eller der kan 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 brystsmerter bør om muligt være udredt og behandlet for koronarsygdom før start af behandling med psykofarmaka fra gul og rød kategori. Den kliniske situation vil dog kunne nødvendiggøre, at psykofarmakologisk behandling og kardiologisk udredning foregår sideløbende.

Akut antipsykotisk behandling

Ved behov for akut antipsykotisk behandling af hjertesyge patienter, anbefales det at vælge et grønt eller gult præparat. Ved behandling med røde præparater må monitorering under indlæggelsen overvejes, hvilket også kan være indiceret af psykiatriske grunde. 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 gule og røde præparater antages at øge risikoen for arytmi betydeligt. Hvis kombinationsbehandling er nødvendig, bør »Hjertekontrol« følges – uanset om patienten har hjertesygdom eller ej.

QTc som praktisk anvendelig risikomarkør for TdP

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

De fleste moderne EKG-apparater kan måle QT-intervallet og beregne QTc værdien (se side 18). EKG-apparatet viser dog ikke altid hvordan målingen er udført. En visuel bekræftelse af QT-intervallet er derfor nødvendig.

Som angivet findes der ikke en absolut øvre grænse for QTc hvorved TdP med sikkerhed vil ske, men fra studier omhandlende medfødt langt QT syndrom er QTc >500 ms associeret med 2-3 gange højere risiko [23]. Hvis udgangs-EKG viser QTc ≥ 480 ms (uden grenblok) anbefales drøftelse med kardiolog, såfremt behandling med QT forlængende præparat overvejes, hvilket er i tråd med grænsen for QTc i European Society of Cardiologys diagnostiske kriterier for langt QT syndrom [40].

Hvis der observeres QTc ≥ 500 ms eller en øgning af QTc på ≥ 60 ms i forhold til udgangs-EKG bør præparatskift til antipsykotikum med mindre kardiovaskulær påvirkning overvejes. Sidstnævnte grænse kan dog være vanskelig at håndtere i klinisk praksis, da der sjældent er et udgangs-EKG uden medicin eksponering tilgængelig.

Et QTc-interval på 500 ms er en ofte benyttet grænseværdi for, hvornår 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 [4].

Udvikles nye hjertesymptomer, specielt arytmisuspekt synkope, eller øges QTc til ≥500 ms eller med en stigning på mere end 60 ms, må fundet opfattes som en kardial risikomarkør. Seponering, evt. dosisreduktion eller alternativ behandling med andet præparat bør overvejes på ny. Fortsat behandling bør kun finde sted, hvis patienten kardialt 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 den medicinske behandling.

Hvis der under psykofarmakabehandling opstår QTc ≥ 550 ms (uden samtidig grenblok) med eller uden symptomer, bør der straks tages kontakt til kardiolog mhp. vurdering af behov for telemetri.

Ved så abnorme værdier af QTc vil der oftest være iøjnefaldende abnorme T- takker i form af to-puklethed, udtalte U-takker med større amplitude end T-takkerne, eller flade langstrakte T-takker.

Ved anvendelse af røde og gule præparater bør patienterne informeres om, at nye hjertesymptomer, særlig hjertebanken, nærbesvimelser eller besvimelser bør føre til umiddelbar lægekontakt.

Anbefalinger ift. psykofarmakologisk behandling af patienter med kongenit LQTS

Patienter med kongenit LQTS inkluderer en mindre gruppe patienter hvor særlig agtpågivenhed er anbefalet i forhold til psykofarmakologisk behandling. Evidensniveauet er generelt meget sparsomt, om end enkelte præparater som udgangspunkt kan anvendes.

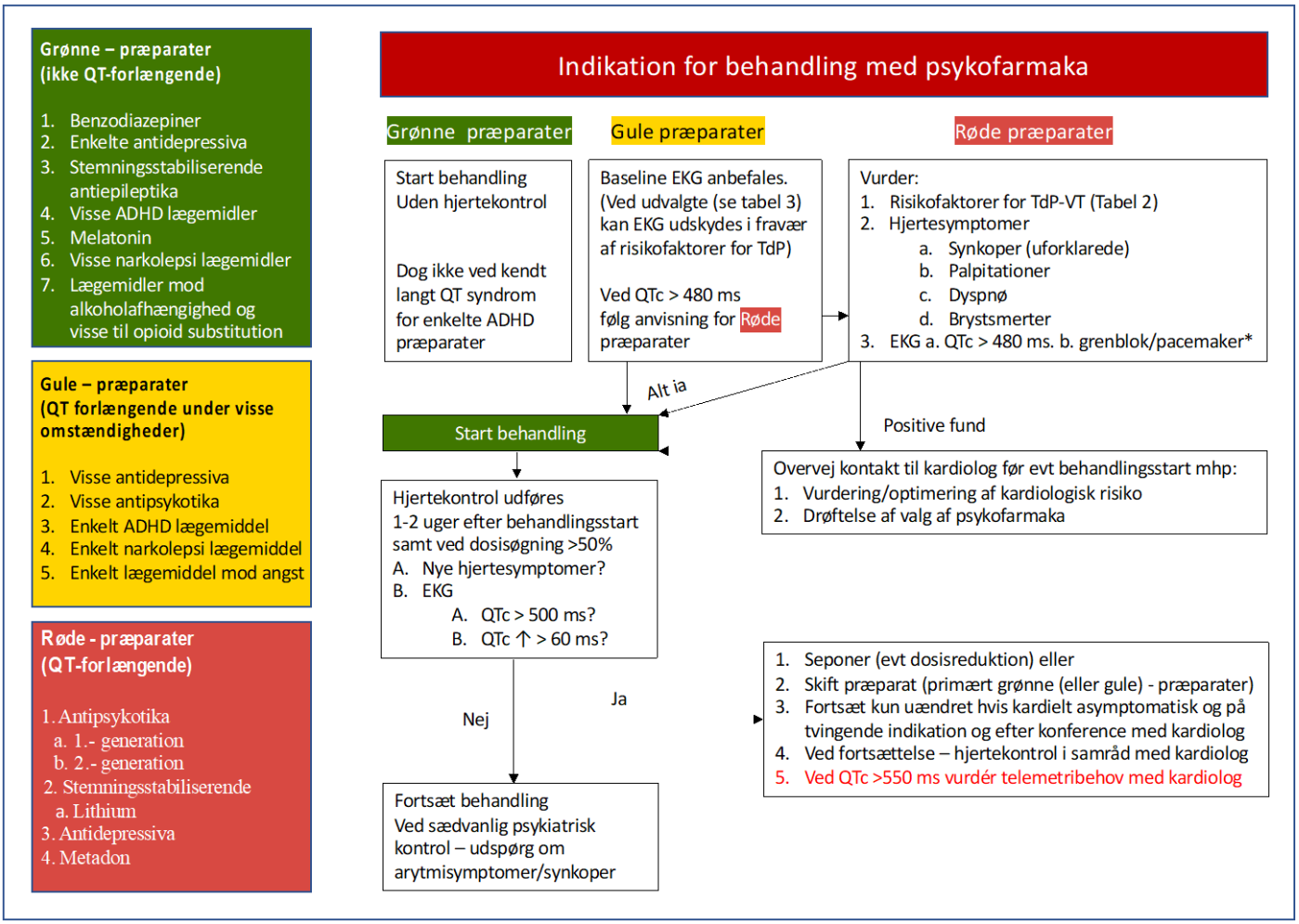
Eksempler på præparater der kan anvendes ved kongenit LQTS er antidepressiva som Agomelatin og Vortioxitin, som ikke er vist associeret til QT forlængelse. Samt antiepileptika som Carbamazepin, Lamotrigen og Valproat. Angstdæmpende medicin som Benzodiazepin og Gabapentin samt medicin mod motorisk uro som Biperiden og Orphenadin kan anvendes. Indenfor narkolepsi medicin kan Modafinil og Natriumoxybat anvendes og Melatonin mod søvnløshed. Dertil kan præparater mod alkoholafhængighed anvendes (Disulfram, Acamprosat, Naltrexon, Nalmefen).

Der anbefales som udgangspunkt at fremsøge præparatet på crediblemeds.org ift. opdateret anbefaling før opstart af behandling. En specifik liste med "**Drugs to be avoided by Congenital Long QT patient**s" kan findes på https://crediblemeds.org/index.php/tools/pdfdownload?f=dta_en efter registrering af gratis brugerkonto på hovedsiden.

Ved uopsættelig behandlingsindikation uden mulighed for brug af anbefalede præparater, bør der konfereres med kardiolog ift. valg af præparat og evt. behov for monitorering under opstart.

Figur 3

Algoritme til anvendelse ifm. behandling med psykofarmaka for at reducere risikoen for at udvikle hjertearytmi og pludselig død (2022). Der henvises til forrige side (s. 14) for anbefalinger ift. personer med kongenit langt QT syndrom.



* Patienter med grenblok (venstre (LBBB) som højresidigt (RBBB) eller ventrikulært pacet rytme og forlænget QT interval anbefales konfereret med kardiolog. En metode til vurdering af QTc intervallet hos denne gruppe er QT (målt i ms) fratrukket 50% af QRS bredden i ms og efterfølgende vanlig korrektion for hjertefrekvens. Der kan ligeledes benyttes vurdering af JT intervallet, som dog ikke har stor klinisk udbredelse [41].

Tabel 3
Psykofarmakas proarytmiske sikkerhedsprofil.

Lægemiddelgrupper inkl. anbefaling fra rapportgruppen	SPC Kan forårsage QT-forlængelse?	Credible Meds kort 2022 Risiko for TdP?	Anden kardiovaskulær risiko?	EKG kan udskydes før opstart?
1. generations antipsykotika				
Chlorprotixen	JA	Drug has a Known Risk of TdP		
Flupenthixol	JA	Drug has a Possible Risk of TdP		
Haloperidol	JA	Drug has a Known Risk of TdP		
Levomepromazin	JA	Drug has a Known Risk of TdP		
Melperon	JA	Drug has a Possible Risk of TdP		
Perfenazin	Set ved forgiftning	Drug has a Possible Risk of TdP		
Pimozide	JA	Drug has a Known Risk of TdP		
Pipamperon	JA	Drug has a Possible Risk of TdP		
Sulpirid	JA	Drug has a Known Risk of TdP		
Zuclopenthixol	JA	Drug has a Possible Risk of TdP		JA
2. generations antipsykotika				
Amisulprid	JA	Drug has a Risk of TdP Under Certain Conditions		
Aripiprazol	NEJ	Drug has a Possible Risk of TdP		JA
Asenapin	MÅSKE	Drug has a Possible Risk of TdP		
Brexipiprazol	MÅSKE	Not classified (low evidence)		
Cariprazin	JA	Not classified (low evidence)		
Clozapin	JA MÅ-	Drug has a Possible Risk of TdP	* anden kardiovaskulær risiko	
Lurasidon	SKE	Under active review		
Olanzapin	NEJ	Drug has a Risk of TdP Under Certain Conditions		JA
Paliperidon	JA	Drug has a Possible Risk of TdP		JA
Quetiapin	JA	Drug has a Risk of TdP Under Certain Conditions		
Risperidon	JA	Drug has a Risk of TdP Under Certain Conditions		
Sertindol	JA	Drug has a Possible Risk of TdP		
Ziprazidon	JA	Drug has a Risk of TdP Under Certain Conditions		
Antidepressiva				
Agomelatin	NEJ	No record		JA
Bupropion	MÅSKE	Not classified (low evidence)		JA
Citalopram	JA	Drug has a Known Risk of TdP		
Duloxetin	NEJ	Not classified (low evidence)		JA
Escitalopram	JA	Drug has a Known Risk of TdP		
Fluoxetin	JA	Drug has a Risk of TdP Under Certain Conditions		
Fluvoxamin	JA	Drug has a Risk of TdP Under Certain Conditions		JA
Mianserin	NEJ	Drug has a Possible Risk of TdP		JA
Mirtazapin	MÅSKE	Drug has a Possible Risk of TdP		
Paroxetin	NEJ	Drug has a Risk of TdP Under Certain Conditions		JA
Reboxetin	NEJ	No record		JA
Sertralin	JA	Drug has a Risk of TdP Under Certain Conditions		
Venlafaxin	MÅSKE	Drug has a Possible Risk of TdP	*** anden kardiovaskulær risiko	
Vortioxetin	NEJ	Not classified (low evidence)		JA
Tricykliske antidepressiva og MAO-hæmmere				
Amitriptylin	JA	Drug has a Risk of TdP Under Certain Conditions	** anden kardiovaskulær risiko	
Clomipramin	JA	Drug has a Risk of TdP Under Certain Conditions	** anden kardiovaskulær risiko	
Dosulepin	NEJ	Not classified (low evidence)	** anden kardiovaskulær risiko	
Doxepin	NEJ	Drug has a Risk of TdP Under Certain Conditions	** anden kardiovaskulær risiko	
Imipramin	JA	Drug has a Possible Risk of TdP	** anden kardiovaskulær risiko	
Isocarboxazid	NEJ	No record	** anden kardiovaskulær risiko	
Moclobemid	MÅSKE	No record	** anden kardiovaskulær risiko	
Nortriptylin	JA	Drug has a Possible Risk of TdP	** anden kardiovaskulær risiko	
Stemningsstabiliserende medicin				
Carbamazepin	NEJ	Not classified (low evidence)		JA
Lamotrigen	NEJ	Not classified (low evidence)	**** anden kardiovaskulær risiko	JA
Lithium	JA	Drug has a Possible Risk of TdP		
Valproat	NEJ	Not classified (low evidence)		JA
Angstdæmpende medicin				
Benzodiazepin	NEJ	No record		JA
Gabapentin	NEJ	Not classified (low evidence)		JA
Pregabalin	JA	Not classified (low evidence)		
Medicin mod motoriske bivirkninger				
Biperiden	NEJ	Not classified (low evidence)		JA
Orphenadin	NEJ	Not classified (low evidence)		JA
Opioid-substitutions medicin				
Buprenorfin	NEJ	Drug has a Possible Risk of TdP		JA
Metadon	JA	Drug has a Known Risk of TdP		
Buprenorfin/Naloxon	NEJ	No record found		JA
ADHD medicin				
Atomoxetin	JA	Drug has a Possible Risk of TdP		JA
Dexamfetamin	NEJ	Drugs to Avoid in Congenital Long QT		JA
Guanfacin	NEJ	Not classified (low evidence)		JA
Lisdexamfetamin	NEJ	Drugs to Avoid in Congenital Long QT		JA
Methylfenidat	Måske	Drugs to Avoid in Congenital Long QT		JA
Narkolepsi medicin (anden end methylphenidat)				
Modafinil	Nej	No record found		JA
Natriumoxybat	Nej	No record found		JA
Pitolisant	JA	Drug has a Possible Risk of TdP		
Melatonin				
Melatonin	Nej	No record found		JA
Medicin mod alkoholafhængighed				
Disulfiram	Ifm. alkoholindtag ved svære tilfælde	No record found		JA
Acamprosat	NEJ	No record found		JA
Naltrexon	NEJ (men beskrevet ekg forandringer)	Not classified (low evidence)		JA
Nalmefen	NEJ	Under active review		JA

* Myokarditis, takykardi med reduceret hjertefrekvensvariabilitet, sekundært hjertesvigt, ortostatisk hypotension.
** Sinustakykardi, arytmirisiko via forlænget PR (AV blok), QRS og QTc (ventrikulære arytmier). Hypotension via fald i perifer modstand.
*** Hypertension, postural hypotension, hedeture (hot flashes) og arytmirisiko via forlænget QRS og QTc interval.
**** Sinusknude dysfunktion / bradykardi.

Kommentarer til tabel 3
Tabellen viser en oversigt over psykofarmaka og beslægtede lægemidler, som er markedsført i Danmark (pr. januar 2022)
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 på- gældende database.
»Anden kardiovaskulær risiko« er angivet ved præparater hvor andre mekanismer end QT-forlængelse bidrager til risikoen. Se detaljer under tabellen ved * markeringer.

Om databaserne
Den aktuelle opdatering er hovedsageligt baseret på præparaternes produktresumeer (SPC) samt fra oplysninger fra Credible Meds (www.crediblemeds.org) samt litteratursøgning med inklusion af bl.a. thorough QT studies.
DKMA, Den Danske Lægemiddelstyrelse administrerer den danske lægemiddellovgivning. På styrelsens hjemmeside (www.produktresume.dk), ses de opdaterede produktresumeer over lægemidler godkendt i Danmark. Produktresumeerne 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 produkt- resume ved fornyelse af markedsføringstilladelsen. Der er ikke baggrundsmateriale på denne hjemmeside.
Credible Meds (www.crediblemeds.org) er en uafhængig forsknings-og uddannelsesinstitution, som hører under University of Arizona. Registrets 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 lægemidlerne i tredje kolonne skelnes mellem om lægemidlerne har en kendt risiko for at medføre TdP-VT (kendt risiko (known risk) - rød farve), om lægemidlerne har en mulig risiko for at medføre TdP- VT (mulig risiko (possible risk) – gul farve), eller om lægemidlerne kan give TdP-VT, når andre forhold, fx overdosering og kongenit langt QT-syndrom er samtidigt til stede (betinget risiko (conditional risk) – blå farve).

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:

Grønne præparater
Lægemidlet giver IKKE QT-forlængelse eller risiko for TdP-VT.

Gule præparater
Lægemidlet kan give QT forlængelse i let til moderat grad eller under visse omstændigheder. Der anbefales baseline EKG jf. algoritmen. Enkelte * markerede præparater kan indledes uden forudgående EKG ved fravær af kardiologiske risikofaktorer hos voksne. Undtagelserne for antipsykotika og antidepressiva markeret med * gælder ikke for børn og unge <18 år, af hensyn til særlige forsigtighedsprincipper.

Røde præparater
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 produktresume. Ifm. indledning af behandling anbefales vurdering af risikofaktorer for TdP (Tabel 2), hjertesymptomer og baseline EKG jf. algoritmen.

Psykofarmaka

Psykofarmaka anvendes til behandling af en lang række psykiske lidelser. Virkningsmekanismerne er vidt forskellige lægemiddelgrupperne imellem, og i nogle tilfælde også indenfor samme lægemiddelgruppe. Psykofarmaka bør primært anvendes indenfor deres registrerede indikationsområder, og forudsætter psykiatrisk udredning inden behandlingen initieres.

Polyfarmaci og interaktioner

Risikoen for at udvikle QT-forlængelse afhænger ikke alene af det enkelte lægemiddels QT-forlængende effekt, men også antallet af QT-forlængende lægemidler patienten behandles med og den givne dosis eller rettere den lægemiddelkoncentration, der opnås ved en given dosis. Polyfarmaci med QT forlængende lægemidler er hyppigt forekommende. I en geriatrisk kohorte af 130.434 tyske patienter fra 2009-2013 modtog 58.7% mindst ét QT forlængende lægemiddel og hele 22.1% to eller flere [42]. Kombinationsbehandling med f.eks. antipsykotiske og antidepressive lægemidler forekommer hyppigt indenfor psykiatrien og kan i visse tilfælde være velindiceret, men kombination af præparater med QT forlængende egenskaber bør kun ske under passende EKG-monitorering og inddragelse af øvrige risikofaktorer.

Kombinationen af et QT-forlængende lægemiddel med et lægemiddel, der hæmmer dens nedbrydning, eller tillæg af et andet QT- forlængende lægemiddel, kan øge risikoen for udviklingen af en klinisk relevant QT-forlængelse betydeligt. Således viser et studie at patienter, hvor en elektronisk interaktionsadvarsel om QT-forlængelse blev tilsidesat, udviklede en gns. QT-forlængelse på +31 ms, sammenlignet med -4 ms i kontrolgruppen [43].

Talrige psykofarmaka nedbrydes i leveren via CYP P450 enzymsystemet, som er den vigtigste kilde til lægemiddelinteraktioner. En hæmning af disse enzymer kan medføre betydende ændringer i lægemiddelkoncentrationen. Dette kunne eksempelvis være tilfældet ved kombinationen af det antipsykotiske lægemiddel sertindol og svampemidlet ketoconazol, som er henholdsvis substrat og hæmmer af enzymet CYP3A4. I det valgte eksempel har begge lægemidler QT forlængende effekter. Der er således ikke alene tale om en farmakokinetisk interaktion, hvor et lægemiddel påvirker koncentrationen af et andet, men også en dynamisk interaktion, som omfatter en additiv virkning af lægemidler med sammenlignelige effekter.

Den kardiologiske risikoprofil

Risikofaktorer der disponerer til lægemiddelinduceret ventrikulær arytmi (se tabel 2).

Kendt hjertekarsygdom og kardiovaskulære risikofaktorer i form af stroke, hypertension, stofskiftesygdomme samt arvelige forhold kan disponere til udvikling af lægemiddelinduceret ventrikulær arytmi. I mindre sikker grad diabetes og adipositas, om end der findes association til QTc forlængelse ved disse tilstande.

Patienter med tidligere myokardieinfarkt, hjertesvigt, kardiomyopati, hjerteklaplidelser samt bradykardi med AV blok hhv. pauser er i øget risiko for at udvikle lægemiddelinduceret ventrikulær arytmi. Dertil ses øget risiko hos kvinder samt hos ældre personer (>65 år).

Symptomer på hjertekarsygdom såsom hjertebanken og uvarslede synkoper er ligeledes risikofaktorer som er associeret til lægemiddelinduceret ventrikulær arytmi.

Elektrolytforstyrrelser, særligt hypokaliæmi, disponerer til QTc forlængelse og ventrikulær arytmi. Men også hypomagnesiæmi, hypokalcæmi og sjældnere hypernatriæmi er associeret med lægemiddelinduceret arytmi. Tilstande som disponerer til elektrolytforstyrrelser (fx diarré, opkast, nyresygdom, vanddrivende behandling og sjældnere excessivt lakridsindtag) vil derfor kunne disponere til lægemiddelinduceret QTc forlængelse og ventrikulær arytmi. Tilstande med behov for blodtransfusioner og terapeutisk aferese (særlig blodtapning) er ligeledes fundet associeret med ventrikulær arytmi omend evidensniveauet er lavt. Ved indledning af psykofarmaka og tilstedeværelse af risikofaktorer, der disponerer til lægemiddelinduceret arytmi, anbefales kontakt til kardiolog mhp. vurdering/optimering af den kardiologiske risikoprofil samt drøftelse af den mest optimale psykofarmakologiske behandling.

For en udtømmende liste over kliniske risikofaktorer til lægemiddelinduceret ventrikulær arytmi henvises til www.crediblemeds.org, afsnittet Clinical Factors Associated with Prolonged QTc and/or TdP og tilhørende litteraturhenvisninger.

Lægemiddel-induceret Brugada syndrom

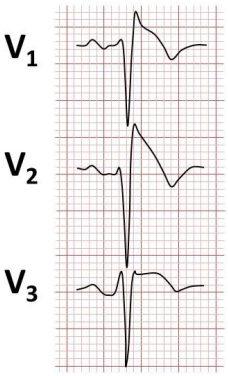
Brugada syndrom er en arvelig form for arytmisygdom karakteriseret ved et særligt elektrokardiografisk mønster i de højresidige prækordiale afledninger (V1-V3) i form af karakteristiske ST-elevationer (Figur 5) samt ventrikulære arytmier, synkope og pludselig død.

Visse antiarytmika (Klasse Ic antiarytmika: ajmaline og flecainid) er kendt for at kunne fremprovokere EKG mønsteret ved latent sygdom og er derfor kontraindicerede ved Brugada syndrom.

Mekanismen bag EKG-forandringerne og den ventrikulære arytmitendens er en hæmning af hjertemuskelcellernes Na-kanaler. Det har vist sig, at en række andre lægemidler, herunder psykofarmaka, også kan fremkalde et elektrokardiografisk Brugada mønster. Der er

ofte tale om manifestationer i forbindelse med overdosis af lægemidlet, men EKG-mønsteret er også beskrevet ved terapeutisk dosering. Brugada mønster er beskrevet ved behandling med flg. psykofarmakologiske lægemidler:Tricykliske antidepressiva (nortriptylin, amitriptylin, clomipramin), SSRI (fluoxetin), lithium, antiepileptika (oxcarbazepin, clonazepam). Endvidere er EKG mønsteret set ved brug af kokain**.**

Figur 5



Der henvises til www.brugadadrugs.org for en løbende opdatering. Hvis der er mistanke om lægemiddelinduceret Brugada mønster, anbefales kontakt til kardiolog mhp. EKG-tolkning og evt. videre kardiel udredning af patienten. Hvis der er enighed om fundet, bør det pågældende lægemiddel seponeres. Prognosen ved lægemiddelinduceret Brugada syndrom er god hos patienter, der ikke har familiær disposition til pludselig død.

Særlige forhold ved behandling af børn

Selvom danske børn og unge generelt har et godt somatisk helbred, anbefales det som udgangspunkt at man ud fra et forsigtighedsprincip måler baseline EKG på alle børn under 18 år, der startes i behandling med lægemidler med proarytmisk risiko. Dette følger Sundhedsstyrelsens "Vejledning om medikamentel behandling af børn og unge med psykiske lidelser" [44], om at man forinden start af behandling med lægemidler, der kan påvirke QT-intervallet, samt ved øvrige væsentlige risikofaktorer, vurderer et aktuelt EKG, hvilket også er overensstemmende med flere internationale anbefalinger [45, 46] . Forsigtighedsprincippet følger af den begrænsede evidens på området når det gælder aldersgruppen børn og unge. Desuden er det erfaringen, at mange børn og unge med psykisk sygdom udvikler co-morbiditet med potentielt behov for psykofarmakologisk co-medicinering, hvorfor det kan det være klinisk meningsfuldt at sikre et baseline EKG hos den behandlingsnaive patient til senere sammenligning.

I klinisk praksis betyder det, at der rutinemæssigt foretages vurdering af kardielle risikofaktorer og ved behandling med antipsykotika, antidepressiva og atomoxetin (rød eller gul farvekodning i tabel 3) foretages EKG inden behandlingsstart. I nærværende rapport gældende alle aldersgrupper fremgår det, at ved udvalgte lægemidler markeret med gult kan baseline EKG udskydes i fravær af risikofaktorer for TdP. Dette gælder for både visse antipsykotika, visse antidepressiva, samt atomoxetin (tabel 3). Nedenfor gennemgås kort de tre lægemiddelgrupper hvad angår anbefalinger for børn og unge under 18 år.

ADHD-medicin

Ifølge Dansk Cardiologisk Selskabs holdningspapir (2017) "Mulig kardiovaskulær risiko hos børn, unge og voksne ved medicinsk behandling af ADHD"[1] fremgår det at behandling med ADHD-medicin (centralstimulantia og atomoxetin) generelt må betragtes som værende uden øget kardiovaskulær risiko og som hovedregel ikke fordrer forudgående kardiologisk undersøgelse, herunder EKG-undersøgelse. Der anbefales imidlertid lav tærskel for EKG, hvis patienten forud for eller under behandlingen har eller får påvist hjertesygdom, har symptomer tydende på hjertesygdom, eller hvis der er arvelig hjertesygdom i familien. I modsætning til algoritmen i nærværende rapport (atomoxetin er i gul kategori i tabel 3) anbefaler holdningspapiret fra 2017 altså ikke baseline EKG inden iværksættelse af behandling med atomoxetin. Studier publiceret efter udgivelsen af holdningspapiret er i nogen grad på linje med denne vurdering. Et amerikansk nested-control registerstudie (2020) fandt ikke belæg for alvorlige kardiologiske events hos børn og unge med ADHD eller autismespektrumforstyrrelser som var i behandling med ADHD-medicin [47] (studiet præsenterede ikke resultater for centralstimulantia og atomoxetin separat og indeholdt relativt få data på atomoxetin). På linje med dette har NICE opdateret sin ADHD guideline i 2019, hvor det fremgår at EKG ikke er nødvendigt før indledning af centralstimulantia, atomoxetin eller guanfacin, medmindre der er kardiovaskulære risikofaktorer til stede, inklusive co-medicinering med QT-forlængende lægemidler [48]. Et tidligere stort dansk registerstudie fandt dog at selvom risikoen for et kardiovaskulært event generelt er lav hos børn, er den fordoblet ved behandling med centralstimulantia [49].

Mht. ADHD-medicin er det på baggrund af ovenstående denne rapports indstilling, at screening for risikofaktorer er vigtigt, men EKG ikke rutinemæssigt er påkrævet. For atomoxetin skal man være opmærksom på at EKG ved baseline anbefales, men kan udskydes i fravær af kardielle risikofaktorer. Man skal som udgangspunkt afstå fra behandling med centralstimulantia (methylphenidat, dexamfetamin, lisdexamfetamin) ved kongenit langt QT-syndrom [50] Der findes ikke god evidens for sikkerheden ved anvendelsen af non-centralstimulerende ADHD præparater (atomoxetin+guan-

facin) hos kongenit langt QT patienter. På tvingende indikation må behandling diskuteres i samråd med kardiolog. Behandlingen kan evt. indledes under telemetri.

Antipsykotika
Forskning peger på at flere af de antipsykotika, som er undersøgt hos børn og unge, særligt ziprasidon [51], samt formodentlig risperidon, pimozid [52] og quetiapin [53] kan give signifikant QT-forlængelse hos børn og unge. Det samme gælder formentlig for andre antipsykotika, men de seneste netværksanalyser af fordele og ulemper ved brug af antipsykotika til børn og unge har ikke haft nok data til at kunne sammenligne QT-forlængelse for de anvendte antipsykotika til aldersgruppen [54, 55]. Trods datamangel på flere antipsykotika, er det rimeligt at antage at man kan foretage en extrapolering fra studier af voksne. Aripiprazol bruges ofte i børne- og ungdomspsykiatrien. Aripiprazol kan forkorte QT-intervallet, hvilket man ikke i fuldt omfang kender potentielle konsekvenser af, men der er i crediblemeds registreret en risiko for TdP for aripiprazol (se tabel 3). NICE guidelines for behandling af skizofreni og psykose hos børn og unge anbefaler EKG-kontrol ved antipsykotisk behandlings hvis det er specificeret i SPC, hvis der er en kardiovaskulær risiko, eller hvis barnet/den unge indlægges [56]. I Danmark er det ud fra et forsigtighedsprincip klinisk praksis, at alle børn og unge får foretaget et EKG inden start af antipsykotika, uanset hvilket præparat det drejer sig om. Anbefalingen i nærværende rapport er derfor EKG-optagelse inden indledning af antipsykotika til børn og unge.

Antidepressiva
Selvom flere studier har tydet på at antidepressiva ikke er behæftet med udtalt risiko for QT-forlængelse, er studierne for børn og unge så få, at det er svært at basere en sikker anbefaling på det grundlag [57]. Derfor er det denne rapports anbefaling at man ud fra et forsigtighedsprincip bør kontrollere EKG på alle børn og unge inden de sættes i behandling med antidepressiva.

Lægemiddelgrupper

Antisykotika
Antipsykotika inddeles i 1. generations og 2. generations antipsykotika, hvor 2. generations antipsykotika har mindre tendens til at inducere ekstrapyramidale bivirkninger 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 binding til dopamin D2 receptorer (antagonisme eller partiel agonist virkning), 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 serotonerge, histaminerge, noradrenerge og muskarinerge receptorer.
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.
Da de gavnlige behandlingseffekter er sammenlignelige for de forskellige antipsykotika (undtagen clozapin som er superiort ved behandlingsresistent skizofreni), sker valg af antipsykotisk præparat oftest på baggrund af præparaternes bivirkningsprofil. Doseringen er individuel og sker ud fra en afvejning af antipsykotisk effekt overfor bivirkninger. Kun for ganske få antipsykotika eksisterer der et tydeligt dosis-responsforhold.
Behandling med antipsykotika medfører ofte øget hjertefrekvens grundet især vasodilation, men også hæmning af det parasympatiske nervesystem gennem blokering af de kolinerge, muskarinerge receptorer. Øgningen af hjertefrekvensen 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 [3, 4]. 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.

Højdosis 1. generations antipsykotika
Denne gruppe antipsykotika kendetegnes ved at være meget sederende, grundet høj affinitet for histaminreceptorerne. Til gruppen af højdosis antipsykotika hører bl.a. chlorprothixen og levomepromazin. Levomepromazin er i en tværsnitsundersøgelse af patienter med skizofreni associeret med QT forlængelse men uvist hvor meget [58]. Der er desuden observeret tilfælde af TdP-VT [59].

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 [60]. Ellers er der ingen indberetninger eller kliniske undersøgelser af QTc forlængelse ved behandling med perphenazin eller zuclopenthixol [61].

Lavdosis 1. generations antipsykotika
Lavdosis 1. generations antipsykotika har overvejende affinitet for dopamin D2-receptoren. 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. Grundet den selektive receptorprofil anvendes især haloperidol også til patienter med somatiske lidelser.
Behandling med haloperidol er forbundet med en gennemsnitlig QTc forlængelse på under 10 ms [62], men haloperidol er trods en relativ beskeden QTc forlængelse det antipsykotikum, som er forbundet med flest tilfælde af TdP-VT [63]. Den hyppigere forekomst kan delvis forklares med den omfattende anvendelse af haloperidol, og at det 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 arytmien er større pga. en mere omfattende monitorering. Haloperidol er dog forbundet med øget risiko for TdP-VT, især ved anvendelse af høje doser og ved intravenøs anvendelse [64, 65]. Det er blevet debatteret, om risikoen er større for haloperidol end for fx quetiapin og olanzapin, men der findes ingen klar evidens vedrørende dette [66].

Anden generations antipsykotika
Anden generations antipsykotika udgøres af en gruppe af overvejende nyere antipsykotika. Anden generations antipsykotika er ikke skarpt afgrænset fra 1. generations antipsykotika hvad angår effekt og bivirkninger, men generelt har præparaterne færre ekstrapyramidale bivirkninger end 1. generations antipsykotika. Alle præparaterne binder sig til dopamin D2 receptoren. De fleste antipsykotika blokerer dopamin D2 receptoren, men 3 nyere præparater har en partiel agonist virkning på dopamin D2 receptoren.

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 svært behandlelig skizofreni. Clozapin er et tredjevalgspræparat til behandling af skizofreni grundet risiko for agranulocytose, myokarditis og kardiomyopati. En stor del af patienter i clozapinbehandling udvikler sinustakykardi og uspecifikke T-taksforandringer [67]. 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 [61].

Benzodiazepiner
Benzodiazepin og benzodiazepin-receptoragonister 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 og stemningsstabiliserende behandling af bipolar affektiv sindslidelse. Det terapeutiske index er smalt og dosis bør justeres efter plasma-lithium 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 [68]. Nogle studier viser, at lithium ikke forlænger QTc intervallet [69], andre [70] 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. En nylig undersøgelse med tillagt lithium til behandling af depression fandt ikke øget QTc [71]. Association til pludselig død er ikke nærmere belyst. Lithium skal gives med forsigtighed til patienter, der

er i antiarytmisk behandling [72]. Elektrokardiografisk Brugada mønster er beskrevet ved behandling med lithium. Sinus bradykardi med nodal rytme er beskrevet specielt ved anvendelse af lithium i plasmakoncentrationer omkring 1,0 mmol/l [73].

Antiepileptika
Antiepileptika omfatter flere lægemidler med vidt forskellig virkningsmekanisme, men lamotrigin, valproat, pregabalin, carbamazepin 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.

Lægemidler mod opioid-afhængighed
Metadon er en opioidreceptor agonist, som grundet en lang halveringstid er fundet velegnet til substitutionsbehandling ved opioidafhængighed.
Behandling med metadon er forbundet med risiko for QT-forlængelse og en øget forekomst af synkope i en population af heroinmisbrugere [74, 75]. En øget risiko for død pga. arytmi er meget vanskelig at påvise, men på kardiologiske afdelinger indlægges af og til metadonbehandlede patienter med afhængighed af euforiserende stoffer med elektrokardiografisk forlænget QT-interval og synkoper forårsaget af TdP-VT. Ophør med metadonbehandlingen normaliserer QT-intervallet [76]. Sundhedsstyrelsen har i 2017 opdateret rapporten »Vejledning til læger, der behandler opioidafhængige patienter med substitutionsmedicin «. Sundhedsstyrelsen angiver, at der før indledning af behandling med metadon tages et EKG med måling af QTc ved følgende omstændigheder:

• Tidligere tilfælde med QTc forlængelse (af forskellige årsager)
• Kliniske manifestationer af QTc forlængelse eller hjertearytmi (synkoper, hjertebanken, svimmelhed)
• Andre betydelige risikofaktorer for QTc forlængelse (overvej relevante medicin-interaktioner og familiær disposition til hjertelidelse og uforklarlig pludselig død)

Der bør suppleres med at tage et EKG efter optrapning af metadondosis. Ligeledes bør der ved metadondosis >100 mg dgl. tages et EKG minimum én gang årligt. [77].
Patienter med psykoselidelser og komorbidt stofbrug vil oftest tillige være i behandling med antipsykotika, hvoraf nogle som bekendt har QT forlængende egenskaber.
Den partielle opioid receptor agonist buprenorfin (alene eller som kombinationspræparat med naloxon) anbefales benyttet ved samtidig brug af antipsykotika, da buprenorfin ikke har QT forlængende egenskaber. Såfremt metadon og samtidig behandling med antipsykotika ikke kan undgås, er der behov for EKG-kontroller ud over det ovenfor foreskrevne. Det anbefales, at man følger algoritmen (Figur 3, side 15) for røde præparater.

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

1. Neurotransmitter genoptagshæmmere (SSRI, NARI, SNRI)
2. Noradrenerge og specifikt serotonerge antidepre siva (NaSSa)
3. Tricykliske antidepressiva (TCA)
4. Monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere)
5. Melatonin receptoragonister

Ved *moderate depressioner* er en serotonin genoptagshæmmer (SSRI) førstevalgspræparat, idet man bør prioritere at vælge et præparat, som ikke har interaktioner med andre lægemidler.
Svære depressioner behandles bedst med serotonin- og noradrenalin genoptagshæmmere (SNRI) eller tricykliske antidepressiva (TCA).

SSRI
SSRI øger transmitterfunktionen af serotonin. De enkelte lægemidlers virkningsmekanismer varierer med hensyn til, hvilke andre receptorsystemer de påvirker. Stoffernes kardiovaskulære bivirkningsprofil er overordnet mere favorabel end for tricykliske antidepressiva. Til gengæld viser metaanalyser, at til svært deprimerede indlagte patienter er TCA mere effektive mod depressionen end SSRI [78].
SSRI mindsker ofte hjertefrekvensen, men hjertets atrioventrikulære (AV) overledning bliver ikke påvirket. Behandling med SSRI er dog som angivet på side 8-9 associeret med QTc forlængelse i let til moderat grad og i registerstudier associeret med øget risiko for hjertestop udenfor hospital.

SNRI
Venlafaxin og duloxetin er de eneste af denne type lægemidler. Venlafaxin hæmmer genoptagelsen af serotonin og i mindre grad af noradrenalin.
Venlafaxin stimulerer sympatikus og hæmmer parasympatikus [79], og kan dermed øge hjertefrekvensen og blodtrykket. Usædvanligt høje doser (gennemsnit 346 mg) medførte ingen EKG forandringer [80]. 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 [81-83].

Noradrenerge og specifikt serotonerge antidepressiva (NaSSa) Til denne gruppe af lægemidler hører Mianserin. Mianserins virkning udøves via en præsynaptisk receptorblokade (alpha2-receptor) med øget noradrenalinomsætning til følge. De fleste undersøgelser har ikke kunne påvise EKG forandringer, selv ved overdosering/forgiftning med disse to lægemidler. 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. Lægemidlerne 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 [84]. TCA hæmmer hjertets AV-overledning, hvilket kan resultere i 2. grads AV-blok hos patienter med præeksisterende grenblok. TCA kan forlænge QRS bredden (som de eneste antidepressiva) og øge QTc [69]. I særlig grad synes amitriptylin og maprotillin at kunne inducere TdP-VT [85].
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 lægemidler uomgængelig. Dette gælder i særdeleshed clomipramin hvor dosis koncentrationssammenhængen ikke er lineær [86].
TCA nedbrydes af CYP2D6 og stoffer der hæmmer dette enzym kan medføre toxiske 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 [87].

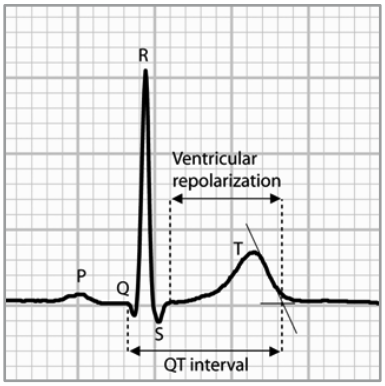
Melatonin receptoragonister
Inden for de sidste år er der fremkommet en helt ny type antidepressiva, der virker via melatonin-agonisme, hvor der foreløbig kun findes ét præparat, nemlig agomelatin. Dette stof virker ved at stimulere melatonin receptorerne og hæmme 5-HTc2 receptorerne. Der foreligger ikke data som indikerer risiko for QT-forlængelse.
Andre præparattyper
Bupropion har ingen kardiovaskulær toksicitet givet til somatisk raske, deprimerede patienter i terapeutiske doser.

EKG og QT-interval

QT-intervallet
QT-intervallet markerer varigheden af ventriklernes samlede depolarisering- og repolarisering, men tages ofte som et udtryk for repolariseringen, der udgør langt størstedelen af intervallet.
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 afledningerne 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«) (Figur 6). I dette punkt er T-takken dog ofte ikke vendt tilbage til grundlinjen.
Patienter med grenblok (venstre (LBBB) som højresidigt (RBBB) eller ventrikulært pacet rytme og forlænget QT interval anbefales konfereret med kardiolog. En metode til vurdering af QTc intervallet hos denne gruppe er QT (målt i ms) fratrukket 50% af QRSbredden i ms og efterfølgende vanlig korrektion for hjertefrekvens. Der kan ligeledes benyttes vurdering af JT intervallet, som dog ikke har stor klinisk udbredelse [41].

Figur 6
QT-intervallet målet med »tangentmetoden«.



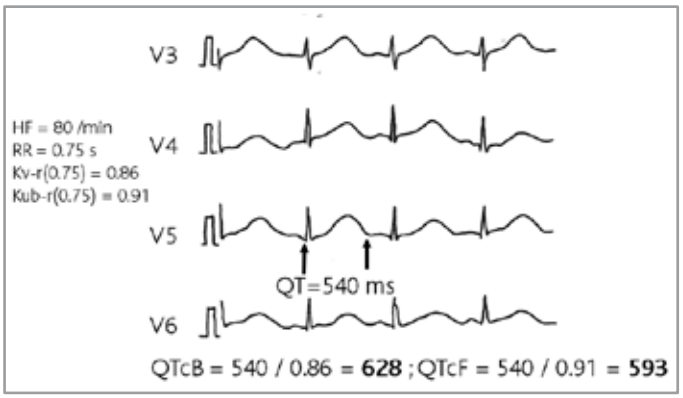
Korrektion af QT-intervallet
QT-intervallet varierer med hjerterytmen, således at det bliver kortere jo højere hjertefrekvensen er. Det er derfor vigtigt, at personen får mulighed for at falde til ro, før EKG'et skal optages, så pulsen falder til stabile værdier. Det er standard at korrigere QT i forhold til hjertefrekvens. 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 hjertefrekvensen er langt fra 60 bliver en korrektion afgørende for en sikker vurdering af QT-intervallet. Klinikere anvender som beregningsmetode typisk Bazetts eller Fridericias korrektion (hhv. QTcB og QTcF).

$$QT_{cB} = \frac{QT}{\sqrt[2]{\frac{60}{HR}}} \qquad QT_{cF} = \frac{QT}{\sqrt[3]{\frac{60}{HR}}}$$

Bazett Fridericia

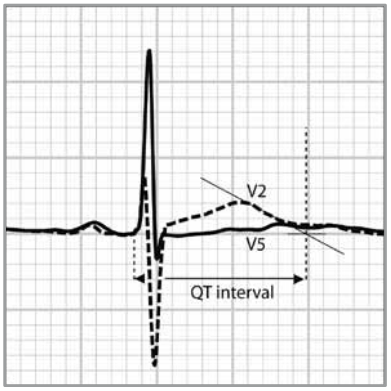
QT-intervallet måles i ms. På følgende hjemmeside kan man simpelt udregne QTcB og QTcF ud fra hjertefrekvens og QT: https://www.psykofarmakologi.dk/kliniske-beregnere/qtc-beregner/.
Fridericias metode er bedre end *Bazetts* metode ved hjertefrekvens over 70 (fig. 6), men har formentlig ikke vundet klinisk indpas, da den regneteknisk er en smule vanskeligere. De fleste nyere EKG apparater angiver værdier for begge metoder.

Figur 7
EKG under sinusrytme hos den 72-årige kvinde med TdP-VT vist i fig. 2. Målinger og beregninger af QT og de korrigerede QT- intervaller, QTcB og QTcF. Intervallerne er udtalt forlængede. QTcB »overkorrigerer« ved frekvenser over 70/min.

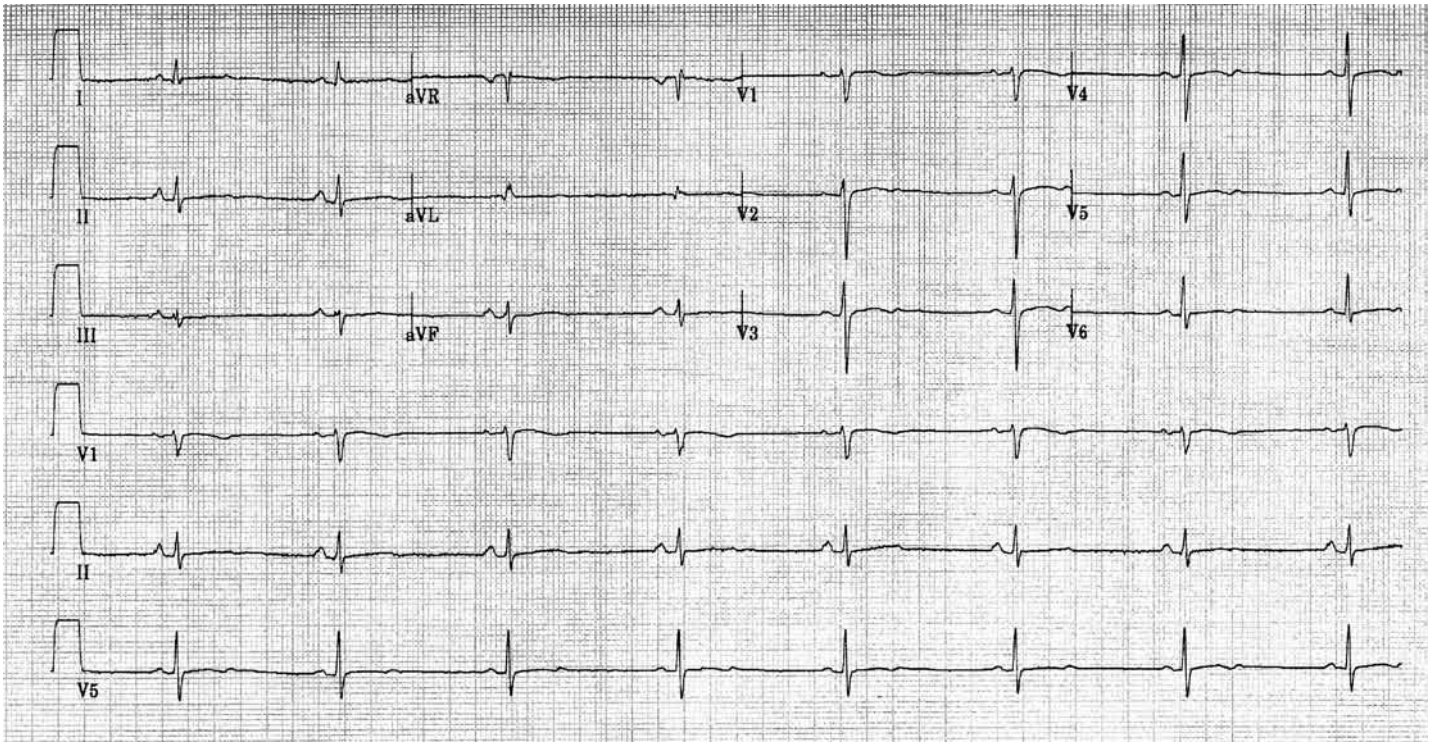


Den vanskelige QT-måling
I tilfælde hvor T-takken har sit sædvanlige udseende, er målingen forholdsvis let, men i mange tilfælde har T-takken et afvigende udseende. Det er specielt tilfældet, når der er en påvirket repolarisering eller personen har en underliggende hjertesygdom, som gør risikoen for brug af psykofarmaka større (Figur 8 og 9).

Figur 8
Eksempel på en flad T-tak i V5. Afledningerne V2 og V5 er overlejrede, V2 er vist stiplet. I dette tilfælde er det bedre at måle QT-intervallet i V2 og notere sig at T-takken i V5 har et patologisk udseende.

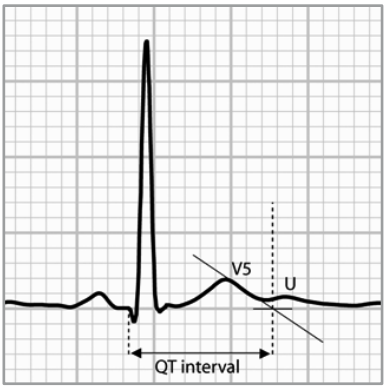


Figur 9
Flade T-takker under behandling med antipsykotikum (rødt præparat). QT-intervallet er vanskeligt at afgrænse.



I nogle tilfælde indeholder EKG en såkaldt U-tak efter afslutningen af T-takken (Fig. 10). 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 10
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 har accepteret, at den farmaceutiske industri bruger automatiserede målinger af QT- intervallet ved kliniske studier af nye lægemidler som har vist sig negative i thorough QT studies [3]. Hvis man under en psykofarmakologisk behandling anvender EKG apparater af forskellige fabrikater, skal man være opmærksom på, at apparaterne kan anvende hver deres metode til målingen, så forskelle i QT-intervallet kan opstå alene af den grund.
For den uøvede giver EKG apparatets automatiske tolkning oftest et brugbart estimat af QT-inter- vallet. 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. Såfremt forlænget QT giver anledning til behandlingsmæssige konsekvenser, syntes det rimeligt at verificere EKG apparatets måling med en manuel måling. Evt. i samråd med kardiolog.

Målingens præcision
For den manuelle måling er der en måleusikkerhed på 20-40 msec. Hvilket skal ses i lyset af at de fleste psykofarmaka har en mindre QT forlængende effekt end dette sammenlignet med placebo (Figur 1, side 11). Derudover varierer QT-intervallet over døgnets 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, end at det er umagen værd at gøre forsøget på at måle QT-intervallet og beregne QTc, hvor det er klinisk relevant.

Konklusion

Denne rapport giver nogle vejledende, konkrete retningslinjer til at mindske risikoen for psykofarmaka-inducerede 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 afklarer, 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).
Præparaterne inddeles som grønne (uden QT forlængelse eller behov for EKG før indledning), gule (let QT forlængelse/arytmirisiko) og røde præparater (udtalt QT forlængelse/arytmirisiko) med flowchart for håndtering ved indledning af behandling. Rapportgruppen har ud fra en samlet vurdering udpeget enkelte gule præparater, hvor EKG i fravær af kardiologiske risikofaktorer kan udskydes ifm. indledning af behandling.
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.

Referencer

1. DCS. Mulig kardiovaskulær risiko hos børn, unge og voksne ved medicinsk behandling af ADHD. 2017.
2. Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, Janse MJ, Rosen MR, Antzelevitch C, Escande D, Franz M, Malik M, Moss A and Shah R. 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;21:1216-31.
3. FDA. E14 Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs. 2017;Accessed January 2022.
4. EMEA. ICH E14 Clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs. 2020;Accessed January 2022.
5. Sundhedstyrelsen. Referenceprogram for unipolar depression hos voksne. 2007.
6. Sundhedstyrelsen. Vejledning om behandling med antipsykotiske lægemidler til patienter over 18 år. 2014.
7. Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, Gibler WB, Kligfield P, Menon V, Philippides GJ, Roden DM, Zareba W, American Heart Association Acute Cardiac Care Committee of the Council on Clinical Cardiology tCoCN and the American College of Cardiology F. 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;121:1047-60.
8. Ahmed H, Larsen MK, Hansen MR and Andersen CU. The role of QT-prolonging medications in a forensic autopsy study from Western Denmark. *Forensic Sci Int*. 2021;325:110889.
9. Jiang W and Davidson JR. Antidepressant therapy in patients with ischemic heart disease. *Am Heart J*. 2005;150:871-81.
10. Nicholson A, Kuper H and Hemingway H. Depression as an aetiologic 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;27:2763-74.
11. Joukamaa M, Heliovaara M, Knekt P, Aromaa A, Raitasalo R and Lehtinen V. Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality. *Br J Psychiatry*. 2006;188:122-7.
12. Schneeweiss S and Avorn J. Antipsychotic agents and sudden cardiac death--how should we manage the risk? *N Engl J Med*. 2009;360:294-6.
13. Jolly K, Gammage MD, Cheng KK, Bradburn P, Banting MV and Langman MJ. Sudden death in patients receiving drugs tending to prolong the QT interval. *British journal of clinical pharmacology*. 2009;68:743-51.
14. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K and Stein CM. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med*. 2009;360:225-35.
15. Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A and Haukka J. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *The Lancet*. 2009;374:620-627.
16. Weeke P, Jensen A, Folke F, Gislason GH, Olesen JB, Andersson C, Fosbol EL, Larsen JK, Lippert FK, Nielsen SL, Gerds T, Andersen PK, Kanters JK, Poulsen HE, Pehrson S, Kober L and Torp-Pedersen C. Antidepressant use and risk of out-of-hospital cardiac arrest: a nationwide case-time-control study. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2012;92:72-9.
17. Weeke P, Jensen A, Folke F, Gislason GH, Olesen JB, Fosbol EL, Wissenberg M, Lippert FK, Christensen EF, Nielsen SL, Holm E, Kanters JK, Poulsen HE, Kober L and Torp-Pedersen C. Antipsychotics and associated risk of out-of-hospital cardiac arrest. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2014;96:490-7.
18. Gerhard T, Stroup TS, Correll CU, Setoguchi S, Strom BL, Huang C, Tan Z, Crystal S and Olfson M. Mortality risk of antipsychotic augmentation for adult depression. *PLoS One*. 2020;15:e0239206.
19. Eroglu TE, Barcella CA, Gerds TA, Kessing LV, Zylyftari N, Mohr GH, Kragholm K, Polcwiartek C, Wissenberg M, Folke F, Tan HL, Torp-Pedersen C and Gislason GH. Risk of out-of-hospital cardiac arrest in antidepressant drug users. *British journal of clinical pharmacology*. 2022.
20. Danielsson B, Collin J, Nyman A, Bergendal A, Borg N, State M, Bergfeldt L and Fastbom J. Drug use and torsades de pointes cardiac arrhythmias in Sweden: a nationwide register-based cohort study. *BMJ Open*. 2020;10:e034560.
21. Astrom-Lilja C, Odeberg JM, Ekman E and Hagg S. Drug-induced torsades de pointes: a review of the Swedish pharmacovigilance database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008;17:587-92.
22. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, Arndt T, Bäckers L, Rothe P, Cipriani A, Davis J, Salanti G and Leucht S. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for

the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*. 2019;394:939-951.
23. Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, Gibler WB, Kligfield P, Menon V, Philippides GJ, Roden DM, Zareba W, American Heart Association Acute Cardiac Care Committee of the Council on Clinical C, Council on Cardiovascular N and American College of Cardiology F. Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:934-47.
24. Slavícek J, Paclt I, Hamplová J, Kittnar O, Trefný Z and Horácek BM. Antidepressant drugs and heart electrical field. *Physiol Res*. 1998;47:297-300.
25. Lespérance F, Frasure-Smith N, Koszycki D, Laliberté MA, van Zyl LT, Baker B, Swenson JR, Ghatavi K, Abramson BL, Dorian P and Guertin MC. Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease: the Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) trial. *Jama*. 2007;297:367-79.
26. Raskin J, Pritchett YL, Wang F, D'Souza DN, Waninger AL, Iyengar S and Wernicke JF. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med*. 2005;6:346-56.
27. Roose SP, Glassman AH, Attia E, Woodring S, Giardina EG and Bigger JT, Jr. Cardiovascular effects of fluoxetine in depressed patients with heart disease. *Am J Psychiatry*. 1998;155:660-5.
28. Strik JJ, Honig A, Lousberg R, Lousberg AH, Cheriex EC, Tuynman-Qua HG, Kuijpers PM, Wellens HJ and Van Praag HM. Efficacy and safety of fluoxetine in the treatment of patients with major depression after first myocardial infarction: findings from a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychosom Med*. 2000;62:783-9.
29. Robinson JF and Doogan DP. A placebo controlled study of the cardiovascular effects of fluvoxamine and clovoxamine in human volunteers. *British journal of clinical pharmacology*. 1982;14:805-8.
30. van Haelst IM, van Klei WA, Doodeman HJ, Warnier MJ, De Bruin ML, Kalkman CJ and Egberts TC. QT interval prolongation in users of selective serotonin reuptake inhibitors in an elderly surgical population: a cross-sectional study. *J Clin Psychiatry*. 2014;75:15-21.
31. van Noord C, Straus SM, Sturkenboom MC, Hofman A, Aarnoudse AJ, Bagnardi V, Kors JA, Newton-Cheh C, Witteman JC and Stricker BH. Psychotropic drugs associated with corrected QT interval prolongation. *J Clin Psychopharmacol*. 2009;29:9-15.
32. Nelson JC, Lu Pritchett Y, Martynov O, Yu JY, Mallinckrodt CH and Detke MJ. The safety and tolerability of duloxetine compared with paroxetine and placebo: a pooled analysis of 4 clinical trials. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2006;8:212-9.
33. Abbas R, Riley S, LaBadie RR, Bachinsky M, Chappell PB, Crownover PH and Damle B. A Thorough QT Study to Evaluate the Effects of a Supratherapeutic Dose of Sertraline on Cardiac Repolarization in Healthy Subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2020;9:307-320.
34. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, Swedberg K, Schwartz P, Bigger JT, Jr., Krishnan KR, van Zyl LT, Swenson JR, Finkel MS, Landau C, Shapiro PA, Pepine CJ, Mardekian J, Harrison WM, Barton D and McLvor M. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *Jama*. 2002;288:701-9.
35. Iribarren C, Round AD, Peng JA, Lu M, Zaroff JG, Holve TJ, Prasad A and Stang P. Validation of a population-based method to assess drug-induced alterations in the QT interval: a self-controlled crossover study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22:1222-32.
36. Funai Y, Funao T, Ikenaga K, Takahashi R, Hase I and Nishikawa K. Use of tricyclic antidepressants as analgesic adjuvants results in nonhazardous prolongation of the QTc interval. *Osaka City Med J*. 2014;60:11-9.
37. Noordam R, van den Berg ME, Niemeijer MN, Aarts N, Leening MJ, Deckers JW, Hofman A, Rijnbeek PR, Eijgelsheim M, Kors JA, Stricker BH and Visser LE. Assessing Prolongation of the Heart Rate Corrected QT Interval in Users of Tricyclic Antidepressants: Advice to Use Fridericia Rather Than Bazett's Correction. *J Clin Psychopharmacol*. 2015;35:260-5.
38. Sundhedstyrelsen. Vejledning om behandling af voksne med antidepressive lægemidler. 2014.
39. Simoons M, Seldenrijk A, Mulder H, Birkenhager T, Groothedde-Kuyvenhoven M, Kok R, Kramers C, Verbeeck W, Westra M, van Roon E, Bakker R and Ruhe H. Limited Evidence for Risk Factors for Proarrhythmia and Sudden Cardiac Death in Patients Using Antidepressants: Dutch Consensus on ECG Monitoring. *Drug Saf*. 2018;41:655-664.
40. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck KH, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekval TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ and Group ESCSD. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular

arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2015;36:2793-2867.

41. Bogossian H, Linz D, Heijman J, Bimpong-Buta NY, Bandorski D, Frommeyer G, Erkapic D, Seyfarth M, Zarse M and Crijns HJ. QTc evaluation in patients with bundle branch block. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2020;30:100636.
42. Schachtele S, Tumena T, Gassmann KG, Fromm MF and Maas R. Co-Prescription of QT-Interval Prolonging Drugs: An Analysis in a Large Cohort of Geriatric Patients. *PLoS One*. 2016;11:e0155649.
43. van der Sijs H, Kowlesar R, Klootwijk AP, Nelwan SP, Vulto AG and van Gelder T. Clinically relevant QTc prolongation due to overridden drug-drug interaction alerts: a retrospective cohort study. *British journal of clinical pharmacology*. 2009;67:347-54.
44. Sundhedsministeriet. Vejledning om medikamentel behandling af børn og unge med psykiske lidelser. 2019;9726.
45. Blair J, Taggart B and Martin A. Electrocardiographic safety profile and monitoring guidelines in pediatric psychopharmacology. *J Neural Transm (Vienna)*. 2004;111:791-815.
46. Labellarte MJ, Crosson JE and Riddle MA. The relevance of prolonged QTc measurement to pediatric psychopharmacology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2003;42:642-50.
47. Houghton R, de Vries F and Loss G. Psychostimulants/Atomoxetine and Serious Cardiovascular Events in Children with ADHD or Autism Spectrum Disorder. *CNS Drugs*. 2020;34:93-101.
48. NICE. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management. 2014.
49. Dalsgaard S, Kvist AP, Leckman JF, Nielsen HS and Simonsen M. Cardiovascular safety of stimulants in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a nationwide prospective cohort study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2014;24:302-10.
50. Zhang C, Kutyifa V, Moss AJ, McNitt S, Zareba W and Kaufman ES. Long-QT Syndrome and Therapy for Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26:1039-44.
51. Kimura G, Kadoyama K, Brown JB, Nakamura T, Miki I, Nisiguchi K, Sakaeda T and Okuno Y. Antipsychotics-associated serious adverse events in children: an analysis of the FAERS database. *Int J Med Sci*. 2015;12:135-40.
52. Jensen KJ, K. Fink-Jensen, A. Correll, CU. Pagsberg, AK. Corrected QT Changes During Antipsychotic Treatment of Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015;54.
53. Jensen KC, CU. Rudå, D., Klauber DD, MS. Fagerlund, B. Jepsen, JRM. Eriksson, F. and Fink-Jensen AP, AK. Cardiometabolic Adverse Effects and Its Predictors in Children and Adolescents With First-Episode Psychosis During Treatment With Quetiapine-Extended Release Versus Aripiprazole: 12-Week Results From the Tolerance and Effect of Antipsychotics in Children and Adolescents With Psychosis (TEA) Trial. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2019;58.
54. Krause M, Zhu Y, Huhn M, Schneider-Thoma J, Bighelli I, Chaimani A and Leucht S. Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia: A network meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2018;28:659-674.
55. Pagsberg AT, S. Glintborg, D. Stenstrøm, AD. Fink-Jensen, A. Correll, CU. Christensen, R. Acute Antipsychotic Treatment of Children and Adolescents With Schizophrenia-Spectrum Disorders: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2016.
56. NICE. Psychosis and schizophrenia in children and young people: recognition and management. 2013.
57. Uchida MS, AE: Biederman, J. Castro, VM. Kenworthy, T. Chan, J. Rosales, AM. Newton-Cheh, C. Perlis, RH. A Systematic Evaluation of the QTc Interval and Antidepressants in Youth: An Electronic Health Record Study. *J Dev Behav Pediatr*. 2015;36:434-439.
58. Ozeki Y, Fujii K, Kurimoto N, Yamada N, Okawa M, Aoki T, Takahashi J, Ishida N, Horie M and Kunugi H. QTc prolongation and antipsychotic medications in a sample of 1017 patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010;34:401-5.
59. Kondou N, Hiasa Y, Kishi K, Fujinaga H, Ohishi Y, Ohtani R, Wada T and Aihara T. [A case of life-threatening ventricular arrhythmias probably due to psychotropic drugs]. *Kokyu To Junkan*. 1993;41:1117-20.
60. Schneider RR, Bahler A, Pincus J and 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;71:210-3.
61. Stollberger C, Huber JO and Finsterer J. Antipsychotic drugs and QT prolongation. *Int Clin Psychopharmacol*. 2005;20:243-51.

62. Harrigan EP, Miceli JJ, Anziano R, Watsky E, Reeves KR, Cutler NR, Sramek J, Shiovitz T and Middle M. A randomized evaluation of the effects of six antipsychotic agents on QTc, in the absence and presence of metabolic inhibition. *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24:62-9.
63. Glassman AH and Bigger JT, Jr. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry*. 2001;158:1774-82.
64. Hassaballa HA and Balk RA. Torsade de pointes associated with the administration of intravenous haloperidol. *Am J Ther*. 2003;10:58-60.
65. Beach SR, Celano CM, Sugrue AM, Adams C, Ackerman MJ, Noseworthy PA and Huffman JC. QT Prolongation, Torsades de Pointes, and Psychotropic Medications: A 5-Year Update. *Psychosomatics*. 2018;59:105-122.
66. Howland RH. QTc prolongation and haloperidol: just how risky is this drug? *Psychosomatics*. 2014;55:741-2.
67. Kang UG, Kwon JS, Ahn YM, Chung SJ, Ha JH, Koo YJ and Kim YS. Electrocardiographic abnormalities in patients treated with clozapine. *J Clin Psychiatry*. 2000;61:441-6.
68. Grandjean EM and Aubry JM. Lithium: updated human knowledge using an evidence-based approach: part III: clinical safety. *CNS Drugs*. 2009;23:397-418.
69. Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ and Thomas SHL. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *The Lancet*. 2000;355:1048-1052.
70. Mamiya K, Sadanaga T, Sekita A, Nabeyama Y, Yao H and Yukawa E. Lithium concentration correlates with QTc in patients with psychosis. *J Electrocardiol*. 2005;38:148-51.
71. Berger M, Kermer J, Behr J, Schulz-Menger J, Bilal S, Osterland SL, O'Malley G, Bschor T, Schlattmann P, Stamm T, Steinacher B, de Millas W, Richter C, Heinz A, Adli M, Buspavanich P and Ricken R. Electrocardiographic Changes During Initiation of Lithium Augmentation of Antidepressant Pharmacotherapy. *J Clin Psychopharmacol*. 2021.
72. Fragakis N, Iliadis I, Papanastasiou S, Lambrou A and 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;30:823-5.
73. Talati SN, Aslam AF and Vasavada B. Sinus node dysfunction in association with chronic lithium therapy: a case report and review of literature. *Am J Ther*. 2009;16:274-8.
74. Fanoe S, Hvidt C, Ege P and Jensen GB. Syncope and QT prolongation among patients treated with methadone for heroin dependence in the city of Copenhagen. *Heart*. 2007;93:1051-5.
75. Stringer J, Welsh C and Tommasello A. Methadone-associated Q-T interval prolongation and torsades de pointes. *Am J Health Syst Pharm*. 2009;66:825-33.
76. Al-Shakarshi JS, Bent-Hansen L and Jensen GB. [Life-threatening, recurrent arrhythmia in patients on high-dose methadone treatment: torsade de pointes]. *Ugeskr Laeger*. 2004;166:3104-5.
77. Sundhedstyrelsen. Vejledning til læger, der behandler opioidafhængige patienter med substitutionsmedicin. *Version: 10*. 2017.
78. Barbui C, Guaiana G and Hotopf M. Amitriptyline for inpatients and SSRIs for outpatients with depression? Systematic review and meta-regression analysis. *Pharmacopsychiatry*. 2004;37:93-7.
79. Lindauer A, Siepmann T, Oertel R, Jung A, Ziemssen T, Jaehde U, Kirch W and Siepmann M. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling of venlafaxine: pupillary light reflex as a test system for noradrenergic effects. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47:721-31.
80. Mbaya P, Alam F, Ashim S and Bennett D. Cardiovascular effects of high dose venlafaxine XL in patients with major depressive disorder. *Hum Psychopharmacol*. 2007;22:129-33.
81. Gahimer J, Wernicke J, Yalcin I, Ossanna MJ, Wulster-Radcliffe M and Viktrup L. A retrospective pooled analysis of duloxetine safety in 23,983 subjects. *Current medical research and opinion*. 2007;23:175-84.
82. Raskin J, Wiltse CG, Dinkel JJ, Walker DJ, Desaiah D and Katona C. Safety and tolerability of duloxetine at 60 mg once daily in elderly patients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28:32-8.
83. Zhang L, Chappell J, Gonzales CR, Small D, Knadler MP, Callaghan JT, Francis JL, Desaiah D, Leibowitz M, Ereshefsky L, Hoelscher D, Leese PT and Derby M. QT effects of duloxetine at supratherapeutic doses: a placebo and positive controlled study. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2007;49:146-53.
84. Roose SP and Spatz E. Depression and heart disease. *Depress Anxiety*. 1998;7:158-65.
85. Vieweg WV and Wood MA. Tricyclic antidepressants, QT interval prolongation, and torsade de pointes. *Psychosomatics*. 2004;45:371-7.
86. (DUAG) DUAG. Clomipramine dose-effect study in patients with depression: Clinical end points and pharmacokinetics. *CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS*. 1999;66:152-165.
87. Gasic S, Korn A, Eichler HG, Oberhummer I and 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;25:173-7.

ISBN: