

Klinische vraag

Wat is de impact van citalopram in vergelijking met andere antidepressiva op de lengte van het QT-interval bij volwassenen?

Referentie Castro VM, Clements CC, Murphy SN, et al. QT interval and antidepressant use: a cross sectional study of electronic health records. *BMJ* 2013;346:288.

Duiding Eline Vandael, Gert Laekeman en Veerle Foulon, Klinische Farmacologie en Farmacotherapie, Departement Farmaceutische en Farmacologische Wetenschappen, KU Leuven

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Nederlandstalige redactie

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- rekrutering: volwassen patiënten (≥ 18 jaar) met een elektronisch patiëntendossier in één van de deelnemende ziekenhuizen in Boston, die ten minste één voorschrift kregen voor een SSRI of voor methadon tussen februari 1990 en augustus 2011 en waarbij tussen dag 14 en dag 90 na dat voorschrift een ECC was afgenomen
- inclusie van 38 397 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 58 jaar, waarvan 60% vrouwen; 28,5% had een majeure depressie, 27,1% een voorgeschiedenis van myocardinfarct, 20,8% een ventriculaire aritmie, 73,3% hypertensie en 60,9% hyperlipidemie.

Onderzoekopzet

- retrospectieve, cross-sectionele studie
- **univariate lineaire regressie** met QTc-interval (= QT-interval gecorrigeerd voor hartritme) als afhankelijke continue variabele en de dosis van elk antidepressivum afzonderlijk en van methadon als onafhankelijke continue variabele
- **sensitiviteitsanalyse** met exclusie van patiënten zonder vervolvoorschrift, met alleen inclusie van patiënten bij wie een ECC tussen dag 14 en dag 30 was afgenomen, met exclusie van patiënten onder antipsychotica, astemizol, cisapride of methadon.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verband (uitgedrukt als **regressiecoëfficiënt β**) tussen dosis van antidepressivum of methadon en lengte van QTc-interval; gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, publieke versus private gezondheidszorgverzekering, etniciteit, cardiovasculaire ziekte (myocardinfarct, ventriculaire ritmestoornissen, hypertensie, hyperlipidemie), **Charlson comorbidity score**, gebruik van methadon of eerste generatie antipsychotica, aanwezigheid van majeure depressie
- secundaire uitkomstmaten:
 - ~ verband tussen de dosis antidepressivum of methadon en lengte van het QTc-interval bij patiënten die na een eerste dosis van een bepaald geneesmiddel een hogere dosis van hetzelfde geneesmiddel binnen een periode van 2 jaar hadden kregen
 - ~ aantal patiënten met normaal (≤ 430 ms voor mannen en ≤ 450 ms voor vrouwen), borderline (431-450 ms voor mannen; 451-470 ms voor vrouwen), abnormaal (451-500 ms voor mannen; 471-500 ms voor vrouwen) en hoog (> 500 ms) QTc-interval.

Achtergrond

Verskillende geneesmiddelen, waaronder sommige antidepressiva, kunnen het QT-interval verlengen¹. Er wordt aangenomen dat deze QT-verlenging gepaard gaat met een verhoogd risico van ventriculaire ritmestoornissen zoals torsades de pointes en met plotse cardiale dood. In augustus 2011 waarschuwde de US Food and Drug Administration (FDA) voor een dosisgebonden QT-verlenging met citalopram en stuurde aan om de dosis te beperken tot 40 mg/dag (20 mg/dag voor risicopatiënten)². Of er een verschil bestaat in QT-verlenging tussen citalopram en andere antidepressiva is echter niet duidelijk.

Resultaten

- significant verband tussen de dosis citalopram, escitalopram, amitriptyline en methadon en de lengte van het QTc-interval, waarbij hogere doses geassocieerd waren met een langer QTc-interval (β resp. 0,1; 0,58; 0,11 en 0,30); een hogere dosis bupropion ging significant gepaard met een korter QTc-interval (β -0,02); geen significante correlatie tussen de dosis fluoxetine, paroxetine, sertraline, duloxetine, mirtazapine, nortriptyline en venlafaxine en de lengte van het QTc-interval
- significante QTc-verlenging bij 166 patiënten met een toenemende dosis citalopram (van 10 naar 20 mg of van 20 naar 40 mg) en een significante QTc-daling bij 13 patiënten met een toenemende dosis bupropion (van 100 naar 200 mg).

Besluit van de auteurs

De auteurs van deze studie besluiten dat er een matige toename van het QT-interval bestaat bij gebruik van citalopram en dat andere antidepressiva een gelijkaardig risico hebben. Farmacovigilantie-studies die gebruik maken van elektronische medische dossiergegevens kunnen een nuttige methode zijn om potentiële behandelingsgebonden risico's op te sporen.

Financiering van de studie NIH/National Library of Medicine, National Institute of Mental Health

Belangenconflicten van de auteurs een aantal auteurs kreeg vergoedingen van verschillende bedrijven, onder meer voor het geven van advies of lezingen.

Methodologische beschouwingen

De auteurs van deze studie rekruteerden op een systematische manier een groot aantal patiënten uit verschillende klinische centra die een antidepressivum en/of methadon kregen en waarbij na het opstarten van de therapie een ECG werd uitgevoerd. De auteurs argumenteren hun keuze voor deze methode door te wijzen op de tekortkomingen van andere vormen van farmacovigilantie. Postmarketing geneesmiddelenbewaking moet rekenen op de vrijwillige rapportering van artsen over vooral ernstige ongewenste effecten. Een registratiestudie met ECG vóór en na het starten van de medicatie zou de bekomen resultaten dan weer beperken tot een specifieke groep patiënten. Door de exclusie van patiënten waarbij geen ECG na het opstarten van antidepressiva werd afgenomen, bestaat er echter ook in deze studie een risico van selectiebias. Patiënten waarbij een ECG was afgenomen waren over het algemeen ouder, hadden meer co-morbiditeit en maakten meer gebruik van de gezondheidszorg dan patiënten waarbij na het opstarten van de behandeling geen ECG was afgenomen. Deze vaststelling kan ook verklaren waarom bij 20,4% van de bestudeerde populatie een borderline of abnormaal QTc-interval geregistreerd werd. Deze proportie was wel gelijk in de verschillende behandelingsgroepen. Toch moeten we dit in gedachten houden bij de interpretatie van de resultaten. De auteurs hebben hun resultaten gecorrigeerd voor heel wat confounders, o.m. cardiovasculaire co-morbiditeit en gelijktijdig gebruik van andere psychofarmaca. Daarnaast voerden de auteurs 3 sensitiviteitsanalyses uit, maar dit bleek de resultaten niet te beïnvloeden. Hierbij werd onder meer rekening gehouden met het voorschrijven van andere potentieel QTc-verlengende geneesmiddelen zoals typische en atypische antipsychotica, astemizol, cisapride en methadon. Er zijn echter nog veel meer geneesmiddelen uit verschillende therapeutische klassen die gelinkt worden met QTc-verlenging. Het was dus juist geweest om te corrigeren voor alle geneesmiddelen die opgenomen zijn in de lijsten van AZCERT¹.

Resultaten in perspectief

De auteurs stelden significante verbanden vast tussen de dosis van citalopram, escitalopram, amitriptyline en methadon en de lengte van het QTc-interval. Op basis van de bekomen regressiecoëfficiënten zouden we kunnen besluiten dat escitalopram de grootste invloed heeft op de lengte van het QTc-interval. Waarom patiënten op de laagste dosis escitalopram een kleiner gemiddeld QTc-interval hadden dan patiënten op de laagste dosissen van andere antidepressiva en methadon is niet duidelijk. Bovendien valt het op dat de gemiddelde lengte van het QTc-interval bij een dosis van 20 mg escitalopram even lang was als bij een dosis van 40 mg citalopram. Het is dus gevaarlijk om conclusies te trekken over de impact van verschillende antidepressiva op het QTc-interval op basis van de regressiecoëfficiënten bekomen in deze studie. Vandaar dat we ook niet zomaar mogen beweren dat de andere antidepressiva veilig zijn omdat er in deze studie geen significante regressiecoëfficiënten gevonden werden.

Bij de analyse van het effect van dosisverhogingen bij individuele patiënten vond men slechts een beperkt aantal significante resultaten, mogelijk als gevolg van een tekort aan gegevens. In het licht van deze cross-over resultaten kunnen we een gerandomiseerde, multicenter, dubbelblinde, placebogecontroleerde, cross-over studie vermelden die de invloed naging van een behandelingsschema met citalopram 20 mg per dag voor 9 dagen, 40 mg per dag voor 4 dagen en 60 mg per dag voor 9 dagen op de lengte van het QT-interval bij 119 patiënten. Het QTc-

terval verlengde gemiddeld met 8,5 ms voor een dosis van 20 mg, met 12,6 ms voor 40 mg en met 18,5 ms voor 60 mg³. Een gelijkaardige studie bij escitalopram resulteerde in toenames van het QTc-interval van 4,5 ms bij 10 mg en 10,7 ms bij 30 mg⁴. Twee andere prospectieve studies (1 bij gezonde mannen en 1 bij patiënten met coronaire hartziekte) vonden geen invloed van citalopram (resp. 60 mg en 40 mg) op de lengte van het QTc-interval^{5,6}.

Het is jammer dat de auteurs geen resultaten geven voor het aantal patiënten dat per antidepressivum de als normaal beschouwde lengte van het QTc-interval van 450 ms overschreed. Het is overigens nog onduidelijk wat de waarde is van het QTc-interval om het risico van torsades de pointes te voorspellen⁷. Een QTc-interval groter dan 500 ms of een verlenging van het QTc-interval met meer dan 60 ms worden algemeen wel beschouwd als een hoog risico om torsades de pointes te ontwikkelen⁸. In dat opzicht zou het interessant zijn een studie op te zetten dat zowel QT-verlenging als voorkomen van cardiovasculaire gebeurtenissen registreert. Studies die het verband onderzochten tussen het gebruik van SSRI's en cardiale gebeurtenissen leverden tot nog toe tegenstrijdige gegevens op. Een case-control onderzoek toonde aan dat het gebruik van citalopram geassocieerd is met meer out of hospital cardiaal arrest⁹. In een retrospectieve studie van Zivin et al. kon het gebruik van hoge doses citalopram (>40 mg) niet gecorreleerd worden met een verhoogde kans op ventriculaire aritmieën of met een verhoogde mortaliteit¹⁰.

Besluit van Minerva

Deze observationele studie toont een significante dosisgebonden verlenging aan van het QTc-interval met citalopram, escitalopram, amitriptyline en methadon. Voor andere antidepressiva kon er geen significante correlatie worden aangetoond. De klinische relevantie van deze QT-verlenging is echter nog onduidelijk. Gemiddeld genomen overschreed geen enkele dosis de als abnormaal beschouwde grens van 450 ms in lengte van het QTc-interval.

Voor de praktijk

Niettegenstaande de geringe evidentie over het effect van SSRI's op QT-verlenging en op het voorkomen van cardiale gebeurtenissen blijft het toch veiliger om SSRI's niet te combineren met andere geneesmiddelen die een QT-verlenging geven (zie lijst op de website van AZCERT¹) en om SSRI's niet te geven aan patiënten met een verhoogd risico van QT-verlenging (gebruik van diuretica, lever- of nierfalen, elektrolytenstoornissen (hypokaliëmie, hypomagnesemie, hypocalciëmie), ouder dan 65 jaar, vrouwelijk geslacht, cardiovasculair lijden (ritmestoornissen, bradycardie, hypertensie, myocardinfarct, hartfalen, linkerventrikeldisfunctie, kleplijden), congenitaal long QT-syndroom en familiale geschiedenis van plotse cardiale dood, obesitas, diabetes, anorexia nervosa, malnutritie, hypothyroïdie, hypofyse insufficiëntie of AIDS). Het blijft dus aangeraden om voor citalopram en escitalopram de richtlijnen van de FDA te volgen^{2,11,12}. Over het nut van een routinematig afgenomen ECG zowel voorafgaand aan de toediening van het geneesmiddel als erna (als het geneesmiddel een stabiele concentratie in het bloed heeft bereikt) kunnen we uit deze studie niets besluiten.

Referenties zie website www.minerva-ebm.be