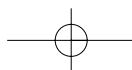
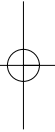
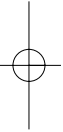
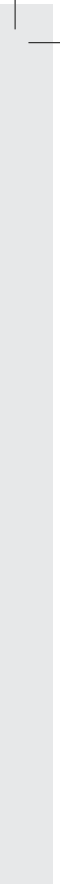
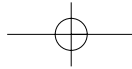


Supplement bij Neuron 2003; Vol 8 (Nr 5)



## QTc verlenging en antipsychotica

Floris M<sup>1</sup>,  
Lecompte D<sup>1</sup>,  
Mertens C<sup>1</sup>,  
Mallet L<sup>1</sup>,  
De Nayer A<sup>1</sup>,  
Vandendriessche F<sup>1</sup>,  
Liessens D<sup>1</sup>,  
Detraux J<sup>1</sup>,  
Hamoir V<sup>2</sup>



## Inleiding

Verlenging van het gecorrigeerd QT (QTc) interval is, zoals bij vele andere types geneesmiddelen, bij sommige antipsychotica een probleem dat sinds kort de aandacht trok van de medische wereld [vooral de FDA (*Food and Drug Administration*)], en andere wettelijke instanties (1). De verlenging van het QTc interval predisponeert het individu voor potentieel gevaarlijke ventriculaire aritmieën. Als het QTc interval meer dan 450-470msec bedraagt, bij respectievelijk volwassen mannen en volwassen vrouwen (2), stijgt het risico op cardiale aritmieën, zoals "torsade de pointes" (TdP) en ventriculaire fibrillatie, aanzienlijk. QTc waarden van 500msec of meer worden gewoonlijk als gevaarlijk beschouwd (3), omdat ze gepaard gaan met een hoog risico op plotse dood en asystolen.

Personen met schizofrenie lijken, in vergelijking met de algemene populatie, een hoger risico te lopen op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, waarschijnlijk omwille van ernstige cardiovasculaire risicofactoren zoals roken, een slechtere voeding, een meer sedentaire levensstijl, en een grotere kans op alcoholisme en middelenmisbruik (b.v. gecorrigeerde *odds ratios* voor aritmie, 1,5; syncope, 4,0, CVA, 2,1) (4-7). Aangezien sommige antipsychotica een negatief effect lijken te hebben op het cardiovasculair systeem en bijgevolg de prevalentie van de morbiditeit en de mortaliteit als gevolg van cardiovasculaire accidenten kunnen verhogen, zijn gegevens over de cardiovasculaire veiligheid en tolerantie van de antipsychotica van bijzonder groot klinisch belang.

## Elektrofysiologie van het hart

### Inductie van elektrische activiteit

Cardiale prikkels of elektrische stromen stimuleren het hart zodat de hartcyclus kan optreden. Dit is het proces waarbij het bloed in de atria stroomt en van daaruit naar de ventrikels, die op hun beurt het bloed naar de longen of naar de rest van het lichaam pompen.

Elke hartslag wordt op gang gebracht door een spontane elektrische depolarisatie van de cellen die de sinusknoop vormen. Het elektrisch signaal doorkruist de atria tot aan de atrioventriculaire (AV) knoop. Op dit punt is het vertraagd (PR interval op het ECG). Dan passeert de geactiveerde prikkel zeer snel doorheen de bundel van His, de rechter en linker bundeltakken en de vezels van Purkinje tot in het ventriculair myocard. De elektrische depolarisatie van de atria (P golf) en de ventrikels (QRS complex) wordt geregistreerd op de lichaamsoppervlakte als het electrocardiogram

(ECG). De T golf geeft de ventriculaire repolarisatie weer. Het ECG is de som van alle elektrische fenomenen in het hart.

### Fysiologie van de ionenkanalen

De elektrische activiteit in het hart impliceert de passage van ionen doorheen ionenkanalen (8).

De myocardcellen in rust vertonen een potentiaalverschil tussen het inwendige en het uitwendige van ongeveer -90mV (de membraanpotentiaal in rust), omdat de concentratie van de negatieve ionen groter is in de cel dan buiten de cel.

De daling van het voltageverschil tot een drempel van -60mV lokt een actiepotentiaal uit die zichzelf in stand houdt (9). De normale actiepotentiaal bestaat uit de volgende vijf fasen (zie **figuur 1**); ze zijn het gevolg van passieve ionenstromen die elektrochemische gradiënten doorlopen die bepaald worden door actieve ionenpompen en uitwisselingsmechanismen. Elk ion beweegt in eerste instantie door zijn eigen ionen-specifiek kanaal (8, 9, 11).

## QTc en electrocardiogram

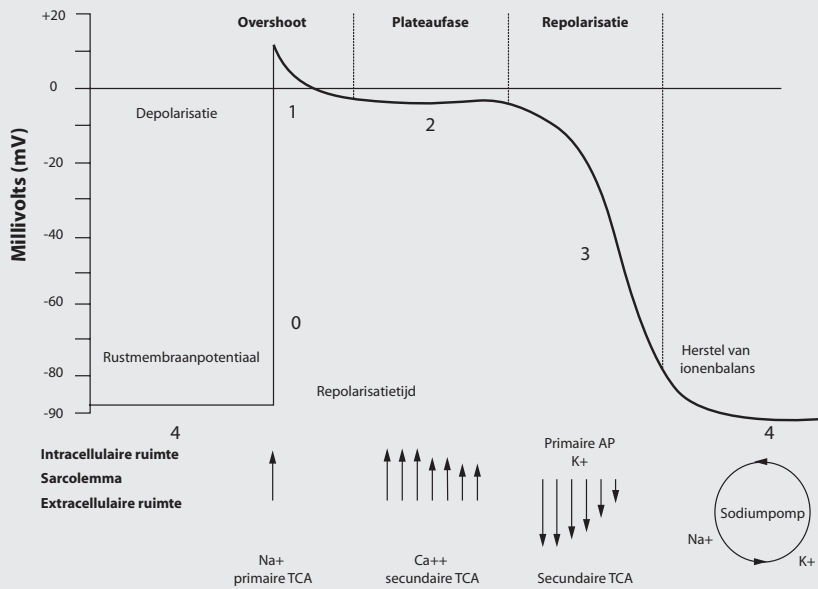
Zoals reeds hoger vermeld, worden de depolarisatiegolven\* van de atria en de ventrikels geregistreerd ter hoogte van het lichaamsoppervlak als het ECG. De ventriculaire depolarisatie veroorzaakt een vrij korte golf op het ECG. De repolarisatie\*\* van het ventriculair myocard wordt op het ECG weergegeven door een langere golf. Als de cellen in rust zijn, toont het ECG een vlakke basislijn (12).

De initiële elektrische golf van elke hartcyclus wordt de P golf genoemd; ze vertegenwoordigt de verspreiding van de depolarisatie doorheen de atria. Het QRS complex geeft de ventriculaire depolarisatie weer. Soms wordt de T golf gevolgd door een kleine verticale afbuiging (de U golf). Het ST segment is het interval tussen het einde van de ventriculaire depolarisatie en het begin van de ventriculaire repolarisatie. Het QT interval meet de tijd vanaf het begin van de ventriculaire depolarisatie tot aan het einde van de ventriculaire repolarisatie (12).

\* In de literatuur wordt de depolarisatie soms de activering genoemd.

\*\* In de literatuur wordt de repolarisatie soms het herstel genoemd.

**Figuur 1: Actiepotentiaal in de ventriculaire spiercellen (10).**



**Fase 0: Snelle depolarisatie of stijgend segment veroorzaakt door de snelle instroom van Na<sup>+</sup> ionen.**

Treedt op als de membraanpotentiaal -60mV bereikt. Er volgt een snelle instroom van Na<sup>+</sup> ionen doorheen de snelle Na<sup>+</sup> kanalen die de celmembraan depolariseert.

**Fase 1: Vroegtijdige snelle repolarisatie veroorzaakt door de uitstroom van Na<sup>+</sup> ionen.**

Vertegenwoordigt een initiële repolarisatie na de overshoot van fase 0.

**Fase 2: Plateau gedurende dewelke de depolarisatie tijdelijk wordt stopgezet door de trage instroom van Ca<sup>++</sup> ionen.**

Wordt de plateaufase genoemd, omdat ze een evenwicht vertegenwoordigt tussen de calcium- en de trage natriuminstromen en de kaliumuitstroom (bekend als de trage corrigerende kaliumstroom).

**Fase 3: Finale snelle repolarisatie als gevolg van de beëindiging van de uitstroom van kationen.**

Vertegenwoordigt de snelle repolarisatie die optreedt als de kaliumuitstroom overheerst ten opzichte van de afnemende calciuminstroom.

**Fase 4: Diastole waarin het transmembranair voltageverschil -90mV blijft tot de cel opnieuw gestimuleerd wordt.**

Vertegenwoordigt de normale diastolische membraanpotentiaal in rust van de myocardiële cellen.

De myocardiële ventriculaire celmembranen zijn tijdens de diastole gepolariseerd aan -90mV (d.i. de membraanpotentiaal in rust), wat ruim overeenstemt met de evenwichtspotentiaal voor kalium. Dit is te wijten aan het feit dat de meeste cardiale celmembranen in rust veel meer permeabel zijn voor kalium- dan voor natriumionen.

Het elektrisch front stroomt van de positief (gedepolariseerde) naar de negatief (in rust) geladen cellen, zonder dat hiervoor een zenuwprikkel vereist is. De elektrische systole gaat verder totdat de positief geladen ionen de cel verlaten, wat aanleiding geeft tot de repolarisatie (met name het herstel van de membraanpolariteit).

Het QT interval wordt gemeten vanaf het begin van het QRS complex (de Q golf of de R golf als er geen Q golf is) tot aan het einde van de T golf (zie **figuur 2 en 3**).

Het QT interval wordt gemeten in milliseconden (msec). De normale waarden voor het QT interval variëren naargelang de leeftijd, het geslacht, de emotionele toestand (via autonome modula-

tie), het circadiaan ritme (piekwaarden 's morgens) en het hartritme. Aangezien het hartritme een factor is die het QT interval kan beïnvloeden (de lengte van het QT interval verkort naarmate het hartritme toeneemt) (zie **tabel 1**), wordt het hartritme in acht genomen bij de interpretatie van de resultaten van het ECG door het QT interval te corrigeren.

**Tabel 1: QT interval en hartfrequentie (msec) volgens Hegglin en Holzmann (13).**

Frequentie	Gemiddelde waarde
40	480
44	450
50	430
60	390
70	360
80	340
90	320
100	300
110	290
120	280
130	270
150	250
160	240

Als het QT interval gecorrigeerd is voor het hartritme, wordt het QTc ("gecorrigeerd" QT) genoemd (6, 12, 14). Deze correctie helpt te bepalen of het QT interval binnen de normale waarden ligt (1). Bijgevolg probeert de QT correctieformule elk gemeten QT interval te vervangen door een gecorrigeerde QT waarde die overeenstemt met een waarde die zou gemeten worden indien elke ECG tracé zou geregistreerd worden aan hetzelfde hartritme (60/min, en bijgevolg is de R-R 1 seconde) (6).

Er bestaan verschillende methoden om deze gecorrigeerde waarde te berekenen (zie **tabel 2**) en er bestaat enige controverse over het optimaal algoritme en de factoren die ze zou moeten omvatten.

De regressieformule van Bazett wordt het meest frequent gebruikt in de klinische praktijk om het "gecorrigeerde" QT interval te berekenen:

$$QTc = QT/\sqrt{RR} \text{ of } QTc = QT/RR^k$$

Hierbij wordt QTc uitgedrukt in milliseconden, QT is het QT interval in milliseconden, RR is het interval tussen de twee vorige QRS complexen (in

seconden), en  $k$  is een constante die volgens het origineel artikel van Bazett (16) 0,5 is, maar 0,399 zou bedragen bij vrouwen en 0,368 bij mannen (15).

De formule van Bazett werd bekritiseerd omdat ze het QT interval niet juist corrigeert bij extreme hartritmes (17, 18). Het QTc blijft onvoldoende gecorrigeerd (met name artificieel verkort) tijdens bradycardie, terwijl het paradoxaal genoeg verlengt bij snellere ritmes. Bovendien, neemt deze afwijking toe als er hogere waarden van  $k$  gebruikt worden. Aytemir et al (18) bestudeerden de verschillen in vijf verschillende formules voor de correctie van het QT interval volgens het hartritme in seriële electrocardiogrammen die geregistreerd werden bij gezonde personen die onderworpen werden aan graduele inspanningen. Deze vijf formules waren:

- Bazett,
- Fridericia,
- Hodges,
- Sagie [Framingham Study genoemd naar het dorp waar ze werd uitgevoerd], en
- nomogram [Karjalainen] formules.

De Bazett, Hodges, en nomogram formules gaven een significante verlenging van de QTc intervallen bij inspanning, terwijl de Sagie formule leidde tot een significante verkorting van de QTc intervallen bij inspanning. De verschillen bekomen met de Fridericia formule waren niet statistisch significant. In een vorige studie, die tot doel had om het verband te bepalen tussen de QT intervallen en een uitgebreid gamma van hartritmes in rust bij mannen, vonden Karjalainen et al (17) dat de Bazett formule het slechtst scoorde bij alle hartritmes, terwijl de Sagie formule betrouwbaar was bij normale hartritmes, maar faalde bij lage en hoge hartritmes, en dat de Fridericia formule de beste correctie gaf bij de lage, maar faalde bij de hoge hartritmes.

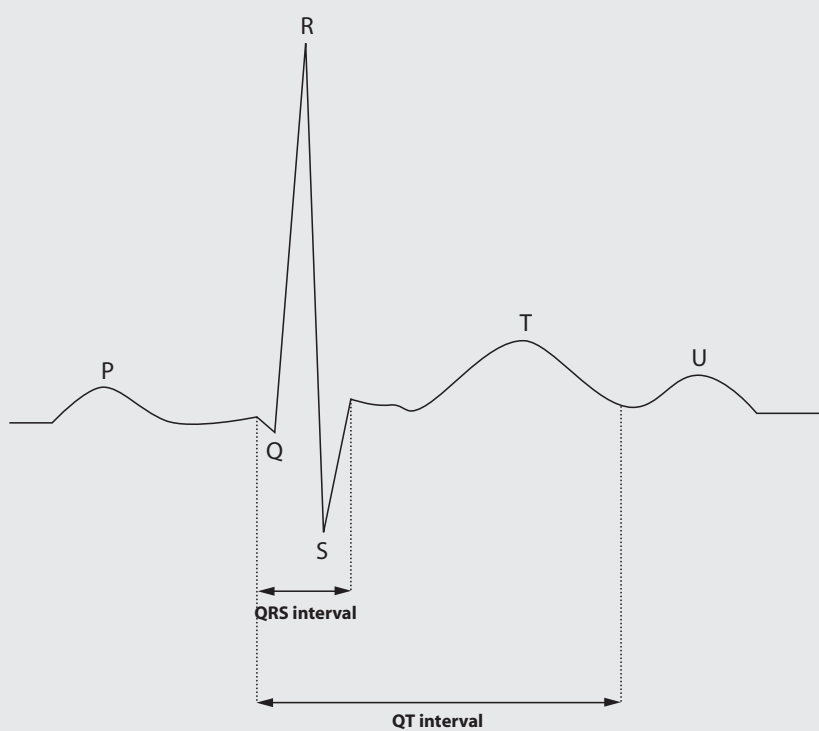
**Bijgevolg is het belangrijk te vermelden dat de interpretatie van de QTc gegevens volledig**

**afhängt van de vergelijking die gebruikt wordt en van de  $k$  waarde; bovendien is het gebruik van een ad hoc geselecteerde formule voor correctie van het hartritme in studies die repolarisatiewijzigingen onderzoeken (b.v. bij de evaluatie van nieuwe geneesmiddelen), bijzonder ongepast aangezien ze de resultaten kan vertekenen in om het even welke richting (18, 19).** De meeste voorgestelde alternatieven geven bijna equivalente resultaten voor hartritmes tussen 55 en 85 slagen per minuut, maar buiten dit interval, zijn de verschillen tussen de onderzoekers voor wat betreft het waargenomen nut van de verschillende formules

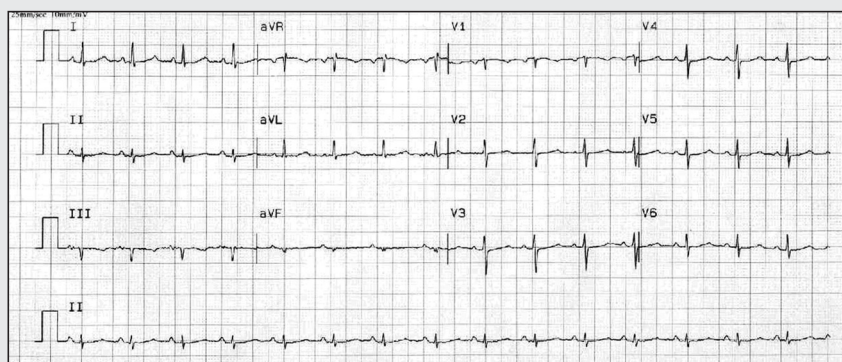
uitgesproken (12). Het is bijgevolg denkbaar dat er meer dan één formule nodig is om het gedrag van het QT interval voor alle mogelijke hartritmes correct te beschrijven. Totdat er een betere correctiemethode beschikbaar is, zouden zowel de gecorrigeerde als de gemeten QT intervallen moeten gerapporteerd worden (12).

Het normaal QTc interval bedraagt 350msec tot 440msec. Hoewel de definities van "verlengd QTc" verschillen, wordt een interval van meer dan 450msec meestal als een potentieel probleem aanzien. De *Committee for Proprietary Medicinal Products* (CPMP) suggereerde dat een QTc als ver-

**Figuur 2: Het normaal electrocardiogram.**



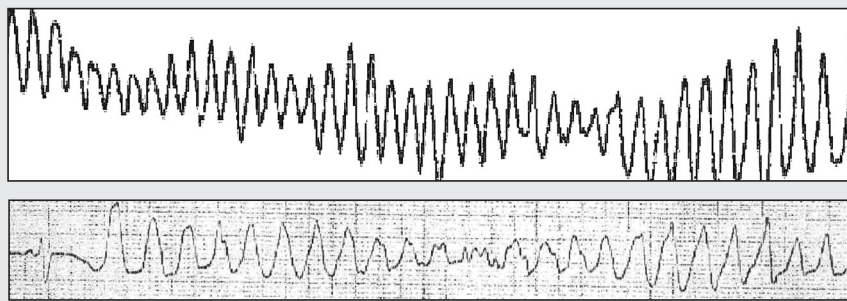
**Figuur 3: Voorbeeld van een verlengd QTc volgens de cardiale frequentie [QTc = 480msec, Bazett formule] (patiënt van de Clinique Notre Dame).**



Tabel 2: QT correctieformules (15).

Lineair model [QTc=QT + $\alpha$ x (1 - RR)]	
Adams (1936)	$\alpha = 0,1464$ (alle personen) $\alpha = 0,1536$ (mannen) $\alpha = 0,1259$ (vrouwen)
Larsen & Skulason (1941)	$\alpha = 0,125$
Schlamowitz (1946)	$\alpha = 0,205$
Ljung (1949)	$\alpha = 0,2$ (alleen gevallen van hypocalcemie)
Simonson et al (1962)	$\alpha = 0,14$
Sagie et al (1992)	$\alpha = 0,154$
Karjalainen et al (1994)	$\alpha = 0,156$
Hyperbool model [QTc=QT + $\alpha$ x (HR - 60)]	
Akhras & Rickards (1981)	$\alpha = 1,87$
Boudoulas et al (1981)	$\alpha = 2$ (mannen) $\alpha = 1,8$ (vrouwen)
Wohlfart & Pahlm (1994)	$\alpha = 1,23$
Hodges et al (1997)	$\alpha = 1,75$
Meer gecompliceerde mathematische vormen	
Rautaharju et al (1990)	$\alpha = 1,41$ (mannen) $\alpha = 1,54$ (vrouwen)
Parabool model [QTc=QT/RR <sup>k</sup> of QTc=QT/ $\sqrt{RR}$ ]	
Bazett (1920)	$k = 0,5$
Fridericia (1920)	$k = 0,3558$
Mayeda (1934)	$k = 0,604$ (bij kinderen en adolescenten)
Simonson (1962)	$k = 0,32$ (+3msec per jaar)
Boudoulas (1981)	$k = 0,398$ (mannen) $k = 0,384$ (vrouwen)
Kawataki (1981)	$k = 0,25$
Yoshinaga (1993)	$k = 0,31$ (kinderen)
Hodges (1997)	$k = 0,38$

Figuur 4: Voorbeelden van torsade de pointes (patiënt van de Clinique Notre Dame).



lengd moet worden aanzien als het > 450msec bij volwassen mannen en > 470msec bij volwassen vrouwen bedraagt (2). Een individuele verlenging van meer dan 60msec ten opzichte van de beginwaarde vereist echter eveneens nader onderzoek (6, 7). Een interval van meer dan 500msec is een reden tot ongerustheid omdat het gepaard gaat met een hoog risico op verschillende ventriculaire aritmieën (1) en plotse dood (20). QT en QTc zijn echter dynamische parameters, en er werden individuele QTc waarden van meer dan 500msec waargenomen bij gezonde personen (6). Een andere frequent gebruikte parameter bij de

evaluatie van QTc is de QT/QTc dispersie. Deze parameter wordt bepaald door het verschil te meten tussen het maximaal en het minimaal QT/QTc interval in een ECG met 12 afleidingen. Een dispersie van 40 tot 60msec wordt als normaal aanzien. Een dispersie van meer dan 80 miliseconden (21) of een verschil van meer dan 100% ten opzichte van de basiswaarde werd door sommige onderzoekers geassocieerd met een verhoogd risico. Andere onderzoekers vonden echter dat de QT/QTc dispersie geen betrouwbare marker is, zodat het nut van deze oppervlakte ECG meting nog moet bepaald worden (22).

Een normaal QT-interval kan variëren met factoren zoals hartritme, leeftijd en geslacht, wat een correctie vereist (QTc-interval).

De QTc-verlenging wordt gebruikt als een marker van aritmogeniteit.

## Risicofactoren voor verlengde QTc intervallen

De klinici moeten niet alleen de cardiale risico's van de geneesmiddelen zelf in acht nemen, maar ook de potentiële interacties met andere geneesmiddelen, alsook alle potentiële onderliggende risicofactoren (zie tabel 3). Het lijkt ook dat de psychiatrische ziekten zelf, via wijzigingen in de parasymphatische en sympathische autonome activiteit, zouden kunnen bijdragen tot veranderingen van het QTc interval (14, 23)

De potentiële redenen waarom vrouwen een hoger risico lopen op cardiale aritmieën geïnduceerd door geneesmiddelen, zijn (29):

- langer QTc: vrouwen hebben een langere basis-QT-intervalwaarde dan mannen. Bij de geboorte, zijn de metingen van het QTc interval dezelfde bij jongens en meisjes. Tijdens de puberteit, verkort het mannelijk QTc interval en het blijft ongeveer 20msec korter dan dit van de vrouw tot de leeftijd van 50 à 55 jaar, wat overeenstemt met een daling van de mannelijke testosteronspiegels (6, 10);
- polymedicatie: vrouwen nemen meer geneesmiddelen in dan mannen (30) en lopen beduidend meer risico om een QTc verlengend geneesmiddel voorgeschreven te krijgen (31);
- medicamenteuze farmacologie: vergelijkbare doseringen van een geneesmiddel kunnen leiden tot hogere plasmaspiegels en een grotere toxiciteit bij vrouwen dan bij mannen;
- densiteit van de kaliumkanalen: vrouwen hebben kaliumkanalen met een lagere densiteit, wat een risicofactor is voor cardiale aritmieën;

**Tabel 3: Niet-farmacologische risicofactoren voor QTc verlenging en TdP (1, 6, 24-28).**

**Demografisch:**

- Vrouwelijk geslacht
- Bejaarden (leeftijd > 65 jaar)

**Congenitaal:**

- Genetische predispositie:
- Romano-Ward syndroom (autosomaal dominante overerving + normaal gehoor)
  - Jervell-Lange-Nielsen syndroom (autosomaal recessieve overerving + ernstige congenitale doofheid)
- Genetische mutatie:
- Sporadisch lang QT syndroom

**Metabole factoren:**

- Hypokaliëmie
- Hypomagnesiëmie
- Hypocalcëmie
- Verhongering
- Anorexia nervosa
- Vloeibare proteïnediëten
- Alcoholisme
- Cocainemisbruik
- Verstoorde lever/nierfunctie

**Cardiale factoren:**

- Brady-aritmieën:
- Disfunctie sinusknoop
  - Atrioventriculair blok – tweede of derde graad
  - 'Relatieve' bradycardie als gevolg van frequente ventriculaire extrasystolen gevolgd door een compensatoire pauze
- Myocarditis, ischemisch hartlijden

**Cerebrovasculaire ziekten:**

- Intracranieële en subarachnoïdale bloedingen
- CVA
- Intracranieel trauma
- Hypertensie

**Systemische ziekten:**

- Hypothyroidie
- Nierlijden
- Leverlijden

**Geassocieerd:**

- Patiënten die verschillende geneesmiddelen innemen die QTc verlengen
- Patiënten die geneesmiddelen innemen die het metabolisme inhiberen van een geneesmiddel dat QTc verlengt
- Diuretica

**Intoxicatie:**

- Arseen intoxicatie
- Intoxicatie met organofosfor insecticiden
- Zenuwgas

**Stress**

**Slaap**

- Normale variaties in de slaap
- Obstructief Slaap Apneu Syndroom (OSAS)

**Tabel 4: Geneesmiddelen die geassocieerd werden met QT verlenging in om het even welke situatie, inclusief overdosering (1, 10, 24, 25, 33-37).**

**Anti-aritmica**

I <sub>A</sub>	Kinidine	KINIDINE Durettes
I <sub>A</sub>	Procainamide of N-acetylprocainamide	N/A
I <sub>A</sub>	Disopyramide	RYTHMODAN
I <sub>C</sub>	Flecainide (niet bevestigd)	TAMBOCOR
III	Amiodaron	CORDARONE
III	Sotalol (d,l-sotalol, d-sotalol)	SOTALEX
III	Dofetilide	N/A
III	Bretylium	N/A
III	Ibutilide	N/A
Anticalcium	Bepridil	*** (CORDIUM)

**Antihistamines**

	Terfenadine	N/A
	Hydroxyzine	ANDANTOL, ATARAX
	Astemizol	*** (HISMANAL)
	Difenhydramine	AZARON, BENYLIN, DIPHAMINE, *** (NUICALM)

**Psychotrope drugs**

Neuroleptica	Fenothiazines	
	Thioridazine	MELLERIL
	Mesoridazine	N/A
	Chlorpromazine	N/A (LARGACTIL)
	Flufenazine	N/A (MODITEN)
	Perfenazine	TRILAFON
	Trifluoperazine	N/A
	Prochlorperazine	N/A
	Butyrofenones	
	Haloperidol	HALDOL
Droperidol	DEHYDROBENZPERIDOL	
Nieuwe antipsychotica	Difenylbutylpiperidines & piperazines	
	Pimozide	ORAP
	Ziprasidone	N/A (ZELDOX, GEODON)
	Sertindole	N/A (SERDOLECT)
	Quetiapine	SEROQUEL
	Risperidone	RISPERDAL
	Olanzapine	ZYPREXA
	Clozapine	LEPONEX
	Amitriptyline	REDOMEX, TRYPTIZOL
	Antidepressiva	Desipramine
Imipramine		TOFRANIL
Clomipramine		ANAFRANIL
Maprotiline		LUDIOMIL
Doxepine		SINEQUAN
Fluoxetine (niet bevestigd)		PROZAC, FONTEX, FLUOXETINE EG
Paroxetine (niet bevestigd)		AROPAX, SEROXAT
Venlafaxine (niet bevestigd)		EFEXOR
Sertraline (niet bevestigd)		SERLAIN
Nortriptyline		NORTRILEN
Lithium	CAMCOLIT, MANIPREX, PRIADEL	
Chloral	(niet bevestigd)	

**Antibiotica**

Macroliden	Erythromycine	ERYTHROMYCINE
	Clarithromycine	BICLAR, HELICLAR, MACLAR, MONAXIN
Imidazool antifungaal	Ketoconazole	NIZORAL
	Anti-malaria middelen	*** (SPASMOSEDINE)
Quinolonen	Halofantrine	HALFAN
	Chloroquine	NIVAQUINE
	Sparfloxacin	N/A
	Levofloxacin (niet bevestigd)	TAVANIC
	Moxifloxacin	N/A
	Gatifloxacin	N/A
Andere	Pentamidine	PENTACARINAT
	Foscarnet	FOSCAVIR

**Andere drugs**

Diuretica	Indapamide	FLUDEX
	Motiliteit drugs	PREPULSID
	Anti-migraine drugs	IMITREX
Anti-kanker	Naratriptan	NARAMIG
	Zolmitriptan	ZOMIG
	Tamoxifen	NOLVADEX, TAMIZAM
Anti-nausea	Dolasetron	N/A
Anti-Parkinson-middelen	Amantadine	AMANTAN, *** (MANTADIX)
Immunosuppressivum	Tacrolimus	PROGRAFT
Anti-convulsant/aanval	Felbamaat	TALLOXA
Antihypertensiva	Isradipine	LOMIR
Sympathicomimetica	Salmeterol	SEREVENT

N/A: Niet beschikbaar in België  
 \*\*\*: wereldwijd van de markt

- geslachtshormonen: de vrouwelijke hormonen zouden meer *early-after-depolarisations* bevorderen die vermoedelijk ventriculaire aritmieën kunnen uitlokken.

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de cardiale effecten van antipsychotica bij bejaarden, maar aangezien vele patiënten cardiale antecedenten hebben, moet dit in overweging genomen worden. Extra voorzorg moet in acht genomen worden als men antipsychotica voorschrijft aan patiënten die cardiale geneesmiddelen krijgen zoals calciumantagonisten of diuretica die kunnen leiden tot een kalium- of magnesiumdepletie en die de patiënten kunnen predisponeren tot een verlenging van het QT interval of

tot andere aritmieën. Men kan overwegen om een ECG voor en tijdens de behandeling uit te voeren bij patiënten met cardiale kwetsbaarheid (32).

Als een patiënt een geneesmiddel inneemt dat het QT interval significant verlengt, kunnen bijkomende geneesmiddelen het risico op aritmie op verschillende wijzen verhogen. Ten eerste, kan een geneesmiddel de plasmaspiegel van het QT-verlengend geneesmiddel verhogen door zijn metabolisme te remmen of door in competitie te treden als een substraat. Ten tweede, kan het gelijktijdig voorgeschreven geneesmiddel het QT interval zelf verlengen, en dit kan leiden tot een additief cardiotoxisch effect (zie verder). In **tabel 4 en 5** stellen we een lijst voor van

geneesmiddelen die geassocieerd werden met QT verlenging en/of TdP **in om het even welke situatie, inclusief overdosering**. Men schat dat er momenteel meer dan 100 geneesmiddelen vermeld staan in de Amerikaanse en Europese farmacopees die geassocieerd zijn met QTc verlenging (6). Voor een up-to-date lijst van geneesmiddelen die het QTc interval significant verlengen, zie [www.qtdrugs.org](http://www.qtdrugs.org).

Hoewel er tot nu toe geen ideale correctieformule gevonden werd, wordt een QTc van > 450msec bij volwassen mannen en > 470msec bij volwassen vrouwen als verlengd aanzien. Een individuele toename van > 60msec ten opzichte van de basislijnwaarde moet ook verder onderzocht worden.

Globaal genomen, suggereert de literatuur dat er een verband bestaat tussen stijgende dosissen van een geneesmiddel en/of verhoogde blootstelling, verlenging van QT interval en een verhoogd risico op aritmie. Het is echter belangrijk te benadrukken dat het verband niet lineair is en er gevallen van plotse dood kunnen optreden als al deze parameters binnen de normale waarden liggen (25). De toedieningsweg kan ook een belangrijke invloed hebben op het risico. Zo lijkt droperidol een groter effect te hebben op de QTc verlenging als het toegediend wordt via intramusculaire weg (6).

De parameters die moeten opgevolgd worden, omvatten niet alleen het ECG en de serumspiegels van kalium en magnesium, maar ook tachycardie, het gevoel een ijl hoofd te hebben en syncope (zie **tabel 6**) (1).

**Tabel 5: Geneesmiddelen die geassocieerd werden met TdP in om het even welke situatie, inclusief overdosering (1, 10, 24, 25, 33-35).**

<b>Antiarritmica</b>		
I <sub>A</sub>	Kinidine	KINIDINE Durettes
I <sub>A</sub>	Procainamide of N-acetylprocainamide	N/A
I <sub>A</sub>	Disopyramide	RYTHMODAN
I <sub>C</sub>	Flecainide	TAMBOCOR
III	Amiodaron	CORDARONE
III	Sotalol (d,l-sotalol, d-sotalol)	SOTALEX
III	Dofetilide	N/A
III	Ibutilide	N/A
Anticalcium	Bepidil	*** (CORDIUM)
Vagotonic	Digoxine	LANOXIN
<b>Antihistamines</b>		
	Terfenadine	N/A (TRILUDAN)
	Loratadine	N/A
<b>Psychotrope drugs</b>		
Neuroleptica	Fenothiazines	
	Thioridazine	MELLERIL
	Mesoridazine	N/A
	Chlorpromazine	N/A (LARGACTIL)
	Butyrofenones	
	Haloperidol	HALDOL
	Droperidol	DEHYDROBENZPERIDOL
	Difenylbutylpiperidines & piperazines	
	Pimozide	ORAP
Antidepressiva	Fluoxetine	PROZAC, FONTEX, FLUOXETINE EG
<b>Antibiotica</b>		
Macroliden	Erythromycine	ERYTHROMYCINE
	Clarithromycine	BICLAR, HELICLAR, MACLAR, MONAXIN
Imidazool antifungaal	Fluconazole	DIFLUCAN
Anti-malaria middelen	Halofantrine	HALFAN
Quinolonen	Sparfloxacin	N/A
Andere	Pentamidine	PENTACARINAT
<b>Andere drugs</b>		
Motiliteit drugs	Cisapride	PREPULSID
	Domperidone	MOTILIMUM
Anti-kanker	Arsenic trioxide	N/A
Verdovende middelen	Levomethadyl	N/A
	Methadone	MEPECTON, METHADON
Diuretica	Furosemide	LASIX

N/A: Niet beschikbaar in België  
\*\*\*: wereldwijd van de markt

**Tabel 6: Klinische monitoring voor geneesmiddelen die QTc kunnen verlengen (1).**

- Basisraadgevingen aan de patiënt:
  - Rapporteer onmiddellijk tachycardie, het gevoel een ijl hoofd te hebben, hartkloppingen, braken of diarree
  - Vermijd overdreven alcoholgebruik
  - Verwittig de psychiater vooraleer u om het even welk geneesmiddel op voorschrift of vrij verkrijgbaar geneesmiddel inneemt
- Baseline en periodieke screening:
  - Elektrocardiogram (ECG)
  - Serumspiegel kalium (K<sup>+</sup>)
  - Serumspiegel magnesium (Mg<sup>+</sup>)



## Stress, QTc, aritmieën en plotse dood

Er werden weinig pogingen ondernomen om de prevalentie van psychologische stoornissen te bepalen bij plotse cardiale dood. In een reeks van 100 mannen met coronair hartlijden die plots en onverwacht overleden, werd er een significant verband waargenomen met acute psychologische stress. Bij drieëntwintig personen werd er gerapporteerd dat ze aanzienlijke psychologische stress doormaakten in de 30 minuten voor het overlijden, terwijl 40 van hen onder zware stress stonden tijdens de voorbije 24 uur.

Het idiopathisch lang QT syndroom (LQTS) is de fenotypische beschrijving van een groep stoornissen gekenmerkt door een verlengd QT interval in associatie met een typische aritmie, met name polymorfe ventriculaire tachycardie. Deze klinische entiteit wordt gekenmerkt door een hoge incidentie van plotse dood die meestal optreedt in associatie met stresserende gebeurtenissen. Dergelijke patiënten maken syncopale episodes door in associatie met een aantal omstandigheden, zoals wakker worden door hevig lawaai, ondervraagd worden door een leraar op school, of bang gemaakt worden. Bij de meer dan 2000 patiënten met antecedenten van syncope die ingesloten werden in een prospectieve internationale studie over LQTS, was het geassocieerde fenomeen: intense emotie in 58% van de gevallen, zware inspanning in 45% van de gevallen en hevig lawaai in 9% van de gevallen. Het functioneel substraat voor deze uitlokkende gebeurtenissen lijkt een plotse stijging te zijn van de cardiale sympathische activiteit. De stimulus kan de intrinsieke afwijkingen in de membraaneigenschappen vergroten, wat leidt tot een verminderde kaliumgeleiding over de membraan (38).

Piccirillo et al (39) stelden vast dat hypertensieve personen met angst een grotere QTc dispersie

hadden, in vergelijking met minder angstige hypertensieve personen ( $p < 0,001$ )

## Slaap en QT interval

Er werd een verlenging van het QT interval waargenomen tijdens de slaap en men denkt dat dit secundair is aan een verhoogde vagale tonus (40) of een verminderde sympathische tonus (22).

Er werd een gemiddelde QTc verlenging van 13msec waargenomen tijdens de slaap. Er werd ook een toegenomen variabiliteit van QTc tijdens de slaap beschreven, waarbij de langste waarden geregistreerd werden tijdens het uur na het ontwaken (22). Een verlenging van het QT interval werd ook gerapporteerd tijdens de slaap bij patiënten met chronisch obstructief longlijden en nachtelijke hypoxemie en bij patiënten met coronair lijden die een intermitterende daling van SaO<sub>2</sub> (O<sub>2</sub> verzadiging) vertoonden. Er werd ook een uitgesproken verlenging van het QT interval waargenomen bij obstructieve slaapapneu, alsook een plotse verkorting van het QT interval tijdens de postapneu hyperventilatiefase (40).

## Alcohol- en geneesmiddelenmisbruik

Alcohol- en geneesmiddelenmisbruik zijn relatief frequent bij patiënten met schizofrenie (36). Chronisch alcohol- en cocaïnemisbruik gaan allebei gepaard met een verlenging van QT (41-44). Het lokaal anesthetisch effect van cocaïne, dat het gevolg is van een blokkering van het snel natriumkanal, leidt tot een tragere geleiding in de myocardweefsels. Dit kan leiden tot ECG afwijkingen, inclusief QT verlenging, die vergelijkbaar zijn met deze die waargenomen worden bij toxiciteit met anti-aritmica type I (44). Het optreden van plotse dood is een fenomeen dat goed gekend is bij mensen die cocaïne gebruiken (45) en werd gerapporteerd bij cocaïnegebruikers die afkickten (46). Sommige van deze sterfgevallen

lijken te wijten te zijn aan aritmieën maar andere mechanismen kunnen ertoe bijdragen (36).

Zo bijvoorbeeld, kan cocaïne aanleiding geven tot coronaire vasospasmen en op deze wijze leiden tot een myocardinfarct (47).

## Torsade de pointes (TdP), plotse dood en aritmieën

### Definitie TdP

TdP is een polymorfe en ventriculaire tachycardie, die mogelijk maligne is, en die gepaard gaat met syncope en plotse dood. De term betekent letterlijk 'het draaien van de punten' en verwijst naar het bijzonder kenmerk van de pieken van de QRS complexen ('pointes') rond de iso-elektrische lijn tijdens de episode van aritmie (27). Het werd voor het eerst beschreven in 1966, gaat gepaard met een verlenging van het QT interval en reageert gewoonlijk niet op de anti-aritmica. Het treedt op zowel bij de primaire als de secundaire vormen van lang QT interval. De primaire vorm is congenitaal, en de gevallen kunnen familiaal of sporadisch zijn. De secundaire vorm is gewoonlijk geïnduceerd door een geneesmiddel; het klassiek voorbeeld ervan is de reactie op kinidine. Initieel werd TdP aanzien als een probleem dat beperkt is tot cardiale geneesmiddelen en individuen met een congenitaal lang QT interval. Deze visie veranderde in de late jaren '80 op basis van de ervaring met terfenadine (48).

### Klinische aspecten van TdP

De klinische aspecten van TdP zijn heterogeen. De aanvallen van TdP kunnen variëren qua frequentie, duur en ernst. Bij sommige patiënten wordt de diagnose gesteld op basis van Holter monitoring in het kader van een asymptomatische aritmie, terwijl bij andere patiënten het klinisch beeld kan bestaan uit syncope, duizeligheid, het gevoel een ijl hoofd te hebben,

en palpaties (25, 27, 49). In ernstige gevallen, kan er plotse cardiale dood optreden. Hoewel TdP preferentieel optreedt kort na het opstarten van de behandeling, kan het zich ook ontwikkelen tijdens een langdurige behandeling. Het laatsttijdig optreden van TdP werd geassocieerd met dosisveranderingen, heropstarten van het geneesmiddel na een korte stopzetting, de novo bradycardie, en voorbijgaande elektrolytenstoornissen zoals hypokaliëmie en/of hypomagnesiëmie. Een belangrijk aspect van TdP geïnduceerd door geneesmiddelen is dat er patiënten gerapporteerd werden die bijkomende episodes van TdP ontwikkelden tijdens een latere blootstelling aan een geneesmiddel dat de repolarisatie verlengt en dat verschillend is van het geneesmiddel dat initieel aanleiding gaf tot hun aritmie. **Dit wijst erop dat TdP geïnduceerd door geneesmiddelen geen 'geneesmiddel-specifieke reactie' is maar een 'patiënt-specifieke reactie'** (27).

De patiënten die een risico lopen op TdP staan vermeld in **tabel 7**.

## Cardiovasculair lijden

De lengte van het QTc interval werd geassocieerd met het risico op plotse dood na myocardinfarct. Hoewel het niet bewezen is dat dit ook geldt voor geneesmiddelen-geïnduceerde verlenging van het QTc interval, lijkt de onderliggende pathologie steeds meer dezelfde te zijn, en de verlenging van het QTc interval een teken te zijn dat waarschuwt voor de mogelijkheid van TdP en plotse dood. Het is echter belangrijk te noteren dat de verlenging van het QTc interval een waarschuwing is, en geen risico op zich. Bijgevolg, ondanks het probleem dat het QT interval in het gunstigste geval slechts matig geassocieerd is met TdP, is het de beste beschikbare predictor. Hoe langer het QTc interval is, des te groter de kans wordt op TdP, maar 500msec werd vaak gebruikt als cut-off omdat metingen van langere QTc intervallen

**Tabel 7: Identificatie van risicopatiënten (49).**

Risicofactoren	Oorzaken/implicaties
Geslacht - vrouwen	QT langer dan bij mannen QT langer tijdens de 1ste helft van de menstruele cyclus
Leeftijd - bejaarden	↑ risico op coronair lijden Polymedicatie Farmacokinetische/farmacodynamische variaties
Elektrolytenstoornissen Hypo-K <sup>+</sup> , Hypo-Mg <sup>++</sup> Hypo-Ca <sup>++</sup>	Gebruik van diuretica Overdreven braken/diarree Postprandiale hypokaliëmie
Lang QT syndroom – genetisch	Torsade en plotse dood
Geneesmiddelen die erom bekend staan het QTc te verlengen	Polymedicatie
Overdosis met geneesmiddelen die QTc ↑	QTc ↑ gewoonlijk dosisafhankelijk
Antecedenten van Myocardischeemie Hartaritmieën Congestieve hartinsufficiëntie Bradycardie en A-V blok	Predispositie voor cardiale aritmieën
Gelijktijdige geneesmiddelen Leverlijden	AEs met CYP450 enzym inhibitoren ⇒ ↑ spiegels van geneesmiddelen die QTc interval ↑
Endocrien/metabool Diabetes, hypothyroidie, Hypofysaire insufficiëntie, obesitas	Via elektrolyten of cardiovasculair lijden
CZS CVA, trauma, infectie	Via autonoom zenuwstelsel

gepaard gaan met een beduidend hoger risico (48). Bijna alle gerapporteerde gevallen van TdP traden op als het gemeten QTc > 500msec bedroeg (92,2%; 107 van de 116 gevallen) (49). Taylor (50) bekritiseerde echter sommige beweringen van Glassman & Bigger (48). Volgens hem, is de graad van verlenging van het QT interval een inadequate en onnauwkeurige predictor van de kans op aritmie. Bovendien stelt Taylor dat het QT interval niet noodzakelijk de beste beschikbare predictor [van aritmie] is. Een alternatief is de QT dispersie (zie hoger). Maar voor de evaluatie van het risico op haloperidol-geïnduceerde TdP bijvoorbeeld, vonden Tisdale et al (51) dat de bepaling van het QTc interval beter blijft dan de dispersie van het QT interval.

Ray et al (52) volgden ongeveer een half miljoen patiënten gedurende gemiddeld 2,5 jaar van januari 1988 tot december 1993. Ze noteerden

1.487 gevallen van plotse onverwachte cardiale dood, of 11,6 per 10.000 persoonsjaren follow-up. Het risico op plotse dood bij gebruikers van neuroleptica die dosissen van meer dan 100mg thioridazine of zijn equivalent verbruikten, was 2,39 maal groter dan bij niet-gebruikers (p < 0,001). De cijfers waren sterk beïnvloed door de leeftijd, het geslacht, en in het bijzonder cardiaal lijden. Wat het effect van de aanwezigheid van gediagnosticeerd cardiovasculair lijden op het verband tussen het gebruik van neuroleptica in matige dosissen (thioridazine > 100mg/dag, of zijn equivalent) en het verhoogd risico op plotse cardiale dood betreft, vonden de auteurs dat bij de cohortleden met geen, licht, matig of ernstig lijden, de incidentie van plotse cardiale dood bij de huidige gebruikers van matige dosissen neuroleptica steeds minstens 60% groter was dan dit bij vergelijkbare niet-gebruikers, met respectievelijke multivariant ratio's van 1,60; 3,18; 2,12; 3,53.

## Antipsychotica

Er bestaan duidelijk verschillen in het risico op TdP en plotse dood tussen de antipsychotica die momenteel op de markt zijn. Thioridazine biedt het best bewezen en grootste risico. Het blokkeert het  $I_{Kr}$  kanaal (dat snel de trage corrigerende kaliumstroom activeert) (zie pathofysiologie), verlengt het QT interval en gaat gepaard met vele gevallen van TdP en veroorzaakt een overdreven aantal gevallen van plotse dood, zelfs in vergelijking met andere antipsychotica. Mehtonen et al (53), die gedurende een periode van 3 jaar de medicolegale autopsieën bestudeerden die in Finland uitgevoerd werden, stelden vast dat thioridazine betrokken was bij de helft van de gevallen van plotse onverwachte dood ten gevolge van antipsychotica. Haloperidol gaat gepaard met een verlenging van het QTc interval en, af en toe, met TdP en dood. Pimozide, sulpiride, en droperidol bleken ook duidelijk geassocieerd te zijn met TdP en plotse dood. Maar deze geneesmiddelen werden nooit zoveel gebruikt als thioridazine, en bijgevolg zijn er veel minder gegevens beschikbaar en zijn er geen directe vergelijkingen van het risico mogelijk. Hoewel olanzapine, quetiapine, en risperidone zich binden aan het  $I_{Kr}$  kanaal en het QTc interval kunnen verlengen, is het niet duidelijk of ze geassocieerd zijn met TdP of ventriculaire fibrillatie (48).

Hoewel er geen twijfel bestaat dat syncope, TdP en plotse dood geassocieerd zijn met geneesmiddelen die de repolarisatie verlengen door het  $I_{Kr}$  kanaal te blokkeren, is de farmacologie complex en slechts ten dele begrepen. Tot nu toe, werd de aandacht betreffende de geneesmiddelen-geïnduceerde TdP constant toegespitst op de blokkering van het  $I_{Kr}$  kanaal, een kanaal dat tot expressie wordt gebracht door het HERG gen (zie rubriek over de pathofysiologie). Het verband tussen kalium-, natrium- en calciumkanalen, andere farmacologi-

sche effecten op de antipsychotica, en niet-farmacologische elementen die het risico beïnvloeden, blijft echter onduidelijk (48). Bovendien is de vaststelling dat er, in vergelijking met de algemene populatie, bij psychiatrische patiënten, zelfs als ze niet behandeld worden met antipsychotica, een overmatig risico op mortaliteit bestaat, een belangrijke storende factor voor het verband tussen plotse dood en antipsychotica. Een groot probleem in gevallen van plotse dood bij patiënten die een niet-cardiaal geneesmiddel innamen dat de repolarisatie verlengt, is bijgevolg de moeilijkheid om een verband aan te tonen tussen de verlenging van het QTc interval en de daaropvolgende dood als er tussenin geen TdP werd waargenomen (28).

De QTc-verlenging verhoogt het risico op TdP, ventriculaire fibrillatie en plotse dood, zelfs als er geen duidelijk causaal verband is.

De klinische screening van QTc-verlenging bestaat vooral uit een correct medisch onderzoek, ECG, en  $K^+$ ,  $Mg^{++}$  plasmaspiegels.

## QTc verlenging en klassieke neuroleptica

Van de klassieke neuroleptica, bleken haloperidol, chloorpromazine, trifluoperazine, mesoridazine, prochlorperazine, droperidol, pimozide, en flufenazine allemaal aanleiding te geven tot QTc verlenging en TdP. Maar thioridazine zou de grootste boosdoener zijn (zie ook **tabel 8**) (28).

**Tabel 8: Studies van QTc-verlenging en TdP met psychotrope farmaca (36,54-112): zie blz 20-28.**

## Fenothiazines

Er kunnen verschillende niet-specifieke ECG veranderingen waargenomen worden met de fenothiazines, waaronder verlenging van de QT en PR intervallen, afstomping, vervlakking of inkeping van de T golven, en depressie van het ST segment (44, 113).

Occasioneel wordt TdP waargenomen bij patiënten die fenothiazines innemen (113). Chloorpromazine en thioridazine zijn de fenothiazines die het meest frequent betrokken zijn als mogelijke oorzaak van TdP (44). De graad van het risico op TdP met chloorpromazine is echter onzeker (36).

## Thioridazine

Thioridazine werd gelanceerd in 1959, en in het begin werden er hoge dosissen gebruikt. Tijdens de vroege jaren '60 werden er cardiovasculaire problemen en gevallen van plotse dood waargenomen met thioridazine, maar in feite was de retinopathie de aanleiding om midden de jaren '60 de dosissen te verlagen. Deze dosisverlaging verminderde ook de cardiale bijwerkingen (114). Niettemin, voegde de fabrikant in juli 2000, op vraag van de US FDA, een waarschuwing toe in de bijsluiters van thioridazine (Melleril®), die de clinici informeerde omtrent (Brief 7 juli 2000):

- dosisgebonden verlenging van het QTc interval (gemiddelde verandering van 23-35msec);
- associatie met aritmieën en plotse dood;
- gebruik beperkt tot patiënten met schizofrenie waarbij een behandeling met andere antipsychotica mislukte;
- gebruik tegenaangewezen samen met andere CYP2D6 inhibitoren;
- baseline ECG aanbevolen, en serumkaliumspiegels moeten gemeten worden voor de behandeling en regelmatig gecontroleerd worden;
- als QTc > 500msec, moet de behandeling stopgezet worden.

Thioridazine veroorzaakt een hoge incidentie van veranderingen in QT en T golven en kan aanleiding geven tot ventriculaire en atriale tachycardie en tot verschillende graden van hartblok. De ECG veranderingen gelijken op deze die waargenomen worden bij hypokaliëmie, en men suggereerde dat de fenothiazines de T en U golven beïnvloeden

door kalium te verschuiven naar het intracellulair compartiment. Dergelijke ECG wijzigingen werden waargenomen bij 50% en 70% van de patiënten die respectievelijk 100-300mg en 150-900mg thioridazine per dag innamen (113). Er werd een dosisgebonden toename van het risico op een verlengd QT-interval waargenomen bij dosissen vanaf 10mg/dag (115).

Reilly et al (116) identificeerden thioridazine als een krachtige predictor van QTc verlenging. In deze studie vertoonden 15 van de 64 patiënten die behandeld werden met thioridazine, een verlengd QTc interval. In een uitgebreide reeks van opeenvolgende patiënten die in het ziekenhuis opgenomen werden voor overdosering met antipsychotica, bleek thioridazine, in vergelijking met andere geneesmiddelen, meer risico te bieden op tachycardie (OR = 1,7; 95% BI 1,1-2,9,  $p = 0,03$ ), een verlengd QTc interval ( $> 450\text{msec}$ ) [OR = 4,7; 95% BI, 2,7-7,9,  $p = 0,001$ ] en aritmieën (OR infiniteit; 95% BI 2,4-infiniteit,  $p = 0,004$ ) (54). Mehtonen et al (53), die de medicolegale autoptieën die in Finland uitgevoerd werden gedurende een periode van 3 jaar herbekeken, stelden vast dat thioridazine betrokken was bij de helft van de gevallen van plotse onverwachte dood als gevolg van antipsychotica. Men schatte echter dat thioridazine slechts 18% vertegenwoordigde van het verbruik van de antipsychotica in de populatie (36). In een retrospectieve matched case-control studie in het VK bij psychiatrische gehospitaliseerde patiënten die plots overleden, was vermoedelijke plotse onverklaarde dood significant geassocieerd met het huidige gebruik van thioridazine (gecorrigeerd OR = 5,3; 95% BI, 1,7-16,2,  $p = 0,004$ ) (116). Sinds 1964 ontving het *Committee on the Safety of Medicines* (CSM)/MCA 42 rapporten van verdachte aritmieën geassocieerd met thioridazine in het VK. Van de gevallen waarvan de afloop gekend was, waren er 21 van de 39 fataal. Deze

rapporten omvatten patiënten die lage dosissen thioridazine kregen of patiënten met antecedenten van dementie (36). In een cohortstudie die gebruik maakte van administratieve gegevens, vonden Hennessy et al, (117) dat thioridazine globaal niet geassocieerd was met een verhoogd risico in vergelijking met haloperidol (rate ratio 0,9; 95% BI, 0,7-1,2). Thioridazine vertoonde echter wel een verhoogd risico op accidenten bij dosissen  $\geq 600\text{mg}$  (2,6, 1,0 tot 6,6;  $p = 0,049$ ) en een lineair dosisrespons verband ( $p = 0,038$ ). Niettemin kan deze bevinding volgens de auteurs te wijten zijn aan het toeval.

Onder thioridazine rapporteerde men ook gevallen van diarree en kaliumverlies die leidden tot TdP (118).

## De butyrofenones

### *Haloperidol*

In studie 054 (zie verder), had haloperidol weinig effect op het QTc (119). Maar het is goed bekend dat parenteraal haloperidol gepaard gaat met TdP en een verlengd QTc bij ernstig zieke patiënten met verschillende complicaties (1). Tisdale et al (51) stelden vast dat intraveneus toegediend haloperidol de QTc intervallen verlengt bij ernstig zieke patiënten, en dat de graad van verlenging groter is bij patiënten die TdP vertonen. Het risico op TdP en plotse dood met haloperidol lijkt echter veel minder te zijn dan met thioridazine (36).

### *Droperidol*

Er werd een verlengd QT-interval gerapporteerd onder droperidol (115). Lischke et al (62) bestudeerden de QTc verlenging bij 40 chirurgische patiënten zonder hartlijden die randomsgewijs verdeeld werden over drie groepen die bij de inductie van de anesthesie een intraveneuze (IV) injectie kregen van hetzij 0,1mg/kg (groep 1),

0,175mg/kg (groep 2), of 0,25mg/kg (groep 3) droperidol. Er werden, in vergelijking met de controles, significante verlengingen van het gemiddeld QTc interval waargenomen bij de patiënten uit alle groepen, die schommelden van 37msec in groep 1, tot 44msec in groep 2, en tot 59msec in groep 3. De verlengingen van het QTc interval traden op binnen de 60 seconden na injectie van droperidol en ze namen niet verder toe in de loop van de tijd. De QTc intervallen werden langer naarmate de dosis van droperidol verhoogd werd. Reilly et al (116) identificeerden oraal droperidol als een krachtige predictor van QTc verlenging. In deze studie hadden 6 van de 37 patiënten onder droperidol een verlengd QTc-interval. Wellicht ligt de krachtige blokkering van  $I_{Kr}$  door droperidol aan de basis van de QT verlenging die waargenomen wordt bij patiënten die behandeld worden met therapeutische dosissen (10 tot 400nmol/L) van het geneesmiddel (120). De laatste jaren, werd er ook een inductie van majeure cardiale ritmestoornissen, zoals polymorfe ventriculaire tachycardie (TdP), waargenomen tijdens de behandeling met droperidol in therapeutische dosissen (120).

In januari 2001 werd aangekondigd dat in het VK droperidol door de fabrikant vrijwillig van de markt zou genomen worden vanaf 31 maart 2001 (25). In België is droperidol echter nog steeds beschikbaar, maar alleen voor hospitalgebruik (ampullen van 1mg en 2mg).

### *Pimozide*

Pimozide blijkt gepaard te gaan met ventriculaire aritmieën, ECG afwijkingen (verlenging van het QT interval en veranderingen van de T golf) en plotse dood (113). Van 1971 tot 1995 werden er veertig gevallen (waaronder 16 sterfgevallen) van ernstige cardiale accidenten (vooral aritmieën) in associatie met pimozide gerapporteerd aan het

*Committee on Safety of Medicines* (28, 36). Dit leidde in het VK en de VS tot de aanbeveling dat patiënten onder pimozide regelmatig ECGs zouden moeten ondergaan (36).

Pimozide heeft een veel langer eliminatiehalfleven (55-150 uur) dan de meeste antipsychotica (20-40 uur). Er kan bijgevolg bij sommige patiënten een aanzienlijke weefselaccumulatie optreden, zodat pimozide moet vermeden worden bij patiënten met vooraf bestaande congenitale verlenging van het QT interval. De cardiotoxiciteit van pimozide zou verhoogd worden door medicamenteuze interacties, vooral met neuroleptica. In een gerandomiseerde, gecontroleerde studie was het QTc interval significant verlengd onder pimozide maar niet onder haloperidol of placebo (57). Pimozide werd geassocieerd met aritmieën bij jonge patiënten zonder vooraf bestaand hartlijden (113). Het gebruik ervan is tegenaangewezen in dosissen hoger dan 16mg/dag.

## De benzamides

### Sulpiride

Capel et al (2000) volgden (gedurende een periode van 9 maanden in 1997) alle rapporteringen aan het NPIS, London (*National Poison Information Service London*) op in verband met overdosering met één van de volgende vier antipsychotica: risperidone, clozapine, olanzapine en sulpiride (121). Cardiale aritmieën werden alleen genoteerd met sulpiride. De graad van het risico op TdP met sulpiride is echter onzeker (36).

### Amisulpride

In de korte- en lange-termijn studies met amisulpride werden er nagenoeg geen wijzigingen in de ECG status gerapporteerd. In een review van 1996, rapporteerden Coukell et al dat er in de korte- en lange-termijn studies met amisulpride, in vergelijking

met placebo, haloperidol of flupenthixol, geen klinisch relevante patronen van afwijkingen in de laboratoriumparameters of de ECG tracés waargenomen werden (122). Coulouvrat & Dondey-Nouvel (65) evalueerden het globaal veiligheidsprofiel van amisulpride op basis van de resultaten van 11 klinische studies die uitgevoerd werden bij schizofrene patiënten. De incidentie van 'verlengd' QTc (met name > 450msec bij mannen, > 470msec bij vrouwen) tijdens de behandeling was niet statistisch verschillend tussen de groepen onder amisulpride, risperidone en haloperidol (3.5% versus 3% versus 1%, respectievelijk). Een relatieve verlenging van het QTc interval van minstens 60msec werd gerapporteerd bij 1% van de patiënten (3 van de 296) die behandeld werden met amisulpride zonder dat er ventriculaire aritmogene effecten genoteerd werden, versus geen gevallen in de groepen haloperidol en risperidone. Tijdens klinische studies werden er geen andere geassocieerde cardiovasculaire incidenten gerapporteerd.

Van de klassieke neuroleptica, bieden thioridazine, droperidol en pimozide het hoogste risico op een verlengd QTc.

## QTc verlenging en nieuwe antipsychotica

Sommige van de nieuwe antipsychotica hebben het vermogen om het QT interval te verlengen, wat aanleiding kan geven tot aritmieën en eventueel tot overlijden bij sommige patiënten (zie ook

**tabel 8**). In geval van de nieuwe antipsychotica, is het mogelijk om de risico's van de verschillende geneesmiddelen te klasseren; hierbij vertoont sertindole (tijdelijk teruggetrokken) het hoogste risico, en ziprasidone een iets lager risico, gevolgd door risperidone, quetiapine, clozapine en olanzapine die verwaarloosbare effecten hebben op het QT interval (4, 119). In **tabel 9** stellen we de consensus verklaring voor van de *Cardiac Safety in Schizophrenia Group*, een onafhankelijk panel van internationale experts in het domein van de psychiatrie, de farmacologie en de cardiologie, in verband met het risico van de antipsychotica geassocieerd met QTc verlenging.

### Ziprasidone

Ziprasidone verlengt het QT interval meer dan haloperidol, olanzapine, quetiapine en risperidone, maar minder dan sertindole en thioridazine (48).

Ziprasidone werd in 2001 door de FDA goedgekeurd, maar aanwijzingen van een matige verlenging van het QTc interval in de initiële studies met dit middel vertraagden de goedkeuring ervan in 1998 en waren de aanzet voor bijkomend onderzoek (114). In het kader van het goedkeuringsproces voor ziprasidone door de FDA, zette de FDA samen met de fabrikant een specifieke studie op over de cardiale bijwerkingen (3). Deze studie, studie 054, vergeleek ziprasidone met andere antipsychotica

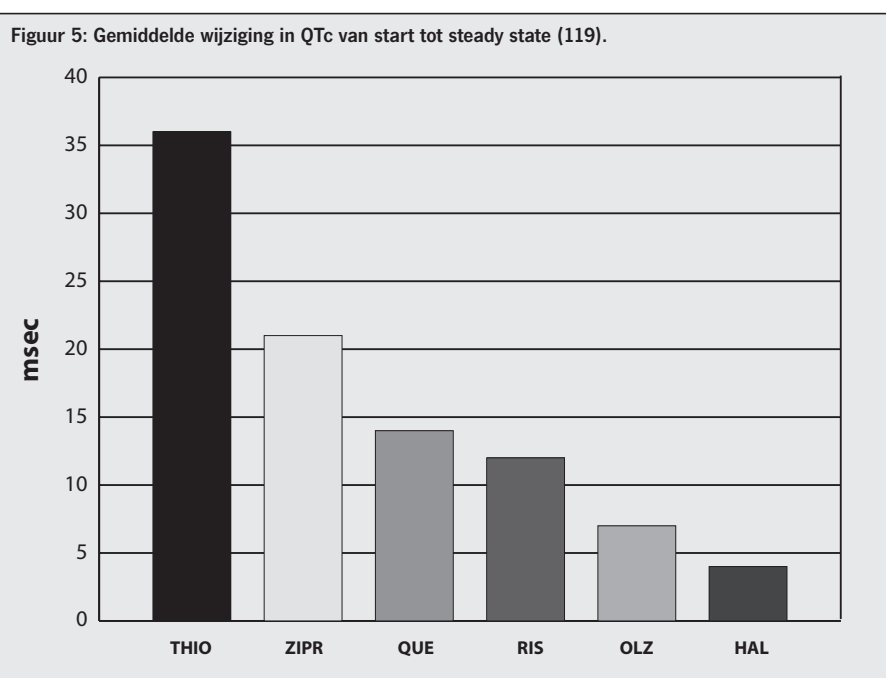
Tabel 9: Antipsychotica met hoog, middelmatig en laag risico op significante verlenging van het QTc interval, volgens de *Cardiac Safety in Schizophrenia Group* (6).

Weinig/geen aanwijzingen van risico	Aanwijzingen van matig risico	Aanwijzingen van hoger risico
Haloperidol (oraal)	Haloperidol (parenteraal)	Thioridazine
Olanzapine	Trifluoperazine	Mesoridazine
Risperidone	Chloorpromazine	Pimozide
Clozapine	Sulpiride	Sertindole
Quetiapine	Ziprasidone*	Droperidol

\* Hoewel ziprasidone het QT interval verlengt, bestaan er nog onvoldoende klinische gegevens om de graad van het cardiaal risico met dit middel te bepalen.

(haloperidol, thioridazine, olanzapine, risperidone, quetiapine) en werd ontworpen om de QTc verlenging te bestuderen bij patiënten met schizofrenie (N = 183; gemiddelde leeftijd 37,4 jaar) met een normaal ECG (QTc < 450msec) bij de start van de studie. Alle geneesmiddelen werden toegediend in de hoogst mogelijke dosis die toegestaan was in de bijsluiter, behalve thioridazine, dat toegediend werd aan minder dan de helft van de maximaal aanbevolen dosis (114). De QTc intervallen varieerden van een verlenging van 35,6msec voor thioridazine (maximale dosis 300mg/dag) (ondanks de gebruikte lage dosis!) tot een verlenging van 4,7msec voor haloperidol (maximale dagdosis 15mg/dag). De gemiddelden voor de andere groepen waren: ziprasidone (20,3msec) (maximale dagdosis 160mg), quetiapine (14,5msec) (maximale dosis 750mg/dag), risperidone (11,6msec) (maximale dagdosis 16mg/dag) en olanzapine (6,8msec) (maximale dagdosis 20mg/dag) (zie **figuur 5**). Olanzapine en haloperidol hadden dus het minste effect op QTc. Maar het hoogste dosisinterval van risperidone dat gebruikt werd in deze studie, was aanzienlijk hoger dan de dosis die over het algemeen gebruikt wordt in de klinische praktijk. Slechts 2 groepen vertoonden meer dan 5% verandering in QTc ten opzichte van de beginwaarden: thioridazine en ziprasidone. Het is ook belangrijk te noteren dat in studie 054, geen enkele patiënt in geen enkele groep een QTc van meer dan 500msec vertoonde. Deze 2 middelen hadden ook de steilste dosis-respons curve, in termen van toename van het QTc interval (1). Ziprasidone dat ten dele gemetaboliseerd wordt via CYP 3A4, vertoonde echter geen bijkomend QT-verlengend effect in aanwezigheid van ketoconazol (een CYP 3A4 inhibitor) (3).

De gegevens in verband met de cardiale veiligheid van ziprasidone worden getoond in **tabel 10**.



**Tabel 10: Cardiale veiligheid van ziprasidone (113).**

- De QTc verlenging lijkt dosisafhankelijk te zijn.
- Gemiddelde QTc verandering voor een dagdosis van 80-200mg is 6-10msec.
- Gemiddelde QTc verandering voor een dagdosis van 160mg (de maximaal aanbevolen dosis) is 15-20msec.
- Men verwacht dat de typische dosis varieert tussen 80-160mg/dag; de efficiëntie blijkt dosisafhankelijk te zijn, zodat men verwacht dat er hogere dosissen zullen gebruikt worden.
- Studie 054 werd uitgevoerd als gevolg van de ongerustheid van de FDA in verband met de QTc verlenging tijdens de originele registratieaanvraag.

Tot nu toe werden er geen gevallen van TdP gerapporteerd met ziprasidone. Er bestaan vele gegevens die suggereren dat TdP geen ernstig probleem zou zijn met ziprasidone. Anderzijds vindt men in de literatuur in verband met QTc verlenging en niet-cardiale geneesmiddelen herhaaldelijk de waarschuwing dat het risico op TdP en plotse dood vaak slechts verschillende jaren na de registratie zichtbaar wordt. Ten eerste, omdat TdP en plotse dood vaak zeldzame complicaties zijn; ten tweede, omdat de klinische studies zeer selectieve inclusiecriteria hebben en patiënten zullen uitsluiten die gevoelig zijn voor inductie van TdP, zoals bejaarden, patiënten met comorbide misbruik of comorbide fysische stoornissen als ook patiënten die verschillende geneesmiddelen voorgeschreven krijgen. In dit verband moet genoemd worden dat de meeste gegevens in verband

met de veiligheid van ziprasidone afkomstig zijn van de klinische studies (36). Bovendien ontbreken er gegevens over de cardiale veiligheid van ziprasidone > 160mg/dag, en bestaan er geen gegevens over de kort werkende intramusculaire vorm (1). De bijsluiter voor ziprasidone bevat sterke waarschuwingen die het gebruik afraden bij patiënten met hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, congenitaal verlengd QT syndroom, antecedenten van cardiale aritmieën of myocardinfarct, of gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die het QTc interval verlengen (114).

Adolfsson & Lindblom (79) rapporteerden 2 gevallen van cardiale geleidingsstoornissen bij patiënten die ziprasidone kregen in monotherapie. Eén patiënt ontwikkelde ongeveer 1 maand na het opstarten van ziprasidone in een dosis van 160mg/dag een verlenging van het QTc interval

van 110msec. Een dosisverlaging verminderde zowel het verlengd QTc interval als de klinische efficiëntie. De tweede patiënt ontwikkelde een type I AV-blok na 7 weken onder ziprasidone 160mg/dag. In deze gevallen, is het belangrijk te noteren dat beide patiënten deze complicaties ontwikkelden zonder dat ze gelijktijdig andere geneesmiddelen innamen. Bij een normale psychiatrische behandeling, krijgen vele patiënten verschillende geneesmiddelen (zie verder) die een additief of synergetisch effect kunnen hebben met ziprasidone in het veroorzaken van ernstige cardiale geleidingsstoornissen.

### Sertindole

Sertindole is een antipsychoticum dat nooit gecommmercialiseerd werd in de VS en dat in 1998 van de Europese markt werd genomen na rapporten over plotse dood in associatie met een verlengd QTc interval (14, 114, 124). Tijdens de premarketing studies met sertindole traden er bij 1.446 patiënten 12 gevallen van onverklaarbaar overlijden en 23 gevallen van syncope op. In 1998 vond het *Committee on Safety of Medicines* in het VK aanwijzingen van 36 gevallen waarvan de doodsoorzaak onbekend was en 13 gevallen van ernstige maar niet-fatale aritmieën en zette de verkoop van sertindole stop (28, 48). De gegevens in de registratieaanvraag voor sertindole vermeldden een gemiddelde verlenging van QTc van 21msec tot 30msec met een dosis van 24mg; ongeveer 7% tot 8% van de patiënten vertoonden één of meer QTc waarde(n) van meer dan 500msec. Daarentegen, had minder dan 0,1% van de patiënten onder ziprasidone in de Fase II en III studies een QTc interval van 500msec of meer. De studie van Zimbroff et al (80) sloot 497 gehospitaliseerde patiënten in die gedurende een periode van 8 weken één van drie dosissen sertindole, haloperidol of placebo kregen. De resultaten toonden dosisgebonden toenames van QT en QTc in de sertindole groepen, die signifi-

cant groter waren dan placebo; maar er waren geen verschillen tussen de drie groepen in het percentage patiënten waarbij QT of QTc meer bedroeg dan 500msec op een bepaald moment. Een overzicht van Czekalla et al (14) vond dat er een QTc van 500msec of meer gerapporteerd werd bij 3,1% tot 4% van de patiënten onder sertindole en bij 0,06% tot 1,2% van de patiënten onder ziprasidone. Agelink et al (66) noteerden in een studie met 51 schizofrene gehospitaliseerde patiënten die geen medicatie kregen, dat sertindole (12mg/dag) het gemiddeld QTc-interval gecorrigeerd volgens de frequentie, aanzienlijk verlengde ( $p < 0,05$ ).

### Risperidone

Risperidone biedt weinig direct risico voor de hartfunctie (114). Het kan het QTc interval verlengen (48), maar met uitzondering van de gevallen van overdosering (72, 125, 126), lijkt risperidone een gunstig profiel te hebben (4). Lemmens et al (68), die de gegevens poolden van korte-termijn ( $N = 1.885$ ) en lange-termijn ( $N = 1.156$ ) studies, evalueerden de gegevens van risperidone in verband met de cardiovasculaire veiligheid. Bij de patiënten die risperidone kregen in dosissen van 1-16mg/dag, varieerde de gemiddelde verandering in QTc van -5,5 tot 4,4msec, wat klinisch niet significant is. In een studie door Brecher et al (127) bij 103 bejaarde patiënten die gedurende 12 weken risperidone kregen in dosissen van 1-6mg per dag, werd er geen significante verandering in QTc interval waargenomen. De gemiddelde verandering van QTc varieerde van (-2) tot (-1)msec. Andere resultaten wijzen erop dat risperidone veilig kan gebruikt worden bij bejaarden. Yerrabolu et al (73) noteerden, in een studie met 20 bejaarde patiënten (gemiddelde leeftijd van 70 jaar) dat, hoewel risperidone het QT interval verlengde ( $p < 0,001$ ), het geen significant effect had op de QT dispersie. Bovendien, waren er tijdens de follow-up periode geen geval-

len van plotse dood of symptomen die wezen op ventriculaire aritmie. Er is één enkel rapport van plotse dood bij een jonge vrouw met schizofrenie die 2mg/dag risperidone en 100mg/dag amantadine kreeg. Na een convulsie, had ze tweemaal een hartstilstand en overleed ze. Tijdens beide episoden van hartstilstand, toonde het ECG aanwijzingen van mechanische/elektrische dissociatie (elektrische activiteit zonder pols). Hoewel haar QTc interval significant verlengd was, vertoonde ze geen TdP of ventriculaire tachycardie. Risperidone verlengt het QTc interval, maar het enige gerapporteerde geval van plotse dood was niet te wijten aan TdP (70). Tot nu toe werden er geen gerapporteerde gevallen van TdP bij patiënten onder risperidone genoteerd (36). De meeting van de *American College of Neuropsychopharmacology* (ACNP) 2001 omvatte een voordracht over de lang werkende IM vorm. Deze rapporteerde geen klinisch significante effecten op het QTc interval. Men kan besluiten dat risperidone geen significante effecten heeft op het QTc interval als het wordt toegediend in klassieke klinische dosissen (128).

### Clozapine

Clozapine kan aanleiding geven tot ECG wijzigingen en er bestaan geïsoleerde rapporten van cardiale aritmieën, cardiomyopathie, pericarditis en myocarditis (met of zonder eosinofilie) waarvan er sommige fataal waren (113). Het lijkt dat het verlengd QTc onder clozapine dosisafhankelijk is, vaak zichzelf corrigeert in de loop van de tijd, het grootst is tijdens de beginstadia van de behandeling, meestal benigne is en dat een pathologische verlenging van QTc zeldzaam is (36, 115). Studies in diermodellen, zoals op het hart van de kat, toonden een dosisafhankelijke procentuele toename in QTc van 7-43% na infusie van het middel; maar, in een gecontroleerde dosis van

0,5mmol/l, was dit veel minder dan onder haloperidol, risperidone of sertindole (129). Er bestaan drie rapporten van effecten van clozapine bij schizofrene patiënten (128). Agelink et al (66) vonden dat clozapine (100mg/dag) het QT interval niet significant verlengde. In een retrospectieve studie over ECG afwijkingen bij 61 patiënten behandeld met clozapine, vonden Kang et al (67) dat clozapine het QTc interval op dosisafhankelijke wijze verlengde. Een pathologische verlenging van QTc echter was zeldzaam en werd enkel waargenomen bij 2 patiënten. Cohen et al (61) daarentegen, die een analyse van het hartritme uitvoerden bij 56 schizofrene patiënten, die behandeld werden met clozapine, haloperidol, of olanzapine, als bij 53 gezonde vrijwilligers, vonden dat schizofrene patiënten die clozapine innamen (300-700mg/dag), verlengde QTc intervallen hadden in vergelijking met de controlegroep ( $p < 0,0001$ ). Men kan besluiten dat clozapine over het algemeen weinig risico biedt, met het voorbehoud dat er meer gegevens nodig zijn over de lange-termijn effecten (128). Bijgevolg kan regelmatige ECG monitoring, vooral in hogere dosissen, zeer waardevol zijn (115).

### Olanzapine

Olanzapine lijkt weinig direct risico te bieden voor de hartfunctie (55). Er werd uitzonderlijk een verlenging van het QTc interval waargenomen (56). De beschikbare preklinische en klinische gegevens suggereren niet dat olanzapine binnen het therapeutisch dosisinterval bijdraagt tot een klinisch significante QTc verlenging en aanverwante cardiale elektrofysiologische fenomenen (130). Bij 5% van de behandelde patiënten werd er een verlenging van QTc ten opzichte van de beginwaarde waargenomen. De gemiddelde verandering was echter slechts 1,3msec, en bijgevolg niet statistisch significant verschillend van placebo (131). Net zoals oraal olanzapine, blijkt IM

olanzapine een gunstig profiel te hebben op het vlak van het QTc interval (85).

### Quetiapine

De studies toonden geen aanhoudende wijzigingen in het QTc interval (115). De gegevens van de fase II/III klinische studies met quetiapine tonen aan dat de gemiddelde verandering van het QTc interval klein was, en dat het percentage patiënten met klinisch significante wijzigingen vergelijkbaar was met placebo (quetiapine 0,9% en placebo 1,3%) (133). In een 6 weken durende, dubbelblinde, multicentrische studie van Arvanitis & Miller (60), kregen de patiënten een aantal dosissen (300, 600 en 750mg). Er werden geen significante verschillen in de QT intervallen waargenomen tussen de drie groepen die quetiapine kregen en de placebo-groep. Onder quetiapine werden er gemiddelde verlengingen van QTc tot 8msec waargenomen, maar er werden geen gevallen gerapporteerd waarbij de QTc meer dan 500msec bedroeg (131), behalve in gevallen van overdosering. Een overdosering met quetiapine, terwijl men therapeutische dosissen risperidone inneemt, kan aanleiding geven tot een aanzienlijke verlenging van het QTc interval. Een rapport van een patiënt die een overdosis quetiapine van 2.000mg innam (+ risperidone 3mg/dag) toont aan dat ongeveer 2 uur na de inname van quetiapine, het ECG een QTc interval van 537msec aangaf. Continue ECG monitoring tijdens de volgende 18 uur toonde geen episode van ventriculaire tachycardie. Van de vier vroeger gerapporteerde gevallen van overdosering met quetiapine (respectievelijk 3.000, 4.700, 9.600, > 10.000mg), was er slechts één geassocieerd met verlenging van het QTc interval, maar zonder dat de patiënt levensbedreigende ventriculaire aritmieën vertoonde. In dit geval nam een man van 19 jaar 9.600mg quetiapine in en ontwikkelde hij een verlenging van het QTc interval tot maximaal 710msec 14 uur na inname van quetiapine (75).

Zijn andere geneesmiddelen waren clonazepam en fluvoxamine. Fluvoxamine inhibeert het CYP 450 3A4 enzym dat ook quetiapine metaboliseert, en de auteurs veronderstellen dat de combinatie de plasmaspiegel van quetiapine kan verhoogd hebben (134). Er werden geen klinisch belangrijke wijzigingen in de gemiddelde QT intervallen waargenomen in een studie bij 151 bejaarde ( $\geq 65$  jaar) psychotische patiënten, die 25-800mg quetiapine per dag kregen. Slechts 1 patiënt werd uit de studie teruggetrokken omwille van verlenging van het QT interval (77). Quetiapine blijkt dus veilig te zijn in de gebruikelijke klinische dosissen (128). Niettemin, beveelt de bijsluiter van quetiapine aan om voorzichtig te zijn bij de behandeling van patiënten met bekend hartlijden (114).

De resultaten van de lange-termijn studies van Duffy et al (135) bij honden en apen toonden geen significant effect van quetiapine op het gemiddelde hartritme of het gecorrigeerde QT interval bij hond of aap over het dosisinterval. In de acute toxiciteitsstudie bij de hond veroorzaakte quetiapine 600mg evenmin veranderingen in het ECG, inclusief het QT interval, hoewel de kleine steekproefgrootte een statistische analyse uitsloot. Een andere studie van Duffy et al (136) toonde aan dat quetiapine een ionenkanaalinteractieprofiel heeft dat anders zou kunnen zijn dan dit van de andere nieuwe antipsychotica. Ze stelden vast dat quetiapine in geïsoleerde ventriculaire cardiomyocyten van het konijn de calcium- en natriumstromen verminderde in concentraties die van dezelfde grootte waren als deze die de kaliumstromen inhibeerden. Dit patroon van ionenkanaalinteractie contrasteert met de profielen van de andere nieuwe antipsychotica, zoals sertindole, ziprasidone, risperidone en olanzapine. Deze middelen verminderen de amplitude van de HERG stroom in hun therapeutische plasmaconcentraties, terwijl de inhibitie van de natriumstroom in de geïsoleerde humane atriale



myocyten optreedt in plasmaconcentraties die verschillende malen groter zijn. Bijgevolg, lijken verschillende ionenkanaalinteracties het effect van de  $I_{Kr}$  interactie op het QT interval te beperken (136).

### Zotepine

Zotepine veroorzaakt een dosisgebonden verlenging van het QTc interval (115). In een analyse van zes klinische studies, met in totaal 537 patiënten, veroorzaakte zotepine een geringe maar statistisch significante verlenging van het QTc interval (gemiddelde toename 8,3msec). Van de patiënten onder zotepine, vertoonden er 106 (20%) een verlenging van QTc van meer dan 30msec en 21 (4%) vertoonden een QTc verlenging van meer dan 60msec (36).

### Aripiprazole

In hondenmodellen waren de effecten op QTc niet significant in een dosis van 0,3-3mg/dag, terwijl de PR en QT intervallen verkort waren (128). In een recente veiligheidsstudie bleek het QTc verkort te zijn (-1msec) in tegenstelling tot risperidone (+ 6msec) en haloperidol (< +1msec) (93). In een gerandomiseerde, dubbelblinde studie bij 414 patiënten met schizofrenie en schizo-affectieve stoornissen, waarbij aripiprazole (15mg/dag, 30mg/dag) vergeleken werd met placebo, met haloperidol (10mg/dag) als actieve controle, vonden Kane et al (94) dat geen enkele patiënt onder aripiprazole een klinisch significante toename van het QTc interval vertoonde (gedefinieerd als QTc  $\geq$  450ms en een toename  $\geq$  10% ten opzichte van de beginwaarde). De hoogste waarden van het QTc interval die op om het even welk moment voor elke aripiprazole groep gemeten werden, waren de volgende: aripiprazole 15mg: 453ms; aripiprazole 30mg: 453ms. Er zijn echter meer gegevens vereist (79).

Onder de nieuwe antipsychotica zijn er aanwijzingen van een hoger risico op een verlengd QTc met sertindole en aanwijzingen van een matig risico met ziprasidone.

## Gelijktijdige medicatie en QTc verlenging

De polymedicatie kan zich uitbreiden tot verschillende antipsychotica en geneesmiddelen voor andere medische aandoeningen. Er bestaan twee grote risico's die gepaard gaan met polymedicatie (6):

- *De mogelijkheid dat de patiënt meer dan één geneesmiddel zal krijgen dat het QTc interval significant verlengt.*

De studie van Ascher-Svanum et al (31) toonde aan dat het gelijktijdig gebruik van QTc verlengende geneesmiddelen een ernstig probleem kan zijn bij schizofrene personen.

Deze auteurs bestudeerden retrospectief het gelijktijdig gebruik van QTc verlengers bij patiënten die reeds primaire geneesmiddelen voor schizofrenie (N = 1.938) of een bipolair stoornis (N = 3.153) kregen. Ze vonden dat meer dan de helft van de personen in deze studie (59% van de schizofrene patiënten; 62% van de patiënten met bipolair stoornissen) gelijktijdig minstens één QTc verlengend geneesmiddel voorgeschreven kregen; dit wijst erop dat het voorschrijven van een antipsychoticum dat QTc verlenging kan veroorzaken bij de helft van de patiënten aanleiding kan geven tot polymedicatie met andere QTc verlengers. Onder de QTc verlengende geneesmiddelen die gebruikt werden voor niet-psychiatrische doeleinden, waren de antibiotica de meest frequente, terwijl de antidepressiva de QTc verlengers waren die het meest voorgeschreven werden voor psychiatrische doeleinden.

- *De mogelijkheid dat de patiënt een geneesmiddel zal krijgen dat het hepatisch metabo-*

*liserend cytochroomstelsel inhibeert, in het bijzonder CYP 450 1A2, 3A4, en 2D6, wat kan leiden tot verhoogde spiegels van een QTc verlengende medicatie.*

Het is duidelijk geworden dat geneesmiddelen die op zich alleen een minimale verlenging van het QTc interval induceren, kunnen interageren met andere moleculen met fatale gevolgen (48). Zo bijvoorbeeld veroorzaakte in een recente studie de toevoeging van het antidepressivum nefazodon aan het populair antihistaminicum loratadine een toename van 22msec in QTc. Vermoedelijk was dit te wijten aan de verhoogde spiegels van loratadine na de inhibitie door nefazodon van het cytochroom CYP-450 3A4 systeem, dat loratadine metaboliseert (3).

**Tabel 11** somt een aantal van de frequent voorgeschreven geneesmiddelen op die inhibitoren zijn van de metaboliserende enzymen CYP450 1A2, 3A4 and 2D6, samen met antipsychotica die gemetaboliseerd worden door deze enzymen en die beïnvloed worden door de inhibitie.

Zoals hogerop besproken, kunnen de TCAs ook het QT interval verlengen (3, 44, 56, 137) (zie **tabellen 4**

**Tabel 11: Geneesmiddelen die het metabolisme van de antipsychotica inhiberen (6).**

- *Type van CYP 450: 1A2*  
Antipsychotica gemetaboliseerd door CYP 450: clozapine, haloperidol, olanzapine  
Middelen die CYP 450 inhiberen: ciprofloxacine, enoxacine, fluvoxamine, cimetidine
- *Type van CYP 450: 3A4*  
Antipsychotica die gemetaboliseerd worden door CYP 450: clozapine, haloperidol, pimozide, quetiapine, ziprasidone, sertindole  
Middelen die CYP 450 inhiberen: fluvoxamine, fluoxetine, ciprofloxacine, itraconazol, ketoconazol, erythromycine, clarithromycine, indinavir, ritonavir, delavirdine, efavirenz, methadon, amiodaron, cimetidine, nefazodon, pompelmoessap
- *Type van CYP 450: 2D6*  
Antipsychotica die gemetaboliseerd worden door CYP 450: clozapine, haloperidol, perfenazine, quetiapine, risperidone, thioridazine  
Middelen die CYP 450 inhiberen: fluoxetine, paroxetine, cimetidine, quinidine, ritonavir, amiodaron, clomipramine, chloorfeniramine, methadon

en 8). De TCAs hebben effecten die vergelijkbaar zijn met deze van de klasse 1A anti-aritmica (b.v. kinidine) inclusief suppressie van sommige aritmieën en vertraging van de hartgeleiding. Patiënten met een vooraf bestaande bundeltakblok (QRS > 0,11) die TCAs krijgen, kunnen een atrioventriculaire blok van hoge graad ontwikkelen. Door extrapolatie van de CAST (*Cardiac Arrhythmia Suppression Trial*) studies, drongen de meeste experts erop aan voorzichtig te zijn met het gebruik van TCAs bij cardiale patiënten, vooral deze met myocardischemie. Weinig clinici beseffen dat carbamazepine ook aanleiding kan geven tot atrioventriculaire geleidingsstoornissen, atrioventriculair blok en zelfs asystole (3). De resultaten van de studie van Reilly et al (56) suggereren dat zelfs onafhankelijk van de aanwezigheid van cardiovasculair lijden, therapeutische dosissen van de TCAs het QT interval kunnen verlengen. Hoewel de TCAs aangewezen kunnen zijn bij de behandeling van ernstig depressieve (schizofrene) patiënten, zou de drempel voor hun gebruik verhoogd moeten worden als er QT verlenging is (44). Gegevens wijzen erop dat de gelijktijdige inname van neuroleptica en TCAs, in vergelijking met de inname van TCAs alleen, het risico op cardiale bijwerkingen aanzienlijk kan verhogen. Tijdens een retrospectief overzicht van 70 opeenvolgende opnamen op intensieve zorgen voor overdosering met TCAs, identificeerden Wilens et al (137) 12 patiënten die gelijktijdig een neurolepticum hadden ingenomen. Op basis van de vergelijking tussen de 12 patiënten in de groep TCA-neurolepticum versus

de patiënten in de groep TCA alleen, vonden de auteurs dat de patiënten van de groep TCA-neurolepticum een drievoudige toename vertoonden van de prevalentie van QTc verlenging ( $p < 0,05$ ). Reilly et al (56) vonden dat abnormaal verlengde QTc intervallen (gedefinieerd als meer dan 456msec) voorkwamen bij 11% van de psychiatrische patiënten onder TCAs alleen, in vergelijking met 15% van de patiënten die combinaties van antipsychotica en TCAs innamen. QT verlenging kan ook optreden met lithium (44).

Verschillende geneesmiddelen kunnen dienen als potentiële “triggers” voor TdP bij patiënten die reeds een lang QT interval hebben, b.v. bij patiënten met congenitaal lang QT syndroom of bij patiënten die QT-verlengende geneesmiddelen innemen. Deze “triggers” zijn albuterol (bronchodilatator), amantadine (dopaminerg middel), cocaïne (drug), efedrine (bronchodilatator), norepinefrine (vasoconstrictor), fenylpropolamine (decongestivum), pseudoefedrine (decongestivum), en het vermageringsmiddel sibutramine. **Tabel 12** toont een lijst van geneesmiddelen die men beter niet voorschrijft samen met antipsychotica.

Vermijd de combinatie van antipsychotica en geneesmiddelen met QTc verlengend vermogen of geneesmiddelen die het hepatisch metaboliserend cytochroomstelsel inhiberen. De combinatie van antipsychotica en tricyclische antidepressiva biedt een bijzonder groot risico.

## Pathofysiologie

### Verlenging van het QT interval

De verlenging van het QT interval op het ECG wordt veroorzaakt door de verlenging van de actiepotentialen van de ventriculaire myocyten, als gevolg van een afname van de uitwaartse stromen tijdens fase 2 en 3 van de actiepotentialen (33). De antipsychotica staan erom bekend effecten te hebben op verschillende ionenkanalen. Geneesmiddelen kunnen het QT interval verlengen door effecten uit te oefenen op één van deze bekende kanalen (138, 139). Maar het best bestudeerde kanaal is het HERG  $-I_{Kr}$  kanaal. Van de antipsychotica haloperidol en sertindole werd aangetoond dat ze een verlenging van het QT interval induceren en de HERG kanalen krachtig inhiberen. Maar het zou te gemakkelijk zijn om te veronderstellen dat de QT verlenging die waargenomen wordt met de antipsychotica alleen verband houdt met de blokkering van deze kanalen (138).

### Torsade de Pointes (TdP)

Hoewel er verschillende mechanismen gesuggereerd werden voor de ontwikkeling van TdP, werden de ‘early after depolarisations’ (EADs) erkend als één van de belangrijkste onderliggende mechanismen. EADs zijn depolarisaties die optreden tijdens fase 2 en 3 van de transmembranaire potentiaal vooraleer de repolarisatie volledig is. Ze kunnen aanleiding geven tot één of meer voortijdige actiepotentialen, wat leidt tot

**Tabel 12: Schrijf geen antipsychotica met QTc verlengend vermogen voor samen met de volgende geneesmiddelen (10).**

Anti-aritmica	Antipsychotica	Antibiotica	Andere	TCA's
Dofetilide	Mesoridazine	Sparfloxacin	Arseneen trioxide	Amitriptyline
Sotalol	Thioridazine	Gatifloxacin	(Leukemie)	Imipramine
Kinidine	Chloorpromazine	Moxifloxacin	Levomethadyl acetaat	
Andere klasse Ia en III anti-aritmica	Droperidol	Halofantrine (Malaria)	(Opioid onderhoudstherapie Rx)	
	Pimozide	Mefloquine (Malaria)	Dolasetron mesylaat	
		Pentamidine (Leishmaniasis)	(Postoperatief N & V)	
			Probucool (Anti-lipid middel)	
			Tacrolimus (Orgaantransplantatie)	

multifocale ventriculaire extrasystolen en polymorfe ventriculaire tachycardie (PMVT)/TdP. TdP kan evolueren tot pre-syncope, syncope en plotse dood (ventriculaire fibrillatie). Men denkt vaak dat dit de oorzaak is van overlijden als gevolg van antipsychotica (138).

Persisterende niet-geïnactiveerde inwaartse natriumstromen in de plateau fase van de actiepotentiaal of verminderde  $I_{Kr}$  en  $I_{Ks}$  uitwaartse stromen kunnen de cardiale repolarisatie en de cardiale actiepotentiaal verlengen, wat leidt tot een verlenging van het QTc op het ECG. Een overdreven verlenging van de cardiale actiepotentiaal zou kunnen leiden tot een re-depolarisatie van de L-type calcium- of natriumkanalen, wat leidt tot 'early after depolarisations' (EAD), een mogelijk in vivo mechanisme dat aan de basis ligt van TdP (140).

De depolarisatie van de ventriculaire cellen is het resultaat van de snelle influx van natriumionen doorheen de selectieve natriumkanalen. De TCAs blokkeren dit natriumkanal, en hierdoor vertragen ze de depolarisatie en verbreden ze zowel de QRS als QTc intervallen. De repolarisatie heeft betrekking op de calcium-, natrium- en verschillende kaliumkanalen, maar de kaliumkanalen spelen de belangrijkste rol in geneesmiddelen-geïnduceerde TdP. Het kaliumkanaal dat het meest frequent betrokken is bij geneesmiddelen-geïnduceerde QT syndromen, is het kalium corrigerend ( $I_{Kr}$ ) kanaal. Dit staat in sterk contrast met de blokkering van de natrium (depolariserende) kanalen, waarbij de matige geneesmiddelen-geïnduceerde verlenging van het QRS niet gepaard gaat met plotse dood bij personen zonder vooraf bestaand cardiaal lijden. Dit inzicht biedt een verklaring waarom thioridazine, een geneesmiddel dat het  $I_{Kr}$  kanaal blokkeert, frequenter gepaard gaat met plotse dood bij overigens gezonde personen dan de TCAs, hoewel ze allebei de cardiale geleiding vertragen. Hoewel geneesmiddelen die het  $I_{Kr}$  kanaal blokkeren, aanleiding kunnen geven tot aritmie bij gezonde personen, zul-

len deze fenomenen waarschijnlijk frequenter optreden bij patiënten met hartlijden. Dit is de reden waarom TdP oorspronkelijk beperkt leek te zijn tot cardiale geneesmiddelen (48).

## Guidelines

De *Cardiac Safety in Schizophrenia Group* geeft de volgende *guidelines* (7):

- de patiënten moeten geëvalueerd worden betreffende hun demografische risicofactoren, het bestaan van comorbide cardiovasculaire aandoeningen, het bestaan van een lang QTc syndroom, het gelijktijdig voorschrijven van geneesmiddelen die het QTc interval kunnen verlengen, de aanwezigheid van comorbide hepatische, renale, hypothyroïde of psychiatrische aandoeningen en de aanwezigheid van alcohol- of middelenmisbruik;
- bij patiënten die een hoog risico op QTc verlenging vertonen, is het aanbevolen om een antipsychoticum met een gering QTc verlengend vermogen voor te schrijven.

Deze groep stelt de volgende *guidelines* voor:

Bij patiënten met één of meer risicofactoren op QTc verlenging:

- identificeer risicopatiënten. Risicofactoren voor QTc verlenging zijn: vrouwelijk geslacht, bejaarden, sommige congenitale (b.v. idiopathisch lang QT syndroom) en metabole stoor-

nissen (b.v. hypokaliëmie), brady-aritmieën en gelijktijdig voorgeschreven geneesmiddelen die het QTc verlengen;

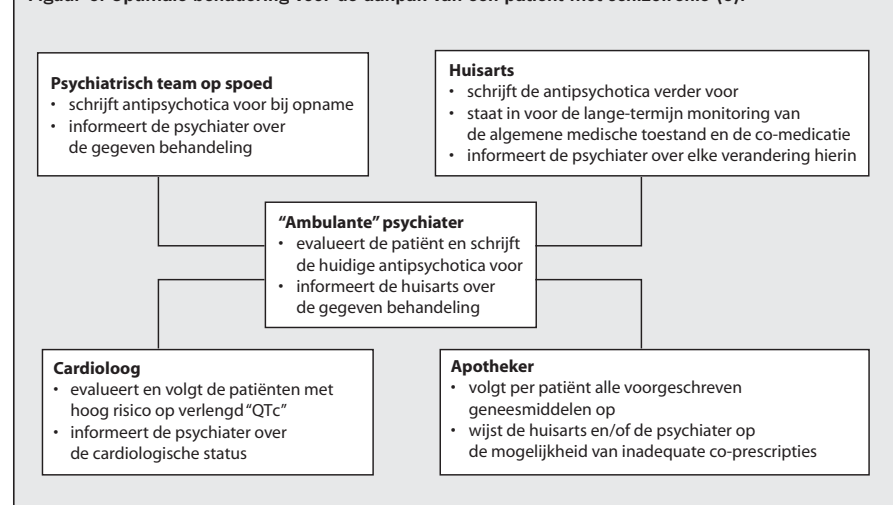
- overweeg baseline en periodieke screening:
  - voer baseline ECG uit met follow-up,
  - controleer de elektrolyten regelmatig;
- adviseer de patiënten om:
  - onmiddellijk melding te maken van tachycardie, een gevoel van een ijl hoofd, duizeligheid, palpities, enz.
  - middelenmisbruik en overdreven alcoholverbruik te vermijden,
  - hun geneesheer te verwittigen vooraleer ze om het even welk bijkomend geneesmiddel op voorschrift innemen;
- vermijd, indien mogelijk, meerdere antipsychotica of andere QTc-verlengende geneesmiddelen.

Als een patiënt TdP ontwikkelt, moet het verantwoordelijk geneesmiddel stopgezet worden.

Volledigheidshalve willen we de nadruk leggen op het belang van een multidisciplinaire benadering bij de behandeling van een schizofrene patiënt, zoals geïllustreerd in **figuur 6**.

Tenslotte, kunnen computerprogramma's voor het maken van voorschriften met geïntegreerde waarschuwingen in verband met interacties nuttig zijn.

**Figuur 6: Optimale benadering voor de aanpak van een patiënt met schizofrenie (6).**



Tabel 8

Referenties	N	Dosis	Duur	Risicofactoren	QTc	TdP	Formule
<b>NEUROLEPTICA</b>							
<b>THIORIDAZINE</b>							
<u>Buckley, et al. 1995</u>	104 volwassen patiënten	OD (gemiddelde hoeveelheid ingenomen in een bepaalde dagdosis = 9,2)	4 jaar	NR	60% QTc > 450ms (p = 0,001) (n = 97, uitgezonderd patiënten met gecombineerde NL intoxicatie) (OR = 4,7)	Aritmieën (p = 0,004)	B
<u>Hartigan-Co, et al. 1996</u>	9 gezonde controles	10mg (eenmalige dosis) 50mg (eenmalige dosis)	3 dagen	Neen	50mg: +23ms (p<0,05) (4u)	Neen	B
<u>Reilly, et al. 2000</u>	64 psychiatrische patiënten	Lage dosis	28 maanden	Patiënten met vooraf bestaand hartlijden werden niet uitgesloten (alleen patiënten met atriale fibrillatie of bundeltakblok werden uitgesloten)	23% patiënten QTc > 456ms (p < 0,001) Dosisgebonden 2/4 patiënten die minstens 600mg innamen, hadden QTc verlenging Meeste patiënten met QTc verlenging namen dosissen < 300mg/dag	Neen	B
<u>Haddad &amp; Anderson, 2002</u>	39 rapporten van vermoedelijke aritmie in het VK	Omvatten gevallen onder lage dosis	Rapporten sinds 1964	NR	NR	21 gevallen fataal	NR
<b>HALOPERIDOL</b>							
<u>Eulop, et al. 1987</u>	40 patiënten met ziekte van Gilles de la Tourette	4,6mg (eindpunt)	6 weken	Neen	+4,1ms (ns)	Neen	B
<u>Shapiro, et al. 1989</u>	18 patiënten met ziekte van Gilles de la Tourette	4,3mg (gemiddelde bij eindpunt)	6 weken	Neen	+3,8ms (ns)	Neen	NR
<u>Iwahashi, 1996</u>	117 patiënten met schizofrenie	15,5mg (gemiddelde)	13 jaar	Neen	8 vertoonden QTc verlenging (gemiddelde procentuele verandering 27)	Neen	NR
<u>Anvanitis &amp; Miller, 1997</u>	258 patiënten met schizofrenie	12mg/dag	6 weken	Neen	+4ms 80mg i.v.	Neen	NR
<u>Cohen, 2001</u>	18 patiënten met schizofrenie	15,4mg (gemiddelde)	Lange-termijn	Neen	517,8ms[Controle = 370ms]	Neen	B
<u>Czekalla, et al. 2001</u>	1.342 patiënten met schizofrenie en aanverwante psychosen (4 studies)	5-20mg/dag	6-8 weken	NR	+0,97ms (15mg/dag, HGAD studie) -7,34ms (5-20mg/dag, HGAJ studie) (p < 0,001)	Neen	B
<u>Tisdale, et al. 2001</u>	24 patiënten met wanen en agitatie zonder TdP 6 patiënten met wanen en agitatie met TdP	Max 24u dosis: 34mg i.v. Max 24u dosis: 112mg i.v.	12 maanden (retrospectief)	Neen	QT <sub>F</sub> = +43ms (p = 0,002) QTc = +41ms (p = 0,01) QT <sub>F</sub> = +117ms (p = 0,004) QTc = +105ms (p = 0,007)	6 TdP	B+F

<b>DROPERIDOL</b>						
<u>Lischke, et al. 1994</u>	40 chirurgische patiënten	0,1mg/kg i.v. (10) 0,175mg/kg i.v. (10) 0,25mg/kg i.v. (20)	10 min	Neen	+37ms (1 min) (p < 0,004) +44ms (1 min) (p < 0,004) +59ms (1 min) (p < 0,004)	Neen B
<u>Reilly, et al. 2000</u>	37 psychiatrische patiënten	Lage dosis	28 maanden	Patiënten met vooraf bestaand hartlijden werden niet uitgesloten (alleen patiënten met atriale fibrillatie of bundelblok werden uitgesloten)	Gecorrig OR = 6,7 (p = 0,004)	Neen B
<b>PIMOZIDE</b>						
<u>Fulop, et al. 1987</u>	40 patiënten met ziekte van Gilles de la Tourette	7,5mg (eindpunt)	6 weken	Neen	+20ms (p < 0,0001)	Neen B
<u>Shapiro, et al. 1989</u>	20 patiënten met ziekte van Gilles de la Tourette	10,68mg (gemiddelde bij eindpunt)	6 weken	Neen	+24ms (p < 0,0001)	Neen NR
<u>Desto, et al. 1999</u>	12 gezonde personen	6mg eenmalige orale dosis	20u	Neen	QTc <sub>max</sub> = +13,3ms (p = 0,003) QTc <sub>gemiddeld</sub> = + 9ms (ns)	Neen F
<b>SULPRIDE</b>						
<u>Sugiyama, et al. 2002</u>	1 depressieve vrouw (81 j)	150mg/dag	7 dagen	Neen	+51ms	Neen B
<b>AMISULPRIDE</b>						
<u>Coulouvrat &amp; Dondey-Nouvel, 1999</u>	296 patiënten met schizofrenie (11 studies)	670 ± 283mg/dag (gemiddeld; acute exacerbatie) 118 ± 107mg/dag (gemiddeld; overwegend schizofrenie met negatieve symptomen)	122 ± 137 dagen (gemiddelde)	NR (er werden geen routine laboratoriumonderzoeken uitgevoerd in 2 studies)	3 patiënten hadden een verlenging van QTc van minstens 60ms	Neen B
<u>AgeLink, et al. 2001</u>	12 patiënten met schizofrenie	400mg/dag	14,1 dagen (gemiddeld)	Neen	-5,9ms	Neen B
<b>NIEUWE APS</b>						
<b>CLOZAPINE</b>						
<u>Kang, et al. 2000</u>	61 patiënten met schizofrenie, bipolaire schizo	325,8mg/dag (gemiddeld)	180 dagen	8 patiënten vertoonden baselijn ECG afwijkingen voor het opstarten van de behandeling met clozapine	r dose & QTc verlenging (p = 0,032)	Neen NR
<u>AgeLink, et al. 2001</u>	13 patiënten met schizofrenie	100mg/dag	14,1 dagen (gemiddeld)	Neen	+10ms	Neen B

<u>Cohen, et al. 2001</u>	21 patiënten met schizofrenie	400mg/dag (gemiddeld)	Lange-termijn	Neen	502,9ms [Controle=370ms] (p < 0,0001)	Neen	B
<b>RISPERIDONE</b>							
<u>Lemmens, et al. 1997</u>	380 patiënten met schizofrenie 103 bejaarde patiënten	8 weken 12 weken	1-16mg/dag 1-6mg/dag	NR	8 patiënten met QTc ≥ 450ms -1ms (week 6), -2ms (week 12)	Neen	NR
<u>Tran, et al. 1997</u>	167 patiënten met schizofrenie	7,2mg/dag	28 weken	Patiënten met ernstige ziekten werden uitgesloten	+4,4ms	Neen	NR
<u>Ravin &amp; Levenson, 1997</u>	Case report	4mg/dag	5 dagen	Comed. amantadine 100mg/dag	480ms (dag 5)	Neen	NR
<u>Acrl &amp; Henrietig, 1998</u>	31 OD gevallen	OD	Prospectieve studie van 13 maanden	Pat 1: comed. Difenhydramine Pat 2: comed. Imipramine, benztropine, mesylaat, ibuprofen Pat 3: misbruik benzodiazepines	3 patiënten met verlengd QTc pat 1: 100mg pat 2: onbekend (overleden) pat 3: 120-174mg	Neen	NR
<u>Dueñas-Laita, et al. 1999</u>	Case report OD	270mg eenmalige dosis	33 uren	NR	480ms (3u), 520ms (6u), 360ms (33u)	Neen	NR
<u>Yerrabolu, et al. 2000</u>	20 bejaarde patiënten	NR	NR	Neen	+9ms (p < 0,001)	Neen	B
<u>Czekalla, et al. 2001</u>	140 patiënten met schizo	4-12mg	8 weken		+2,04ms		B
<b>OLANZAPINE</b>							
<u>Tran, et al. 1997</u>	172 patiënten met schizofrenie	17,2mg/dag	28 weken	Patiënten met ernstige medische ziekten werden uitgesloten	-4,9ms	Neen	NR
<u>Agelink, et al. 2001</u>	13 patiënten met schizofrenie	20mg/dag	14,1 dagen (gemiddeld)	Neen	+ 15ms	Neen	B
<u>Cohen, et al. 2001</u>	17 patiënten met schizofrenie	14,8mg/dag (gemiddeld)	Lange-termijn	Neen	504,6ms [HC = 370ms]		B
<u>Czekalla, et al. 2001</u>	1.342 patiënten met schizofrenie en aanverwante psychosen (4 studies)	5-20mg/dag	6-8 weken	NR	studie 5mg -4,55ms 10mg -6,51ms 15mg +8,44ms* 20mg -1,24ms * p = 0,038, ° p = 0,049	HGAG HGAG HGAG HGAG HGAG HGAG	B
<u>Meehan, et al. 2001</u>	99 patiënten met bipolaire, manische of gemengde stroomissen	1 tot 3 injecties (10mg, 10mg, 5mg i.m.)	2u en 24u na de eerste injectie	NR	2u -2,31ms (placebo -3,24ms) 24u -5,06ms (placebo -2,57ms)	Neen	NR

<b>QUETIAPINE</b>						
<u>Beelen, et al. 2001</u>	Case report (vrouw van 31 jaar met PTSD en majeure depressie) (+RIS 3mg/dag)	2.000mg (OD)	18 uren	Neen	537ms (2,7u), 489ms (11,2u), 401ms (18 u)	Neen B
<u>Hustey, 1999</u>	Case report (schizofrene patiënt van 19 jaar met depressie)	9.600mg (OD)	49 uren	NR	581ms (22u), 710ms (33u) 49u verdwenen	Neen NR
<u>McManus, et al. 1999</u>	151 patiënten met psychose (> 65j)	100mg/dag (mediaan)	73 dagen (gemiddeld)	Neen	0ms (1 patiënt zette de studie stop na QTc verlenging (NR))	Neen NR
<u>Arvanitis &amp; Miller, 1997</u>	258 patiënten met schizofrenie	75-750mg/dag	6 weken	Neen	75mg -2ms 600mg +8ms 750mg -2ms	Neen NR
<b>ZIPRASIDONE</b>						
<u>Keck, et al. 1998</u>	139 patiënten met schizofrenie of schizo-affectieve stoornis	40mg/dag 120mg/dag	4 weken	Neen	+4,7ms +1,4ms	Neen NR
<u>Simpson, et al. 2001</u>	136 patiënten met schizofrenie	130mg/dag	8 weken		+ 6ms	
<u>Adolfsson &amp; Lindblom, 2002</u>	case report borderline persoonlijkheid + angst syndroom	160mg/dag	1 maand	NR	+110ms (1 maand)	Neen NR
<b>SERTINDOLE</b>						
<u>Zimbroff, et al. 1997</u>	497 patiënten met schizofrenie	12-24mg/dag	8 weken	Neen	12mg +11ms 20mg +19ms 24mg +21ms	Neen B
<u>Wilton, et al. 2001</u>	462 patiënten met schizofrenie	4-24mg/dag	2 dagen - 8 maanden	5/6 patiënten namen andere APs waarbij Qtc verlenging gerapporteerd werd	6 patiënten met Qtc verlenging vertoonden grote variatie m.b.t. moment van verschijnen (2 dagen tot meer dan 8 maanden) en dosis (4mg/dag tot 24mg/dag)	Neen NR
<u>Agelink, et al. 2001</u>	13 patiënten met schizofrenie	12mg/dag	14,1 dagen (gemiddeld)	Neen	+30,1ms (p < 0,05)	Neen B
<b>ARIPRAZOLE</b>						
<u>Carson, et al. 2002</u>	828 patiënten met schizofrenie	2-30mg	6 weken		-1ms	

<i>Kane, et al. 2002</i>	414 patiënten met schizofrenie of schizo-affectieve stoornis	15-30mg/dag	4 weken	Neen	-2,02 (15mg), -3,38 (30mg)	Neen	B
<b>ANTIDEPRESSIVA</b>							
<b>TRICYCLISCHE AD</b>							
<b>IMIPRAMINE</b>							
<i>Burgess, et al. 1982</i>	8 gezonde vrijwilligers	75mg (eenmalige dosis)	180 min	Neen	Significante QTc verlenging slechts na > 2u +30 min: -10ms +60 min: -4ms +120 min: +3ms +180 min: +15ms (p < 0,02)	Neen	B
<i>Giardina, et al. 1983</i>	16 depressieve patiënten	3,5mg/kg/dag	3 weken	Neen	+21ms (p < 0,05)	Neen	B
<i>Fisch, 1985</i>	165 depressieve patiënten	150-300mg	6 weken	NR	+12ms (p < 0,001)	Neen	NR
<i>Laird, et al. 1993</i>	14 depressieve patiënten	180mg	6 weken	Neen	+20ms (p < 0,003)	Neen	NR
<b>DESIPRAMINE (DMI), CLOMIPRAMINE (CMI)</b>							
<i>Rudorfer &amp; Young, 1980</i>	14 depressieve patiënten	150mg/dag [gemiddelde bloedspiegel 201ng/ml]	3 weken	Neen	+11ms (ns)	Neen	NR
<i>Kutcher, et al. 1986</i>	10 bejaarden met depressie (gemiddeld 70,8)	[gemiddeld 352 nmol/l]	4 weken	Neen, uitzonderd voor één patiënt, die een stabiel subendocardiaal infarct had	-30ms (p = 0,002)	Neen	NR
<i>Schroeder, et al. 1989</i>	20 kinderen (7-12)	5mg/kg/dag (max) [gemiddeld 4,25]	8 weken	Neen	+10ms (p < 0,05)	Neen	B
<i>Stern, et al. 1991</i>	34 depressieve patiënten	200mg/dag [140,2ng/ml]	5 weken	Neen	+10,9ms (p = 0,004)	Neen	B
<i>Leonard, et al. 1995</i>	47 kinderen en adolescenten (7-17)	157mg/kg (DMI) 150mg/kg (CMI)	5 weken	Neen	DMI: +16,8ms (p = 0,05) CMI: +24,1ms (p = 0,05)	Neen	B
<b>NORTRIPTYLINE</b>							
<i>Schneider, et al. 1988</i>	10 bejaarden (> 60) met depressie	Mediaan 75mg/dag [gemiddelde plasma-spiegel 106ng/ml]	6 weken	12 van de 21 patiënten in deze studie hadden ECGs die als normaal geïnterpreteerd werden voor behandeling	420 tot 426ms na 6 weken (ns)	Neen	NR
<i>Wiliens, et al. 1993</i>	49 kinderen (5-12) 33 adolescenten (13-19) 55% stemmingsstoornissen, 79% ADHD	0,4-4,9mg/kg	12,2 maanden	NR	Alle kinderen +19ms, +18ms Adolescenten +22ms (allen p = 0,01)	Neen	NR



<i>Kiev. et al. 1994</i>	57 depressieve patiënten	75-150mg/dag	6 weken	Neen	B: +16,6ms (week 2) (p < 0,001), +14,4ms (week 6) (p < 0,001) F: +4,0ms (week 2) (ns), -0,6ms (week 6) (ns)	Neen	B+F
<i>Roose. et al. 1998</i>	40 depressieve patiënten	74mg/dag (gemiddelde bij eindpunt)	6 weken	Ischemisch hartlijden	+7ms (week2), -11ms (week 6)	Neen	NR
<b>AMITRIPTYLINE</b>							
<i>Robinson. et al. 1982</i>	39 depressieve patiënten	150mg/dag	6 weken	Neen	+19ms (p < 0,05)	Neen	NR
<i>White. et al. 1983</i>	12 depressieve patiënten	250mg/dag (gemiddelde max dosering)	4 weken	NR	+12,5ms (p = 0,01)	Neen	NR
<i>Van de Merwe, et al. 1984</i>	5 depressieve patiënten	95,3mg/dag	4 weken	Neen	+ 28,4ms (dag 15) (p < 0,001), +25,2ms (dag 29) (p < 0,001)	Neen	B
<i>Fisch. 1985</i>	54 depressieve patiënten	150-300mg	6 weken	NR	+11ms (p = 0,014)	Neen	NR
<i>Upward, et al. 1988</i>	12 depressieve patiënten	100mg/dag (1 week) 150-200mg/dag (3 weken)	4 weken	Neen	- 7ms (week 1) (ns) + 6ms (week 4) (ns)	Neen	B
<i>Kuhls &amp; Rudolf. 1990</i>	20 depressieve e patiënten (gemiddelde leeftijd 41)	150mg/dag [plasma- spiegel van het geneesmiddel in week 6 = 60,6ng/ml]	6 weken	Neen	+15ms (week 3), +15ms (week 6)	Neen	B
<b>DOXEPINE</b>							
<i>Fisch. 1985</i>	56 depressieve patiënten	150-300mg	6 weken	NR	+3ms	Neen	NR
<i>Baker. et al. 1997</i>	20 depressieve patiënten	169mg	6 weken	Neen	+8ms (week 2), +13ms (week 4), +8ms (week 6) (ECG met 12 afleidingen)	Neen	B
<b>MAPROTILINE</b>							
<i>Fulop. et al. 1987</i>	15 depressieve patiënten	200mg	3 weken		+4ms (week 1), +4ms (week 2), +10ms (week 3) (p < 0,1)	Neen	B
<b>MAOIS</b>							
<i>Robinson. et al. 1982</i>	45 depressieve patiënten	60mg/dag (fenelzine)	6 weken	Neen	-19ms (p < 0,05)	Neen	NR
<i>White. et al. 1983</i>	10 depressieve patiënten	36mg/dag (gemiddelde max dosering) (tranylcypromine)	4 weken	NR	+4,2ms (ns)	Neen	NR
<b>TRAZODON</b>							
<i>Burgess, et al. 1982</i>	8 gezonde vrijwilligers	150mg (eenmalige dosis)	180min	Neen	+30min: +24ms (p < 0,02) + 60min: +28ms (p < 0,01) +120min: +25ms (p < 0,01) +180min: +25ms (p < 0,05)	Neen	B

<i>Van de Merwe, et al. 1984</i>	6 depressieve patiënten	223mg/dag	4 weken	Neen	Sign. ↑ op dag 1 (p < 0,01) -9ms (dag 15), -3,4ms (dag 29)	Neen	B
<b>SSRIS</b>							
<b>FLUOXETINE</b>							
<i>Fisch, 1985</i>	312 depressieve patiënten	40-80mg	6 weken	NR	+2ms (ns)	Neen	NR
<i>Upward, et al. 1988</i>	11 depressieve patiënten	40mg/dag (1 week) 60-80mg/dag (3 weken)	4 weken	Neen	+ 6ms (1 week) +10ms (week 4)	Neen	B
<i>Baker, et al. 1997</i>	20 depressieve patiënten	37 mg	6 weken	Neen	+1ms (week 2), +0ms (week 4), +0ms (week 6) (ECG met 12 afleidingen)	Neen	B
<i>Roose, et al. 1998</i>	27 depressieve patiënten (gemiddeld 73,3 j)	20mg/dag (eerste 2 weken) 40-60mg/dag	7 weken	Vooraf bestaand hartlijden (congestieve hartinsufficiëntie, geleidingsstoornissen, en/of ventriculaire aritmie)	+9ms (week 2)	Neen	NR
<b>SERTRALINE</b>							
<i>Guy &amp; Silke, 1990</i>	2.500 depressieve patiënten (4 studies) amitriptyline	50-400mg	4-8 weken	NR	Sertraline: 0ms (QTc 50%), 0ms (67% patiënten) Amitriptyline: +5ms (QTc 50%), +15ms (67% patiënten)	Neen	NR
<i>Witens, et al. 1999</i>	53 kinderen 39 adolescenten (6-17j)	167mg (gemiddelde dosis)	12 weken	Neen	-1% QTc (week 12)	Neen	B
<i>Shapiro, et al. 1999</i>	24 depressieve patiënten na acuut MI (5 tot 30 dagen)	79,8mg (gemiddelde finale dagdosis)	16 weken	Acuut MI	-7,3ms (QT-interval)	Neen	NR
<b>PAROXETINE</b>							
<i>Edwards, et al. 1989</i>	11 depressieve patiënten (gemiddelde leeftijd 40,1j)	30mg/dag	4 weken	Neen	-3ms (week 4)	Neen	B
<i>Kuhls &amp; Rudolf, 1990</i>	20 depressieve patiënten (gemiddelde leeftijd 41j)	30mg/dag (plasmaspiegel van het geneesmiddel in week 6 = 58,1ng/ml)	6 weken	Neen	-8ms (week 3), -4ms (week 6)	Neen	B
<i>Martin, et al. 1997</i>	12 gezonde mannelijke vrijwilligers	20mg/dag (met terfenadine 60mg tweemaal per dag gedurende 8 dagen)	15 dagen	Neen	+5ms	Neen	B

<i>Roose, et al. 1998</i>	41 depressieve patiënten	22mg/dag (gemiddelde bij eindpunt)	6 weken	Ischemisch hartlijden	-3ms (week 2), -1ms (week 6)	Neen	NR
<b>FLUVOXAMINE</b>							
<i>Roos, 1983</i>	64 patiënten uit 4 dubbelblinde studies	gevarieerd	4-8 weken	NR	+1ms, vergelijkende TCAs: +5ms	Neen	B
<i>Laird, et al. 1993</i>	17 depressieve patiënten	240mg	6 weken	Neen	Oms (week 6)	Neen	NR
<b>CITALOPRAM</b>							
<i>Rasmussen, et al. 1999</i>	12 gezonde vrijwilligers	60mg/dag	4 weken		Gemiddelde QTc intervallen bleven binnen de normale waarden. Geen verschillen met placebo	Neen	B
	144 depressieve patiënten	10-60mg 10mg	6-8 weken	Incidentie van uiteenlopende cardiovasculaire diagnoses (linkerventrikelpertrofië, rechterbundeblok)	Oms		
	149 depressieve patiënten	20mg		bij deze patiënten was < 3% bij baseline en onder behandeling;	Oms		
	254 depressieve patiënten	40mg		geen verschillen tussen de groepen	Oms		
	113 depressieve patiënten	60mg			Oms		
	146 placebo				Oms		
	100 fluoxetine	20mg	1 jaar		Oms		
	depressie < 60j oud > 60j oud				QTc intervallen varieerden tussen 400 en 425ms. Geen verschillen in gemiddelde QTc bij patiënten onder citalopram tussen < of > 60 j		Ja
	postmarketing surveillance (5 miljoen)		8 jaar	Bijna alle gevallen, gelijktijdige QTc verlengende medicatie, bestaande medische risicofactoren of gevallen van overdosering	17 gevallen verlengd QTc		
<b>BUPROPION</b>							
<i>Kiev, et al. 1994</i>	58 depressieve patiënten	225-450mg	6 weken	Neen	B: -0,3ms (week 2) (ns), -6,4ms (week 6) (ns) F: -1,3ms (week 2) (ns), -9,4ms (week 6) (p < 0,05)	Neen	B+F
<i>Shrier, et al. 2000</i>	Case report	1,5g (OD)	24 uur	NR	600ms (4h), 495ms (12h), 480 ms (24h)	Neen	NR

<b>LITHIUM</b>							
<i>Bucht, et al. 1984</i>	53 patiënten met bipolaire, unipolaire, schizo-affectieve psychose	Gemiddelde serum lithium spiegel = 0,65mmol/l	12 maanden	Neen	-10ms (maand 4), -10ms (maand 12)	Neen	B
<b>CARBAMAZEPINE</b>							
<i>Kennebäck, et al. 1995</i>	10 gezonde personen	800mg/dag	14 dagen	Neen	-1ms	Neen	B
<i>Iwahashi, 1996</i>	21 patiënten met schizofrenie (+HAL 16,3mg/dag)	3-10mg/kg/dag	> 6 maanden	Neen	11 patiënten vertoonden QTc > 440ms (p < 0,001) (gemiddelde procentuele verandering, 29) 2 patiënten ontwikkelden congestieve hartinsufficiëntie	Neen	NR

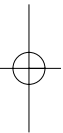
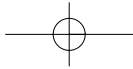
B: Formule van Bazett, F: Fridericia correctie; OD: Overdosering; OR: Odd Ratio

## Referenties

1. Maguire GA, Eisenberg PR, Koshes RJ, Piepho RW. Risk-benefit decisions about antipsychotic therapy versus cardiovascular concerns. *J Clin Psychiatry Audiograph Series* 2001;4(1):1-20.
2. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Points to consider: the assessment of the potential for QT interval prolongation by non-cardiovascular medicinal products. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. December, 1997.
3. Pies RW. Antipsychotic medications and the QT interval. *International Drug Therapy Newsletter* 2001;36(11):85-8.
4. Gury C, Canceil O, Iaria P. Antipsychotiques et sécurité cardio-vasculaire: données actuelles sur les allongements de l'intervalle QT et le risque d'arythmies ventriculaires. *L'Encéphale* 2000;XXVI:62-72.
5. Curkendall S, Mo J, Jones JK, Glasser D. Increased cardiovascular disease in patients with schizophrenia. Poster presented at the 14th Congress of the European College of Neuropsychopharmacology, Istanbul, Turkey, October 13-17, 2001
6. Ames D, Camm J, Cook P, et al. Comment minimiser les risques associés à un allongement significatif de l'intervalle QTc chez les personnes souffrant de schizophrénie. Recommandations consensuelles du Cardiac Safety in Schizophrenia Group (CSISG). *L'Encéphale* 2002;XXVIII:552-62, cahier 1.
7. Falkai P, Ames D, Camm J, et al. The risks of QTc prolongation in patients receiving medication for schizophrenia can be minimised by careful patient assessment. Poster presented at the CINP, 2002.
8. Rubart M, Zipes DP. Genesis of cardiac arrhythmias: electrophysiological considerations. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, editors. *Heart Disease* (6th ed.). Philadelphia, London, New York, St. Louis, Sydney, Toronto: W.B. Saunders Company; 2001.
9. Timmis AD, Nathan AW. *Essential cardiology* (3rd ed.). Blackwell Science; 1997.
10. Vieweg WVR. Mechanisms and risks of electrocardiographic QT interval prolongation when using antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 2002;63(suppl 9):18-24.
11. Robles de Medina EO, Daniëls MCG, Groenewegen A. Elektrocardiografie. In: Roelandt JRTC, Lie KI, Wellens HJJ, Van de Werf F (red.). *Leerboek cardiologie*. Houtem/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum; 1995.
12. Sgarbossa EB, Wagner G. Electrocardiography. In: Topol EJ, editor. *Textbook of cardiovascular medicine*. Philadelphia-New York: Lippincott-Raven Publishers; 1998. p. 1546-77
13. Hamm CW, Willems S. Checkliste EKG. *Checklisten der aktuellen Medizin*. Thieme; 1996.
14. Czekalla J, Beasley CM, Dellva MA, Berg PH, Grundy S. Analysis of the QTc interval during olanzapine treatment of patients with schizophrenia and related psychosis. *J Clin Psychiatry* 2001;62(3):191-8.
15. Malik M, Fårbom P, Batchvarov V, Hnatkova K, Camm AJ. Relation between QT and RR intervals is highly individual among healthy subjects: implications for heart rate correction of the QT interval. *Heart* 2002;87:220-8.
16. Bazett HC. An analysis of the time-relations of electrocardiogram. *Heart* 1920;7:353-70.
17. Karjalainen J, Viitasalo M, Mänttari M, Manninen V. Relation between QT intervals and heart rates from 40 to 120 beats/min in rest electrocardiograms of men and a simple method to adjust QT interval values. *JACC* 1994;23(7):1547-53.
18. Aytemir K, Maarouf N, Gallagher MM, Yap Y, Waktare JEP, Malik M. Comparison of formulae for heart rate correction of QT interval in exercise electrocardiograms. *PACE* 1999;22:1397-401.
19. Benatar A, Decraene T. Comparison of formulae for heart rate correction of QT interval in exercise ECGs from healthy children. *Heart* 2001;86:199-202.
20. Welch R, Chue P. Antipsychotic agents and QT changes. *J Psychiatry Neurosci* 2000;25:154-60.
21. Puljevic et al. *European Heart J* 1997;18:1343-98.
22. Bednar MM, Harrigan EP, Anziano RJ, Camm JA, Ruskin J. The QT interval. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2001;43(5)[Suppl 1]:1-45.
23. Choy AM, Lang CC, Roden DM, et al. Abnormalities of the QT interval in primary autonomic failure. *Am Heart J* 1998;136:664-71.
24. Zimetbaum P, Josephson ME. Pathophysiology and genetics of the long QT syndrome. *UpToDate* Mar 9, 2001.
25. Haddad P. QTc prolongation and schizophrenia-managing the risks. *Progress in Neurology and Psychiatry* 2001 [Supplement].
26. Pies RW. Antipsychotics: the heart of the problem. *Psychiatric Times* 2001;18:26-8.
27. Haverkamp W, Eckardt L, Mönnig G, et al. Clinical aspects of ventricular arrhythmias associated with QT prolongation. *Eur Heart J Supplements* 2001;3(Suppl K):K81-K88.
28. Zarate CA Jr, Patel J. Sudden cardiac death and antipsychotic drugs. Do we know enough? *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:1168-71.
29. Ascher-Svanum H, Kennedy J, Stauffer V, Lee D, Haberman M. Female gender as a risk factor for drug-induced cardiac arrhythmia in schizophrenia. Poster presented at the WWS 2002.
30. Fattinger K, Roos M, Vergeres P, et al. Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two Swiss departments of Internal medicine. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49:158-67.
31. Ascher-Svanum H, Kennedy J, Lee D, Haberman M, Foster S. Concomitant use of QTc prolonging drugs in persons with schizophrenic and bipolar disorders. Poster presented at the WWS 2002.
32. Maixner SM, Mellow AM, Tandon R. The efficacy, safety, and tolerability of antipsychotics in the elderly. *J Clin Psychiatry* 1999;60[suppl 8]:29-41.
33. Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, et al. The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a Policy Conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000;doi:10.1053/ehj.2000.2249, available online at <http://www.idealibrary.com>
34. Darpö B. Spectrum of drugs prolonging QT interval and the incidence of torsades de pointes. *Eur Heart J Supplements* 2001;3(Suppl K):K70-80.
35. Woosley RL. Drugs that prolong the QT interval and/or induce Torsades de Pointes. <http://www.torsades.org/druglist.cfm>.
36. Haddad PM, Anderson IM. Antipsychotic-related QTc prolongation, Torsade de Pointes and sudden death. *Drugs* 2002;62(11):1649-71.
37. Taylor DM. Antipsychotics and QT prolongation. *Acta Psychiatr Scand* 2003;107(2):85-95. Doi:10.1034/j.1600-0447.2003.02078.x.
38. Steptoe A, Tavazzi L. The mind and the heart. In: Julian DG, Camm AJ, Fox KM, Hall RJC, Poole-Wilson PA, editors. *Diseases of the heart*. London, Philadelphia, Toronto, Sydney, Tokyo: W.B. Saunders Company Ltd.
39. Piccirillo G, Viola E, Nocco M, et al. Autonomic modulation and QT interval dispersion in hypertensive subjects with anxiety. *Hypertension* 1999;34:242-6.
40. Gillis AM, Stoohs R, Guilleminault C. Changes in the QT interval during obstructive sleep apnea. *Sleep* 1991;14(4):346-50.
41. Koide T, Ozeki K, Kaihara S, et al. Etiology of QT prolongation and T wave changes in chronic alcoholism. *Jpn Heart J* 1981;22:151-66.
42. Perera R, Kraebber A, Schwartz MJ. Prolonged QT interval and cocaine use. *J Electrocardiol* 1997;30:337-9.
43. Gamouras GA, Monir G, Plunkitt K, et al. Cocaine abuse: repolarisation abnormalities and ventricular arrhythmias. *Am J Med Sci* 2000;320:9-12.
44. Smith AL, Book WM. Effect of noncardiac drugs, electricity, poisons, and radiation on the heart. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, editors. *Hurst's the heart* Volume 1 (10th Ed.). McGraw-Hill, Medical Publishing Division; 2001.
45. Karch SB. Cardiac arrest in cocaine users. *Am J Emerg Med* 1996;14:79-81.
46. Wetli CV, Fishbain DA. Cocaine-induced psychosis and sudden death in recreational cocaine users. *J Forensic Sci* 1985;30:873-80.
47. Lange R, Cigarroa R, Flores E, et al. Cocaine-induced coronary-artery vasoconstriction. *N Engl J Med* 1989;321:1557-62.
48. Glassman AH, Bigger JT. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry* 2001;158(11):1774-82.
49. Vieweg WV. Torsade de Pointes, QT, and antipsychotic drugs. In: *Antipsychotic therapy and cardiovascular disease: an unfolding story*. A symposium to be held during the APA 2002 Annual Meeting. American Psychiatric Association; 2002.
50. Taylor DM. Prolongation of QTc interval and antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2002;159(6):1062.
51. Tisdale JE, Rasty S, Padhi D, Sharma ND, Rosman H. The effect of intravenous haloperidol on QT interval dispersion in critically ill patients: comparison with QT interval prolongation for assessment of risk of Torsades de Pointes. *J Clin Pharmacol* 2001;41:1310-8.
52. Ray WA, Meredith S, Thapa PB, Meador KG, Hall K, Murray KT. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:1161-7.
53. Mehtonen O-P, Aranko K, Mätkönen L, Vapaatalo H. A survey of 49 cases of sudden death associated with the use of antipsychotic or antidepressant drugs. *Acta Psychiatr Scand* 1991;84:58-64.

54. Buckley NA, Whyte IM, Dawson AH. Cardiotoxicity more common in thioridazine overdose than with other neuroleptics. *Clin Toxicol* 1995;33(3):199-204.
55. Hartigan-Go K, Bateman DN, Nyberg G, Mårtensson E, Thomas SHL. Concentration-related pharmacodynamic effects of thioridazine and its metabolites in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1996;60:543-53.
56. Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SHL. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet* 2000;355:1048-52.
57. Fulop G, Phillips RA, Shapiro AK, Gomes JA, Shapiro E, Nordlie JW. ECG changes during haloperidol and pimozide treatment of Tourette's disorder. *Am J Psychiatry* 1987;144:673-5.
58. Shapiro E, Shapiro AK, Fulop G, et al. Controlled study of haloperidol, pimozide, and placebo for the treatment of Gilles de la Tourette's Syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:722-30.
59. Iwahashi K. Significantly higher plasma haloperidol level during cotreatment with carbamazepine may herald cardiac change. *Clin Neuropharmacol* 1996;19(3):267-70.
60. Arvanitis LA, Miller BG, and the Seroquel Trial 13 Study Group. Multiple fixed doses of "Seroquel" (Quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo. *Biol Psychiatry* 1997;42:233-46.
61. Cohen H, Loewenthal U, Matar M, Kotler M. Association of autonomic dysfunction and clozapine. Heart rate variability and risk for sudden death in patients with schizophrenia on long-term psychotropic medication. *Br J Psychiatry* 2001;179:167-71.
62. Lischke V, Behne M, Doelken P, Schledt U, Probst S, Vettermann J. Droperidol causes a dose-dependent prolongation of the QT interval. *Anesth Analg* 1994;79:983-6.
63. Desta Z, Kerbusch T, Flockhart DA. Effect of clarithromycin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pimozide in healthy poor and extensive metabolizers of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6). *Clin Pharmacol Ther* 1999;65:10-20.
64. Sugiyama A, Satoh Y, Shiina H, Takeda S, Hashimoto K. Torsadegenic action of the antipsychotic drug sulpiride assessed using in vivo canine models. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002;40:235-45.
65. Coulouvrat C, Dondey-Nouvel L. Safety of amisulpride (Solian®): a review of 11 clinical studies. *Int Clin Psychopharmacol* 1999;14:209-18.
66. Agelink MW, Majewski T, Wurthmann C, et al. Effects of newer atypical antipsychotics on autonomic neurocardiac function: a comparison between amisulpride, olanzapine, sertindole, and clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:8-13.
67. Kang UG, Kwon JS, Ahn YM, Chung SJ, Ha JH, Koo YJ, Kim YS. Electrocardiographic abnormalities in patients treated with clozapine. *J Clin Psychiatry* 2000;61:441-6.
68. Lemmens P, Brecher M, Van Baelen B. Tolerability and cardiovascular safety of risperidone. Poster presented at the 6th World Congress of Biological Psychiatry, Nice, France, June 22-27, 1997.
69. Tran PV, Hamilton SH, Kuntz AJ, et al. Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17(5):407-18.
70. Ravin DS, Levenson JW. Fatal cardiac event following initiation of risperidone therapy. *Ann Pharmacother* 1997;31:867-70.
71. Aciri AA, Henretig FM. Effects of risperidone in overdose. *Am J Emerg Med* 1998;16:498-501.
72. Dueñas-Laita A, Castro-Villamor MA, Martín-Escudero JC, et al. New clinical manifestations of acute risperidone poisoning. *Clinical Toxicology* 1999;37(7):893-4.
73. Yerrabolu M, Prabhudesai S, Tawam M, Winter L, Kamalesh M. Effect of risperidone on QT interval and QT dispersion in the elderly. *Heart Disease* 2000;2:10-2.
74. Meehan K, Zhang F, David S, et al. A double-blind, randomized comparison of the efficacy and safety of intramuscular injections of olanzapine, lorazepam, or placebo in treating acutely agitated patients diagnosed with bipolar mania. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21(4):389-97.
75. Beelen AP, Yeo K-TJ, Lewis LD. Asymptomatic QTc prolongation associated with quetiapine fumarate overdose in a patient being treated with risperidone. *Human & Experimental Toxicology* 2001;20:215-9.
76. Hustey FM. Acute quetiapine poisoning. *J Emerg Med* 1999;17(6):995-7.
77. McManus DQ, Arvanitis LA, Kowalczyk BB, Seroquel Trial 48 Study Group. Quetiapine, a novel antipsychotic: experience in elderly patients with psychotic disorders. *J Clin Psychiatry* 1999;60(5):292-8.
78. Keck P Jr., Buffenstein A, Ferguson J, et al. Ziprasidone 40 and 120mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 4-week placebo-controlled trial. *Psychopharmacol* 1998;140:173-84.
79. Adolfsson R, Lindblom Y. Cardiac conduction disturbances in 2 patients during ziprasidone monotherapy. Poster presented at the WWS 2002.
80. Zimbroff DL, Kane JM, Tamminga CA, et al. Controlled, dose-response study of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997;154:782-91.
81. Wilton LV, Heeley EL, Pickering RM, Shakir SA. Comparative study of mortality rates and cardiac dysrhythmias in post-marketing surveillance studies of sertindole and two other atypical antipsychotic drugs, risperidone and olanzapine. *J Clin Psychopharmacol* 2001;15(2):120-6.
82. Carson WH, Stock E, Saha AR, McQuade RD, Kujawa MJ, Ingenito G. Meta-analysis of safety and tolerability with aripiprazole. *Schiz Res* 2002;53(3, Suppl.):86.
83. Kane JM, Carson WH, Saha AR, McQuade RD, Ingenito GG, Zimbroff DL, Mirza WA. Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2002;63(9):763-71.
84. Burgess CD, Hames TK, George CF. The electrocardiographic and anticholinergic effects of trazodone and imipramine in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1982;23:417-21.
85. Giardina EV, Thomas Bigger J, Jr., Glassman AH, et al. Desmethylimipramine and imipramine on left ventricular function and the ECG: a randomized crossover design. *Int J Cardiol* 1983;2:375-85.
86. Fisch C. Effect of fluoxetine on the electrocardiogram. *J Clin Psychiatry* 1985;46[3, Sec. 2]:42-4.
87. Laird LK, Lydiard RB, Morton et al. Cardiovascular effects of imipramine, fluvoxamine, and placebo in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 1993;54:224-8.
88. Rudorfer MV, Young RC. Desipramine: cardiovascular effects and plasma levels. *Am J Psychiatry* 1980;137(8):984-6.
89. Kutcher SP, Reid K, Dubbin JD, Shulman KI. Electrocardiogram changes and therapeutic desipramine and 2-hydroxy-desipramine concentrations in elderly depressives. *Br J Psychiatry* 1986;148:676-9.
90. Schroeder JS, Mullin AV, Elliott GR, et al. Cardiovascular effects of desipramine in children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989;28(3):376-9.
91. Stern SL, Ribner HS, Cooper TB, Nelson LD, Johnson MH, Suckow RF. 2-hydroxydesipramine and desipramine plasma levels and electrocardiographic effects in depressed younger adults. *J Clin Psychopharmacol* 1991;11:93-8.
92. Leonard HL, Meyer MC, Swedo SE, et al. Electrocardiographic changes during desipramine and clomipramine treatment in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34(11):1460-8.
93. Schneider LS, Cooper TB, Severson JA, Zemlenyi T, Sloane RB. Electrocardiographic changes with nortriptyline and 10-hydroxynortriptyline in elderly depressed outpatients. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8(6):402-8.
94. Wilens TE, Biederman J, Spencer T, Geist DE. A retrospective study of serum levels and electrocardiographic effects of nortriptyline in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993;32(2):270-7.
95. Kiev A, Masco HL, Wenger TL, Johnston AJ, Batey SR, Holloman LC. The cardiovascular effects of bupropion and nortriptyline in depressed outpatients. *Annals Clin Psychiatry* 1994;6(2):107-15.
96. Roose SP, Glassman AH, Attia E, Woodring S, Giardina EV, Thomas Bigger J, Jr. Cardiovascular effects of fluoxetine in depressed patients with heart disease. *Am J Psychiatry* 1998;155:660-5.
97. Robinson DS, Nies A, Corcella J, Cooper TB, Spencer C, Keefover R. Cardiovascular effects of phenelzine and amitriptyline in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 1982;43(5)[Sec. 2]:8-15.
98. White K, O'Learhy J, Razani J, Rebal R, Palmer R. Electrocardiographic effects of tranlylcypromine vs. amitriptyline. *J Clin Psychiatry* 1983;44:91-3.
99. Van de Merwe TJ, Silverstone T, Anker SI. Electrophysiological and haemodynamic changes with trazodone, amitriptyline and placebo in depressed outpatients. *Curr Med Res Opin* 1984;9(5):339-52.
100. Upward JW, Edwards JG, Goldie A, Waller DG. Comparative effects of fluoxetine and amitriptyline on cardiac function. *Br J Clin Pharmacol* 1988;26:399-402.
101. Kuhs H, Rudolf GAE. Cardiovascular effects of paroxetine. *Psychopharmacology* 1990;102:379-82.

102. Baker B, Dorian P, Sandor P, Shapiro C, Schell C, Mitchell J, Irvine JM. Electrocardiographic effects of fluoxetine and doxepin in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:15-21.
103. Guy S, Silke B. The electrocardiogram as a tool for therapeutic monitoring: a critical analysis. *J Clin Psychiatry* 1990;51[12, suppl B]:37-9.
104. Wilens TE, Biederman J, March JS, et al. Absence of cardiovascular adverse effects of sertraline in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38(5):573-7.
105. Shapiro PA, Lespérance F, Frasure-Smith N, et al. An open-label preliminary trial of sertraline for treatment of major depression after acute myocardial infarction (the SADHAT trial). *Am Heart J* 1999;137:1100-6.
106. Edwards JG, Goldie A, Papayanni-Papasthatis S. Effect of paroxetine on the electrocardiogram. *Psychopharmacology* 1989;97:96-8.
107. Martin DE, Zussman BD, Everitt DE, Benincosa LJ, Etheredge RC, Jorkasky DK. Paroxetine does not affect the cardiac safety and pharmacokinetics of terfenadine in healthy adult men. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17(6):451-9.
108. Roos JC. Cardiac effects of antidepressant drugs. A comparison of the tricyclic antidepressants and fluvoxamine. *Br J Clin Pharmacol* 1983;15:439S-445S.
109. Rasmussen SL, Overø KF, Tanghøj. Cardiac safety of citalopram: prospective trials and retrospective analyses. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19(5):407-15.
110. Shrier M, Diaz JE, Tsarouhas N. Cardiotoxicity associated with bupropion overdose. *Annals Emerg Med* 2000;35(1):100 [letter].
111. Bucht G, Smigan L, Wahlin A, Eriksson P. ECG changes during lithium therapy. A prospective study. *Acta Med Scand* 1984;216:101-4.
112. Kennebäck G, Bergfeldt L, Tomson T. Electrophysiological evaluation of the sodium-channel blocker carbamazepine in healthy human subjects. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995;9:709-14.
113. Dunne FJ. Neuroleptics and the heart. *Br J Cardiol* 1994;1(11):364-9.
114. Glassman AH. Clinical management of cardiovascular risks during treatment with psychotropic drugs. *J Clin Psychiatry* 2002;63(suppl 9):12-7.
115. Bazire S. Psychotropic Drug Directory 2001/02: The professionals' pocket handbook and aide memoire. Quay Books, Mark Allen Publishing Ltd; 2001.
116. Reilly JG, Ayis A, Ferrier IN, et al. Thioridazine and sudden unexplained death in psychiatric in-patients. *Br J Psychiatry* 2002;180:515-22.
117. Hennessy S, Bilker WB, Knauss JS, et al. Cardiac arrest and ventricular arrhythmia in patients taking antipsychotic drugs: cohort study using administrative data. *BMJ* 2002;325:1070.
118. Denvir MA, Sood A, Dow R, et al. Thioridazine, diarrhoea and torsades de pointes. *J R Soc Med* 1998;91:145-7.
119. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Transcript of Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee meeting July 19, 2000. Available at: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cder00.htm#Psychopharmacologic%20Drugs>.
120. Drolet B, Zhang S, Deschênes D, et al. Droperidol lengthens cardiac repolarization due to block of the rapid component of the delayed rectifier potassium current. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:1597-604.
121. Capel MM, Colbridge MG, Henry JA. Overdose profiles of new antipsychotic agents. *Int J Neuropsychopharmacol* 2000;10:3.
122. Coukell AJ, Spencer CM, Benfield P. Amisulpride: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of schizophrenia. *CNS Drugs* 1996;6(3):237-56.
123. Gilcrest L. Advisory panel recommends approval of Pfizer's Zeldox for schizophrenia. Reuters. July 19, 2000. Available at: <http://www.medscape.com/reuters/prof/2000/07/07.20/20000720rglt005.html>.
124. Daniel DG, Wozniak P, Mack RJ, et al. for the Sertindole Study Group. Long-term efficacy and safety comparison of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 1998;34:61-9.
125. Brown K, Levy H, Brenner C, et al. Overdose of risperidone. *Ann Emerg Med* 1993;22:1908-10.
126. Lo Vecchio F. Risperidone overdose [letter]. *Am J Emerg Med* 1996;14(1):95-6.
127. Brecher M, Lemmens P, Van Baelen B. Tolerability and cardiovascular safety of risperidone. Poster presented at the Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology; December 8-12, 1997, Kamuela, Hawaii.
128. Goodnick PJ, Jerry J, Parra F. Psychotropic drugs and the ECG: focus on the QTc interval. *Expert Opin Pharmacother* 2002;3(5):479-98.
129. Drici MD, Wang WX, Liu X-K, Woosley RL, Flockhart DA. Prolongation of QT interval in isolated feline hearts by antipsychotic drugs. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18:477-81.
130. Czekalla J, Dellva MA, Berg PH, Grundy SL, Beasley CM. Cardiac safety profile of olanzapine based on preclinical and clinical ECG data. Poster presented at the Congress of Collegium Internationale NeuroPsychopharmacologicum (CINP), July 9-13, 2000, Brussels, Belgium.
131. Barnes TRE, McPhillips MA. Critical analysis and comparison of the side-effect and safety profiles of the new antipsychotics. *Br J Psychiatry* 1999;174(May)Suppl 38:34-43.
132. David SR, Beasley CM Jr, Alaka K. Analysis of the QTc interval in acutely agitated patients with schizophrenia, bipolar mania, or dementia treated with intramuscular (IM) olanzapine vs. IM placebo or IM haloperidol. Poster presented at the 14th Congress of the European College of Neuropsychopharmacology, Istanbul, Turkey, October 13-17, 2001.
133. Litherland S. Drug treatment and schizophrenia in the 1990s. *Drugs* 1997;54:794.
134. Gajwani P, Pozuelo L, Tesar GE. QT interval prolongation associated with quetiapine (Seroquel) overdose. *Psychosomatics* 2000;41(1):63-5.
135. Duffy PA, Knight R, Davis AS. Preclinical studies of the effects of quetiapine on electrocardiographic measurements. Poster presented at the 14th Congress of the European College of Neuropsychopharmacology, Istanbul, Turkey, October 13-17, 2001.
136. Duffy PA, Davis AS, Knight R, Patmore L, Templeton A. Preclinical in vitro investigations of the effects of quetiapine and other atypical antipsychotics on cardiac QT interval. Poster presented at the 14th Congress of the European College of Neuropsychopharmacology, Istanbul, Turkey, October 13-17, 2001.
137. Wilens TE, Stern TA, O'Gara PT. Adverse cardiac effects of combined neuroleptic ingestion and tricyclic antidepressant overdose. *J Clin Psychopharmacol* 1990;10(1):51-4.
138. Buckley NA, Sanders P. Cardiovascular adverse effects of antipsychotic drugs. *Drug Safety* 2000;23(3):215-28.
139. Crumb WJ Jr, Beasley C Jr, Thornton A, Breier A. Cardiac ion channel blocking profile of olanzapine and other antipsychotics. Poster presented at the American Psychiatric Association 2000 Annual Meeting, May 13-18, Chicago, Illinois.
140. Towbin JA, Vatta M. Molecular biology and the prolonged QT syndromes. *Am J Med* 2001;110:385-98.



© RMN Editions

