

# Antipsychotica, QT-verlenging en het risico van hartritmestoornissen: consequenties voor de klinische praktijk

J. B. ZOETEMAN, P. D. MEESTERS, A. A. M. WILDE

**SAMENVATTING** Er is hernieuwde belangstelling voor door antipsychotica veroorzaakte QT-verlenging op het ECG en het daaraan gerelateerde risico van hartritmestoornissen. Uit onderzoek blijkt dat meerdere antipsychotica QT-verlenging geven. Bij patiënten met hoge doseringen antipsychotica of andere risicofactoren voor QT-verlenging is het aan te bevelen voor het starten van de medicatie een uitgangs-ECG te maken en dit na instelling op antipsychotica te herhalen.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 43 (2001) 11, 787-791]

**TREFWOORDEN** antipsychotica, electrocardiogram, hartritmestoornis, QT-verlenging

Reeds in de jaren zestig schreven Kelly e.a. (1963) een aantal ECG(electrocardiogram)-veranderingen toe aan het gebruik in hoge dosis van het klassieke antipsychoticum thioridazine.

Recent zijn de antipsychotica weer onder de aandacht gekomen vanwege hun mogelijke invloed op het hartritme en de impulsgeleiding in het hart. Het atypische antipsychoticum serintinol werd in 1998 kort na introductie van de Europese markt gehaald wegens een aantal gevallen van ernstige hartritmestoornissen en plotselinge dood, waarbij een relatie werd verondersteld met QT-verlenging (Anoniem 1999). Maart 2001 werd ook droperidol uit de handel genomen in verband met een potentieel effect op het QT-interval.

Doel van deze korte bijdrage is om, na een toelichting op QT-verlenging, de klinisch relevante literatuur over het effect van antipsychotica op hartritme en geleiding te bespreken. Vervolgens wordt gezien welke conclusies te trekken zijn voor de klinische praktijk.

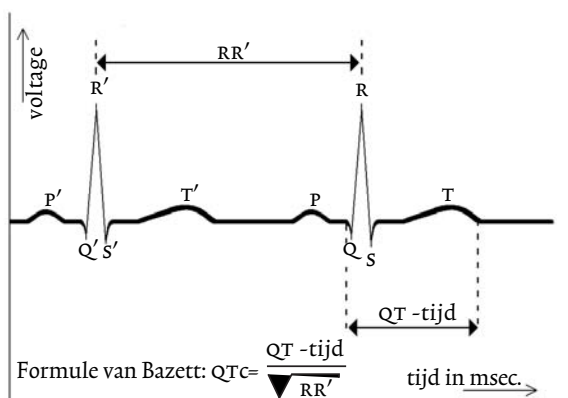
## QT-VERLENGING

Het QT-interval is de electrocardiografische weerspiegeling van de ventriculaire repolarisatie. De duur van het QT-interval (QT-tijd) is omgekeerd evenredig met de hartfrequentie. Met de formule van Bazett kan de QTc-tijd (de voor de hartfrequentie gecorrigeerde QT-tijd) worden berekend (zie figuur 1). In de literatuur worden ook andere maten gebruikt waaronder de QT-dispersie, maar hun klinische relevantie is nog niet duidelijk.

De QTc-tijd is langer bij vrouwen en neemt toe met de leeftijd. Uit een onderzoek van gezonde vrijwilligers bleek dat er gedurende de dag een aanzienlijke variabiliteit is in de QTc-tijd (Molnar e.a. 1996). Meestal wordt een QTc-tijd boven de 440 msec. voor mannen en 450 msec. voor vrouwen als verlengd beschouwd.

Een verlengde QTc-tijd geeft een verhoogde kans op de ventriculaire aritmie van het type *torsade de pointes* (zie figuur 2). Een *torsade de pointes*

FIGUUR 1 Normaal ECG en de berekening van de QTc-tijd met de formule van Bazett



QT-tijd = duur van QT-interval (in msec.)

RR' = tijdsduur tussen twee complexen (in sec.)

QTc-tijd = voor de hartfrequentie gecorrigeerde QT-tijd

tes stopt meestal spontaan, maar gaat soms over in kamervibrilleren en zal dan leiden tot acute hartdood (Tan e.a. 1995).

De meest voorkomende oorzaken van QT-verlenging zijn: medicatie (klasse Ia- en III-antiarrhythmica, psychofarmaca en overige, waaronder bepaalde antihistaminica, antibiotica en lipidenverlagende middelen); elektrolytstoornissen (vooral hypokaliëmie, hypomagnesiëmie); cardiale aandoeningen (hartfalen, myocardhypertrofie); ernstige bradycardie; erfelijke lange-QT-tijdsyndromen; ondervoedingssyndromen (waaronder anorexia nervosa); hypothyreoïdie, diabetes mellitus; intracranieële drukverhoging (cerebrovasculair accident, subarachnoïdale bloeding); insecticiden en zware metalen.

Van steeds meer niet-cardiale medicamen-

ten wordt bekend dat zij QT-verlenging kunnen veroorzaken. Behalve antipsychotica (chloorpromazine, droperidol, flufenazine, haloperidol, pimozide, sertindol, thioridazine, trifluoperazine) zijn ook antidepressiva (amitriptyline, clomipramine, citalopram, desipramine, doxepine, imipramine, maprotiline, nortriptyline), chloralhydraat en lithium geassocieerd met deze geleidingsstoornis (Haverkamp e.a. 2000).

## METHODE

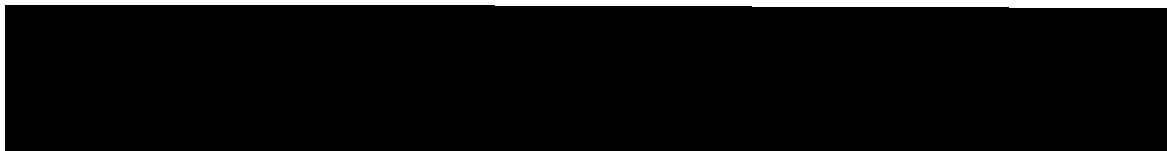
Met behulp van Medline werd gezocht naar publicaties vanaf 1985 met de combinatie van de trefwoorden *antipsychotic agents* en *torsade de pointes*. Van deze publicaties werden de kruisreferenties ook onderzocht. De aldus verkregen artikelen werden geselecteerd op relevantie voor de klinische praktijk.

## RESULTATEN

De onderwerpen in de geselecteerde literatuur zijn in te delen in drie groepen: onderzoek bij patiënten die antipsychotica in therapeutische doseringen gebruiken, casuïstiek van patiënten met ritmestoornissen bij antipsychotica-gebruik en onderzoek bij patiënten met een auto-intoxicatie met antipsychotica.

Onderzoek met therapeutische doseringen Opgenomen patiënten die antipsychotica gebruikten bleken een significant langere QTc-tijd te hebben dan controlepersonen. Bij hoge doseringen nam de QTc-tijd verder toe. Antipsychotica

FIGUUR 2 Torsade de pointes



Een ECG-registratie van een torsade de pointes: een ventriculaire tachycardie gekenmerkt door QRS-complexen met wisselende amplitude rond de iso-elektrische lijn.

werden hierbij onderling niet vergeleken (Warner e.a. 1996). Bij ECG- en 24-uurs-Holteronderzoek bij overigens gezonde schizofrene patiënten en gezonde vrijwilligers bleek de QTc-tijd significant verlengd bij patiënten met antipsychotische medicatie ten opzichte van patiënten zonder medicatie en vrijwilligers (Kitayama e.a. 1999).

Er is een verband gevonden tussen toenemende doseringen van antipsychotica en QTc-tijdverlenging. Sterkste voorspellers van een verlengde QTc-tijd bleken leeftijd boven de 65 jaar en het gebruik van thioridazine, droperidol of tricyclische antidepressiva (Reilly e.a. 2000). Clozapine bleek op een dosisafhankelijke wijze de QTc-tijd te verlengen (Kang e.a. 2000).

*Casuïstiek* Van meerdere antipsychotica zijn er casuïstische beschrijvingen van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Dit betreft zowel klassieke middelen als haloperidol, droperidol, pimozide en thioridazine, alsook nieuwe atypische middelen waaronder risperidon (Welch & Chue 2000).

Lawrence & Nasraway (1997) vonden bij literatuuronderzoek 15 gevallen van ritmestoornissen waaronder torsade de pointes bij intraveneus gebruik van hoge doseringen haloperidol en droperidol op intensive-care-afdelingen. Bij 11 patiënten was er sprake van cardiovasculaire ziekte in de voorgeschiedenis.

Torsade de pointes is ook gevonden bij oraal gebruik van haloperidol. In 5 van de 6 gevallen was voorafgaand aan de ritmestoornis een ECG gemaakt waarop al een verlengde QTc-tijd werd gevonden (Jackson e.a. 1997).

*Onderzoek bij toxische doseringen* Buckley e.a. (1995) onderzochten naast klinische variabelen de ECG's van 283 patiënten met een antipsychotica auto-intoxicatie. Patiënten die meerdere antipsychotica tegelijk hadden ingenomen, werden geëxcludeerd. In 36% van de gevallen werd een QTc-tijd boven de 450 msec. gevonden, met een oververtegenwoordiging van patiënten met

een thioridazine-intoxicatie. Bij 5 van de 97 patiënten met een thioridazine-intoxicatie trad een aritmie op.

## DISCUSSIE

Aritmieën bij antipsychoticagebruik zijn tot dusver uitsluitend gemeld in casuïstische beschrijvingen en bij toxische doses. In geen van de onderzoeken met therapeutische doseringen werden ventriculaire aritmieën gevonden. Daarbij moet worden opgemerkt dat patiënten met hartziekten in twee onderzoeken geheel (Kitayama 1999) of gedeeltelijk (Reilly 2000) van analyse werden uitgesloten.

De onderzoeken met therapeutische doseringen tonen wel een (beperkt) effect van antipsychotica op de QTc-tijd. Bij dit type onderzoek gaat de aandacht vooral uit naar de gemiddelde waarde van de groep. Voor de klinische praktijk is echter ook de spreiding relevant: een enkele patiënt met een sterke QT-verlenging is immers in het gemiddelde niet zichtbaar. Conclusies ten aanzien van individuele antipsychotica zijn moeilijk te trekken, onder meer door de relatief kleine aantallen patiënten in de beschikbare onderzoeken. Ook spelen verschillen in voorschrijfgedrag per land een rol. Zo zijn meldingen over thioridazine waarschijnlijk oververtegenwoordigd door het frequente gebruik van dit middel in Angelsaksische landen.

Het voorkomen van torsade de pointes bij intraveneus hooggedoseerde butyrofenonen behoeft relativering. Het aantal gevallen is eigenlijk zeer laag voor middelen die juist door hun veronderstelde veiligheid eerste keus zijn bij somatisch zieke patiënten.

Gebleken is dat het huidige preklinische onderzoek niet goed in staat is om de beschreven effecten van antipsychotica te detecteren. Er gaan daarom stemmen op om antipsychotica in vitro te testen. Bijna alle medicamenten die de QTc-tijd verlengen, blokkeren hetzelfde kaliumkanaal in de hartspiercel. Potentieel kan dit vermogen van een medicament in vitro gekwan-

tificeerd worden door het te testen op geklopeerde kanalen. Ook andere testmodellen zijn denkbaar (Haverkamp e.a. 2000).

Welke veiligheidsnormen bij de introductie van nieuwe antipsychotica moeten worden gehanteerd, blijft een interessante vraag. Vele conventionele antipsychotica zouden bij de huidige normen geen registratie meer verkrijgen (Welch & Chue 2000).

## CONCLUSIE EN AANBEVELINGEN

Meerdere antipsychotica lijken de QTc-tijd te verlengen, op een dosisafhankelijke wijze. Er is echter onvoldoende bewijs dat therapeutische doseringen van antipsychotica bij patiënten zonder andere risicofactoren voor QT-verlenging een verhoogd risico geven op ventriculaire aritmieën.

Bij inventarisatie van risicofactoren dient men rekening te houden met somatische aandoeningen, gebruik van andere medicamenten (medicatie die eveneens QT-verlenging geeft, kaliumverlies door diuretica en beïnvloeding van bloedconcentraties door cytochrominteracties) en de familieanamnese (plotselinge dood op jonge leeftijd kan wijzen op erfelijke lange-QT-tijdsyndromen).

Bij een verhoogd risico of bij voorschrijven van hoge doseringen antipsychotica is het aan te bevelen voor het starten van medicatie een uitgangs-ECG te maken en dit 48 uur na instelling te herhalen. Bij preëxistente QT-verlenging moet men zeer terughoudend zijn met het voorschrijven van QT-verlengende medicatie. Bij een QTc-tijd boven 480 msec. of een verlenging met meer dan 60 msec. is overleg met een cardioloog en heroverwegen van de medicatie aangewezen. In geval van een QTc-tijd tussen 440 en 480 msec. is voortgezette monitoring op zijn plaats.

Om meer zicht te krijgen op de frequentie waarmee psychofarmaca (al of niet symptomatische) QT-verlenging geven, is het nodig bij de verdenking op deze bijwerking melding te doen bij de Stichting Landelijke Registratie Evaluatie Bijwerkingen (LAREB).

✍ De auteurs danken A.M. de Waard, psychiater, voor het kritisch lezen van het manuscript.

## LITERATUUR

- Anoniem (1999). Verkoop sertindol (Serdolect®) opgeschort. *Geneesmiddelen Bulletin*, 33, 8-9.
- Buckley, N.A., Whyte, I.M., & Dawson, A.H. (1995). Cardiotoxicity more common in thioridazine overdose than with other neuroleptics. *Journal of Toxicology. Clinical Toxicology*, 33, 199-204.
- Haverkamp, W., Breithardt, G., Camm, A.J., e.a. (2000). The potential for QT prolongation and pro-arrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a Policy Conference of the European Society of Cardiology. *Cardiovascular Research*, 47, 219-233.
- Jackson, T., Ditmanson, L., & Phibbs, B. (1997). Torsade de pointes and low-dose oral haloperidol. *Archives of Internal Medicine*, 157, 2013-2015.
- Kang, U.G., Kwon, J.S., Ahn, Y.M., e.a. (2000). Electrocardiographic abnormalities in patients treated with clozapine. *Journal of Clinical Psychiatry*, 61, 441-446.
- 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.
- Kitayama, H., Kiuchi, K., Nejima, J., e.a. (1999). Long-term treatment with antipsychotic drugs in conventional doses prolonged QTc dispersion, but did not increase ventricular tachyarrhythmias in patients with schizophrenia in the absence of cardiac disease. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 55, 259-262.
- Lawrence, K.R., & Nasraway, S.A. (1997). Conduction disturbances associated with administration of butyrophenone antipsychotics in the critically ill: a review of the literature. *Pharmacotherapy*, 17, 531-537.
- Molnar, J., Zhang, F., Weiss, J., e.a. (1996). Diurnal pattern of QTc interval: how long is prolonged? Possible relation to circadian triggers of cardiovascular events. *Journal of the American College of Cardiology*, 27, 76-83.
- 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.
- Tan, H.L., Hou, C.H.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.

Warner, J.P., Barnes, T.R.E., & Henry, J.A. (1996). Electrocardiographic changes in patients receiving neuroleptic medication. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 93, 311-313.

Welch, R., & Chue, P. (2000). Antipsychotic agents and QT changes. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 25, 154-60.

#### AUTEURS

J.B. ZOETEMAN is als arts-assistent psychiatrie werkzaam bij GGZ Mentrum, Amsterdam.

P.D. MEESTERS was ten tijde van het schrijven van dit arti-

kel als psychiater werkzaam bij GGZ Mentrum, Amsterdam.

Hij is nu verbonden aan GGZ Buitenamstel te Amsterdam.

A.A.M. WILDE is als hoogleraar cardiologie verbonden aan het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam.

Correspondentieadres: J.B. Zoeteman, GGZ Mentrum, Geriatische Afdeling Psychiatrisch Ziekenhuis, Plantage Middenlaan 52, 1018 DH Amsterdam.

E-mail: jeroen.zoeteman@mentrum.nl.

Geen strijdige belangen meegegeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 19-3-2001.

#### SUMMARY

Antipsychotic drugs, QT-prolongation and the risk of cardiac arrhythmias: implications for clinical practice – J.B. Zoeteman, P.D. Meesters, A.A.M. Wilde – Antipsychotic drug induced QT-prolongation on the ECG and the related risk of cardiac arrhythmias have received renewed interest. Research shows that a number of antipsychotic drugs may cause QT-prolongation. For patients on high dosages of antipsychotic drugs, or with other risk factors for QT-prolongation, it is recommended to make an ECG before starting medication and to repeat this after drug adjustment.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 43 (2001) 11, 787-791]

**KEYWORDS** antipsychotic drugs, cardiac arrhythmia, electrocardiogram, QT-prolongation