

## Bijlage Preventie antidepressiva bijwerkingen Hartritmestoornissen

### Literatuur conclusies

| Bewijs                | Conclusie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>QTc tijd:</i>      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| niveau 1              | Het is aangetoond dat TCA's (doxepine/amitriptyline/nortriptyline) de QTc-tijd meer verlengen dan SSRI's (fluoxetine/sertraline/paroxetine).<br>A1: Beach 2014                                                                                                                                                                                                 |
| niveau 1              | Het is aangetoond dat citalopram of escitalopram de QTc-tijd meer verlengen dan sertraline of fluvoxamine.<br>A1: Beach 2014                                                                                                                                                                                                                                   |
| niveau 1              | Het is aangetoond dat sertraline de QTc-tijd meer verlengt dan fluvoxamine.<br>A1: Beach 2014                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| niveau 1              | Het is aangetoond dat citalopram de QTc-tijd verlengt vergeleken met placebo.<br>A1: Beach 2014                                                                                                                                                                                                                                                                |
| niveau 1              | Het is aangetoond dat paroxetine, duloxetine en fluoxetine geen effect hebben op de QTc-tijd, vergeleken met placebo.<br>A1: Beach 2014<br>A2: Nelson 2006                                                                                                                                                                                                     |
| niveau 2              | Het is aannemelijk dat sertraline en escitalopram de QTc-tijd verlengen, vergeleken met placebo.<br>A2: Beach 2014                                                                                                                                                                                                                                             |
| niveau 2              | Het is aannemelijk dat fluvoxamine de QTc-tijd verkort vergeleken met placebo.<br>A2: Beach 2014                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <i>Hartfrequentie</i> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| niveau 1              | Het is aangetoond dat duloxetine geen effect heeft op de hartfrequentie.<br>A2: Nelson 2006                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| niveau 3              | Er zijn aanwijzingen dat TCA's (amitriptyline, imipramine, doxepine) de hartfrequentie verhogen.<br>C: Van Zyl 2008                                                                                                                                                                                                                                            |
| niveau 3              | Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat SSRI's (fluvoxamine, paroxetine, fluoxetine) de hartfrequentie iets verlagen.<br>C: Van Zyl 2008                                                                                                                                                                                                                         |
| niveau 3              | Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat mirtazapine de hartfrequentie verhoogt.<br>C: Van Zyl 2008                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <i>Overig:</i>        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| niveau 4              | Deskundigen zijn van mening dat beschikbare literatuur naar verdere consequenties van cardiale effecten (o.a. torsades de pointes, andere aritmieën, plotselinge hartdood) van antidepressiva onvoldoende kwaliteit en omvang hebben om conclusies over risicoverschillen op te baseren.<br>D: werkgroep Antidepressiva, module Bijwerkingen 2015 <sup>1</sup> |
| niveau 4              | Deskundigen zijn van mening dat bij de keuze voor een antidepressivum de effecten op hartritme en geleiding van de verschillende middelen bij overdosering een rol kunnen spelen.<br>D: werkgroep Antidepressiva, module Bijwerkingen 2015                                                                                                                     |

### Overige overwegingen

De werkgroep Antidepressiva van de module Bijwerkingen kwam tot de volgende overwegingen bij de literatuur:

- De absolute effecten van de verschillende antidepressiva op het hartritme en de geleiding zijn klein. Daarmee is de klinische relevantie van deze bijwerkingen beperkt.
- Wat betreft het risico op ernstige cardiale effecten bij antidepressiva-gebruik werden geen systematische reviews gevonden. De overzichtsstudies die dit verband benoemden (Hasnain&Vieweg, 2014; Beach et al. 2013) concluderen dat er weinig bewijs is dat medicatie-gerelateerde verlenging van het QTc interval op zichzelf voldoende is om Torsades de Pointes (TdP) te voorspellen; dat QTc interval is een gevestigde, maar imperfecte risico marker is voor TdP, aangezien er geen gecontroleerde studies zijn die het risico op TdP bij psychotrope medicatie onderzoeken.  
Hasnain&Vieweg: 'Thorough QT studies, QTc prolongation-specific studies, and studies based on efficacy and safety trials did not link drug-associated QTc interval prolongation with TdP. They only showed that the drugs reviewed caused varying degrees of QTc

<sup>1</sup> Werkgroepleden: Tom Birkenhäger, Marco Bottelier, Mascha Groothedde, Florian Hardeveld, Rob Kok, Kees Kramers, Harm van Marwijk, Henk Mathijssen, Hans Mulder, Adrie Seldenrijk, Mirjam Simoons, Wim Verbeek, Mirjam Westra.

interval prolongation, and even that information was not clear and consistent enough to stratify individual drugs for this risk. The few toxicology studies provided valuable information but their findings are pertinent only to situations of drug overdose. Case reports were most informative about the drug-QTc interval prolongation-TdP link. At least one additional well established risk factor for QTc prolongation was present in 92.2 % of case reports. Of the 28 cases of TdP, six (21.4 %) experienced it with QTc interval <500 ms; 75 % of TdP cases occurred at therapeutic doses.'

- Bij de keuze voor een antidepressivum zouden de effecten van de verschillende middelen op het hartritme en de geleiding bij overdosering een rol kunnen spelen, zoals bij de TCA's. Voor een overzicht van de betreffende middelen, zie Tabel 1 van Hasnain&Vieweg (2014).
- De gehanteerde afkapwaarden voor een verlengd QTc-interval zijn >450ms voor mannen en >460ms voor vrouwen. Deze waarden zijn gebaseerd op een Amerikaanse standaard vanuit de American Heart Association, American College of Cardiology Foundation, en Heart Rhythm Society (Rautaharju et al, 2009). De waarden geven geen 'evidence-based' harde grenzen weer, maar zijn ontstaan op basis van consensus. Er bestaat discussie over.
- Er is onvoldoende literatuur beschikbaar om onderscheid te maken in de effecten van de verschillende antidepressiva op het hartritme en de geleiding bij verschillende leeftijdsgroepen, zoals kinderen, adolescenten of ouderen.

#### Referenties:

- Beach SR, Celano CM, Noseworthy PA, Januzzi JL, Huffman JC. QTc prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications. *Psychosomatics*. 2013 Jan-Feb;54(1):1-13.
- Beach SR1 Kostis WJ, Celano CM, Januzzi JL, Ruskin JN, Noseworthy PA, Huffman JCJ. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitor-associated QTc prolongation. *Clin Psychiatry*. 2014 May;75(5):e441-9.
- Hasnain & Vieweg. QTc interval prolongation and torsade de pointes associated with second-generation antipsychotics and antidepressants: a comprehensive review. *CNS Drugs*. 2014 Oct;28(10):887-920.
- Nelson JC, Lu Pritchett Y, Martynov O, Yu JY, Mallinckrodt CH, Detke MJ. The safety and tolerability of duloxetine compared with paroxetine and placebo: a pooled analysis of 4 clinical trials. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2006;8(4):212-9.
- Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS, Bailey JJ, Childers R, Deal BJ, Gorgels A, Hancock EW, Josephson M, Kligfield P, Kors JA, Macfarlane P, Mason JW, Mirvis DM, Okin P, Pahlm O, van Herpen G, Wagner GS, Wellens H; American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; American College of Cardiology Foundation; Heart Rhythm Society. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part IV: the STsegment, T and U waves, and the QT interval: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society: endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *Circulation*. 2009 Mar 17;119(10):e241-50.
- van Zyl LT, Hasegawa T, Nagata K. Effects of antidepressant treatment on heart rate variability in major depression: a quantitative review. *Biopsychosoc Med*. 2008 Jun 30;2:12.