

Het verminderen van aan QTc-tijdverlenging gerelateerde risico's bij psychofarmacagebruik

Adviezen voor de praktijk

G.B. VAN DE KRAATS, J. SLOB, D.E. TENBACK

SAMENVATTING Een verlengde QTc-tijd kan leiden tot levensbedreigende hartritmestoornissen. Bijna alle gangbare farmaca die in de psychiatrie gebruikt worden kunnen een verlenging van de QTc-tijd geven. Er zijn aanwijzingen dat er in de praktijk nog onvoldoende met deze bijwerking rekening wordt gehouden. Door de risicofactoren voor de verlenging van de QTc-tijd te inventariseren en deze zoveel mogelijk te corrigeren, kan het risico van potentieel letale aritmieën waarschijnlijk verlaagd worden en wordt adequate farmacologische therapie mogelijk gemaakt.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 49(2007)1, 43-47]

TREFWOORDEN acute hartdood, QTc-tijd, torsade de pointes

Het verlengde QT-syndroom wordt gekenmerkt door het optreden van een verlenging van de QTc-tijd. De QTc-tijd staat voor de QT-tijd gecorrigeerd voor de hartfrequentie. Verlenging van de QTc-tijd predisponeert voor ventriculaire tachyarritmieën. De typische ritmestoornis die hierbij ontstaat, is de torsade de pointes (TdP). Dit is een polymorfe ventriculaire tachycardie (Tan e.a. 1995) die kan overgaan in ventrikelfibrilleren (VF) en acute hartdood. TdP geeft een kenmerkend beeld op het ecg. Er zijn veel oorzaken voor een verlenging van de QTc-tijd, medicatie is een veelvoorkomende. Bijna alle psychofarmaca zijn in wisselende mate een risicofactor voor een verlenging van de QTc-tijd (Witchel e.a. 2003).

Uit recente publicaties blijkt een kennisdeficiëntie bij klinici ten aanzien van QTc-tijdverlenging (Al-Khatib e.a. 2005; Allen LaPointe e.a. 2003). In deze gevalsbeschrijving willen we het risico van een QTc-tijdverlenging onder de aandacht brengen en praktijkadviezen geven.

GEVALSBESCHRIJVING

Een jonge vrouw met een schizo-affectieve stoornis wordt opgenomen in verband met een manie. Zij wordt behandeld met zuclopentixol, clonazepam en oxazepam. Omdat de manische symptomen onverminderd voortduren, wordt valproïnezuur toegevoegd. Enkele dagen later wordt zij bewusteloos aangetroffen in de separa-tieruimte met een bloeddruk van 80/50 mm Hg en een bradycardie (45 per minuut, irregulier). Het ecg toont een verlenging van de QTc-tijd. De patiënt heeft een blanco cardiale voorgeschiedenis. De QTc-tijdverlenging wordt daarom in verband gebracht met de zuclopentixol. De toediening hiervan wordt gestaakt, waarna de QTc-tijd normaliseert. De manie persisteert echter. Naast valproïnezuur krijgt de patiënte nu olanzapine, waarvan een geringere kans op een verlenging van de QTc-tijd wordt verwacht (European Medicines Agency 2004). Onder ecg-controle wordt de dose-

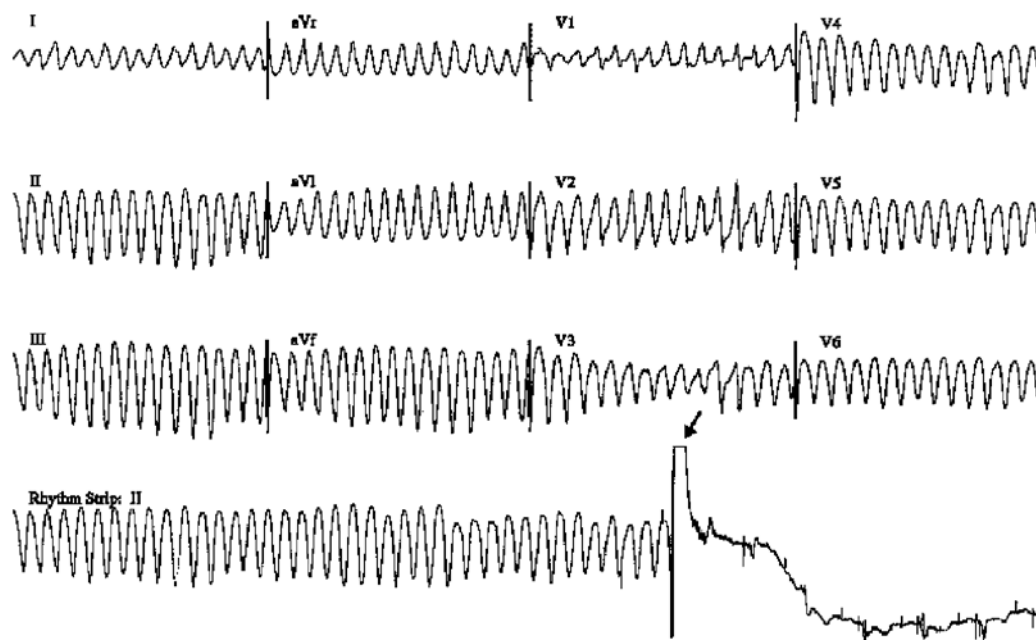
ring opgehoogd. De QTc-tijd normaliseert na het starten met olanzapine en ook als de dosering olanzapine verhoogd wordt tot 1 keer 15 mg/dag, blijft een verlenging van de QTc-tijd achterwege. De manie van patiënte houdt nog steeds aan. Besloten wordt om – ondanks het risico van een verlenging van de QTc-tijd (Goodnick e.a. 2002) – lithium 1 keer per dag 2 x 400 mg te starten. Opnieuw treedt een verlenging van de QTc-tijd op. Het ecg vertoont een beeld dat past bij een TdP. De QTc-tijd normaliseert na het staken van het lithium. Omdat de manie nog persisteert, wordt de olanzapine onder controle van een ecg opgehoogd tot 1 keer per dag 20 mg; het gewenste resultaat blijft echter uit. Weer wordt gestart met lithium, waarbij de kaliumspiegel met kaliumchloride (3 keer per dag 600 mg) en een kaliumsparend diureticum (spironolacton (1 keer per dag 50 mg), hoog wordt gehouden om zo een QTc-tijdverlenging te voorkomen. De dosering lithium wordt onder ecg-controle opgehoogd tot een adequate spiegel bereikt is, waarna de manie vermindert en er geen verlenging van de QTc-tijd meer is.

BESPREKING

De eerste publicatie over acute hartdood bij antipsychotica dateert uit de jaren zestig (Kelly e.a. 1963). Veel aandacht voor acute hartdood ontstond er toen de Inspectie voor de Gezondheidszorg in 1998 een afleververbod uitvaardigde voor het antipsychoticum sertindol. Niet alleen antipsychotica geven een verhoogd risico op acute hartdood, ook van tricyclische antidepressiva, benzodiazepinen en lithium wordt dit beschreven (Goodnick e.a. 2002; Witchel e.a. 2003).

De basis van acute hartdood kan een verlenging van de QTc-tijd zijn (Glassmann & Bigger 2001). Een verlengd QT-interval (QTc-tijd > 450 milliseconde) kan leiden tot TdP. Het QRS-complex roteert om de iso-elektrische as van het ecg van positief naar negatief (figuur 1, Smirk & Ng 1969). TdP gaat soms over in VF of in een sinusarrest met een traag ventrikelvolgritme (Khan & Gowda 2004). In ongeveer 31% van de gevallen leidt TdP tot acute hartdood (Faber e.a. 1994).

FIGUUR 1 Ecg-registratie met ritmestroom van een torsade de pointes, overgaand in ventrikelfibrilleren (pijl)



TABEL 1 Risicofactoren die samenhangen met een verlengd QTC-interval op het ecg

Farmaca*	Risicofactoren die samenhangen met een verlengd QTC-interval op het ecg
Polyfarmacie algemeen	antiarrhythmica uit de klasse Ia en klasse III antibiotica uit de groep van de macroliden niet-sederende antihistaminica overige
Psychofarmaca**	tricyclische antidepressiva klassieke antipsychotica fenothiazinen butyrofenonen
Metabole ontregeling***	elektrolytstoornissen (cave: diuretica geluxeerd) diabetes mellitus hypothyreoïdie ondervoeding
Cardiale aandoeningen	ischemisch hartlijden myocarditis cardiomyopathie bradyaritmieën
Neurologische aandoeningen	subarachnoïdale bloeding intracranieële drukverhoging
Intoxicaties	zware metalen insecticiden cocaïne
Leeftijd****	> 65 jaar
Geslacht*****	vrouwen > mannen
Dosering	hogere dosering = meer kans

* <http://www.torsades.org>
** Goodnick e.a. 2002, Reilly e.a. 2000, Zoeteman e.a. 2001
*** Thomas 1994
**** Reilly e.a. 2000
***** Rodriguez e.a. 2001

Een verlengde QTC-tijd komt frequent voor. In een groot cohortonderzoek kwam een verlengde QTC-tijd voor bij respectievelijk 13,8% en 34,7% van de mannen en bij respectievelijk 29,7% en 44,3% van de vrouwen van 55-59 jaar en van 80 jaar en ouder (De Bruyne e.a. 1997). Een mogelijke risicofactor blijkt het hebben van een psychiatrische stoornis. Acht procent van de patiënten die waren opgenomen met een psychiatrische diagnose bleek een verlengde QTC-tijd te hebben (Reilly e.a. 2000). De groep met psychotische stoornissen lijkt specifiek kwetsbaar (Hatta e.a. 2000). Het primaire 'lange QT-syndroom' is zeldzaam. Het is vaak asymptomatisch (Kenny & Sutton 1985). De oorzaak is een genetisch defect waardoor repolariserende kaliumkanalen niet goed werken (Witchel e.a. 2003). Secundaire verlenging van de QTC-tijd heeft vele oorzaken (tabel 1), ook hierbij worden repolarise-

rende kaliumkanalen geblokkeerd (Harrison & Krishnan 2002).

Het risico op TdP of acute hartdood kan in de praktijk worden ingeschat door het afnemen van een gerichte (familie)anamnese op syncope en acute hartdood, het controleren op bestaande elektrolytstoornissen, het rekening houden met de effecten van leeftijd en geslacht op de QTC-tijd, en het inventariseren van QTC-tijdverlengende bijwerkingen van medicatie (Fayek e.a. 2001; Rettenbacher e.a. 2005; <http://www.torsades.org>). Ecg-controle lijkt alleen van praktisch nut als er op grond van een voorafgaande evaluatie een verhoogd risico is op QTC-tijdverlenging (Rettenbacher e.a. 2005). Evidence-based beslisbomen zijn op grond van de bestaande literatuur nog niet te geven (Al-Khatib e.a. 2003; Rettenbacher e.a. 2005).

CONCLUSIE EN AANBEVELINGEN

Het merendeel van de psychofarmaca is in staat de QTc-tijd te verlengen (Goodnick e.a. 2002). Verlenging van de QTc-tijd gaat gepaard met een verhoogd risico op het ontstaan van TdP en acute hartdood. Er zijn aanwijzingen dat hierover in de praktijk nog kennisdeficiënties bestaan (Al-Khatib e.a. 2005; Allen LaPointe e.a. 2003). Bij psychiatrische patiënten zijn vaak meerdere risicofactoren aanwezig die correleren met QTc-tijdverlenging. Vaak kunnen maatregelen worden genomen om de kans op TdP of acute hartdood te verkleinen.

Indien er corrigeerbare risicofactoren (bv. elektrolytstoornissen) voor QTc-tijdverlenging zijn, is correctie hiervan de eerste stap. De tweede stap is de keuze voor een veilige farmacotherapie (<http://www.torsades.org>) en een derde stap, indien onontkoombaar, toediening van QTc-tijdverlengende farmaca bij een bestaand risicoprofiel voor QTc-tijdverlenging onder ecg-controle. Bij een duidelijke verlenging van de QTc-tijd kan ter preventie van TdP toediening van kalium en/of toediening van een kaliumsparend diureticum worden overwogen (Al-Khatib e.a. 2003; Farquharson & Struthers 2002). De membraamstabiliserende effecten van magnesium worden ook wel als preventieve optie in de literatuur genoemd (Al-Khatib e.a. 2003; Ince e.a. 2001).

LITERATUUR

- Al-Khatib S.M., Allen LaPointe N.M., Kramer J.M., & Califf, R.M. (2003). What clinicians should know about the QT interval. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 289, 2120-2127.
- Al-Khatib S.M., Allen LaPointe N.M., Kramer J.M., Chen, A.Y. e.a. (2005). A survey of health care practitioners knowledge of the QT interval. *Journal of General Internal Medicine*, 20, 392-396.
- Bruyne, M.C. de, Hoes, A.W., Kors, J.A., e.a. (1997). Prolonged QT interval: a tricky diagnosis? *The American Journal of Cardiology*, 80, 1300-1304.
- EMEA (2004). Smpc, Zyprexa (olanzapine).
- Faber, T.S., Zehender, M., & Just, H. (1994). Drug-induced torsade de pointes. Incidence, management and prevention. *Drug Safety*, 11, 463-476.
- Farquharson, C.A., & Struthers, A.D. (2002). Increasing plasma potassium with amiloride shortens the QT interval and reduces ventricular extrasystoles but does not change endothelial function or heart rate variability in chronic heart failure. *Heart*, 88, 475-480.
- Fayek, M., Kingsbury, S.J., Zada, J., e.a. (2001). Cardiac effects of antipsychotic medications. *Psychiatric Services*, 52, 607-609.
- Glassman A.H., & Bigger J.T, Jr. (2001). Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, Torsade de Pointes, and sudden death. *The American Journal of Psychiatry*, 158, 1774-1782.
- Goodnick, P.J., Jerry, J., & Parra, F. (2002). Psychotropic drugs and the ECG: focus on the QTc interval. *Expert Opinion Pharmacotherapy*, 3, 479-498.
- Harrison, M.O., & Krishnan, K.R. (2002). Antipsychotic medications and sudden cardiac death. *Psychopharmacology Bulletin*, 36, 91-99.
- Hatta, K., Takahashi, T., Nakamura, H., e.a. (2000). Prolonged QT interval in acute psychotic patients. *Psychiatry Research*, 94, 279-285.
- Ince, C., Schulman, S.P., Quigley, J.F., e.a. (2001). Usefulness of magnesium sulfate in stabilizing cardiac repolarization in heart failure secondary to ischemic cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*, 88, 224-229.
- Kelly, H.G., Fay, J.E., & Laverty S.G. (1963). Thioridazine hydrochloride (mellaril): its effect on the electrocardiogram and a report of two fatalities with electrocardiographic abnormalities. *Canadian Medical Association Journal*, 89, 546-554.
- Kenny, R.A., & Sutton, R. (1985). The prolonged QT interval - a frequently unrecognized abnormality. *Postgraduate Medical Journal*, 61, 379-386.
- Khan, I.A., & Gowda, R.M. (2004). Novel therapeutics for treatment of long-QT syndrome and torsade de pointes. *International Journal of Cardiology*, 95, 1-6.
- LaPointe N.M., Al-Khatib S.M., Kramer J.M., e.a. (2003). Knowledge deficits related to the QT interval could affect patients safety. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 8, 157-160.
- Reilly J.G., Ayis S.A., Ferrier I.N., e.a. (2000). QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet*, 355, 1048-1052.
- Rettenbacher, M.A., Eder-Ischia, U., Bader, A., e.a. (2005). QTc variability in schizophrenia patients treated with antipsychotics and healthy controls. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 25, 206-210.
- Rodriguez, Q.T., Kilborn, M.J., Liu, X.K., e.a. (2001). Drug-induced QT prolongation in women during the menstrual cycle. *The Journal of the American Medical Association*, 285, 1322-1326.

- Smirk, F.H., & Ng, J. (1969). Cardiac ballet: repetitions of complex electrocardiographic patterns. *British Heart Journal*, 31, 426-434.
- Tan, H.L., Hou, C.J., Lauer, M.R., e.a. (1995). Electrophysiologic mechanisms of the long QT interval syndromes and torsade de pointes. *Annals of Internal Medicine*, 122, 701-714.
- Thomas, S.H. (1994). Drugs, QT interval abnormalities and ventricular arrhythmias. *Adverse Drug Reactions and Toxicological Reviews*, 13, 77-102.
- Witchel, H.J., Hancox, J.C., & Nutt, D.J. (2003). Psychotropic drugs, cardiac arrhythmia, and sudden death. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 23, 58-77.
- Zoeteman, J.B., Meesters, P.D., & Wilde, A.A.M. (2001). Antipsychotica, QT-verlenging en het risico van hartritme stoornissen: consequenties voor de klinische praktijk. *Tijdschrift voor psychiatrie*, 43, 787-791.

AUTEURS

G.B. VAN DE KRAATS is arts in opleiding tot psychiater en werkzaam bij De Meerkanten in Ermelo.

J. SLOB is cardioloog bij het Zuwe Hofpoort Ziekenhuis te Woerden.

D.E. TENBACK is als psychiater werkzaam bij Altrecht, locatie RPC Woerden.

Correspondentieadres: G.B. van de Kraats, Meerkanten GGZ, Postbus 1000, 3850 BA, Ermelo, Tel. 0341-566911.

E-mail: gbvdkraats@wanadoo.nl.

Strijdige belangen: D. Tenback is voormalig werknemer van Lilly en lid van de adviesraad van Lilly en Bristol-Myers Squibb.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 4-5-2006.

SUMMARY

Reduction of prolonged QTc-interval related risks in treatment with neuropharmacological drugs. Recommendations for clinical practice. A case study – G.B. van de Kraats, J. Slob, D.E. Tenback –
A prolonged QTc-interval may cause potentially life-threatening arrhythmias. Almost all drugs used in psychiatric practice are able to prolong the QTc-interval. There are some indications that clinicians are not sufficiently aware of the risks of QTc-interval prolongation in clinical practice. By drawing up a list of risk factors associated with prolonged QTc-interval and by correcting for these factors as far as possible, one should be able to reduce the overall risk of potentially lethal arrhythmias and administer more appropriate pharmacological treatment.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 49(2007)1, 43-47]

KEY WORDS death sudden, heart arrest, QTc-time, Torsade de Pointes