

ÜBERSICHTSARBEIT

Psychopharmakaassoziierte QTc-Intervall-Verlängerung und Torsade de Pointes

Katharina Wenzel-Seifert, Markus Wittmann, Ekkehard Haen

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Die repolarisationsverlängernde Wirkung vieler Psychopharmaka – ablesbar an einer Verlängerung des herzfrequenzkorrigierten QT-Intervalls (QTc) – führt im klinischen Alltag häufig zur Verunsicherung, da sie in seltenen Fällen lebensbedrohliche polymorphe ventrikuläre Tachyarrhythmien, sogenannten Torsade de pointes (TdP), zur Folge haben kann.

Methode: Um das Risiko in der Klinik gebräuchlicher Psychopharmaka genauer einschätzen zu können, wurde eine selektive Literatursuche mit Hilfe von PubMed durchgeführt.

Ergebnisse: Das höchste Risiko für eine Verlängerung des QTc-Intervalls beziehungsweise Auftreten von TdP besteht mit Thioridazin und Ziprasidon. Ein klinisch relevantes Risiko ist auch für Haloperidol nach intravenöser Applikation hoher Dosen bekannt. Auch für die neueren Antipsychotika, vor allem Quetiapin und Amisulprid, die meisten tri- und tetrazyklischen Antidepressiva sowie die neueren Antidepressiva Citalopram, Fluoxetin, Paroxetin und Venlafaxin wurden einzelne TdP-Fälle berichtet. In der Regel kommt es jedoch nur bei Vorliegen mehrerer zusätzlicher Risikofaktoren, wie Alter > 65 Jahre, vorbestehender Herzerkrankung, Bradykardie, weibliches Geschlecht, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, hohe Wirkstoffkonzentration sowie Komedikation mit ebenfalls repolarisationsverlängernder oder den Arzneimittelmetabolismus hemmender Wirkung zu QTc-Verlängerung und TdP.

Schlussfolgerungen: Um das Risiko des Auftretens dieser Nebenwirkungen zu reduzieren, sollte insbesondere bei Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren vor der Verschreibung aller Psychopharmaka eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Analyse durchgeführt und die Anwendung gegebenenfalls durch regelmäßige EKG- und Elektrolytkontrollen überwacht werden.

► Zitierweise

Wenzel-Seifert K, Wittmann M, Haen E: QTc prolongation by psychotropic drugs and the risk of torsade de pointes. Dtsch Arztebl Int 2011; 108(41): 687–93. DOI: 10.3238/arztebl.2011.0687

Viele Pharmaka führen zu einer Verlängerung der ventrikulären Repolarisation, was sich im EKG als eine Verlängerung des QT-Intervalls manifestiert und zum Auftreten polymorpher ventrikulärer Tachyarrhythmien, sogenannter „Torsade de pointes“ (TdP), führen kann. Charakteristische Symptome der meist selbstlimitierenden TdPs sind Krampfanfall, Schwindel und Synkopen. TdPs können aber auch in Kammerflimmern übergehen und zum plötzlichen Herztod führen.

Arzneistoffen, die mit einer Verlängerung des QT-Intervalls assoziiert sind, ist die Bindung an kardiale Kaliumkanäle (I_{Kr} , werden nach dem Genlokus auch HERG, „human ether-a-go-go related gene“, genannt) gemeinsam. Die dadurch bedingte Hemmung des Kaliumausstroms aus den Kardiomyozyten verlängert die Repolarisationsphase. Beim angeborenen Long-QT-Syndrom (LQTS 2) führt eine Genmutation des I_{Kr} zur Verlängerung der QT-Zeit (1).

Für die Antiarrhythmika der Klassen IC und III (Sotalol und Flecainid beziehungsweise Propafenon) steigt das Risiko von TdP mit dem Ausmaß der Verlängerung der QT-Zeit. Diese Korrelation gilt aber nicht für andere Medikamente. Eine dosisabhängige Verlängerung der QT-Zeit ist zwar insbesondere für die klassischen Antipsychotika und trizyklischen Antidepressiva bekannt, bedeutet aber, wie insbesondere das Beispiel von Sertindol zeigt, nicht zwangsläufig auch das Vorliegen eines erhöhten torsadogenen Potenzials (1, 2).

Berechnung der QTc-Zeit

Die Bestimmung des QT-Intervalls ist vor allem dann schwierig, wenn die Amplitude der T-Welle niedrig und daher das Ende der T-Welle schwer abgrenzbar ist. Die Intervalle sollten manuell aus einem 12-Kanal-EKG (üblicherweise aus der Extremitätenableitung II) gemessen und dann der Mittelwert aus drei bis fünf Schlägen gebildet werden (3). Da sich die Repolarisationsdauer mit zunehmender Herzfrequenz verkürzt, muss zudem eine Frequenzkorrektur des QT-Intervalls erfolgen. Die am häufigsten verwendete Korrekturformel nach Bazett ($QTc = QT/RR^{0.5}$) sollte nur in einem relativ engen Frequenzbereich von 60–80/min angewendet werden. Für höhere Herzfrequenzen eignet sich nur die

Zentrum Pharmakologie und Toxikologie, Medizinische Hochschule Hannover: Dr. med. Wenzel-Seifert
Klinische Pharmakologie; Klinik- und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der
Universität Regensburg: Dr. med. Wittmann, Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Dr. rer. nat. Haen

Korrekturformel nach Fridericia ($QTc = QT/RR^{0,33}$). Die intraindividuelle Variabilität der QTc-Zeiten ist beträchtlich: In verschiedenen Studien wurden innerhalb von 24 Stunden QTc-Intervalle gemessen, die um 76–102 ms variierten. Die mittlere QTc-Länge beträgt bei Gesunden circa 400 ms. Während bei Frauen ein maximale Länge von 460 ms und bei Männern von 450 ms noch als normal betrachtet wird, gelten QTc-Intervalle über 500 ms als deutlicher Risikofaktor für das Auftreten von TdP (4, 5).

Risikofaktoren

Das Risiko eines Patienten für eine QTc-Verlängerung oder eine TdP hängt in fast allen Fällen nicht nur vom eingenommenen Arzneistoff ab, sondern wird ganz wesentlich durch individuelle und äußere Einflüsse mitbestimmt (6, 7):

- Alter > 65 Jahre,
- weibliches Geschlecht (längeres QTc-Intervall als Männer und zweifach höheres Risiko für medikamenteninduzierte TdP),
- myokardiale Hypertrophie (zum Beispiel bei arterieller Hypertonie),
- kongenitales QT-Syndrom,
- Bradykardien (führen *per se* zur QTc-Verlängerung: Sinusbradykardie; AV-Blockierungen 2. und 3. Grades),
- Elektrolytstörungen (Hypokaliämie; Hypomagnesiämie),
- und hohe Plasmakonzentrationen bei Überdosierung/Intoxikation, bei gleichzeitiger Hemmung des Metabolismus durch die Begleitmedikation und/oder der Ausscheidung auf Grund von Nieren-, oder Leberinsuffizienz und bei schneller Injektion.

In einer Analyse von insgesamt 77 Fällen medikamentenassoziierter TdP bestanden in 85 % zwei oder mehr zusätzliche Risikofaktoren: Herzerkrankung (77 %), Alter > 65 Jahre (54 %), weibliches Geschlecht (69 %) und Hypokaliämie (30 %) (8).

Methodik

Vor allem für die klassischen Neuroleptika und älteren Antidepressiva liegen in der Literatur keine systematischen Untersuchungen zur Wirkung auf das QTc-Intervall vor. Erst bei der Zulassung neuerer Medikamente werden solche Untersuchungen inzwischen von den Zulassungsbehörden vorausgesetzt. In dieser Arbeit soll auf der Basis bislang publizierter klinischer Studien, Auswertungen von Datenbanken und Fallberichten eine Einschätzung des torsadogenen Risikos von Psychopharmaka versucht werden. Bei der Literatursuche in PubMed wurden die Freinamen einzelner Arzneistoffe und der Arzneistoffklassen (,antipsychotic', ,antidepressant') mit den Stichworten ,QT', ,torsade(s) de pointes', ,TdP', ,cardiotoxicity' und ,sudden death' kombiniert. In der *Tabelle* werden die Arzneistoffe in der Reihenfolge abnehmenden TdP-Risikos aufgelistet. Dabei wurde den Einschätzungen des Centers for Education & Research on Therapeutics (CERT) der Univer-

sität von Arizona, deren regelmäßig aktualisierte Listen von Arzneistoffen mit unterschiedlichem TdP-Risiko online verfügbar sind (www.torsades.org) (9), erste Priorität gegeben. Nachgeordnete Kriterien sind das Vorliegen und die Zahl von TdP-Fallberichten (insbesondere unter therapeutischer Dosierung) sowie das Ausmaß der QTc-Verlängerung (7, 10).

Aufgrund der Seltenheit ist die Inzidenz von TdP in kontrollierten Studien nicht bestimmbar. Mit Hilfe von durch Spontanerfassungssysteme gesammelten Einzelfällen beziehungsweise der Publikationen von Fallberichten ist es nicht möglich, definitive Aussagen über die Häufigkeit solch seltener Nebenwirkungen zu machen. Auf die Verlängerung der QTc-Zeit beziehungsweise auf Torsades de pointes-Ereignisse wird erst seit 10 bis 15 Jahren genauer geachtet. Viele TdP-Fälle werden zudem klinisch gar nicht als solche erkannt, weil EKG-Aufzeichnungen fehlen. Hinzu kommt, dass gleichzeitig mit der Beachtung von QTc-Intervall und TdP neuere Antipsychotika und Antidepressiva auf den Markt kamen. Für diese Medikamente gibt es daher nicht nur entsprechende Untersuchungsergebnisse aus den Zulassungsstudien, sondern es liegt auf ihnen auch ein verstärkter Fokus hinsichtlich ihrer Nebenwirkungen. Für viele ältere Psychopharmaka finden sich dagegen lediglich Meldungen über plötzliche kardiale Todesfälle ohne genauere Klassifizierung oder gar keine Berichte oder Studien über deren Einfluss auf die QTc-Zeit beziehungsweise das TdP-Risiko (in der *Tabelle* als „nb“ gekennzeichnet). Dies trifft auch für Opipramol und Prothipendyl zu, die zudem nur auf dem europäischen oder deutschen Markt zur Verfügung stehen. Das Fehlen von Publikationen lässt daher nicht die Schlussfolgerung zu, dass diese Arzneistoffe hinsichtlich Verlängerung des QTc-Intervalls oder TdP risikolos sind. Des Weiteren muss bei der Interpretation von TdP-Fallzahlen auch die Häufigkeit der Anwendung der Medikamente beachtet werden (2). Daher wurden in der *Tabelle* auch die Verordnungszahlen für die Bundesrepublik Deutschland im Jahr 2009 aufgenommen (11).

Klassische Antipsychotika

Die deutlichsten QTc-Verlängerungen wurden für Thioridazin gefunden, gefolgt von Pimozid und Haloperidol (12). Das Risiko pathologischer QTc-Verlängerungen nimmt mit steigender Dosis zu. Für alle drei Arzneistoffe besteht zudem ein gesichertes und im Vergleich zu anderen Psychopharmaka erhöhtes torsadogenes Risiko (5, 13). Thioridazin wird daher nur noch als Reserveantipsychotikum eingesetzt (5). Für die niederenpotenten Antipsychotika Chlorpromazin und Levomepromazin wurden erst in hoher Dosierung (100 mg) pathologische QTc-Werte berichtet (6). Insgesamt wird das Risiko des Auftretens von TdP unter Antipsychotikatherapie jedoch als wesentlich geringer eingeschätzt als bei Kardiaka (2).

In einer Analyse der von Johnson & Johnson gesammelten UAW-Meldungen unter Therapie mit Haloperidol wurden 229 Fälle mit pathologischen QTc-Intervall-

TABELLE

Effekte von Psychopharmaka auf QTc und Auftreten von Torsade de pointes (TdP)

Arzneistoffe	QTc-Verlängerung	QTc (Bazett)-Verlängerung in Relation zur Baseline in Millisekunden (n), Literatur	Berichte über TdP-Fälle	TdP-Risiko nach Arizona CERT	DDD 2009 (in Mio.)	Literatur
typische hochpotente Antipsychotika						
Thioridazin* ¹	+++	+ 28 bis 36,6 (n = 60), 10	+++	1	1,3	2, 4–6, 10, 12–14, 23, 24, e6
Haloperidol* ¹	+	+ 3,8 bis 8,9 (n = 147; 4–15 mg), 4	+++	1	18,4	2, 4–6, 8, 10, 12–15, 19, 23, 24, e1, e6
Pimozid* ¹	+++	+ 19 bis 24 (n = 97), 10	+	1	1,0	2, 5, 6, 10, 19, 23, 24, e29
Perphenazin* ¹	+	– 55 bis – 16,6 (– 35,7; n = 4), 7	+		0,5	5, 7
Fluphenazin* ¹	+		+		8,2	5–7, 24, 25
Flupentixol* ¹	+		nb		9,6	5, 6, 25
Benperidol* ¹	∅	– 17,1 (n = 1), 7	nb		9,0	7, 12
Bromperidol* ¹	+	– 15,6 bis 19,2 (+ 1,8 n = 5), 7	nb		9,0	7, 12
Zuclopenthixol* ¹	∅	– 25,5 bis 1,1 (– 12,2; n = 9), 7	nb		5,3	5, 7
Perazin* ¹	nicht berichtet (nb)		nb		15,2	
Fluspirilen	nb		nb		3,2	
typische niedrigpotente Antipsychotika						
Chlorpromazin* ¹	++		++	1	nb	6, 12, 13, 23–25, e30, e31
Melperon* ¹	+++	+ 30 (n = 23), e32	+		12,2	5, 24, e32
Levomepromazin* ¹	++	– 18 bis 11,8 (– 3,1; n = 6), 7	nb		3,8	5, 7, 12, e33
Promethazin* ¹	+		+		32,4	e34
Pipamperon* ¹	+	– 10,8 bis 9,6 (– 0,6; n = 15), 7	+		9,3	2, 7, e35
Prothipendyl* ¹	∅		nb		3,3	5
Chlorprothixen* ¹	∅		nb		6,6	5
neuere Antipsychotika						
Ziprasidon* ¹	++	+ 9,7 (n = 3095), 13	+++	2	5,3	2, 3, 13, 19, 23
Sertindol* ¹	+++	+ 11 bis 30 (n = 510), 10	+	2	nb	2, 10, 13, 14, 18, 23, 24
Quetiapin* ¹	+++	– 2 bis + 19,7 (n = 312), 10	++	2	33,3	2, 5, 10, 19, 23, 24, e36, e37
Risperidon* ¹	++	+ 2 bis 11,6 (n = 185), 10	+	2	29,0	2, 5, 6, 10, 14, 17, 19, 24, e3, e38
Clozapin	++	+ 10 (n = 13), 10	+	2	13,3	2, 5, 6, 10, 13, 23, 24, e6, e7
Paliperidon* ¹ ER	∅	+ 1,7 bis 3,7 (n = 1300), e4	nb	2	3,2	e4
Sulpirid* ¹	++		+		4,1	5, 13, 24, e12, e13
Amisulprid* ¹	+	– 5,9 (n = 12), 13	++		7,0	2, 5, 13, 23, 24, e9, e39
Zotepin* ¹	+	+ 8,3 (n = 537), 13	nb		0,8	5, 13, 23, e40
Olanzapin* ¹	+	– 4,5 bis + 8,4 (n = 1342), 10	nb		32,7	2, 5, 10, 13, 14, 23, 24, e10
Aripiprazol	∅	– 4,2 bis – 3,5 (n = 828), 10	nb		8,0	2, 10, 14, e11
tri- und tetrazyklische Antidepressiva						
Amitriptylin* ¹	+++	+ 1 bis 21 (n = 117), 10	++	3	94,5	7, 10, 18, 23, 24, e21, e23
Doxepin	+++	+ 8 bis 22 (n = 20), 10	++	3	54,2	7, 10, 18, 23, 24, e24
Imipramin* ¹	+++	+ 4 bis 20 (n = 76), 10	+	3	2,6	7, 10, 23, 24, e25
Clomipramin* ¹	++	– 1,6 bis 14,7 (+ 6,6; n = 19), 7	++	3	8,1	7, 10, 18, 23, 24
Desipramin* ¹	+++	+ 11 bis 24 (n = 74), 10	+	3	nb	10, 18, 23, 24
Nortriptylin* ¹	+++	+ 7 bis 30 (n = 129), 10	nb	3	2,5	7, 10, 23
Trimipramin* ¹	∅		nb	3	31,6	e41
Maprotilin	+++	+ 17 (n = 95), 10	++		3,8	7, 10, 18, 23, 24, e22, e42
Mirtazapin	+	+ 3,1 (n = 338), 9, 10	+		123,1	7, 10, 19

Arzneistoffe	QTc-Verlängerung	QTc (Bazett)-Verlängerung in Relation zur Baseline in Millisekunden (n), Literatur	Berichte über TdP-Fälle	TdP-Risiko nach Arizona CERT	DDD 2009 (in Mio.)	Literatur
Trazodon ^{*1}	+	-4 bis + 7 (n = 52), 10	+		2,0	10, 23, 24, e15, e16
Mianserin	+	- 10,3 bis 6,9 (- 1,7; n = 20), 7	+		nb	7, 23
Opipramol	∅		nb		74,0	e43
SSRI/SSNRI/SNRI^{*2}						
Venlafaxin ^{*1}	+	+ 4,7 (n = 357), 10	+	2	75,1	7, 10, 14, 24, e44, e45
Citalopram ^{*1}	+	- 10 bis 0 (n > 900), 10	++	3	241,7	7, 8, 10, 14, 19, 20, e18-20
Fluoxetin	++	0 bis 10 (n = 370), 10	++	3	43,3	8, 10, 19, 20, 23, 24
Paroxetin	∅	- 3,1 bis 4,2 (+ 0,6; n = 111), 7	++	3	42,3	7, 10, 19, 20, 24
Sertralin	∅	0 (n = 2 500), 10	nb	3	55,1	7, 10
Escitalopram ^{*1}	+		nb			17, 20
Fluvoxamin	∅	0 bis 2 (n = 99), 10	nb		nb	7, 10
Reboxetin	∅		nb		6,8	e46
Duloxetin	∅		nb		34,7	e47-50
andere Antidepressiva						
Lithium ^{*1}	+++	0,7 bis 19,4 (+ 10,1; n = 18), 7	nb	2	20,3	6, 7, 12, 14, 24, e16
Bupropion	+	- 6,4 bis - 0,3 (n = 80), 10	+		6,5	7, 10, 23, 24
Buspiron	nb		nb		1,0	
Hypericum	∅	- 5 (n = 84), 10	nb		27,7	10
Moclobemid	∅	- 0,3 (n = 3), 7	nb		nb	7
Tranlycypromin	∅	+ 4 (n = 10), 10	nb		2,7	7, 10, 24
Sedativa und andere psychotrope Pharmaka						
Methadon ^{*1}	+++	17 ± 5 (n = 55), 22	+++	1	2,8	22, 24, e26-28, e51
Levomethadon ^{*1}	+++	27 ± 4,5 (n = 55), 22	+	1	5,4	22, 24, e51
Chloralhydrat ^{*1}	+		+	2	1,8	23, 24, e52
Methylphenidat	∅		nb	3	55,3	e53, e54
Atomoxetin ^{*1}	∅		nb	3	2,6	e55, e56
Tiaprid ^{*1}	+		+		5,0	2, 23, 24
Carbamazepin	∅		nb		53,9	6, 12, e57-e59
Valproat	∅		nb		53,1	12, 24, e60
Lamotrigin	∅		nb		20,2	e59, e61
Biperiden	∅		nb		9,9	12
Diazepam	∅		nb		31,0	12

^{*1} Warnung in den Fachinformationen vor QTc-Verlängerung / TdP v. a. bei Überdosierung in Kombination mit anderen QTc-verlängernden Arzneistoffen oder bei Hypokaliämie.
^{*2} Selektive Serotonin-Rückaufnahme Inhibitoren (SSRI), selektive Noradrenalin-Rückaufnahme Inhibitoren (SNRI), selektive Serotonin-Noradrenalin-Rückaufnahme Inhibitoren (SSNRI)

QTc-Verlängerung:
 ∅, keine QTc-Verlängerung in therapeutischen Konzentrationen;
 +, geringe QTc-Verlängerung (> 5 und < 9 ms) bzw. nur bei Überdosierung oder Intoxikation;
 ++, moderate QTc-Verlängerung (≥ 9 und < 16 ms);
 +++, deutliche QTc-Verlängerung (≥ 17 ms);
 ER, Retardpräparat;
 n, Anzahl der Studienteilnehmer.

Berichte über TdP-Fälle:
 nb, nicht berichtet;
 +, Einzelfälle in Kombination mit anderen Arzneistoffen mit erhöhtem TdP-Risiko bzw. bei Überdosierung oder Intoxikation;
 ++, Einzelfälle auch in Monotherapie bzw. bei therapeutischer Konzentration;
 +++, mehrere Fallberichte bzw. Studien.

TdP-Risiko nach Arizona CERT (9):
 1, allgemein akzeptiertes erhöhtes TdP-Risiko;
 2, TdP-Einzelfallberichte liegen vor, mögliches aber nicht ausreichend abgesichertes TdP-Risiko;
 3, schwache Assoziation mit TdP, in therapeutischer Dosierung eher unwahrscheinlich, erhöhtes TdP-Risiko bei Vorliegen eines kongenitalen QT-Syndroms.

DDD, Anzahl der definierten Tagesdosen in Deutschland (11).

len, davon 73 mit TdP, identifiziert. 15 % dieser TdP-Fälle verliefen tödlich; 73 % (acht von elf) dieser Todesfälle ereigneten sich nach intravenöser Applikation (12, 14, e1). In einer weiteren Studie entwickelten von 268 Patienten, die auf einer Intensivstation zur Sedierung intravenös Haloperidol erhalten hatten, acht (3,6 %) eine TdP. Sieben dieser Patienten hatten über einen Zeitraum von 24 Stunden eine kumulative Dosis von > 35 mg erhalten (9 bis 400 mg), so dass die Inzidenz für TdP nach hohen intravenösen Dosen von Haloperidol 11 % betrug (15). Auch in einer retrospektiven Studie mit 37 über 65-jährigen Patienten (davon 80 % Frauen), bei denen unter Behandlung mit Psychopharmaka pathologische QTc-Verlängerungen, TdP-Ereignisse oder plötzliche Todesfälle aufgetreten waren, war intravenös appliziertes Haloperidol mit 38 % der am häufigsten verordnete Arzneistoff (16). In einer an psychiatrischen Intensivstationspatienten durchgeführten Kohortenstudie betrug der Anteil der Patienten mit pathologischem QTc-Intervall unter oraler Therapie mit Haloperidol 4,3 % (n = 375; Dosis: $15,9 \pm 12,6$ mg), nach intravenöser Applikation sogar 17 % (n = 47; Dosis: $16,0 \pm 10,5$ mg) (12). Zusammenfassend lässt sich folgern, dass insbesondere für hohe intravenöse Dosen von Haloperidol ein hohes Risiko für das Auftreten einer TdP besteht.

Die FDA (Food and Drug Administration), die Arzneimittelzulassungsbehörde der USA, warnte daher vor kurzem vor dem Risiko des Auftretens von Herzrhythmusstörungen im Zusammenhang mit der intravenösen Applikation von Haloperidol (e1). Zudem wurde in die Fachinformation für die Injektionslösung von Haloperidol der Hinweis aufgenommen, diese nur noch zur intramuskulären Injektion zu verwenden. Sollte klinisch trotzdem eine intravenöse (off-label-)Injektion von Haloperidol notwendig sein, muss ein kontinuierliches EKG-Monitoring zur Erkennung einer QT-Intervallverlängerung und schwerer Herzrhythmusstörungen durchgeführt werden (e2).

Neuere Antipsychotika

Unter den neueren Antipsychotika weisen Sertindol und Ziprasidon die deutlichsten Verlängerungen der QTc auf. Die Inzidenz für QTc-Intervalle ≥ 500 ms beträgt für Sertindol 3,1 bis 7,8 % und für Ziprasidon 0,06 % (13). Unter Therapie mit Risperidon kann es vor allem bei älteren Patienten auch in therapeutischer Dosierung zur moderaten QTc-Verlängerungen kommen. Besonders gefährdet sind langsame CYP2D6-Metabolisierer beziehungsweise Patienten, die Komedikamente mit CYP2D6-inhibitorischer Wirkung (zum Beispiel Fluoxetin, Paroxetin, Bupropion, Duloxetin) erhalten (e3). Paliperidon führte in klinischen Studien zu moderaten QTc-Verlängerungen, die beim Retardpräparat jedoch weniger deutlich ausfielen (e4). In den klinischen Zulassungsstudien wurden für Quetiapin nur geringe und für Clozapin gar keine Verlängerungen des QTc-Intervalls beobachtet (e5, e6). In einer retrospektiven Studie mit 61 Clozapin-behandelten Patienten zeigten zwei Patienten QTc-Intervalle ≥ 500 ms (e7). Es ist jedoch zu be-

achten, dass Clozapin eine Myokarditis verursachen und somit die Sensitivität gegenüber anderen potenziell QTc-verlängernden Wirkstoffen erhöhen kann (e8).

Für Amisulprid wurde in einer retrospektiven Analyse von Vergiftungsfällen ein sehr hohes Risiko von 73 % für pathologische QTc-Intervalle (n = 83; Dosis 4–80 mg) und von 7 % für TdP-Ereignisse gefunden (13, e9). Auch für Olanzapin und Zotepin wurden nur bei Überdosierung pathologische QTc-Zeiten (13, e10), für Aripiprazol bislang gar keine Verlängerungen des QTc-Intervalls publiziert (e11).

In einer prospektiven klinischen Studie an schizophrenen Patientinnen wurde zudem gezeigt, dass die Kombination von Antipsychotika (Haloperidol, Clozapin, Risperidon oder Olanzapin) mit anderen Antipsychotika oder Antidepressiva (SSRI, Mirtazapin, Venlafaxin oder Clomipramin) im Durchschnitt zu einer Verlängerung des QTc-Intervalls um $+24 \pm 21$ ms führte, während die antipsychotische Monotherapie keine QTc-Verlängerung (-1 ± 30 ms) zur Folge hatte (17).

Bei einer Analyse der Spontanberichte von TdP-Fällen (1665 Fälle) an das Adverse Event Reporting System (AERS) der FDA, waren Ziprasidon (28 Fälle), Haloperidol (18), Risperidon (19) und Quetiapin (14) die zwischen den Jahren 2004 und 2007 am häufigsten gemeldeten Antipsychotika. Leider berücksichtigte diese Analyse weder die Komedikationen noch Wirkstoffe mit weniger als zehn TdP-Meldungen (19). Aus diesen Fallzahlen lässt sich trotzdem ablesen, dass Ziprasidon, das wesentlich seltener verordnet wird als Haloperidol, Risperidon oder Quetiapin, ein deutlich höheres torsadogenes Risiko als diese Antipsychotika hat.

Für Clozapin wurden lediglich zwei TdP-Fälle publiziert, beide jedoch in Kombination mit potenziell QTc-verlängernden Medikamenten (Pimozid beziehungsweise Clonazepam) (2, e6). Für Sulpirid wurden unter therapeutischer Dosierung (e12) und bei Intoxikation (e13) jeweils ein TdP-Fall berichtet, für Sertindol zwei Fälle bei Intoxikation (13). Für Olanzapin, Aripiprazol und Zotepin wurden bislang keine TdP-Fälle bekannt (14). Olanzapin, das ebenfalls zu den am häufigsten verordneten Antipsychotika zählt, scheint daher eine eher niedrige Torsadogenität aufzuweisen. Es muss aber beachtet werden, dass QTc-Verlängerungen und das TdP-Risiko unter Polytherapie mit anderen Psychopharmaka deutlich zunehmen (e14).

Antidepressiva

Während Imipramin, Amitriptylin, Nortriptylin, Desipramin, Maprotilin und Doxepin zu signifikanten Verlängerungen des QTc-Intervalls führen können, wurden für Clomipramin, Mirtazapin und Trazodon in klinischen Studien nur geringe Verlängerungen der QTc-Zeit gefunden (10, 14), für Trazodon vor allem bei Überdosierung (e15, e16). In den Zulassungsstudien der selektiven Monoamin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs, Venlafaxin, Duloxetin, Reboxetin) zeigten sich in therapeutischer Dosierung keine Effekte auf das QTc-Intervall. Nach den Zulassungen publizierte Einzelfallberichte und Auswertungen toxikologischer Da-

tenbanken weisen jedoch darauf hin, dass insbesondere mit Fluoxetin, Citalopram und Venlafaxin bei toxischer Dosierung oder dem Vorliegen mehrerer zusätzlicher Risikofaktoren Verlängerungen des QTc-Intervalls auftreten können (10, 14, 20). Auch Lithiumkonzentrationen über > 1,2 mmol/L können zu signifikanten Verlängerungen des QTc-Intervalls führen (e17).

Bei der Analyse der Spontanberichte von TdP-Fällen an das AERS der FDA waren Citalopram (12 Fälle), Fluoxetin (12), Paroxetin (11) und Mirtazapin (10) die zwischen den Jahren 2004 und 2007 am häufigsten gemeldeten, allerdings auch die am häufigsten verordneten Antidepressiva (19). Unter 88 TdP-Fällen, die dem schwedischen Pharmakovigilanzsystem SWEDIS (Swedish Drug Information System), einem Spontanerfassungssystem, zwischen den Jahren 1991 bis 2006 gemeldet wurden, waren unter therapeutischen Dosierungen von Citalopram (seit 1998 im Handel) überraschenderweise neun Fälle (10 %) aufgetreten. Bei fünf dieser Fälle war Citalopram das einzige in Frage kommende Arzneimittel (8). Darüber hinaus wurden für Citalopram (21, e18–e20), Fluoxetin, Paroxetin (20) und für TZAs (18, e21–e25) weitere TdP-Einzelfälle publiziert, die jedoch alle im Zusammenhang mit zusätzlichen Risikofaktoren, mit Intoxikationen oder in Kombination mit anderen, das Risiko für TdP erhöhenden Arzneistoffen auftraten. Wenn auch die Anzahl publizierter Fallberichte kein ausreichendes Maß für die Höhe des torsadogenen Risikos darstellt und bei der Meldung unerwünschter arzneimittelbedingter Wirkungen ein *Bias* zugunsten neuerer Wirkstoffe wie zum Beispiel Citalopram besteht, lässt sich zumindest feststellen, dass es beim Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren oder bei Überdosierung auch unter Therapie mit SSRIs, vor allem mit Citalopram, Fluoxetin und Paroxetin, zu TdP-Ereignissen kommen kann.

Weitere psychotrope Pharmaka

Unter Therapie mit Methadon kann es zu dosisabhängigen Verlängerungen der QTc-Zeit kommen, die insbesondere bei niedriger Proteinbindung, zum Beispiel bei mangelernährten Tumor- und Suchtpatienten, ein ähnliches Ausmaß wie Sotalol erreichen (e26, e27). Eine randomisierte Doppelblindstudie mit 154 opioid-abhängigen Patienten, die vor Beginn der Substitutionstherapie normale QTc-Zeiten aufwiesen, zeigte, dass es auch unter Therapie mit dem in Deutschland gebräuchlicheren R-Enantiomer Levomethadon zu pathologischen QTc-Intervallen kommen kann: 28 % der mit Levomethadon und 23 % der mit Methadon substituierten Patienten entwickelten QTc-Intervalle > 470 ms (22). Methadon gehörte mit 83 Fällen zu den am häufigsten an das AERS im Zusammenhang mit TdP-Ereignissen gemeldeten Arzneistoffen (19). Eine Analyse von 40 TdP-Fällen von Methadonsubstitutionspatienten ergab, dass meistens zusätzliche Risikofaktoren, wie hohe Dosis, torsadogene oder mit dem Metabolismus von Methadon interferierende Komedikation, HIV-Infektion, Hypokalämie, Leberzirrhose, Niereninsuffizienz oder Herzerkrankungen vorlagen (e28).

Therapieempfehlungen

Leider lässt es sich in der Praxis kaum vermeiden, auch Psychopharmaka einzusetzen, die die myokardiale Repolarisation beeinflussen können. Die Kombination mehrerer potenziell die QTc-Zeit verlängernder oder das Risiko für TdP erhöhender Medikamente sollte jedoch möglichst vermieden werden! Zudem sollten das individuelle Risiko des Patienten sorgfältig abgewogen und die zusätzlichen Risikofaktoren verringert werden. Folgende Maßnahmen sind daher empfehlenswert (2, 5):

- Aufzeichnung eines EKGs vor Therapiebeginn und unter Steady-state-Bedingungen,
- langsame Aufdosierung mit Dosisanpassung bei Ausscheidungsstörungen und unter Begleitmedikation mit konkurrierendem Abbauweg,
- EKG-Kontrollen in regelmäßigen Abständen bei Risikopatienten sowie zusätzlicher QTc-verlängernder Begleitmedikation,
- Kontrolle der Serumkaliumspiegel (sie sollten bei Risikopatienten im oberen Normbereich liegen),
- auf potenzielle Elektrolytverluste bei Diarrhö, Erbrechen, starkem Schwitzen, Mangelernährung, unter Diuretikatherapie, bei Alkohol- und Drogenabusus und Essstörungen achten,
- bei stark verlängertem QTc-Intervall Zufuhr von Magnesiumsulfat (oral oder intravenös),
- bei QTc > 500 ms, normalem Serumkaliumspiegel und normaler QRS-Dauer sollte das Medikament auch beim Fehlen von Symptomen abgesetzt werden und
- bei neu auftretenden Palpitationen, Schwindel, Synkopen und Krampfanfällen sollte man an Rhythmusstörungen als Ursache denken.

KERNAUSSAGEN

- Für viele Antipsychotika und Antidepressiva ist eine dosisabhängige Verlängerung des QTc-Intervalls bekannt. Aufgrund der Seltenheit des Auftretens von Torsade de pointes (TdP)-Tachyarrhythmien liegen für die meisten Psychopharmaka jedoch nur Einzelfallberichte vor, die eine Risikoabschätzung nur unzureichend zulassen.
- Haloperidol führt vor allem nach intravenöser Applikation hoher Dosen (> 35 mg/d) mit einer Inzidenz von 11 % zu einem deutlich erhöhten Risiko für das Auftreten von TdP-Ereignissen.
- Die Kombination mehrerer Psychopharmaka, die bei Monotherapie keine oder kaum QTc-prolongierende Wirkung haben, kann zu pathologischen Verlängerungen des QT-Intervalls und auch zum Auftreten von TdP führen.
- Bei den meisten in der Literatur publizierten Fälle psychopharmaka-assoziiierter TdP lagen zudem weitere Risikofaktoren wie Herzerkrankung, Alter > 65 Jahre, weibliches Geschlecht und/oder Hypokalämie vor.
- Bei der Verordnung potenziell torsadogener Psychopharmaka sind insbesondere in Risikofällen regelmäßige EKG- und Elektrolytkontrollen zu empfehlen. Die Kaliumkonzentration sollte im oberen Normbereich liegen.

Interessenkonflikt

Dr. Wenzel-Seifert erklärt, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dr. Wittmann hielt Vorträge für AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Lilly, Pfizer und Eisai, er erhielt Beraterhonorare von Bristol-Myers Squibb und Honorare für Publikationen von Servier und nahm als Prüfer bei klinisch-pharmakologischen Studien teil für Servier, AstraZeneca, Janssen-Cilag, Pfizer und Lilly.

Prof. Dr. Haen gibt Vortragstätigkeit, Mitarbeit in wissenschaftlichen Beiräten und Teilnahme als Prüfer an klinischen Studien im Auftrag von Janssen-Cilag, Lilly, Pfizer, GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Otsuka, Bayer Vital, Servier und Südmedica GmbH an.

Manuskriptdaten

eingereicht: 13. 9. 2010, revidierte Fassung angenommen: 10. 3. 2011.

LITERATUR

1. Altman D, Eggmann U, Ammann P: Medikamentös induzierte Verlängerung des QT-Intervalls. [Drug induced QT prolongation]. Wien Klin Wochenschr 2008; 120: 128–35.
2. Haverkamp H, Deuschle M: Antipsychotikainduzierte QT-Verlängerung. [Antipsychotica-induced QT-prolongation]. Nervenarzt 2006; 77: 276–88.
3. Gupta A, Lawrence AT, Krishnan K, Kavinsky CJ, Trohmann RG: Current concepts in the mechanisms and management of drug-induced QT prolongation and torsade de pointes. Am Heart J 2007; 153: 891–9.
4. Harrigan EP, Miceli JJ, Anziano R, Watsky E, Reeves KR, Cutler NR, et al.: A randomized evaluation of the effects of six antipsychotic agents on QTc, in the absence and presence of metabolic inhibition. J Clin Psychopharmacology 2004; 24: 62–9.
5. Stöllberger C, Huber JO, Finsterer J: Antipsychotic drugs and QT prolongation. Int Clin Psychopharmacology 2005; 20: 243–51.
6. Reilly JG, Ayes SA, Ferrier IN: QTc interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. Lancet 2000; 335: 1048–52.
7. van Noord C, Straus S, Sturkenboom M, Hofman A, Aarnoudse AJ, Bagnardi V, et al.: Psychotropic drugs associated with corrected QT interval prolongation. J Clin Psychopharmacology 2009; 29: 9–15.
8. Astrom-Lilja C, Odeberg JM, Ekman E, Hägg S: Drug-induced torsades de pointes: a review of the Swedish pharmacovigilance database. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2008; 17: 587–92.
9. Woosley RL, Anthony M, Armstrong EP, Assenzo JR for Arizona CERT – QT Drug Lists by Risk Groups: accessed 30. 8. 2010, <http://www.azcert.org/medical-pros/drug-lists/drug-lists.cfm>.
10. Goodnick PJ, Jerry J, Parra F: Psychotropic drugs and the ECG: focus on the QTc interval. Expert Opin Pharmacother 2002; 3: 479–98.
11. Lohse MJ, Müller-Oerlinghausen B: Psychopharmaka. In: Schwabe U, Paffrath D (eds.): Arzneiverordnungs-Report 2010: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Berlin 2010: 497–841.
12. Ozeki Y, Fujii K, Kurimoto N, Yamada N, Okawa M, Aoki T, et al.: QTc prolongation and antipsychotic medications in a sample of 1017 patients with schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2010; 34: 401–5.
13. Haddad PM, Anderson IM: Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death. Drugs 2002; 62: 1649–71.
14. Alvarez PA, Pahissa J: QT alterations in psychopharmacology: proven candidates and suspects. Curr Drug Saf 2010; 5: 97–104.
15. Sharma ND, Rosmann HS, Padhi ID, Tisdale JE: Torsades de pointes associated with intravenous haloperidol in critically ill patients. Am J Cardiol 1998; 81: 238–40.
16. Vieweg WV, Wood MA, Fernandez A, Beatty-Brooks M, Hasnain M, Pandurang AK: Proarrhythmic risk with antipsychotic and antidepressant drugs: implications in the elderly. Drugs Aging 2009; 26: 997–1012.
17. Sala M, Vicentini A, Brambilla P, Montomoli C, Jogia JR, Caverzasi E, et al.: QT interval prolongation related to psychoactive drug treatment: a comparison of monotherapy versus polytherapy. Ann Gen Psychiatry 2005; 4(1): 1. doi: 10.1186/744–859X-4-1.
18. Vieweg WV, Wood MA: Tricyclic antidepressants, QT interval prolongation, and torsade de pointes. Psychosomatics 2004; 45: 371–7.

19. Poluzzi E, Raschi E, Moretti U, De Ponti F: Drug-induced torsades de pointes: data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System (AERS). Pharmacoepidemiol Drug Saf 2009; 18: 512–8.
20. Wenzel-Seifert K, Wittmann M, Haen E: Torsade de Pointes episodes under treatment with selective serotonin reuptake inhibitors. Pharmacopsychiatry 2010; 43: 279–81.
21. de Gregorio C, Morabito G, Cerrito M, Dattilo G, Oreto G: Citalopram-induced long QT syndrome and torsade de pointes: Role for committing therapies and illnesses. Int J Cardiol 2011; 148: 226–8.
22. Wedam EF, Bigelow GE, Johnson RE, Nuzzo PA, Haigney MC: QT-interval effects of methadone, levomethadyl, and buprenorphine in a randomized trial. Arch Intern Med 2007; 167: 2469–75.
23. DePonti F, Poluzzi E, Montanaro N: Organising evidence on QT prolongation and occurrence of Torsades de Pointes with non-anti-arrhythmic drugs: a call for consensus. Eur J Clin Pharmacol 2001; 57: 185–209.
24. Haverkamp W, Haverkamp F, Breithard G: Medikamenteninduzierte QT-Verlängerung und Torsade de pointes. Ein multidisziplinäres Problem. Dtsch Arztebl 2002; 99: A 1872–9.
25. Chong SA, Mythily, Lum A, Goh HY, Chan YH: Prolonged QTc intervals in medicated patients with schizophrenia. Hum Psychopharmacol 2003; 18: 647–9.

Anschrift für die Verfasser

Dr. med. Katharina Wenzel-Seifert
 Klinische Pharmakologie, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie,
 Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Regensburg
 Universitätsstraße 84, 93053 Regensburg
 Wenzel-Seifert.Katharina@klinik.uni-regensburg.de

SUMMARY

QTc Prolongation by Psychotropic Drugs and the Risk of Torsade de Pointes

Introduction: Many psychotropic drugs can delay cardiac repolarization and thereby prolong the rate-corrected QT interval (QTc). A prolonged QTc often arouses concern in clinical practice, as it can be followed, in rare cases, by the life-threatening polymorphic ventricular tachyarrhythmia called torsade de pointes (TdP).

Method: We searched PubMed for pertinent literature on the risk of QTc prolongation and/or TdP associated with commonly used psychotropic drugs.

Results: Thioridazine and ziprasidone confer the highest risk of QTc prolongation and/or TdP. There is also a clinically significant risk associated with haloperidol given intravenously in high doses. TdP has been reported in a few cases in association with the use of newer antipsychotic drugs (mainly quetiapine and amisulpride), most of the tri- and tetracyclic antidepressants, and the selective monoamine reuptake inhibitors citalopram, fluoxetine, paroxetine, and venlafaxine. As a rule, however, QTc prolongation and/or TdP occur only in the presence of multiple additional risk factors, such as age over 65 years, pre-existing cardiovascular disease, bradycardia, female sex, hypokalemia, hypomagnesemia, a supratherapeutic or toxic serum concentration, or the simultaneous administration of other drugs that delay repolarization or interfere with drug metabolism.

Conclusion: Before prescribing a psychotropic drug, the physician should carefully assess its risks and benefits to avoid this type of adverse reaction, particularly when additional risk factors are present. The ECG and electrolytes should be regularly monitored in patients taking psychotropic drugs.

Zitierweise

Wenzel-Seifert K, Wittmann M, Haen E: QTc prolongation by psychotropic drugs and the risk of torsade de pointes. Dtsch Arztebl Int 2011; 108(41): 687–93. DOI: 10.3238/arztebl.2011.0687

 Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:
www.aerzteblatt.de/lit4111

The English version of this article is available online:
www.aerzteblatt-international.de

ÜBERSICHTSARBEIT

Psychopharmakaassoziierte QT-Intervall-Verlängerung und Torsade de Pointes

Katharina Wenzel-Seifert, Markus Wittmann, Ekkehard Haen

eLITERATUR

- e1. FDA: Information for Healthcare Professionals: Haloperidol. FDA ALERT 9/2007, <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm085203.htm>
- e2. Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft: Information über die Änderung der bisher empfohlenen Applikationswege von Haldol®-Janssen-Injektionslösung. AkdÄ Drug Safety Mail 2010–098 5th May 2010, <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/DSM/Archiv/2010–098.html>
- e3. Llerena A, Berecz R, Dorado P, de la Rubia A: QTc interval, CYP2D6 and CYP2C9 genotypes and risperidone plasma concentrations. *J Psychopharmacol* 2004; 18: 189–93.
- e4. Janicak PG, Winans EA: Paliperidone ER: a review of the clinical trial data. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2007; 3: 869–97.
- e5. Lieberman JA, Strout TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al.: Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353: 1209–23.
- e6. Warner B, Hoffmann P: Investigation of the potential of clozapine to cause torsade de pointes. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 2002; 21: 189–203.
- e7. Kang UG, Kwon JS, Ahn YM, Chung SJ, Ha JH, Koo YJ, et al.: Electrocardiographic abnormalities in patients treated with clozapine. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 441–6.
- e8. Llorca PM, Pere JJ: Leponex®, 10 ans après – Une revue clinique [Leponex, 10 years after—a clinical review] [Article in French]. *Encephale* 2004; 30: 474–91.
- e9. Isbister GK, Bailit CR, MacLeod D, Duffull SB: Amisulpride overdose is frequently associated with QT prolongation and torsades de pointes. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30: 391–5.
- e10. Brugisser M, Bravo A, Bodner M: Medikamenten-assoziiertes Long-QT-Syndrom [Medication associated long QT syndrome]. *Praxis* 2009; 98: 1409–15.
- e11. Goodnick PJ, Jerry JM: Aripiprazole: profile on efficacy and safety. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3: 1773–81.
- e12. Huang BH, Hsia CP, Chen CY: Sulpiride induced torsade de pointes. *Int J Cardiol* 2007; 118: e100–2.
- e13. Chang JH, Weng TI, Fang CC: Long QT syndrome and torsades de pointes induced by acute sulpiride poisoning. *Am J Emerg Med* 2009; 27: 1016. e1–e3
- e14. Sala M, Vicentini A, Brambilla P, Montomoli C, Jogia JR, Caverzasi E, et al.: QT interval prolongation related to psychoactive drug treatment: a comparison of monotherapy versus polytherapy. *Ann Gen Psychiatry* 2005; 4: 1–6.
- e15. Dattilo PB, Nordin C: Prolonged QT associated with an overdose of trazodone. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1309–10.
- e16. Levenson JL: Prolonged QT interval after trazodone overdose. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 969–70.
- e17. Hsu CH, Liu PY, Chen JH, Yeh TL, Tsai HY, Lin LJ: Electrocardiographic abnormalities as predictors for over-range lithium levels. *Cardiology* 2005; 103: 101–6.
- e18. Kanjanauthai S, Kanlun T, Charreonthaitawee P: Citalopram induced torsade de pointes, a rare life threatening side effect. *Int J Cardiol* 2008; 131: e33–e34.
- e19. Meuleman C, Jourdain P, Bellorini M, Sadeg N, Loiret J, Guillard N, et al.: Citalopram et torsades de pointes : A propos d'un cas. [Citalopram and Torsades de Pointes: A case report]. *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux* 2001; 94: 1021–4.
- e20. Tarabar AF, Hoffman RS, Nelson L: Citalopram overdose: late presentation of torsades de pointes (TdP) with cardiac arrest. *J Med Toxicol* 2008; 4: 101–5.
- e21. Dorsey ST, Biblo LA: Prolonged QT interval and torsades de pointes caused by the combination of fluconazole and amitriptyline. *Am J Emerg Med* 2000; 18: 227–9.
- e22. Lentini S, Rao ML, Schröder R, Lüderitz B, Bauriedel G: QT-Verlängerung und Torsade de pointes-Tachykardie bei Therapie mit Maprotilin. Differenzialdiagnostische und -therapeutische Aspekte. [QT prolongation and torsade de pointes tachycardia during therapy with maprotiline. Differential diagnostic and therapeutic aspects]. *Dtsch Med Wochenschr* 2001; 49: 1396–400.
- e23. Davison ET: Amitriptyline-induced Torsade de Pointes. Successful therapy with atrial pacing. *J Electrocardiol* 1985; 18: 299–301.
- e24. Alter P, Tontsch D, Grimm W: Doxepin-induced torsade de pointes tachycardia. *Ann Intern Med* 2001; 135: 384–5.
- e25. Tzivoni D, Keren A, Cohen AM, Loebel H, Zahavi I, Chenzbraun A, et al.: Magnesium therapy for torsades de pointes. *Am J Cardiol* 1984; 53: 528–30.
- e26. Reddy S, Hui D, El Osta B, de la Cruz M, Walker P, Palmer JL, et al.: The effect of oral methadone on the QTc interval in advanced cancer patients: a prospective pilot study. *J Palliat Med* 2010; 13: 33–8.
- e27. George S, Moreira K, Fapohunda M: Methadone and the heart: what the clinician needs to know. *Curr Drug Abuse Rev* 2008; 1: 297–302.
- e28. Justo D, Gal-Oz A, Paran Y, Goldin Y, Zeltser D: Methadone-associated Torsades de Pointes (polymorphic ventricular tachycardia) in opioid-dependent patients. *Addiction* 2006; 101: 1333–8.
- e29. Krähenbühl S, Sauter B, Kupferschmidt H, Krause M, Wyss PA, Meier PJ: Case report: reversible QT prolongation with torsades de pointes in a patient with pimozone intoxication. *Am J Med Sci* 1995; 309: 315–6.
- e30. Hoehns JD, Stanford RH, Geraets DR, Skelly KS, Lee HC, Gaul BL: Torsades de pointes associated with chlorpromazine: case report and review of associated ventricular arrhythmias. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 871–83.
- e31. Ochiai H, Kashiwagi M, Usui T, Oyama Y, Tokita Y, Ishikawa T: [Torsade de Pointes with T wave alternans in a patient receiving moderate dose of chlorpromazine: report of a case] Japanese. *Kokyu To Junkan* 1990; 38: 819–22.

- e32. Hui WK, Mitchell LB, Kavanagh KM, Gillis AM, Wyse DG, Manyari DE, et al.: Melperone: electrophysiologic and antiarrhythmic activity in humans. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15: 144–9.
- e33. Kondou N, Hiasa Y, Kishi K, Fujinaga H, Ohishi Y, Ohtani R, et al.: [A case of life-threatening ventricular arrhythmias probably due to psychotropic drugs]. [Article in Japanese]. *Kokyu To Junkan* 1993; 41: 1117–20.
- e34. Jo SH, Hong HK, Chong SH, Lee HS, Choe H: H1 antihistamine drug promethazine directly blocks hERG K⁺ channel. *Pharmacol Res* 2009; 60: 429–37.
- e35. Bont L, Bosker HA, Brus F, Yska JP, Bosch FH: Torsade de pointes after pipamperone intoxication. *Pharm World Sci* 1998; 20: 137.
- e36. Vieweg WV, Schneider RK, Wood MA: Torsade de pointes in a patient with complex medical and psychiatric conditions receiving low-dose quetiapine. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 112: 318–20.
- e37. Gajwani P, Pozuelo L, Tesar GE: QT interval prolongation associated with quetiapine (Seroquel) overdose. *Psychosomatics* 2000; 41: 63–5.
- e38. Blaschke D, Parwani AS, Huemer M, Rolf S, Boldt LH, Dietz R, et al.: Torsade de pointes during combined treatment with risperidone and citalopram. *Pharmacopsychiatry* 2007; 40: 294–5.
- e39. Chung AKK, Chua SE: Torsade de pointes with low-dose amisulpride: a case report. *J Psychopharmacol* 2010; 24: 433–5.
- e40. Lin YC, Su HK, Ouyang WC, Lane HY: Zotepine-induced QTc prolongation. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 576–8.
- e41. Cohn JB, Wilcox CS, Goodman LJ: Antidepressant efficacy and cardiac safety of trimipramine in patients with mild heart disease. *Clin Ther* 1992; 15: 115–26.
- e42. Züchner H: QT-Verlängerung und Torsade de pointes-Tachykardie bei Therapie mit Maprotilin. [QT prolongation and torsade de pointes-tachycardia in therapy with maprotiline]. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 127: 983–4.
- e43. Möller HJ, Volz HP, Reimann IW, Stoll KD: Opipramol for the treatment of generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial including an alprazolam-treated group. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 59–65.
- e44. Letsas K, Korantzopoulos P, Pappas L, Evangelou D, Efremidis M, Kardaras F: QT interval prolongation associated with venlafaxine administration. *Int J Cardiol* 2006; 109: 116–7.
- e45. Bosse GM, Spiller HA, Collins AM: A fatal case of venlafaxine overdose. *J Med Toxicol* 2008; 4: 18–20.
- e46. Fleishaker JC, Francom SF, Herman BD, Knuth DW, Azie NE: Lack of effect of reboxetine on cardiac repolarization. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70: 261–9.
- e47. Norman TR, Oliver JS: Duloxetine in the treatment of generalized anxiety disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008; 4: 1169–80.
- e48. Raskin J, Wiltse CG, Dinkel JJ, Walker DJ, Desai D, Katona C: Safety and tolerability of duloxetine at 60 mg once daily in elderly patients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 32–8.
- e49. Wernicke J, Lledó A, Raskin J, Kajdasz DK, Wang F: An evaluation of the cardiovascular safety profile of duloxetine: findings from 42 placebo-controlled studies. *Drug Saf* 2007; 30: 437–55.
- e50. Zhang L, Chappell J, Gonzales CR, Small D, Knadler MP, Callaghan JT, et al.: QT effects of duloxetine at supratherapeutic doses: a placebo and positive controlled study. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 49: 143–53.
- e51. Ansermont N, Albayrak O, Schläpfer J, Crettol S, Croquette-Kroker M, Bourquin M, et al.: Substitution of (R,S)-methadone by (R)-methadone: Impact on QTc interval. *Arch Intern Med* 2010; 170: 529–36.
- e52. Sing K, Erickson T, Amitai Y, Hryhorczuk D: Chloral hydrate toxicity from oral and intravenous administration. *J Toxicol Clin Toxicol* 1996; 34: 101–6.
- e53. Hill SL, El-Khayat RH, Sandilands EA, Thomas SH: Electrocardiographic effects of methylphenidate overdose. *Clin Toxicol (Phila)* 2010; 48: 342–6.
- e54. Negro BL, Crafford D, Viljoen M: The effect of sympathomimetic medication on cardiovascular functioning of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Cardiovasc J Afr* 2009; 20: 296–9.
- e55. Simpson D, Plosker GL: Spotlight on atomoxetine in adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs* 2004; 18: 397–401.
- e56. Wernicke JF, Faries D, Girod D, Brown J, Gao H, Kelsey D, et al.: Cardiovascular effects of atomoxetine in children, adolescents, and adults. *Drug Saf* 2003; 26: 729–40.
- e57. Ciszowski K, Szpak D, Jenner B: The influence of carbamazepine plasma level on blood pressure and some ECG parameters in patients with acute intoxication. *Przegl Lek* 2007; 64: 248–51.
- e58. Kwon S, Lee S, Hyun M, et al.: The potential for QT prolongation by antiepileptic drugs in children. *Pediatr Neurol* 2004; 30: 99–101.
- e59. Saetre E, Abdelnoor M, Amlie J, Tossebro M, Perucca E, Taubøll E, et al.: Cardiac function and antiepileptic drug treatment in the elderly: a comparison between lamotrigine and sustained-release carbamazepine. *Epilepsia* 2009; 50: 1841–9.
- e60. Kurt E, Emul M, Ozbulut O, Guler O, Erdur F, Sağlam H, et al.: Is valproate promising in cardiac fatal arrhythmias? Comparison of P- and Q-wave dispersion in bipolar affective patients on valproate or lithium-valproate maintenance therapy with healthy controls. *J Psychopharmacol* 2009; 23: 328–33.
- e61. Dixon R, Job S, Oliver R, Tompson D, Wright JG, Maltby K, et al.: Lamotrigine does not prolong QTc in a thorough QT/QTc study in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 66: 396–404.