



UiT Norges arktiske universitet

Det Helsevitenskapelige Fakultet, UiT

## **EKG-forandringer ved bruk av SSRI, ett litteraturstudium**

Hvordan legemidler i gruppen SSRI påvirker det pulskorrigerede QT-intervallet i kliniske studier

Vebjørn Rikardsen Jaatun

Masteroppgave i Profesjonsstudiumet Medisin MED-3950 mai 2021



## Forord

Valget av psykiske lidelser som fokus for oppgaven var i utgangspunktet deres betydning for enkeltmenneskets helse, arbeidsevne og folkehelsen. Valget falt tidlig på depressive lidelser ettersom denne regnes som en av de 3 store psykiatriske lidelsene.

Valget av bivirkninger med antidepressiva som hovedfokus er fordi dette er noe som vil være veldig synlig for pasienten, men som muligens faller bort til fordel for behandlerens ønske om å oppnå medikamentenes effekt.

Fra dette utgangspunktet startet søken etter en avgrenset problemstilling. Etter en noe problematisk start på prosjektet ble forlenget QT-tid påpekt som av min veileder en synlig og klinisk alvorlig bivirkning, kjent ved bruk av psykofarmaka.

Jeg vil takke min veileder Erik Sveberg Dietrichs, Førsteamanuensis ved Institutt for Medisinsk Biologi, UiT som har gitt meg uunnværlig forståelse for hvordan oppgaven bør utformes, hvordan problemstillingen kan forstås og hjelp til å fremstille resultater.

# Innholdsfortegnelse

Forord .....	i
1 Nomenklatur .....	v
2 Sammendrag .....	vi
3 Innledning .....	1
3.1 Formålet med oppgaven .....	1
3.2 Bakgrunn .....	1
3.2.1 Antidepressiva .....	1
3.2.2 SSRI .....	2
3.2.3 QT-Intervallet og legemidler .....	3
3.2.4 QT-intervallets fysiologi .....	6
3.2.5 TdP og Sudden cardiac death .....	7
4 Metode .....	8
5 Resultater .....	10
5.1 Citalopram .....	11
5.2 Escitalopram .....	16
5.3 Sertralin .....	20
5.4 Paroxetin .....	22
5.5 Fluoxetin .....	23
5.6 Fluvoxamin .....	25
5.7 SSRI som gruppe .....	27
6 Diskusjon .....	28
6.1 Oppsummering av resultater .....	28
6.1.1 Citalopram .....	28
6.1.2 Escitalopram .....	28

6.1.3	Sertralin .....	29
6.1.4	Paroxetin.....	30
6.1.5	Fluoxetin og fluvoxamin .....	31
6.2	Styrker med oppgaven .....	31
6.3	Svakheter med oppgaven.....	32
7	Konklusjon .....	33
8	Referanseliste .....	34

## Tabelliste

Tabell 1 - PICO .....	8
Tabell 2 Oppsummering citalopram.....	16
Tabell 3 Oppsummering escitalopram. ....	19
Tabell 4 Oppsummering sertralin.....	21
Tabell 5 Oppsummering paroxetin.....	23
Tabell 6 Oppsummering fluoxetin. ....	25
Tabell 7 Oppsummering fluvoxamin. ....	26
Tabell 8 Oppsummering SSRI som gruppe.....	27
Figur 1. QT-intervallet .....	3

# 1 Nomenklatur

**QTcF:** QT-intervall korrigert for puls etter Fridericias formel.  $QTc = \frac{QT}{\sqrt[3]{RR}}$

**QTcB:** QT-intervall korrigert for puls etter Bazett-formelen.  $QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$

**QTc-nomogram:** En metode å estimere QTc-verdier der QT-intervall og parede RR-verdier plasseres langs en X- og Y-akse og referanseverdier basert på kliniske studier benyttes for å definere arytmirisiko.

**SSRI:** Selektive serotonin-reoptakshemmere. En gruppe antidepressiva som omfavner medikamentene citalopram, escitalopram, sertralin, paroxetin, fluoxetin og fluvoxamin.

**Langt QT-syndrom (LQTS):** Beskrivelse av et EKG-fenomen. Pasienter med langt QT-intervall er disponerte for potensielt alvorlige rytmeforstyrrelser i hjertet.

**Torsades de pointes (TdP):** En spesifikk form for ventrikkeltakykardi forbundet med LQTS.

**HTR:** hydroxytryptamin-reseptor eller serotoninreseptor.

**Terapeutisk vindu:** Forskjellen i dosering mellom den terapeutiske dosen, dosen der legemiddelet har effekt og den toksiske dosen.

## 2 Sammendrag

Formålet med oppgaven var å se på effekten av ulike SSRI på QTc-intervallet i kliniske studier. SSRI er en gruppe antidepressiva som er hyppig brukt og er ansett å ha generelt svært god bivirkningsprofil sammenliknet med tidligere legemiddelgrupper. Et US FDA-advarsel fra 2011 assosierte derimot SSRI-et citalopram med forlengelse av QTc-intervallet. Dermed blir det av interesse å sammenlikne effekten av ulike SSRI på QTc-intervallet.

To søk ble satt på i Pubmed Central-databasen (PMC). Først med søkebegrepet ((SSRI OR Escitalopram OR Citalopram) AND (QT-interval OR long-QT)) og deretter ((fluvoxamine OR Sertraline OR paroxetine OR fluoxetine) AND (QT interval OR long QT)) NOT ((SSRI OR Escitalopram OR Citalopram) AND (QT-interval OR long-QT))

Resultane for 1. søk ga 1153 treff den 01.01.21. 2. søk ga 761 treff 15.03.21. Totalt 14 artikler ble tatt med i endelig resultatliste. Av funnene fremgår det at snitt vektet QTc-ændring i ms for citalopram var 8.9 ms, escitalopram 4.1 ms, sertralin 1.9 ms, paroxetin 1.7 ms, fluoxetin 4.0 ms, fluvoxamin 1.2 ms og SSRI som gruppe 3.0 ms.

De mest overbevisende funnet for endring i QTc-tid ble funnet for citalopram. For escitalopram var det en dose-avhengig, men relativt til citalopram mindre økning i QTc-tid. For paroxetin og sertralin ble det funnet få endringer i QTc-tid som var av klinisk signifikans og det samme for de to legemidlene fluoxetin og fluvoxamin

## **3 Innledning**

### **3.1 Formålet med oppgaven**

Formålet med oppgaven var å undersøke den mulige sammenhengen mellom bruken av antidepressiva i klassen Selektive serotonin-reoptakkshemmere (SSRI) og forlenget QTc-intervall. Studiens nullhypotese var dermed at det ikke er noen sammenheng mellom bruken av SSRI og endring i QTc-mål.

### **3.2 Bakgrunn**

#### **3.2.1 Antidepressiva**

Depresjon er en av de 3 mest prevalente formene for psykiske lidelser i Norge. Nasjonale retningslinjer for diagnostisering og behandling av voksne med depresjon i primær- og spesialisthelsetjenesten benytter en gradering av depressive lidelser fra mild, moderat og alvorlig. (1)

Antidepressiva er effektive tiltak i behandlingen av moderat til alvorlige former for depresjon. Behandlingen kan foregå i både primærhelsetjenesten og spesialisthelsetjenesten, men for alvorlige former for depresjon er psykiatrisk behandling med psykoterapi og kognitiv terapi oftere nødvendig. Ved dype depresjoner med manglende næringsinntak eller der selvmordsfaren vurderes som høy kan det være nødvendig med innleggelse i psykisk helsevern. (2, 3)

For antidepressiva er det beskrevet ulike bivirkninger. Eldre antidepressiva grupper som trisykliske antidepressiva (TCA) er kjent for å være kardiotoxiske. Den kardiotoxiske effekten av trisykliske antidepressiver har klinisk betydning i at terapeutiske vindu er smalt, men særlig i overdoser. Medikamentene er dermed assosiert med vellykkede selvmord og bør ikke foreskrives til pasienter i større mengder. (4)

Depresjon har i seg selv blitt identifisert som en risikofaktor i utviklingen av hjerte-kar-sykdom, myokardielt infarkt, angina, hjertesvikt, kardiovaskulær dødelighet, mens den



overlappende lidelsen angst regnes som en egen risikofaktor for myokardielt infarkt og hjertesvikt. Dette bygger opp under viktigheten av depresjonsbehandling, men kan også gjøre etableringen av en korrelasjon mellom ulike legemidler og deres kardiotoxiske effekt mer komplisert. (5)

### 3.2.2 SSRI

Det første SSRIet, fluoxetine kom på markedet i USA i 1988. Denne legemiddelgruppen viste seg raskt å ha en bedre bivirkningsprofil enn TCA samtidig som effekt var sammenliknbar. Langt færre pasienter autoseponerer terapi ved bruk av SSRI sammenliknet med andre antidepressiva. Dette har gjort at legemidlene i Norge ble den vanligste benyttede gruppen antidepressiva. Fra folkehelse rapporten kommer det frem at 10.2 % av kvinner og 5.3% av menn fikk minst en resept på antidepressiva i Norge i løpet av 2016. Av disse var SSRI de mest benyttede med henholdsvis 5.9% og 3.0% av forbruket i den totale befolkningen. (1, 6, 7)

Virkingen til de SSRI medieres gjennom kompetitiv binding til serotoninreopptakreseptoren (SERT). Ved å hemme reopptaksreseptoren øker SSRIer konsentrasjonen av serotonin i synapsespalten. Effekten er avhengig av den monoamine neurotransmitteren serotonin eller 5-hydroxytryptamin (5-HT) som er deltakende i reguleringen av affeksjon, belønning, kognisjon og emosjoner. Den nevrobiologiske forståelsesmodellen av depresjon innebærer at lidelsen avhenger av mangel på monoaminerge neurotransmittorer i spesifikke områder av hjernen. Denne teorien forklarer derimot ikke den forsinkede effekten av SSRI-behandling. Det er tydelig at SSRI-behandlingens kliniske effekt er innsettende etter dager til flere uker. (8, 9)

I den serotonerge ledningsveien fører aksjonspotensialer til frigjøring av serotonin via eksocytose fra den presynaptiske til den synaptiske enheten der den medierer sin effekt på 5-HT-reseptorer (HTR). Serotonin fjernes fra synapsespalten via SERT. I tillegg vil serotonin ha en virkning på HTR1A og HTR1B som gir en demping av serotonin eksocytose. Behandling med SSRI over tid leder til desensitivisering av disse to reseptorene, noe som kan være med på å forklare den forsinkede behandlingseffekten. En annen forståelse kommer

gjennom postsynaptisk aktivering av HRT-reseptorer har en positiv effekt på uttrykkelsen av brain-derived neurotrophic factor (BDNF). Et protein essensielt for organisering neuronale nettverk og synapseaktivitet. (10)

Den spesifikke affiniteten av SSRI er en av hovedkarakteristikkene som anses som ansvarlig for den positive bivirkningsprofilen. Denne gruppen legemidler har derimot ikke vist seg å være helt fri for bivirkninger. Blant de typiske er seksuell dysfunksjon som nedsatt libido og mannlig impotens, vektoppgang og ytterligere endringer i søvnmønster blant deprimerte pasienter. (11)

I 2011 gikk US Food and drug administration (FDA) ut med ett advarsel om å foreskrive citalopram, et SSRI, i høyere doser på grunn av risiko for QT-intervallforlenging. I teksten kommer det frem at antidepressivet citalopram (cipramil) ikke skulle brukes i større doser enn 40 mg per dag hos friske pasienter, og under 20 mg pr dag i risikopasienter som de over 60 år ettersom dette kunne gi abnorme endringer i hjertets elektriske aktivitet. Som følge av advarslene gikk ett Nederlandsk ekspertpanel frem og etterspurte retningslinjer for EKG-overvåking av antidepressiva-behandling. (12-15)

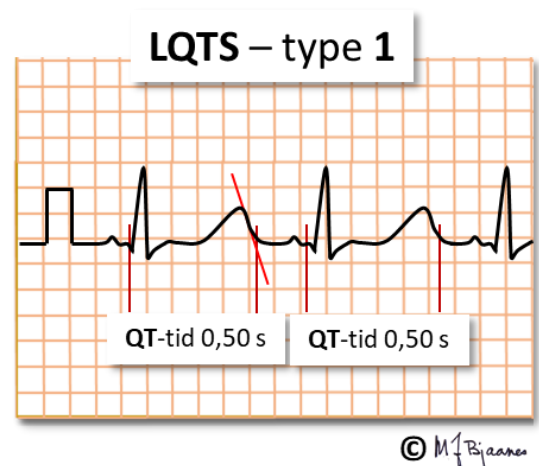
### 3.2.3 QT-Intervallet og legemidler

QT intervallet er et EKG-mål for tidsrommet mellom starten av ventrikulær depolarisering til enden av ventrikulær repolarisering. I EKG-et regnes dette fra starten av Q-bølgen, eventuelt R-bølgen og enden av T-bølgen. Enden av T-bølgen defineres som en tangent fra bratteste nedadgående punkt i T-bølgen til grunnlinjen.

Etttersom QT-intervallet varierer med hjerterytmen benyttes som regel et pulskorrigert QT-intervall (QTc). Det er flere metoder for utregning av QTc-intervall. Den

typiske utregningen av QTc er Bazetts formel og tar høyde for endringer i puls ved å

dividere på kvadratroten av RR-intervallet, en hel hjertesykklus.  $QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$  (16-18)



Figur 1. QT-intervallet. I dette tilfellet LQTS med QT-tid 0.50 s. Illustrasjon av Michael Bjaane med tillatelse. (18)

Bazettsformelen er blitt kritisert for å være unøyaktig ved høyere puls og produsere falsk forhøyede QTc-intervall. Andre metoder som benyttes er Fridericia metode,  $QTc = \frac{QT}{\sqrt[3]{RR}}$  som anbefales i takykarditilfeller. Det finnes også flere regresjonsmodeller for puls mot QT-intervall som ikke utdypes videre her. Ingen sikker evidens ligger til grunn for å angi den mest korrekte metode for etablering av QTc-intervallet. (19-21)

Normalt vil QTc-intervallet være under 460 ms hos kvinner, og 450 ms hos menn. Verdier over disse tallene kan likevel være av lav risiko for arytmiutvikling. Klinisk defineres QTc-intervaller over 500 ms som en definitiv risiko for arytmier. Intervallet er klinisk relevant ettersom det er en advarsel mot alvorlige komplikasjoner og ventrikulære takyarytmier som TdP, andre polymorfe ventrikulære takykardier, ventrikkelflimmer og «sudden cardiac death». (17, 22, 23)

Forlenget QT-intervall er mer en risiko for ulike komplikasjoner enn en sykdom i seg selv. Tilstanden inndeles i en arvetilstand omtalt som «long-QT-syndrom» og en ervervet form omtalt som acquired long-QT syndrome (aLQTS). Den ervervede formen er den vanligste og er oftest forårsaket av ulike legemidler. (24)

QT-intervallet er en viktig markør ettersom majoriteten av legemiddelinduserte arytmier relateres til dette EKG-funnet og monomorf ventrikkeltakykardi uten QT-forlengelse oppstår sjeldnere. (22)

En lang rekke medikamenter er mistenkt assosiert med forlengede QT-intervall. Typisk, og noe paradoksalt er antiarytmiske legemidler en viktig medikamentgruppe her. Også legemidler brukt i behandling av ikke-kardielle tilstander som enkelte antibiotika, antihistaminer og antipsykotika har vist seg å ha varierende QT-forlengende effekt i en rekke ulike studier. Psykofarmaka og mer spesifikt SSRI ble fokuset for denne oppgaven. (16, 17, 25)

Andre risikofaktorer som nevnes for forlengelse av QT-intervallet er kvinnelig kjønn, alder >65 år, elektrolyttforstyrrelser som hypokalemi og hypomagnesemi og sykdommer som hypertensjon og diabetes. (23)

Polyfarmasi er en kjent risikofaktor for QT-forlengelse både ved samlet effekt på kardiomyocytene, men også ved å endre metabolisering av legemidler ved å inhibere metaboliserende enzymer. SSRI metaboliseres primært ved Cytochrome P450 (CYP450), en familie av proteiner deltakende i metaboliseringen av en lang rekke legemidler. Typisk krever slik nedbrytning av legemidler samspill mellom en rekke enzymer. Leveren er det primære området for CYP-mediert nedbrytning og fasiliterer for ekskresjon gjennom tarm og urinveier. (26)

To isoenzymer av CYP450-familien, CYP2C19 og CYP2D6 er i klinisk farmakologiske studier assosiert med størst effekt på de ulike legemidlene i SSRI-gruppen. CYP2C19 er et protein i CYP-familien som har størst effekt for hepatisk metabolisering av citalopram, escitalopram og sertralin. CYP2D6 et annet protein i denne CYP-familien har størst effekt for metabolisering av paroxetin, fluoxetin og fluvoxamin. Ulike genvarianter kan gi såkalt loss-of-function av dette genet som hindrer dets effekt og senker metaboliseringsraten av dets substrater. Pasienter med slike genvarianter omtales ofte som slow metabolizers. Andre kan ha genvarianter av CYP2C19 eller CYP2D6 som induserer metabolisering av SSRI. Slike pasienter omtales gjerne som rapid metabolizers. Dette kan videre virke inn risikoen for bivirkninger de ulike pasientene (27, 28)

Som følge av dette vil pasienter med loss-of-function-mutasjoner i CYP2C19 alleler ha økte plasmakonsentrasjoner av legemidlene citalopram, escitalopram og sertralin, og dermed økt risiko for toksisitet. Det samme gjelder genvarianter med loss-of-function for CYP2D6, da for legemidlene paroxetin, fluoxetin og fluvoxamin. Der flere legemidler er avhengig av de samme enzymene for metabolisering, vil det kunne oppstå kompetitiv inhibering der metaboliseringsraten senkes. (27, 28)

Som tidligere nevnt kommer mye av diskusjonen og interessen rundt SSRIs effekt på QT-intervallet etter ett FDA-advarsel gitt i 2011 for citalopram. Dette advarselet har derimot vært kontroversielt og møtt kritikk. Dette fordi det var basert på en enkelt studie som demonstrerte QTc-endringer under terskelen for det som tidligere ble regnet som signifikant økt risiko. (25)

Det er gjentatte ganger blitt etterspurt mer omfattende undersøkelser av virkningen av SSRI og andre antidepressiva på QT-intervallet og den videre risiko dette har for arytmier. Det har også vist seg vanskelig å definere pasienter med økt risiko for å få arytmier. Dette gjør at

kliniske beslutninger blir vanskeligere og usikkerheten på bakgrunn av noe motstridende informasjon blir betydelig. (25, 29)

Et viktig spørsmål ved undersøkelse av legemidlers QT-forlengende effekt er om forlengelsen er dose-avhengig. Dette er viktig for pasienter i grupper med nedsatt legemiddelmetabolisme, og de som gis medikamenter i høye doser. Psykiatriske pasienter er også i større risiko for overdoser. (30)

Spesielt eldre aldersgrupper har vist seg å være en populasjon som har fått interesse i forskningsmiljøet rundt denne problemstillingen. Dette ettersom de er en kjent risikogruppe for arytmier og ofte står på en rekke legemidler. Aldringsprosessen er også vist å ha effekt på metabolisme noe som betyr at eldre har høyere risiko for overdosering. (31)

### **3.2.4 QT-intervallets fysiologi**

Depolariseringen av ventrikelceller er forårsaket av rask influx av Natrium-ioner gjennom selektive Na-kanaler. Lengden av depolariseringen måles som QRS-intervallet i elektrokardiogrammet. Repolariseringen av ventriklene kjennetegnes i EKG av T-bølgen. Dermed blir QT-intervallet manifestasjonen av ventriklens depolarisering og repolarisering i EKG. (19, 30)

Repolariseringen til terskelverdi er avhengig av Kaliumkanaler. Disse ionekanalene fører en strøm av kaliumioner ut av kardiomyocytten og repolariserer cellen tilbake til terskelverdi. Det er denne Kaliumkanalen ( $I_{Kr}$ ) som spiller en sentral rolle i legemiddel-indusert QT-forlengelse og TdP. Ved inhibisjon av denne kaliumkanalen forlenges ventriklens repolarisering, og dermed QT-intervallet i EKG. Dette er en kontrast til legemidler som blokkerer Na-influxkanalene hvor det ikke er funnet noen assosiasjon til plutselig død hos pasienter uten tidligere hjertesykdom. (19, 30)

### 3.2.5 TdP og Sudden cardiac death

Sjeldne komplikasjoner av forlenget QT-intervall er forekomsten av en spesifikk form for ventrikkeltakykardi kalt TdP. Økt inngående natriumstrøm eller nedsatt utgående kaliumstrøm er mistenkte årsaker. Disse kan videre lede til ekstrasystoler av tidlige etterdepolariseringer med en påfølgende ventrikkeltakykardi. (32)

Frekvensen av denne takykardien er på 200-300 slag/min med en karakteristisk EKG-akseforskyvning. I de fleste tilfeller vil disse arytmiene være selvlimiterende, men de kan i alvorlige tilfeller gi ventrikkelflimmer og død. (32)

Det er viktig å forstå at QT-intervallet representerer en advarsel mot TdP, og er ikke bevist assosiert med hjertestans. Det er likevel det beste forvarselet for TdP som foreløpig er tilgjengelig. Derfor er 500 ms benyttet som en cut-off ettersom verdier utenfor dette er assosiert med betydelig økt risiko for TdP. (25, 30)

En utfordring med å etablere relative risiko for hendelser som TdP og Sudden cardiac death er at disse er svært sjeldne. Det er påpekt i tidligere litteraturgjennomganger at større meta-analyser og reviews for disse problemstillingene er manglende. Dette kombinert med lav absolutt rate gjør det å etablere en relativ risiko vanskelig. Typisk utfordringer for å undersøke slike lavprevalente utfall er at studiepopulasjoner må være store. Dette gjør studier mer ressurskrevende, og spesielt randomiserte kontrollerte studier blir vanskelige å gjennomføre. (29)

## 4 Metode

Oppgaven ble skrevet på bakgrunnen av et litteratursøk i PMC-databasen fra NCBI. For å innhente informasjon til oppgaven har det blitt gjennomført et tidlig søk med følgende søkeord i MesH-Term «antidepressants» AND all fields «long QT» OR all fields «QT interval». Dette søket identifiserte 165 treff og utfra dette ble grunnleggende informasjon for oppgavens bakgrunn uthentet.

Det ble tidlig i arbeidet klart at to SSRI, escitalopram og citalopram var særlig relevante for problemstillingen. Derfor ble ett nytt søk oppsatt i ett forsøk på å treffe disse legemidlene så bredt som mulig. I tillegg ble «SSRI» tatt med i søket, for å få med seg eventuelle andre aktuelle legemidler innen denne legemiddelgruppen.

Etter flere forsøk på kombinasjoner av tidligere nevnte søketermer benyttes påfølgende søk. («SSRI» OR «escitalopram» OR «citalopram» AND «qt-interval» OR «long-Qt»). PMC identifiserer automatisk begreper i egen database som MESH-termer (medical subject heading) og tar dermed med treff der begreper antatt som synonymer for begrepene brukt i søket. Dette første søket ga 1153 treff den 01.01.21

En PICO-tabell ble tatt med for å systematisere oppgavens bakgrunn, og for å systematisere informasjonsuthenting fra artikler som er tilgjengelige. Videre ble inklusjons- og eksklusjonskriterier utformet på bakgrunn av disse PICO-kriteriene.

<b>Population</b>	Pasienter diagnostisert med Depresjon, angstlidelser, psykoselidelser eller demens.
<b>Intervention</b>	Behandling med SSRI
<b>Comparison</b>	Baselineverdier eller pasienter uten eksponering for SSRI
<b>Outcome</b>	Endringer i QTc-intervall

Tabell 1 - PICO

Studier ble vurdert på bakgrunnen av tittel og abstraktet, hvis abstraktet var manglende ble fulltekst vurdert.

Et nytt søk ble satt opp med en kombinasjon av søketermer. ((fluvoxamine OR Sertraline OR paroxetine OR fluoxetine) AND (qt interval OR long qt)) NOT ((SSRI OR escitalopram OR citalopram) AND (QT-interval OR long-QT)) i PMC. Dette søket ga 761 treff 15.03.21

Inklusjonskriterier var primærforskning basert på randomiserte kontroll-studier, kohort-studier og case-kontroll studier. Disse var basert på ulike antidepressivas effekt på QTc-intervall som primærmål. SSRI som gruppe eller legemidler innen denne gruppen måtte være en egen eksponeringsvariabel.

Eksklusjonskriterier var studier omhandlende medfødt LQTS. Artikler uten Engelskspråklig gjennomgang ble ekskludert. Artikler basert på case-rapporter og case-serier ble ekskludert. Det samme ble artikler der resultater ikke ble oppgitt i millisekunder (ms). Reviews og samleartikler ble ikke tatt med. Studier som omhandler overdoser ble også ekskludert. Studier som omhandler eksperimentelle metoder som in vitro og in silico-undersøkelser ble ekskludert. Videre ble artikler der EKG-protokoll ikke ble nevnt i metode ekskludert.

Resultatene ble gjennomgått i råtekst med p-verdier, konfidensiensintervaller (CI), standard deviasjon (SD) og standard error (SE) tatt med der tilgjengelig. Resultatene ble også oppsummert i tabeller med kun QTc-endring. Resultatene ble spesifisert etter QTcF eller QTcB der dette var oppgitt. Til slutt ble det utregnet snitt QTc-tid for hvert legemiddel vektet for populasjon fra alle studiefunn etter formelen  $\frac{(N_1 * X_1) + (N_2 * X_2) + \dots}{N_1 + N_2 + \dots}$  der N=populasjon og X=QTc-endring i ms.

Grading av artikler ble gjort etter skjema tilgjengelig fra Uit Canvas. Grading av Tverrsnittsanalyser/studier ble gjort etter sjekkliste fra helsebiblioteket. RCT-studier ble før gjennomgang satt til karakter A tilsvarene høy kvalitet. Pasientserier, kohortstudier og tverrsnittstudier ble satt til GRADE-karakter C tilsvarende lav kvalitet. Deretter ble sjekklisten tilgjengelig fra canvas gjennomgått og karakter kunne senkes hvis betydelige mangler ble funnet i artiklene. (33, 34)



## 5 Resultater

Arbeidet med gjennomgang og sortering av artikler begynte i desember 2020. Søket ga 1153 treff den 01.01.21. Første grovsortering ga 106 artikler innenfor inklusjonskriteriene. Disse ble gjennomgått i sin helhet. Av disse 106 artiklene ble 35 ekskludert ettersom de ikke hadde QTc-mål som eget utfallsmål, 29 fordi de manglet SSRI som enkelt legemiddel eller gruppe som egen eksponeringsfaktor. 3 artikler var ikke ferdige, 5 var oversiktsartikler, 3 var duplikater, 2 hadde ikke klinisk behandling men omfattet overdoser, 1 sammenliknet allelegrupper og ikke legemidler, 2 var case-rapporter. Totalt 12 studier ble tatt med i gjennomgang og ble oppsummert i resultatlisten her.

Det andre søket ble tatt med ettersom det ble klart at det var få artikler for legemidlene paroxetin, fluoxetin, og fluvoxamin. Søket ga 761 treff og ble sortert som 1. søk. Sorteringen ga 2 ytterligere artikler som ble oppsummert i resultatlisten.

## 5.1 Citalopram

Use of selective serotonin re-uptake inhibitors and the heart rate corrected QT interval in a real-life setting: the population-based Rotterdam Study. GRADE-karakter C. Maljuric et al beskrev en prospektiv kohortstudie av pasienter 55 år eller eldre. Studien ble gjennomført i Nederland fra 1991 og fremover som en kontinuerlig kohort. Av totalt 12 589 pasienter inkludert i studien ble det funnet 26 620 individuelle EKG-målinger. Av disse ble 436 EKG tatt under SSRI-eksponering. En tverrsnittsanalyse av N=35 EKG under citalopram-behandling ga i snitt 12.8 ms (90% CI 7.3-18.2 ms) lengre QTcF-intervall enn pasienter uten eksponering for SSRI. Der N=5 pasienter hadde et EKG før og minst ett EKG etter oppstart av citalopram var endringen i QTcF-intervall på 28.9 ms (90% CI 15.3-42.5 ms). Forfatterne konkluderte med at citalopram var assosiert med QTcF-økning i både tverrsnitts- og langsgående analyser. (15)

Changes in QTc Interval in the Citalopram for Agitation in Alzheimer's Disease (CitAD) Randomized Trial. GRADE-karakter A. Denne studien så på endringer i QTc-intervallet over 3 uker i en randomiserte, dobbelblindet, placebokontrollert studie. Studien ble gjennomført fra 2009-2013 i USA og Canada. Pasienter ble randomisert til citalopram i en startdose på 10 mg/dag med mulighet for titrering til 30 mg/dag etter behandlers ønske. EKG ble gjennomført ved baseline og uke 3. Totalt 48 pasienter fikk gjennomført EKG-monitorering ved baseline. 24 i placebo, 24 på citalopram. Av disse hadde 44 EKG også etter 3 uker. Økningen i QTc-intervall var 14.9 ms i citalopram-gruppen. Forfatterne konkluderte med at deres funn støtter opp under FDA-advarselet om risiko av QTc-forlengelse ved bruk av citalopram. (12)

Association of QT-Prolonging Medication Use in CKD with Electrocardiographic Manifestations. GRADE-karakter C. Her så Snitker et al. på QT-forlengende legemidler i kroniske nyresviktpasienter utenfor dialysebehandling og assosiasjon med QTc-tid. Studien ble gjennomført mellom 2003-2008 i Nord-Carolina og Pennsylvania USA. QTc ble bestemt med lineær regresjon av QT-tid mot puls. Studien tok for seg en kohort av nyresviktpasienter, Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) med totalt 3252 pasienter med minst ett EKG. I en tverrsnittsanalyse av N=306 EKG tatt under citalopram-behandling ble det funnet en snittøkning i QTc-intervallet på 4 ms (95% CI 2-7 ms, p=0.002) mot de uten citalopram-eksponering. Det ble også gjort en analyse for snittendring i QTc-tid mellom EKG

tatt før og etter pasientene hadde startet opp et mulig QT-forlengede legemidler. For N=71 pasienter med ett EKG før og ett etter oppstart av citalopram ble det funnet en QTc-økning på 4 ms (95% CI -1-8 ms, p-verdi=0.11) mellom besøk. Forfatterne konkluderte med at citalopram var assosiert med signifikant endring i QTc-intervall. (35)

Evaluation of QTc prolongation and dosage effect with citalopram. GRADE-karakter C. Dette var en retrospektiv gjennomgang av journaler fra pasienter som hadde minst ett EKG før oppstart av citalopram eller doseøkning av citalopram, samt minst ett EKG etter oppstart eller doseøkning av legemiddelet. Studien ble gjennomført mellom 2007-2012 i Nord-Texas USA. Primært endepunkt var QTc-forlengelse. 73 pasienter behandlet med citalopram ble inkludert i gjennomgangen, 32 av disse var over 60 år gamle. QTc-økningen fra baseline for N=46 pasienter som tok 10-20 mg pr dag var i snitt 5 ms ( $\pm$  35 ms, p=0.226). Økningen fra baseline for N=21 pasienter som tok 30-40 mg pr dag var i snitt 20 ms ( $\pm$  32 ms, p=0.008), for N=13 pasienter som tok 60-80 mg pr dag var den i snitt 35 ms ( $\pm$  54 ms, p=0.031). Forfatterne konkluderte med at studien vitner om en mulig effekt av citalopram på QTc-forlenging og at effekten var doseavhengig. (36)

Clinical relevance of the (S)-citalopram–omeprazole interaction in geriatric patients. GRADE-karakter D. Dette var en tverrsnittsstudie som så på effekten av omeprazole en proteinpumpehemmer (PPI) og dens effekt på QTc-intervallet sammen med citalopram. Omeprazole er en kjent CYP2C19-enzymhemmer. Dette enzymet er ansvarlig for metabolismering av blant andre legemidler som citalopram, I studien ble en populasjon av geriatriske pasienter behandlet med omeprazole tatt med over 6 måneder mellom 2011-2012 ved et sykehus i Zaragoza Spania. Det var i analysen 23 pasienter som tok citalopram 10 mg pr dag sammen med omeprazole 20 mg pr dag, de 129 resterende pasientene ble behandlet med omeprazole 20 mg pr dag. N=23 pasienter på citalopram og omeprazole hadde i en tverrsnittsanalyse en økning i 34.0 ( $\pm$  2.2 ms) og 30.2 ( $\pm$  6.1 ms) for henholdsvis QTcB og QTcF mot de behandlet med omeprazole alene. Forfatterne konkluderte med at økningen i QTc-intervall for 10 mg citalopram sammen med 20 mg omeprazole pr dag var sammenliknbart med økningen i QTc-intervall man ville forvente å se ved en citalopram-dose på 30 mg pr dag. (37)

Antidepressant Controlled Trial For Negative Symptoms In Schizophrenia (ACTIONS): a double-blind, placebo-controlled, randomised clinical trial. GRADE-karakter B. Dette var en randomisert kontrollert studie som så på effekten av citalopram i kombinasjon med antipsykotikabehandling mot negative symptomer ved schizofreni og dets risiko for forlenget QTc-intervall. Studien ble gjennomført mellom 2011 og 2013 ved 15 helseinstitusjoner i Storbritannia. Totalt 5 pasienter i citalopram-gruppen og 9 pasienter i placebogruppen fullførte 48 ukers oppfølging med alle EKG-mål. QTc-mål ved baseline var 397.4 ms QTc-målet etter 48 uker var 390.3 ms for citalopram-gruppen. Forskjellen i QTc-tid for citalopram-gruppen fra baseline til 48 uker var -7.2 ms. Forfatterne konkluderte med at en liten studiepopulasjon begrenset den statistiske evnen til å finne endringer mellom citalopram- og placebogruppen, men ingen sikkerhetsrisiko ble funnet med bruk av citalopram og antipsykotika i kombinasjon. (38)

QT interval and antidepressant use: a cross sectional study of electronic health records. GRADE-karakter C. Dette var en større retrospektiv studie som så på effekten av SSRI, deriblant citalopram på QTc-intervallet. Studien benyttet data fra journaler for pasienter innlagt i sykehus mellom 1990-2011 i Massachusetts USA. Der to EKG var tilgjengelig før og etter doseøkning av et legemiddel ble det utregnet snittendring i QTc. En doseøkning citalopram fra 10 til 20 mg pr dag for N=59 pasienter ga en snittøkning i QTc-intervallet på 7.8 ms (SE 3.6 ms, p-verdi<0.01). En doseøkning fra 10 til 40 mg pr dag for N=17 pasienter ga snittøkning i QTc-intervallet på 16.5 ms (SE 9.1 ms, p>0.05). En doseøkning fra 20 til 30 mg pr dag for N=17 pasienter ga en snittøkning i QTc-intervallet på 6.9 ms (SE 6.1 ms, p>0.05). En doseøkning fra 20 til 40 mg pr dag for N=107 pasienter ga en snittøkning i QTc-intervallet på 10.3 ms (SE 4.0 ms, p-verdi<0.05). En doseøkning fra 20 til 60 mg pr dag for N=30 pasienter ga en snittøkning i QTc-intervallet på 3.8 ms (SE 5.1 ms, p>0.05). En doseøkning fra 40 til 60 mg pr dag for N=14 pasienter ga en snittøkning i QTc-intervallet på 5.4 ms (SE 11.1 ms, p>0.05). Forfatterne konkluderte med en beskjeden evne til å øke QT-intervallet for citalopram. (39)

The Risk of QTc-Interval Prolongation in Breast Cancer Patients Treated with Tamoxifen in Combination with Serotonin Reuptake Inhibitors. GRADE-karakter C. Dette var en tverrsnittstudie beskrevet av Hussaarts et al. som undersøker effekten av tamoxifen, et antiøstrogen benyttet i brystkreftbehandling, sammen med SRI hos pasienter med brystkreft og depresjon. SRI ble definert som et serotonerg antidepressiva og inkluderte SSRI, SNRI og TCA. Studien ble gjennomført ved å hente data mellom 2012 og 2018 ved 3 sykehus i Nederland. Resultater fra SSRI vil bli gjennomgått her. Studien sammenlignet QTcF i pasienter som fikk tamoxifen sammen med et SRI mot de som fikk tamoxifen uten ett SRI i en tverrsnittsanalyse. 50 pasienter fikk tamoxifen alene, 50 pasienter fikk tamoxifen med et SRI. Studien fant at N=5 pasienter på citalopram sammen med tamoxifen ga en økning i QTcF-intervallet på 21.3 ms (95% CI -0.1-42.5 ms, p=0.05) mot pasienter på tamoxifen alene. Forfatterne konkluderte med at den QTcF-forlengende effekten av tamoxifen var særlig fremtredende ved samtidig bruk av citalopram. (40)

Forfatter	Studietype	Utfallsmål	Populasjon	Andre mulige QT- forlengende legemidler	QTc (uspesifisert)
Maljuric et al. (15)	Tverrsnitts-analyse	QTcF-endring	N=35 EKG		12.8 ms
	Langsgående analyse	QTcF-endring etter oppstart citalopram	N=5		28.9 ms
Drye. Et al. (12)	RCT	QTc-endring fra baseline	N=24 10-30 mg/dag citalopram		14.9 ms
Snitker et al. (35)	Tverrsnitts-analyse	QTc-endring	N=306 EKG for predialytiske nyresviktpasienter (CKD)		4 ms
	Langsgående analyse	QTc-endring etter oppstart citalopram	N=71 CKD-pasienter		4 ms
McClelland et al. (36)	Langsgående analyse	QTc-endring etter oppstart citalopram	N=46 citalopram 10-20 mg/dag		5 ms
	Langsgående analyse	QTc-endring etter oppstart citalopram	N=21 citalopram 30-40 mg/dag		20 ms
	Langsgående analyse	QTc-endring etter oppstart citalopram	N=13 citalopram 60-80 mg/dag		35 ms
Lozano et al. (37)	Tverrsnitts-analyse	QTcB- endring fra omprazole + citalopram mot omprazole alene	N=23 citalopram 10 mg/dag	Omaprazole 30 mg/dag	34.5 ms
	Tverrsnitts-analyse	QTcF-endring fra omprazole + citalopram mot omprazole alene.	N=23 citalopram 10 mg/dag	Omaprazole 30 mg/dag	30.1 ms
Barnes et al. (38)	RCT	QTc-endring etter 48 uker.	N=5	Uspesifisert Antipsykotika-behandling	-7.2 ms
Castro et al. (39)	Langsgående analyse	QTc-endring etter doseøkning	N=59 citalopram 10-20 mg/dag		7.8 ms
	Langsgående analyse	QTc-endring etter doseøkning	N=17 citalopram 10-40 mg/dag		16.5 ms
	Langsgående analyse	QTc-endring etter doseøkning	N=17 citalopram 20-30 mg/dag		6.9 ms
	Langsgående analyse	QTc-endring etter doseøkning	N=107 citalopram 20-40 mg/dag		10.3 ms
	Langsgående analyse	QTc-endring etter doseøkning	N=30 citalopram 20-60 mg/dag		3.8 ms

	Langsgående analyse	QTc-endring etter doseøkning	N=14 citalopram 40-60 mg/dag		5.4 ms
Hussaarts et al. (40)	Tverrsnittsanalyse	QTcF-endring citalopram + tamoxifen mot tamoxifen alene.	N=5 citalopram	Tamoxifen 20-40 mg/dag	21.3 ms
Alle studiefunn		QTc-endring snitt vektet for populasjon	N=821		8.9 ms

Tabell 2 Oppsummering citalopram. Studie med analyseform, antall deltakere i analysen, dosering der tilgjengelig og QTc-endring i ms. I tverrsnittsanalyser ble QTc-endringen regnet mot pasienter ikke eksponert for SSRI. I langsgående analyser var det QTc-endring innad i pasienter.

## 5.2 Escitalopram

Hussaarts et al tverrsnittsanalyse tok også for seg escitalopram. Denne er grundigere beskrevet under citalopram. For N=5 behandlet med escitalopram og tamoxifen var økningen i QTcF-intervall 20.7 ms (95% CI 0.7-40.7 ms,  $p=0.047$ ) mot pasienter på tamoxifen alene. Forfatterne konkluderte med at det var en signifikant endring i QTcF-intervall for pasienter som brukte tamoxifen i kombinasjon med et SRI, mest tydelig med blant annet escitalopram. (40)

En større retrospektiv studie av pasientjournaler beskrevet av Castro et al tok for seg ulike antidepressiva og deres effekt på QTc-intervallet. Studien er nærmere beskrevet under citalopram. Pasienter med EKG før og etter doseøkning av et legemiddel ble inkludert. For N=37 pasienter behandlet med escitalopram, ga en doseøkning fra 10 til 20 mg pr dag snittøkning i QTc-intervallet på 6.4 ms (SE 7.6 ms,  $p=0.8$ ). Forfatterne konkluderte med at escitalopram har noe risiko for forlengelse av QTc-intervallet. (39)

Citalopram and escitalopram: adverse cardiac outcomes in medically ill inpatients. GRADE-karakter D. En retrospektiv kohortstudie gjennomført i Montreal Canada mellom 2008 og 2014 så på kardiovaskulære utfallsmål for 275 pasienter med ulike, uspesifiserte lidelser og samtidig antidepressivbehandling. 89 av disse pasientene ble behandlet med citalopram/escitalopram, 74 med andre antidepressiva som kunne være ulike SSRI, SNRI, eller TCA, og 112 til en kontrollgruppe uten antidepressiva. Gruppen uten antidepressiva var yngre, hadde flere kvinner, hadde bedre helseprofil og tok et større antall medikamenter.

Økningen i QTc-tid for citalopram/escitalopram var 2.48 ms. Forfatterne konkluderte med at de ikke klarte å finne endringer i QTc-intervallet i deres studie. (41)

Long-term administration of escitalopram in patients with social anxiety disorder in Japan. GRADE-karakter C. En pasientserie ved 50 helseinstitusjoner i Japan mellom 2012-2014 fulgte pasienter behandlet med escitalopram for sosial angst over 52 uker. EKG ble tatt med som et utfallsmål for sikkerhet av behandlingen og gjennomført ved baseline og uke 52. QT-intervall ble korrigert etter Fridericias formel. Alle pasientene fikk 10 mg pr dag den første uken, men kunne økes til 20 mg pr dag ved manglende klinisk effekt. Totalt 128 pasienter fullførte studieløpet. Endringen i QTcF-intervallet var i snitt 5.4 ms ( $\pm$  15.2 ms) fra baselinemålinger til siste behandling. For N=67 behandlet med escitalopram 10 mg pr dag var snittendringen 2.4 ms ( $\pm$  12.0 ms). For N=91 behandlet med escitalopram 20 mg pr dag var snittendringen 7.7 ms ( $\pm$  16.9 ms). Forfatterne konkluderte med at escitalopram var sikker, godt tolerert og effektivt. (42)

Studie: A randomized, double-blind study of the efficacy and tolerability of extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in patients with major depressive disorder. GRADE-karakter A. Dette var en RCT som så på effekten av kvetiapin-fumarat, et andrengenerasjons antipsykotikum, escitalopram og deres effekt og sikkerhet i en Placebo-kontrollert studie. Studien hentet deltakere fra 9 land mellom mai 2006 og juni 2007. Pasienter ble randomisert til 3 grupper, 1. escitalopram, 2. kvetiapin, og 3. placebo. EKG ble tatt ved oppstart av behandling og alle ukentlige oppfølgninger til uke 8. Totalt 157 pasienter ble randomisert til escitalopram-gruppen, 157 til placebo. 118 pasienter i escitalopram-gruppen fullførte 8 ukers oppfølging. Snittendringer i QTcF for escitalopram-gruppen fra baseline til uke 8 for N=118 pasienter var en økning på 4.0 ms. Alle sikkerhetsdata var deskriptive. Forfatterne noterte ingen nye funn for sikkerhet ved bruk av escitalopram. (43)

Snitkers et als studie fra CRIC-kohorten av predialyse kroniske nyresviktpasienter tok for seg blant annet escitalopram. Studien er nærmere beskrevet under citalopram. I en tverrsnittsanalyse av N=203 EKG tatt under escitalopram-behandling ble det funnet en snittøkning i QTc-intervallet på 3 ms, (95% CI 0-6 ms, p-verdi 0.03) mot de uten escitalopram-behandling. For N=46 pasienter som hadde EKG-mål fra før og etter oppstart av escitalopram ble det funnet en endring i QTc-intervall på 0 ms (95% CI -5-5 ms, p-verdi 0.95)



mellom besøk. Forfatterne konkluderte med at escitalopram var assosiert med signifikant QTc-forlengelse. (35)

Rotterdamstudien av maljuric et al tok for seg effekten av escitalopram på QTcF-intervallet. Studien er nærmere beskrevet under citalopram. En tverrsnittsanalyse av N=5 EKG under escitalopram-behandling ga i snitt 2.7 ms (90% CI på -11.6-16.9 ms) lengre QTcF-intervall enn pasienter uten eksponering for SSRI. Det var ikke nok pasienter på escitalopram for å gjøre langsgående analyser og forfatterne hadde ingen egen konklusjon for legemiddelet. (15)

Forfatter	Studietype	Utfallsmål	Populasjon	Andre mulige QT- forlengende legemidler	QTc (uspesifisert)
Hussaarts et al. (40)	Tverrsnittsanalyse	QTcF-endring escitalopram + tamoxifen mot tamoxifen alene.	N=5	Tamoxifen 20-40 mg/dag	20.7 ms
Castro et al. (39)	Langsgående analyse	QTc-endring etter doseøkning	N=37 Økning escitalopram 10-20 mg/dag		6.4 ms
Elie et al. (41)	Kohortstudie	QTc-endring fra baseline	N=89 pas behandlet med escitalopram/citalopram		2.48 ms
Asakura et al. (44)	Pasientserie	QTcF-endring over 52 uker	N=128 pas på escitalopram		5.4 ms
	Pasientserie	QTcF-endring over 52 uker	N=67 escitalopram 10 mg/dag		2.4 ms
	Pasientserie	QTcF-endring over 52 uker	N=91 escitalopram 20 mg/dag		7.7 ms
Wang et al. (43)	RCT	QTc-endring fra baseline	N=118 på escitalopram		4.0 ms
Snitker et al. (35)	Tverrsnittsanalyse	QTc-endring	N=203 EKG for predialytiske nyresviktpasienter (CKD)		3 ms
	Langsgående analyse	QTc-endring etter oppstart Citalopram	N=46 CKD-pasienter		0 ms
Maljuric et al. (15)	Tverrsnittsanalyse	QTcF-endring	N=5 EKG		2.7 ms
Alle studiefunn		QTc-endring snitt vektet for populasjon	N=789		4.1ms

Tabell 3 Oppsummering escitalopram. Studie med analyseform, antall deltakere i analysen, dosering der tilgjengelig og QTc-endring i ms. I tverrsnittsanalyser ble QTc-endringen regnet mot pasienter ikke eksponert for SSRI. I langsgående analyser var det QTc-endring innad i pasienter.

### 5.3 Sertralin

A Thorough QT Study to Evaluate the Effects of a Supratherapeutic Dose of Sertralin on Cardiac Repolarization in Healthy Subjects. GRADE-karakter A. En belgisk RCT-studie tok for seg effekten av høye doser sertralin og deres effekt på QTc-intervallet i ett crossover-design der 54 friske deltakere gjennomgikk 3 studieperioder på sertralin, placebo og moxifloxacin. Studien ble gjennomført mellom januar og september 2016 ved Pfizer Research Group, Brussel Belgia. Resultatene for sertralin blir diskutert her. Totalt 50 deltakere i placebo-gruppen og 52 deltakere i sertralin-gruppen ble tatt med i studien, av disse fullførte henholdsvis 47 og 47 deltakere i sertralin- og placebo-gruppene. Deltakere i sertralingroupen startet på 50 mg på dag 1, for deretter å titreres opp i 50 mg doseøkninger frem mot 400 mg pr dag på dag 7 til 14. Snitt QTcF mål ved baseline før dosering av sertralin var 414.7 ms (SD 16.79 ms). På dag 14. var QTcF i snitt 414.9 (SD 14.89 ms) før dosering av sertralin. Høyeste QTcF-endring på dag 14. oppsto 4 timer etter dosering av sertralin og var en økning på 9.651 ms (90% CI 7.635-11.661 ms). Det ble fastslått at QTcF økte ved økende dose sertralin. (44)

En studie fra en kohort av predialytiske nyresviktpasienter (CRIC) av Snitker et al tar for seg bruk av SSRI og QTc-forlengelse. Studien er nærmere beskrevet under citalopram. I en tverrsnittsanalyse av N=516 EKG tatt under sertralin-behandling ble det funnet en snittøkning i QTc-intervallet på 1 ms (95% CI på -1-3 ms, p-verdi=0.15) mot de uten sertralin-behandling. Det var ikke nok pasienter med EKG før og etter oppstart til å gjøre langsgående analyser for sertralin og det var heller ikke nevnt en spesifikk konklusjon for legemiddelet. (35)

Den prospektive Rotterdam kohortstudien tok for seg ulike SSRI og deres effekt på QTcF-intervallet. Studien er beskrevet under citalopram-bolken av resultatene. En tverrsnittsanalyse av N=42 EKG under sertralin-behandling ga i snitt 1.7 ms (90% CI på -3.4-6.9 ms) lengre QTcF-intervall enn de uten SSRI-behandling. Der N=12 pasienter hadde ett EKG før og minst ett etter oppstart av sertralin var endringen i QTcF-intervall på -5.8 ms (90% CI -14.5-2.9 ms). Forfatterne konkluderte med at få pasienter på sertralin begrenser evnen til å konkludere med effekt på QTc-intervallet. (15)

Hussaarts et als tverrsnittstudie av brystkreftpasienter behandlet med tamoxifen så på effekten av behandling med tamoxifen sammen med sertralin på QTcF-intervallet. Denne er grundigere beskrevet under citalopram. For N=4 pasienter behandlet med sertralin sammen med tamoxifen var økningen i QTcF-intervall 17.0 ms (95% CI -5.6-39.6 ms, p=0.15) mot pasienter på tamoxifen alene. Det var ikke nevnt en spesifikk konklusjon for sertralin. (40)

Forfatter	Studietype	Utfallsmål	Populasjon	Andre mulige QT-forlengende legemidler	QTc (uspesifisert)
Abbas et al. (44)	RCT	QTcF-ændring 4 timer etter dagsdosering	N=47 pas sertralin 400 mg/dag		9.65 ms
Snitker et al. (35)	Tverrsnittsanalyse	QTc-ændring	N=516 EKG for predialytiske nyresviktpasienter (CKD)		1 ms
Maljuric et al. (15)	Tverrsnittsanalyse	QTcF-ændring	N=42 EKG		1.7 ms
	Langsgående analyse	QTcF-ændring etter oppstart av sertralin	N=12		-5.8 ms
Hussaarts et al. (40)	Tverrsnittsanalyse	QTcF-ændring sertraline + tamoxifen mot tamoxifen alene.	N=4	Tamoxifen 20-40 mg/dag	17.0 ms
Alle studiefunn		QTc-ændring snitt vektet for populasjon	N=621		1.9 ms

Tabell 4 Oppsummering sertralin. Studie med analyseform, antall deltakere i analysen, dosering der tilgjengelig og QTc-ændring i ms. I tverrsnittsanalyser ble QTc-ændringen regnet mot pasienter ikke eksponert for SSRI. I langsgående analyser var det QTc-ændring innad i pasienter.

## 5.4 Paroxetin

CRIC-kohorten beskrevet av Snitker et al tok for seg nyresviktpasienter, deres bruk av SSRI og QTc-forlengelse. Denne er nærmere beskrevet under citalopram. I en tverrsnittsanalyse av N=222 EKG tatt under paroxetin-behandling ble det funnet en snittøkning i QTc-intervallet på 1 ms (95% CI på -2-4 ms, p-verdi=0.44) mot de uten paroxetin-behandling. Det var ikke nok pasienter med to EKG til å gjøre langsgående analyser på paroxetin. Forfatterne konkluderte med at det ikke ble funnet noen signifikant assosiasjon mellom QTc-intervallet og paroxetin. (35)

Rotterdam-kohortstudien av Maljuric et al som er beskrevet tidligere tok for seg SSRI og deres effekt på QTcF-intervallet. En tverrsnittsanalyse av N=263 EKG under paroxetin-behandling ga i snitt 1.7 ms (90% CI på -0.4-3.7 ms) lengre QTcF-intervall enn de uten SSRI-behandling. Der N=69 pasienter hadde ett EKG før og minst ett etter oppstart av paroxetin var økningen i snitt QTcF-intervall på 1.9 ms (90% CI -1.7-5.6 ms). Forfatterne konkluderte med at den øvre grensen av endring på 5 ms gjør at det var en 90% sannsynlighet for at paroxetin ikke hadde en økende effekt på QTcF. (15)

Hussaarts et als tverrsnittstudie av brystkreftpasienter behandlet med tamoxifen så på effekten av samtidig behandling med paroxetin på QTc-intervallet. Denne er beskrevet i citalopram-bolken. For N=10 pasienter behandlet med paroxetin sammen med tamoxifen var økningen i QTcF-intervall 17.2 ms (95% CI på 1.4-33.0 ms, p=0.04) mot pasienter på tamoxifen alene. Forfatterne konkluderte med at det var en signifikant assosiasjon mellom bruk av tamoxifen sammen med et SRI og QTc-intervallet som var spesielt tydelig for blant annet paroxetin. (40)

Forfatter	Studiotype	Utfallsmål	Populasjon	Andre mulige QT- forlengende legemidler	QTc (uspesifisert)
Snitker et al. (35)	Tverrsnittsanalyse	QTc-endring	N=222 EKG for predialytiske nyresviktprosienter (CKD)		1 ms
Maljuric et al. (15)	Tverrsnittsanalyse	QTcF-endring	N=263 EKG		1.7 ms
	Langsgående analyse	QTcF-endring etter oppstart av paroxetin	N=69		1.9 ms
Hussaarts et al. (40)	Tverrsnittsanalyse	QTcF-endring paroxetin + tamoxifen mot tamoxifen alene.	N=10	Tamoxifen 20-40 mg/dag	17.2 ms
Alle studiefunn		QTc-endring snitt vektet for populasjon	N=564		1.7 ms

Tabell 5 Oppsummering paroxetin. Studie med analyseform, antall deltakere i analysen, dosering der tilgjengelig og QTc-endring i ms. I tverrsnittsanalyser ble QTc-endringen regnet mot pasienter ikke eksponert for SSRI. I langsgående analyser var det QTc-endring innad i pasienter.

## 5.5 Fluoxetin

Snitkers et als studie av CRIC-kohorten tok for seg ulike antidepressivas effekt på QTc-intervallet. Studien er beskrevet under citalopram. I en tverrsnittsanalyse av N=495 EKG tatt under fluoxetin-behandling ble det funnet en snittøkning i QTc-intervallet på 4 ms (95% CI 2-6 ms,  $p < 0.001$ ) mot de uten fluoxetin-behandling. For N=61 pasienter som hadde ett EKG før og minst ett etter oppstart av fluoxetin fant de en snittøkning i QTc-intervallet på 3 ms (95% CI -3-9 ms,  $p = 0.28$ ). Forfatterne konkluderte med at de ikke fant en signifikant assosiasjon mellom fluoxetin og QTc-intervallet. (35)

Rotterdam-kohorstudien av Maljuric et al beskrevet tidligere tok for seg effekten av fluoxetin på QTcF-intervallet. En tverrsnittsanalyse av N=39 EKG under fluoxetin-behandling ga i snitt 4.5 ms (90% CI -0.4-9.3 ms) lengre QTcF-intervall enn pasienter uten SSRI-behandling. Der N=11 pasienter hadde ett EKG før og minst ett etter oppstart av fluoxetin var endringen i QTcF-intervallet -3.9 ms (90% CI -12.6-4.9 ms). Forfatterne konkluderte med at de ikke kunne utelukke QTc-effekt av fluoxetin pga lavt antall brukere av dette medikamentet. (15)

Hussaart et al beskrev en tverrsnittstudie av brystkreftpasienter der de så på effekten av tamoxifen sammen med blant annet fluoxetin på QTcF-intervallet. Studien er beskrevet nærmere under citalopram. For N=3 pasienter behandlet med fluoxetin sammen med tamoxifen var økningen i QTcF-intervall 7.2 ms (95% CI på -18.7-33.1 ms, p=0.59) mot pasienter på tamoxifen alene. Forfatterne konkluderte med at de ikke fant noen signifikant endring i QTc-intervallet for pasienter under samtidig behandling med tamoxifen og fluoxetin. (40)

Comparative effects of fluoxetine and amitriptyline on cardiac function. GRADE-karakter B. Studien ble publisert i 1988 og så på effekten av fluoxetin og amitriptylin på EKG i en parallell-gruppe, dobbelblindet studie. Studien ble gjennomført ved SouthHampton General Hospital, England. Pasienter ble etter 1 uke på placebo randomisert til enten fluoxetin eller amitriptylin. 11 pasienter fikk fluoxetin 40 mg/dag i en uke, før dosen deretter ble økt til 60 mg/dag en uke etter, med mulighet for økning til 80 mg/dag. Behandlingen varte totalt 4 uker. QTc-snitt ved baseline var 401 ms ( $\pm$  4 ms) og økte til 407 ms ( $\pm$  4 ms) etter 1 uke på 40 mg/dag. Etter 3 uker på 60-80 mg/dag var QTc-snitt 411 ms ( $\pm$  4 ms). Økningen i QTc-tid etter 1 uke på 20 mg fluoxetin pr dag var 6 ms. Økningen i QTc-tid etter 3 ukers behandling med 60-80 fluoxetin pr dag var 10 ms. Forfatterne konkluderte med at fluoxetin ikke hadde effekt på EKG i noen dose. (45)

Forfatter	Studiotype	Utfallsmål	Populasjon	Andre mulige QT- forlengende legemidler	QTc (uspesifisert)
Snitker et al.(35)	Tverrsnittsanalyse	QTc-endring	N=495 EKG for predialytiske nyresvikts-pasienter (CKD).		4 ms
	Langsgående anaylse	QTc-endring etter oppstart av fluoxetin	N=61 CKD-pasienter		3 ms
Maljuric et al.(15)	Tverrsnittsanalyse	QTcF-endring	N=39 EKG		4.5 ms
	Langsgående analyse	QTcF-endring etter oppstart av fluoxetin	N=11		-3.9 ms
Hussaarts et al.(40)	Tverrsnittsanalyse	QTcF-endring fluoxetin + tamoxifen mot tamoxifen alene.	N=3	Tamoxifen 20-40 mg/dag	7.2 ms
Upward et al. (45)	RCT	QTc-endring etter 1 uke	N=11 40 mg/dag	N=4 temazepam 10-20 mg/dag	6 ms
	RCT	QTc-endring etter 3 uker	N=11 60-80 mg/dag	N=4 temazepam 10-20 mg/dag	10 ms
Alle studiefunn		QTc-endring snitt vektet for populasjon	N=631		4.0 ms

Tabell 6 Oppsummering fluoxetin. Studie med analyseform, antall deltakere i analysen, dosering der tilgjengelig og QTc-endring i ms. I tverrsnittsanalyser ble QTc-endringen regnet mot pasienter ikke eksponert for SSRI. I langsgående analyser var det QTc-endring innad i pasienter.

## 5.6 Fluvoxamin

Rotterdamstudien beskrevet tidligere tok også for seg fluvoxamin og effekt på QTcF-intervallet. En tverrsnittsanalyse av N=52 EKG under fluvoxamin-behandling ga i snitt 1.7 ms (90% CI -2.9-6.3 ms) lengre QTcF-intervall enn de uten SSRI-behandling. Der N=12 pasienter hadde ett EKG før og minst ett etter oppstart av fluvoxamin var endringen i QTcF-intervallet -10.8 ms (90% CI -19.3-(-2.3) ms). Det var ingen egen konklusjon for fluvoxamin. (15)



A Placebo Controlled Study of the Cardiovascular effects of Fluvoxamine and Clovoxamine in human volunteers. GRADE-karakter B. Studien ble publisert i 1982 og gjennomført ved Southern General Hospital, Glasgow Skottland. Dette var en randomisert, dobbelblindet 3-arms, placebokontrollert studie i ett Crossover-design. Friske deltakere ble randomisert til 50 mg/dag fluvoxamin, 50 mg/dag clovoxamin og placebo og behandlet over 9 dager etter baselinemål ble tatt. Alle deltakere gjennomføre 9 dager i de tre gruppene. EKG ble gjennomført med Holter-monitorering ved baseline, dag 7, 21, 35 og 42. Totalt 25 deltakere fullførte alle 3 studieperioder. QTcB-mål ved baseline var 403 ms dagtid og 414 ms natterstid. QTcB-tid etter 9 dagers fluvoxamin-behandling var 412 ms dagtid og 412 ms natterstid. Økningen var på 9 ms dagtid og et fall på 2 ms natterstid. Forfatterne konkluderte med at fluvoxamin ikke hadde alvorlige effekter på EKG. (46)

Forfatter	Studietype	Utfallsmål	Populasjon	Andre mulige QT- forlengende legemidler	QTc (uspesifisert)
Maljuric et al. (15)	Tverrsnittsanalyse	QTcF-ændring	N=52 EKG		1.7 ms
	Langsgående analyse	QTcF-ændring etter oppstart av fluvoxamin	N=12		-10.8 ms
Robinson et al. (46)	RCT	QTcB-ændring over 9 dager målt dagtid	N=25 50 mg/dag		9 ms
	RCT	QTcB-ændring over 9 dager målt natterstid	N=25 50 mg/dag		-2 ms
Alle studiefunn		QTc-ændring snitt vektet for populasjon	N=114		1.2 ms

Tabell 7 Oppsummering fluvoxamin. Studie med analyseform, antall deltakere i analysen, dosering der tilgjengelig og QTc-ændring i ms. I tverrsnittsanalyser ble QTc-ændringen regnet mot pasienter ikke eksponert for SSRI. I langsgående analyser var det QTc-ændring innad i pasienter.

## 5.7 SSRI som gruppe

Rotterdamstudien beskrevet under citalopram-bolken tok også for seg effekten av SSRI som gruppe på QTcF-intervallet. En tverrsnittsanalyse av N=436 EKG under SSRI-behandling ga i snitt 2.9 ms (90% CI på 1.3-4.5 ms) lengre QTcF-intervall enn de uten SSRI-behandling. Der N=114 pasienter hadde ett EKG før og minst ett etter oppstart av SSRI var økningen i snitt QTcF-intervall 1.1 ms (90% CI -1.6-3.8 ms). Forfatterne konkluderte med at SSRI som gruppe ikke hadde noen endring i QTcF fra pasienter som ikke sto på antidepressiva. (15)

En tverrsnittstudie beskrevet av Husaarts et al så på brystkreftpasienter behandlet med antiøstrogenet tamoxifen sammen med ett SSRI. Studien er nærmere beskrevet under citalopram. For N=27 behandlet med ett SSRI og tamoxifen var økningen i QTcF-intervall 12.4 ms (95% CI 1.8-23.1 ms, p=0.023) mot gruppen på tamoxifen alene. Forfatterne konkluderte med at studien viste en signifikant endring i QTcF-intervallet mellom pasienter behandlet med tamoxifen monoterapi og de behandlet med tamoxifen sammen med et SSRI. (40)

Forfatter	Studietype	Utfallsmål	Populasjon	Andre mulige QT- forlengende legemidler	QTc (uspesifisert)
Maljuric et al.(15)	Tverrsnittsanalyse	QTcF- endring	N=436 EKG		2.9 ms
	Langsgående analyse	QTcF-endring etter oppstart av SSRI	N=114		1.1 ms
Hussaarts et al. (40)	Tverrsnittsanalyse	QTcF-endring SSRI + tamoxifen mot tamoxifen alene.	N=27	Tamoxifen 20-40 mg/dag	12.4 ms
Alle studiefunn		QTc-endring snitt vektet for populasjon	N=577		3.0 ms

Tabell 8 Oppsummering SSRI som gruppe. Studie med analyseform, antall deltakere i analysen, dosering der tilgjengelig og QTc-endring i ms. I tverrsnittsanalyser ble QTc-endringen regnet mot pasienter ikke eksponert for SSRI. I langsgående analyser var det QTc-endring innad i pasienter.

## 6 Diskusjon

### 6.1 Oppsummering av resultater

#### 6.1.1 Citalopram

For citalopram virket det å være bevis for at legemiddelet forlenger QTc-intervallet, også over risikomålet fra FDA på >20 ms og særlig i doseringer over 20-30 mg. Felles for studiene som fant slike resultater er at de tok for seg eldre deltakere, som vist i Maljuric et al, Drye et al, og McClelland et al. Dette var også i samsvar med FDA-advarselet der maksimal anbefalt dose var satt til 20 mg/dag for pasienter over 60 år. (12, 15, 36)

Likevel var ikke funnene ensartede. En RCT av Barnes et al fant lavere QTc-intervall i behandlingsgruppen enn placebogruppen og konkluderte med at det ikke ble funnet noen effekt av Citalopram på QTc-intervallet. Studien hadde derimot få deltakere som fullførte EKG-analysen i studien over 48 uker og forfatterne konkluderte med at en betydelig underrekruttering gjorde at betydningene av funnene falt i verdi. Det var også samtidig bruk av antipsykotika i både intervensjon- og placebogruppen, noe som kunne påvirke gruppenes QTc-tid. Behandlingslengden var lengre enn de fleste andre studiene funnet, noe som talte for at studien ville vært egnet til å fange opp sjeldne bivirkninger som LQTS. Mindre overbevisende var resultatene fra Castro et als tverrsnittsstudie hvor endringene etter doseøkninger generelt ikke var signifikante. (38, 39)

#### 6.1.2 Escitalopram

Escitalopram inneholder aktive S-monomeren av citalopram, hvorpå citalopram inneholder 50% av S-monomeren og 50% av den inaktive R-monomeren. Doseringen av escitalopram er dermed tilsvarende halvparten av citalopram. Et følgende spørsmål fra FDA-advarselet for citalopram og QT-forlengelse er om escitalopram gir samme risiko. FDA-advarselet fra 2011 omhandlet ikke escitalopram, men en rekke retningslinjer nevner risiko for TdP også med

dette legemiddelet. Crediblemeds, en nettside dannet av AZCERT, et føderalt amerikansk program for sikker bruk av medikamenter under universitetet i Arizona listet både citalopram i doseringer over 40 mg/dag og escitalopram i doseringer over 20 mg/dag med kjent risiko for QT-forlengelse og TdP. Den Norske legemiddelhåndboken lister også legemiddelet med økt risiko for TdP under forsiktighetsregler hvor escitalopram ikke skal benyttes ved kjent LQTS eller sammen med andre legemidler som forlenger QT-intervallet. (47-49)

Castro et al fant en liten, men ikke-signifikant økning for escitalopram. Asakura fant også en liten økning ved høye doser (20 mg/dag) escitalopram i QTc-intervall i sin pasientserie. Resultatene kunne tyde på at escitalopram ga mindre risiko enn citalopram for forlengelse av QTc-intervallet. Studien hadde også escitalopram i to doseringer der QTc-økningen økte med doseringen av escitalopram, noe som kunne tyde på en doseavhengig respons i QTc-intervallet. Maljuric et als Rotterdam-studie fant også en svært liten økning på QTc-tiden og det samme gjorde en RCT av Wang et al. (15, 39, 42, 43)

Hussaarts et al fant at escitalopram sammen med tamoxifen ga en økning i QTc-tid av mulig betydning. Denne økningen var relativt lik økningen for citalopram sett i samme studie. Forfatterne konkluderte likevel med en signifikant og fremtredende økning på QTc-intervallet ved samtidig behandling med escitalopram og tamoxifen. (15, 40)

### **6.1.3 Sertralin**

For sertralin fant søket et antall retrospektive gjennomganger av pasientjournaler, både med tverrsnittsanalyser og langsgående analyser. Det ble også funnet en RCT.

Maljuric et al fant en klinisk ubetydelig økning for sertralin i sin tverrsnittsanalyse. Det var også interessant at studien fikk et fall i QTc-tid i langsgående analyser etter oppstart av sertralin. Det var vanskelig å gi en god forklaring på disse funnene, men kan tilskrives en tilfeldig endring på grunn av få studiedeltakere på dette legemiddelet. (15)

Snitkers tverrsnittsanalyse av kroniske nyresviktpasienter fant også en liten og ikke-signifikant økning på sertralin. Dette kunne tyde på en relativ sikkerhet også for denne

gruppen pasienter. Hussaarts beskrev en kohort med brystkreftpasienter behandlet med Tamoxifen og Sertralin, men det ble det ikke funnet signifikante endringer i denne gruppen. (35, 40)

Abbas et al RCT analyserte sertralin i doser utenfor det regnet som standard dosering og terapeutisk vindu. Studien fant en begrenset dose-relatert evne til å øke QTc-intervallet, men som ikke var forventet å overstige klinisk signifikante grense oppgitt av forfatterne som 10 ms, og godt under FDA-advarselet på 20 ms. Dette var trolig det sikreste funnet for liten risiko av QTc-økning ved sertralin-behandling. Funnet var i samsvar med ett review av SSRI og QTc-ændring som også fant at sertralin i tradisjonelle doseringer manglet evnen til å forlenge QTc-intervallet i kliniske signifikante størrelser. (12, 44, 50, 51)

Et moment fra Abbas et als studie er at den fant høyeste ændring i QTc-tid 4 timer etter dosering av medikamentet på dag 14. før snitt QTc-ændring igjen falt mot time 12. Dette oppstår ettersom serumkonsentrasjonen av legemidler vil være størst få timer etter dosering. Det kan likevel spekuleres i at andre legemidlers største ændring i QTc-tid ikke ble fanget opp der EKG ble tatt ved tilfeldig valgte tidspunkt før eller etter dosering av legemidlene. (44)

#### **6.1.4 Paroxetin**

For paroxetin ble det funnet en begrenset informasjonsmengde. Maljuric et al studie fant svært små ændringer i QTc-tid i sin tverrsnittsanalyse og langsgående analyser. Snitker et al fant en ikke-signifikant, svært liten ændring i QTc-intervallet i sin kohort av nyresviktpasienter behandlet med paroxetin. (15, 35)

Disse funnene var også i samsvar med et Review der paroxetin i monoterapi ikke viste evne til å forlenge QTc-tiden. En Meta-analyse støttet opp om dette funnet og konkluderte med at paroxetin viste mindre evne til å forlenge QTc-intervallet sammenliknet med citalopram. (51, 52)

Av interesse er derimot Hussaarts konklusjon i sin studie av antiøstroget tamoxifen sammen med paroxetin. Forfatterne konkluderte med signifikant økning i QTc-intervallet fra

de som fikk tamoxifen og et SRI, mot de som fikk tamoxifen alene. Resultatene var særlig fremtredende for blant annet paroxetin. Dette støttes av CredibleMeds der paroxetin listes som «Conditional risk of TdP». Igjen var Hussaarts studiepopulasjon på paroxetin liten, det var ingen randomisering, og verken forfattere eller deltakere var blindet. Det var dermed mulighet for at kofaktorer og detection- og performance bias kunne påvirket resultatene. (40, 48)

### **6.1.5 Fluoxetin og fluvoxamin**

Her var det få studier funnet og de funnene som var tilgjengelige viste ikke en klinisk signifikant endring i QTc-tid. To eldre RCT, en for fluoxetin og en for fluvoxamin ble funnet i 2. søk. Begge viste moderate økninger i QTc-tid. Fluoxetin så jevnt over til å ha større evne til å forlenge QTc-intervallet enn fluvoxamin. Et Review konkluderte med at både fluoxetin og fluvoxamin hadde lav risiko for QT-forlengelse, og ga dermed noe støtte til funnene i oppgaven. (15, 35, 40, 51)

## **6.2 Styrker med oppgaven**

Jeg fant i mitt søk et stort antall artikler som ga et bredt antall svært forskjellige studier. Disse belyste studiespørsmålet godt, og fra en bred vinkling. Særlig risikoen ved citalopram og escitalopram ble belyst godt. Oppgaven omhandlet også et tema som til stadig er oppe i diskusjon. Både fordi risiko for ventrikulære arytmier og plutselig hjertedød har sørget for tilbaketrekning av flere legemidler enn noen annen alvorlig bivirkning. I tillegg er den kardiovaskulære risikoen for ulike SSRI hyppig diskutert. (51, 53, 54)

### 6.3 Svakheter med oppgaven

Søket ble gjennomført i kun en database noe som gjør det mulig at flere studier er blitt oversett. Samtidig sto en enkelt undersøger for gjennomgang av studieabstraktene. Dette gjorde at risikoen for seleksjonsbias økte.

Studiene var svært forskjellige og de tok for seg ulike metoder for utregning QTc-intervall. Dette gjorde en direkte sammenlikning av funnene vanskelig og ga mulighet for både forøkte og lave QTc-mål. Enkelte studier stratifiserte legemidlene etter dosering, andre stratifiserte for doseøkning. Populasjonene var også svært forskjellige. Dermed var det et problem å gi klare konklusjoner for de enkelte legemidlene. Resultatene ble oppsummert i enden av tabellene i snitt vektet for populasjon. Disse ga en indikasjon på den samlede betydningen av studiene, men var en oppsamling av alle resultater der problematikken nevnt ovenfor ikke ble tatt høyde for. Tallene må dermed sees i hensyn av begrensningene nevnt ovenfor. (21)

Et annet problem er at de fleste studiene var tverrsnittstudier eller langsgående studier uten kontroll. For paroxetin var det ingen randomiserte studier. Resultatene for disse legemidlene kunne dermed ikke eliminere konfundere faktorer som årsak til den eventuelle QTc-forlengingen funnet i disse studiene. Retningslinjer for evaluering av QT/QTc-intervall og proarytmisk risiko er dannet av US FDA, men kostnadene av randomiserte kontrollerte studier gjør trolig at dette dokumentet ikke følges fullt ut. En del av studiene var ikke i utgangspunktet rettet mot å bedømme endringer i QTc/QT-intervall, men hadde EKG-mål som bifunn. Dermed var ofte detaljerte tall for EKG-mål ikke tilgjengelig. (55)

Flere studier hentet sine data fra helsejournaler eller større kohorter av tilgjengelige pasientdata. Det var dermed flere tilfeller med manglende seleksjon og studiene belaget seg på om EKG var tilgjengelig. Det oppsto da et seleksjonsbias der det kan tenkes at pasienter som gjennomførte EKG var i større risiko for å ha abnormale EKG, og resultatene kan slik ha blitt forskjøvet.

QT/QTc-intervallet er som nevnt i innledningen kun et surrogatmål for risiko av ventrikulære arytmier. Dette betyr at direkte risiko for ventrikulære arytmier blir et åpent spørsmål utenfor målet for denne oppgaven. QT/QTc-mål er ikke alene nok for å bestemme om en pasient vil

få TdP eller ikke. Dette kompliseres ytterligere av at EKG-data mangler i de fleste tilfeller av plutselig hjertedød. Dette gjør det å etablere prevalensen og årsaker til TdP vanskeligere. Derfor må mulig risiko for QT-forlengelse sees i sammenheng med andre risikofaktorer for ventrikulære arytmier som kvinnelig kjønn, eldre pasienter, polyfarmasi, signifikante elektrolyttforstyrrelser som hypomagnesemi, hypokalemi, bradykardi og kardiovaskulære tilstander. (21, 49, 56, 57)

Klinisk signifikant endring i QTc-tid var et begrep jeg brukte mye gjennom oppgaven og som flere av studiene nevnt brukte i sine konklusjoner. Dette var derimot et begrep som viste seg vanskelig å fastsette. US FDA retningslinjer oppgir både endringer over 30 ms og 60 ms som rimelige å bruke som grenser mot risiko for ventrikulære arytmier og TdP. Det er likevel ingen klar konsensus for hva som er en øvre grense i QTc/QT-intervallendringer fra baseline. Et QTc-intervall over 500 ms er assosiert med økende risiko for TdP, men i de studiene som ble funnet var det få tilfeller der denne terskelen ble oppnådd og få studier som oppga direkte tall på dette. Et systematisk review av Case-rapporter fant kun 15 case-rapporter av TdP ved bruk av SSRI. Det blir dermed vanskelig å si hvor høy risiko pasientene i disse studiene har for å utvikle ventrikulære arytmier. (23, 55, 58, 59)

## **7 Konklusjon**

For legemiddelet citalopram så det ut til å være en dose-relatert risiko for QTc-forlenging i den tilgjengelige litteraturen noe som kan tyde på at klinikere bør unngå dette legemiddelet der andre risikofaktorer for QTc-forlenging foreligger. For escitalopram så det også ut til å være en dose-relatert, dog mindre risiko til QTc-forlenging. Andre SSRI som sertralin, og paroxetin ga liten risiko for QTc-forlenging i litteraturen, og kan dermed ses på som sikrere enn de to forutnevnte der klinikerne frykter QTc-forlengelse i pasienter behandlet med antidepressiva. For paroxetin, fluoxetin og fluvoxamin ble det funnet få studier innenfor inklusjonskriteriene, men det som ble funnet tydet på liten risiko for QTc-forlengelse også ved disse.



## 8 Referanseliste

1. Reneflot A AL, Aase H, Reichborn-Kjennerud T, Tambs K, Øverland S. Psykisk helse i Norge. Oslo: Folkehelseinstituttet; 2018. Kontrakt No.: 978-82-8082-878-1.
2. Helsedirektoratet. Nasjonale retningslinjer for diagnostisering og behandling av voksne med depresjon i primær- og spesialisthelsetjenesten. Oslo: Helsedirektoratet; 2009. Rapport No.: IS1561 Kontrakt No.: 978-82-8081-184-4
3. Aarre TF. Praktisk Psykiatri. 2 ed. Dahl AA, red. Bergen: Fagbokforlaget; 2018. s. 149-151.
4. Nutt DJ. Death and Dependence: Current Controversies over the Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. . J Psychopharmacol. 2003;17(4): 355–64.
5. Mavrides N, Nemeroff CB. Treatment of affective disorders in cardiac disease. Dialogues Clin Neurosci. 2015;17(2):127-40.
6. G. Bramness JH, A, M. Sakshaug, S. Skurtveit, Rønning, S. Forskrivning av selektive serotoninreopptakshemmere 1990 – 2004. TIDS NOR L. 2005;125: 2470-3(18).
7. Ferguson J. SSRI antidepressant medication: Adverse effect and tolerability. Prim Care Companion Clinical Psychiatry. 2001;3:1:22-7.
8. Glue P, Gale C. Do all antidepressants cause QT prolongation--how good is the evidence? N Z Med J. 2013;126(1369):90-1.
9. Taylor C, Fricker AD, Devi LA, Gomes I. Mechanisms of action of antidepressants: from neurotransmitter systems to signaling pathways. Cell Signal. 2005;17(5):549-57.
10. Sangkuhl K, Klein TE, Altman RB. Selective serotonin reuptake inhibitors pathway. Pharmacogenet Genomics. 2009;19(11):907-9.
11. Ferguson JM. SSRI Antidepressant Medications: Adverse Effects and Tolerability. Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2001;3(1):22-7.
12. Drye LT, Spragg D, Devanand DP, Frangakis C, Marano C, Meinert CL, et al. Changes in QTc interval in the citalopram for agitation in Alzheimer's disease (CitAD) randomized trial. PLoS One. 2014;9(6):e98426.
13. Ballesteros A, Saiz H, Rosero ÁS, Portilla A, Montes L, Elorza R. SSRIs and QT interval prolongation management. A review. European Psychiatry. 2017;41:S750.
14. administration USFad. FDA Drug Safety Communication: Abnormal heart rhythms associated with high doses of Celexa (citalopram hydrobromide) [Nettdokument]. 2011 [oppdatert 14.12.2017; lest 2020 01.10.2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-abnormal-heart-rhythms-associated-high-doses-celexa-citalopram>.
15. Maljuric NM, Noordam R, Aarts N, Niemeijer MN, van den Berg ME, Hofman A, et al. Use of selective serotonin re-uptake inhibitors and the heart rate corrected QT interval in a real-life setting: the population-based Rotterdam Study. Br J Clin Pharmacol. 2015;80(4):698-705.
16. Thaler M. The only EKG BOOK you'll ever Need. 8. ed. New York: Wolters Kluwer; 2015. s. 30-32.
17. Yap YG, Camm AJ. Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. Heart. 2003;89(11):1363-72.
18. Bjaanes M GK, Stokke M. E-læring EKG-KURS [Nettdokument]. Oslo: UiO; [lest 2021 23.05.2021]. Tilgjengelig fra: <https://studmed.uio.no/elaring/fag/hjertesykdommer/index.shtml>.
19. Al-Khatib SM, LaPointe NMA, Kramer JM, Califf RM. What Clinicians Should Know About the QT Interval. JAMA. 2003;289(16):2120-7.

20. Hazeki D, Yoshinaga M, Takahashi H, Tanaka Y, Haraguchi Y, Abe M, et al. Cut-offs for screening prolonged QT intervals from Fridericia's formula in children and adolescents. *Circ J*. 2010;74(8):1663-9.
21. Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram: Part IV: The ST Segment, 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. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(11):982-91.
22. Coughtrie AL, Behr ER, Layton D, Marshall V, Camm AJ, Shakir SAW. Drugs and life-threatening ventricular arrhythmia risk: results from the DARE study cohort. *BMJ Open*. 2017;7(10):e016627-e.
23. Rochester MP, Kane AM, Linnebur SA, Fixen DR. Evaluating the risk of QTc prolongation associated with antidepressant use in older adults: a review of the evidence. *Ther Adv Drug Saf*. 2018;9(6):297-308.
24. Niemeijer MN, van den Berg ME, Eijgelsheim M, Rijnbeek PR, Stricker BH. Pharmacogenetics of Drug-Induced QT Interval Prolongation: An Update. *Drug Safety*. 2015;38(10):855-67.
25. Funk KA, Bostwick JR. A Comparison of the Risk of QT Prolongation Among SSRIs. *Annals of Pharmacotherapy*. 2013;47(10):1330-41.
26. McDonnell AM, Dang CH. Basic review of the cytochrome p450 system. *J Adv Pract Oncol*. 2013;4(4):263-8.
27. Eugene AR. Optimizing drug selection in psychopharmacology based on 40 significant CYP2C19- and CYP2D6-biased adverse drug reactions of selective serotonin reuptake inhibitors. *PeerJ*. 2019;7:e7860-e.
28. Petry N, Lupu R, Gohar A, Larson EA, Peterson C, Williams V, et al. CYP2C19 genotype, physician prescribing pattern, and risk for long QT on serotonin selective reuptake inhibitors. *Pharmacogenomics*. 2019;20(5):343-51.
29. Simoons M, Seldenrijk A, Mulder H, Birkenhäger T, Groothedde-Kuyvenhoven M, Kok R, et al. Limited Evidence for Risk Factors for Proarrhythmia and Sudden Cardiac Death in Patients Using Antidepressants: Dutch Consensus on ECG Monitoring. *Drug safety*. 2018;41(7):655-64.
30. Alexander H. Glassman, M.D. , and, J. Thomas Bigger J, , M.D. Antipsychotic Drugs: Prolonged QTc Interval, Torsade de Pointes, and Sudden Death. *Am J Psychiatry*. 2001;158(11):1774-82.
31. Danielsson B, Collin J, Jonasdottir Bergman G, Borg N, Salmi P, Fastbom J. Antidepressants and antipsychotics classified with torsades de pointes arrhythmia risk and mortality in older adults - a Swedish nationwide study. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81(4):773-83.
32. Bathen JS, O. Lang QT-tid som bivirkning – risiko for fatale arytmier. *TIDS NOR L*. 2000;120: 3432-4(28, 20. Nov 2000).
33. Tverrsnittstudie [Nettdokument]. Helsebiblioteket.no: Folkehelseinstituttet; 2016 [oppdatert 07.06.2016.; lest 2021 01.05.21]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/249270.cms>.
34. GRADE-skjemaer [Nettdokument]. Canvas for UiT; [lest 2021 15.05.21]. Tilgjengelig fra: [https://uit.instructure.com/courses/18799/pages/grade-skjemaer?module\\_item\\_id=282894](https://uit.instructure.com/courses/18799/pages/grade-skjemaer?module_item_id=282894).

35. Snitker S, Doerfler RM, Soliman EZ, Deo R, St Peter WL, Kramlik S, et al. Association of QT-Prolonging Medication Use in CKD with Electrocardiographic Manifestations. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(9):1409-17.
36. McClelland J, Mathys M. Evaluation of QTc prolongation and dosage effect with citalopram. *Ment Health Clin*. 2016;6(4):165-70.
37. Lozano R, Bibian C, Quilez R-M, Gil J, Constante Y, Garcia-Arilla E. Clinical relevance of the (S)-citalopram-omeprazole interaction in geriatric patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77(6):1086-7.
38. Barnes TR, Leeson VC, Paton C, Costelloe C, Simon J, Kiss N, et al. Antidepressant Controlled Trial For Negative Symptoms In Schizophrenia (ACTIONS): a double-blind, placebo-controlled, randomised clinical trial. *Health Technol Assess*. 2016;20(29):1-46.
39. Castro VM, Clements CC, Murphy SN, Gainer VS, Fava M, Weilburg JB, et al. QT interval and antidepressant use: a cross sectional study of electronic health records. *Bmj*. 2013;346:f288.
40. Husaarts KGAM, Berger FA, Binkhorst L, Oomen-de Hoop E, van Leeuwen RWF, van Alphen RJ, et al. The Risk of QTc-Interval Prolongation in Breast Cancer Patients Treated with Tamoxifen in Combination with Serotonin Reuptake Inhibitors. *Pharm Res*. 2019;37(1):7-.
41. Elie D, Noohi S, Do A, Mahdanian A, Yu C, Segal M, et al. Citalopram and escitalopram: adverse cardiac outcomes in medically ill inpatients. *Ther Adv Drug Saf*. 2016;7(5):225-6.
42. Asakura S, Hayano T, Hagino A, Koyama T. Long-term administration of escitalopram in patients with social anxiety disorder in Japan. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:1817-25.
43. Wang G, McIntyre A, Earley WR, Raines SR, Eriksson H. A randomized, double-blind study of the efficacy and tolerability of extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in patients with major depressive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:201-16.
44. Abbas R, Riley S, LaBadie RR, Bachinsky M, Chappell PB, Crownover PH, et al. A Thorough QT Study to Evaluate the Effects of a Supratherapeutic Dose of Sertraline on Cardiac Repolarization in Healthy Subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2020;9(3):307-20.
45. Upward JW, Edwards JG, Goldie A, Waller DG. Comparative effects of fluoxetine and amitriptyline on cardiac function. *Br J Clin Pharmacol*. 1988;26(4):399-402.
46. Robinson JF, Doogan DP. A placebo controlled study of the cardiovascular effects of fluvoxamine and clovoxamine in human volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 1982;14(6):805-8.
47. L5.3.1.2 Escitalopram Oslo: Norsk Legemiddelhåndbok; 2015 [Oppdatert 14.06.2018; lest 2021 01.05.2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/L5.3.1.2/Escitalopram#lk-05-370007>.
48. Woosley R, Heise, CW and Romero. CredibleMeds QTdrugs List [Database]. Arizona: AZCERT; [oppdatert 10.05.2021; lest 2021 13.05.2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.crediblemeds.org/index.php/drugsearch>.
49. FDA Drug Safety Communication: Revised recommendations for Celexa (citalopram hydrobromide) related to a potential risk of abnormal heart rhythms with high doses [Nettdokument]. U.S Food & Drug Administration; 2011 [oppdatert 15.12.2017; lest 2021 15.04.21]. Tilgjengelig fra: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-revised-recommendations-celexa-citalopram-hydrobromide-related>.
50. L5.3.1.6 Sertralin Oslo: Norsk Legemiddelhåndbok; 2015 [oppdatert 15.10.2018; lest 2021 01.05.2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/p/omoss>.

51. Funk KA, Bostwick JR. A comparison of the risk of QT prolongation among SSRIs. *Ann Pharmacother.* 2013;47(10):1330-41.
52. Beach SR, Kostis WJ, Celano CM, Januzzi JL, Ruskin JN, Noseworthy PA, et al. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitor-associated QTc prolongation. *J Clin Psychiatry.* 2014;75(5):e441-9.
53. Hasnain M, Howland RH, Vieweg WV. Escitalopram and QTc prolongation. *J Psychiatry Neurosci.* 2013;38(4):E11.
54. Lam RW. Antidepressants and QTc prolongation. *J Psychiatry Neurosci.* 2013;38(2):E5-6.
55. E14 Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs [Nettdokument]. Rockville: Center for Biologics Evaluation and Research; 2012 [oppdatert 24.08.2019; lest 2021 13.04.2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/e14-clinical-evaluation-qtqtc-interval-prolongation-and-proarrhythmic-potential-non-antiarrhythmic-0>.
56. Frommeyer G, Eckardt L. Drug-induced proarrhythmia: risk factors and electrophysiological mechanisms. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13(1):36-47.
57. Cubeddu LX. Drug-induced Inhibition and Trafficking Disruption of ion Channels: Pathogenesis of QT Abnormalities and Drug-induced Fatal Arrhythmias. *Curr Cardiol Rev.* 2016;12(2):141-54.
58. Paul Joachim Thorsen AB, Per Ivar Hoff, Gottfried Greve. Risikofaktor for brå hjertedød ved lang QT-syndrom. *TIDS NOR L.* 2006;19(126):2515-9.
59. Kogut C, Crouse EB, Vieweg WVR, Hasnain M, Baranchuk A, Digby GC, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and torsade de pointes: new concepts and new directions derived from a systematic review of case reports. *Ther Adv Drug Saf.* 2013;4(5):189-98.





## Vedlegg 1: VEILEDNINGSKONTRAKT FOR MASTEROPPGAVE MEDISIN VED DET HELSEVITENSKAPELIGE FAKULTET

Kontrakten leveres Seksjon for utdanningstjenester, Det helsevitenskapelige fakultet.

### 1 STUDENTENS PERSONALIA

Etternavn: ..... JAATUN  
Fornavn: ..... VESJØRN  
Studieadresse: ..... NEDRE SMØRBUKKLIA 9, HOHR  
Postnummer/-sted: ..... 902, TROMSØ  
Telefon: ..... 40609583

### 2 AVTALEPERIODE

Avtalen gjelder fra ..... 25.10.19 ..... til ..... 01.09.2021

### 3 VEILEDNING

*Angi hovedveileder og biveileder(e). En av veilederne må være fast vitenskapelig ansatt ved Det helsevitenskapelige fakultet. Hvis veileder planlegger å ha forskningstermin i kontraktperioden, skal studenten informeres om dette når prosjektbeskrivelsen utarbeides. Veileder er i samarbeid med enheten ansvarlig for å sikre studenten veiledning i hele kontraktperioden.*

Veileders navn og institutt ..... ERIK S. DETRICHS, IMB  
Biveileders navn og institutt .....  
Biveileders navn og institutt .....  
Veileder skal ha forskningstermin i perioden: .....

Veilederen skal:

- gi råd om formulering og avgrensning av tema og problemstilling
- drøfte og vurdere hypoteser og metoder
- gi hjelp til orientering i faglitteratur og datagrunnlag (bibliotek, arkiv, etc.)
- drøfte opplegg og gjennomføring av fremstillingen (disposisjon, språklig form, dokumentasjon etc.)



- holde seg orientert om progresjonen i masterstudentens arbeid, og vurdere den i forhold til prosjektplanen, drøfte resultater og tolkningen av disse
- gi studenten veiledning i forskningsetiske spørsmål knyttet til forskningsprosjektet

Studenten forplikter seg til å legge fram rapporter eller utkast til deler av oppgaven for veileder, samt i sitt arbeid å etterleve forskningsetiske prinsipper som gjelder for fagområdet.

Begge parter har krav på jevnlig kontakt og orientering under arbeidets gang.

#### 4 MASTEROPPGAVEN

Tittel: Et litteraturstudie om risiko for forlenget QT-interval ved antidepressiva

#### 5 RESSURSBRUK

Enhet prosjektet skal utføres ved: .....

Samarbeidspartnere av teknisk eller vitenskapelig art: .....

.....

#### 6 ENDRINGER/BRUDD PÅ KONTRAKTEN

Alle endringer i veiledningskontrakten underveis i studiet (endring av prosjekt, veileder, forlengelse av kontraktperiode og lignende) skal informeres om til Seksjon for forskningstjenester ved Det helsevitenskapelige fakultet.

Brudd på kontrakten skal behandles av Konfliktrådet ved det Helsevitenskapelige fakultet.

#### 7 UNDERSKRIFTER

*Undertegnede er kjent med ovenstående retningslinjer som legges til grunn for samarbeidet i den faglige veiledning. Det er både veileders og studentens ansvar at planen blir fulgt, både innholds- og framdriftsmessig.*

Sted/dato: 25.10.19 Underskrift: Alf H. Oth

Veileder: .....

Biveileder: .....

(Biveileder): .....

Student: Kjell Saaten

**Referanse:** 1. Asakura S, Hayano T, Hagino A, Koyama T. Long-term administration of escitalopram in patients with social anxiety disorder in Japan. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016;12:1817-25.

Studiedesign: Pasientserie	
Grade - kvalitet	C
Diskusjon/kommentarer/sjekkliste	
<p><b>Sjekkliste:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Er formålet klart formulert?</li> </ul> <p>Ja</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? (seleksjons bias)*</li> </ul> <p>Ja</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Var inklusjonskriteriene klart definert?*</li> </ul> <p>Ja</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Var alle pasientene i samme stadium av sykdommen?*</li> </ul> <p>Ja</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Var responseraten høy nok? * Frafallsanal.?</li> </ul> <p>Ja</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ble det brukt objektive kriterier for å vurdere/validere endepunktene? (Classific. Bias)</li> </ul> <p>Ja</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ved sammenligninger av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet?*</li> </ul> <p>Ikke relevant</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Er prognostiske/konfunderende faktorer beskrevet/tatt hensyn til i design/anal?</li> </ul> <p>Kun CYP2C19-genotype</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Var registreringen prospektiv?</li> </ul> <p>Ja</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Var oppfølgingen lang nok!</li> </ul> <p>Ja</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Var oppfølgingen tilstrekkelig for å nå endepunktene? (attrition/follow-up bias)</li> </ul> <p>Ja</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stoler du på resultatene?</li> </ul> <p>Ja</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kan resultatene overføres til praksis?</li> </ul> <p>Ja, til en lignende gruppe pasienter med sosial angstlidelse.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Annen litteratur som støtter resultatene?</li> </ul> <p>Forfatterne viser til en annen randomisert studie der Escitalopram viste liknende resultater i effektivitet og bivirkninger.</p> <p><b>Hva diskuterer forfatterne som:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Styrke:</b> Første studie som undersøker tolerabilitet av Escitalopram i Japan.</li> <li>• <b>Svakhet:</b> Studien var ublind, og uten kontroll. Den var kun gjennomført i Japan som begrenser generaliserbarheten av funnene.</li> </ul> <p>Har resultatene plausible biologiske forklaringer?</p> <p>Ja</p>	

Formål
Konklusjon
Land
År data innsamling
<p>Å undersøke effektivitet og sikkerhet av Escitalopram i pasienter med sosial angstlidelse i Japan.</p>
<p><i>Escitalopram 10-20 mg/dag var sikker, veltolerert og effektiv i japanske pasienter.</i></p>
<p>Japan</p>
<p>2012-2014</p>

Materiale og metode
<p><b>Populasjon</b> Pasienter med sosial angstlidelse(SAD) som primærdiagnose etter DSM-IV var kandidater for studien. Pasienter ble diagnostisert etter Mini-International Neuropsychiatric Interview Japanese Version 5.0.0. Pasienter var 18-64 år gamle, Pasienter måtte også ha &gt;60 poeng i Liebowitz Social Anxiety Score(LSAS-J) og &gt;4 på Clinical Global Impression Severity scale(CGI-S). Pasienter med &gt;15 på MADRS-depresjonscore ble ekskludert fra studien.</p> <p>10 mg Escitalopram ble gitt en gang daglig med mulighet for økning til 20 mg/dag eller senkning tilbake etter behandlers vurdering.</p> <p><b>Utfall – hoved utfall</b> Endringer i LSAS-J og CGI-S som utfallsmål for effektivitet.</p> <p>Sikkerhetsanalyse med antall bivirkninger(adverse events), Laboratoriefunn(hematologi, biokjemi, urinalyse), Vitalia, kroppsvekt og 12-avlednings EKG.</p> <p><b>Viktige konfunderende faktorer</b> CYP2C19-genotype og effektmål ble stratifisert etter denne genotypen. Alder, BMI, kroppsvekt, alder for SAD-diagnose, LSAS-J og CGI-S-score ved baseline ble også oppgitt for pasientserien.</p> <p><b>Statistiske metoder</b> Oppsummerende statistikk for sikkerhetsmål inkludert bivirkninger, labfunn, vitalia og EKGmål. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> Versjon 16.0 ble brukt for sikkerhetsmål.</p>

Resultater
<p><b>Hovedfunn</b> <b>Effektstørrelse</b> <b>CI</b> <b>Bifunn</b> EKG-funn oppsummeres her. Totalt 128 pasienter fullførte studieløpet. Endringen i QTcF var i snitt <math>5.4 \pm 15.2</math> fra baselinemålinger til siste behandling. For n=67 behandlet med Escitalopram 10 mg pr dag var snittendringen <math>2.4 \pm 12.0</math> ms. For N=91 behandlet med Escitalopram 20 mg pr dag var <math>7.7 \pm 16.9</math> ms.</p>



**Referanse:** 1. Drye LT, Spragg D, Devanand DP, Frangakis C, Marano C, Meinert CL, et al. Changes in QTc interval in the citalopram for agitation in Alzheimer's disease (CitAD) randomized trial. PLoS One. 2014;9(6):e98426.

Studiedesign: <b>RCT</b>
<b>Grade - kvalitet</b> <b>A</b>
<b>Diskusjon/kommentarer/sjekkliste</b>
<p><b>Sjekkliste:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Er formålet klart formulert?</b> Ja</li> <li>• <b>Hvem er inkludert/ekskludert? (seleksjon/generaliserbarhet)</b> Eldre pasienter over 60 år med etablert Alzheimers-sykdom under behandling for agitasjon. Generaliserbarheten i denne gruppen.</li> <li>• <b>Var gruppene like ved starten? (seleksjon?, har randomiseringen fungert?)</b> Forfatterne selv oppgir at randomiseringen har fungert, men det ser ut til å være mindre forskjeller i utdanning og etnisitet i gruppen.</li> <li>• <b>Randomiseringsprosedyre?</b> Klart formulert blokkrandomisering med SAS version 9.1.</li> <li>• <b>Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet?</b> Dobbel-blindet, pasienter ble gitt sukkerpiller eller legemiddel, behandlere var blindert for behandling.</li> <li>• <b>Ble gruppene behandlet likt utover «intervensjonen»?</b> Ja, det var også mulighet for psykososial oppfølging noe som ble tilbudt begge grupper.</li> <li>• <b>Primære endepunktet – validert? (Classificatin bias?)</b> Ja</li> <li>• <b>Ble deltakerne gjort rede for på slutten av studien? (attrition/follow-up bias)</b> Ja</li> </ul> <p><b>Hva er resultatene? Presisjon?</b> Ja, se resultater</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Kan resultatene overføres til praksis?</b> Ja, men begrenset til en likende aldersgruppe &gt;60 år.</li> </ul> <p><b>Ble alle utfallsmål vurdert?</b> Ja</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Er fordelene verdt ulemper/kostnader?</b> Ikke gjennomgått</li> <li>• <b>Annen litteratur som styrker resultatene?</b> Ja</li> </ul> <p><b>Hva diskuterer forfatterne som:</b></p> <p><b>-styrke</b> Blokkrandomiseringen gir sammenliknbare gruppe for EKG-mål. I placebogruppen var endringen i QTc nærme null som indikerer korrekte målinger. Støy i EKG eller endringer i hjerterate mellom gruppen bør og være likt distribuert mellom gruppene.</p> <p><b>-svakhet:</b> Studien var i første omgang ikke ment å gjennomgå QTc-endringer. Manglende standardisering av QTc-mål. Qtc er kun et surrogatmål for arrytni og større populasjon kreves for å bestemme om disse endringene i QTc er indikasjon for endret insidens av arrytni og kardielle utfallsmål.</p> <p><b>Har resultatene plausible forklaringer?</b> Ja</p>

Formål	Materiale og metode	Resultater
Å se på endringer i QT-intervallet for Citalopram og Placebo i eldre voksne med alzheimers sykdom.	<p><b>Rekruttering deltakere</b> Pasienter ble rekrutert fra Geriatisk psykiatri, geratriske klinikker for veteraner, sykehjem, alzheimers-forskningssentre, med reklamer og utlysninger i lokalsamfunn i USA og Canada.</p> <p>Pasientene ble blokkrandomisert 1:1-forhold Citalopram:Placebo etter SAS-STAT-program og behandling dobbelblindet.</p>	<p><b>Hovedfunn</b> <b>Hvor stor er «intervensjons-effekten»?</b> <b>Incidence/RR/risk reduction/aRR CI</b> Endringen i QTc-intervall fra baseline til uke 3 var 14.9 ms i citalopramgruppen og -2.9 ms i placebogruppen. Regresjonsanalyse justert for baseline-QtC-tid finner endring i QTc fra citalopram mot placebo ved uke 3 var 18.1 ms 95% CI: 6.1, 30.1; p=0.004. 7 pasienter på Citalopram hadde QTc-økning &gt;30 ms, 1 i placebogruppen.</p> <p><b>Bifunn – andre viktige endepunkter</b> En pasient i Citalopram-gruppe fikk Bigemini med en uke 3 QTc på 492 ms, baseline QTc for pas var 444 ms og pas sto på Alfuzin, et annet kjent QTc-forlengende legemiddel.</p>
<b>Konklusjon</b>	<p><b>Inklusjonskriterier:</b> Alzheimer med hyppig agitasjon. informert samtykke, om nødvendig fra verge. Tilgjengelige data fra primær helseyster(fastlege) Ingen endringer i Antidepressiv-foreskriving siste mnder.</p> <p><b>Eksklusjonskrit.:</b> Depresjon etter DSM-IV-kriterier. Andre somatiske neurologiske sykdommer som forklaring for demens. Psykose, Kontraindikasjoner for Citalopram, tidligere behandlingssvikt, behandling med kontraindiserte medikamenter til Citalopram, behov for psykiatrisk innleggelse, suicidalitet, antipsykotisk behandling, QTc &gt;450 ms for menn, &gt;470 ms for kvinner.</p> <p><b>Datagrunnlaget</b> Data hentet fra personlige besøk av pasienter, telefonkontakter ved uke 3, 6. og 9 etter inntak. EKG gjennomført ved inntak og uke 3.</p> <p><b>Utfall (outcome) validering (for eks. diagnose)</b> QTc-tid ved baseline og uke 3. Endring i QTc-tid. Andeler av pasienter med QTc-tid &gt;30 ms i behandling/kontroll</p> <p><b>Eksponeringsvariabler (validert/ikke validert)</b></p> <p><b>Viktige konfunderende faktorer</b> Alder, kjønn, baseline QTc. Komrobide ldielser som hypertensjon, tidligere hjerteinfarkt, Systolisk/diastolisk blodtrykk), etnisitet, utdanning, konkomitante legemidler, hvilepuls.</p> <p><b>Statistiske metoder</b> QTc ved baseline og uke 3 sammenliknet med lineær regresjon for gruppene, 95% CI og t-test. Gruppene ble også sammenliknet mot seg selv. Signifikant forlenget QTc definert &gt;30 ms. Analyse i SAS versjon 9.2</p>	
<b>Land</b>	USA og Canada	
<b>År data innsamling</b>	Nov 2011-jan. 2013	

Referanse: 1. Upward JW, Edwards JG, Goldie A, Waller DG. Comparative effects of fluoxetine and amitriptyline on cardiac function. British journal of clinical pharmacology. 1988;26(4):399-402.

Studiedesign: **RCT**

Grade – kvalitet

**B**

Diskusjon/kommentarer/sjekkliste

Formål

Materiale og metode

Resultater

Å se på effekten av Fluoxetin og Amitriptyline på kardiell funksjon

### Rekruttering deltakere

27 deltakere ble inkludert etter skriftlig samtykke.

### Inklusjons-/eksklusjonskriterier.

Ingen av pasientene hadde en historie av alvorlig fysisk eller psykiatrisk lidelse, ulovlig rusmiddelbruk og hadde normal somatisk undersøkelse ved baseline. Spesielt pasienter med EKG med tegn på hjertesykdom og labprøver med tegn på nedsatt nyre- eller leverfunksjon ble ekskludert.

Konklusjon

*Fluoxetin hadde ingen effekt på EKG i noen dose.*

### Datagrunnlaget

Fullstendige data ble hentet fra 23 pasienter. 11 fikk Fluoxetin, 13 fikk amitriptyline. 10 var menn, 13 var kvinner snittalder var 43 år. 4 pasienter trakk seg fra studien. 2 på Fluoxetin,

Land

England

År data innsamling

1988

### Utfall (outcome) validering

#### (for eks. diagnose)

EKG ble gjennomført etter 1 uke og 4 uker aktiv behandling. QTc-mål ble korrigert etter Bazetts formel.

### Eksponeringsvariabler

#### (validert/ikke validert)

Etter en uke der alle deltakere fikk Placebo ble de randomisert til 40 mg/dag Fluoxetin i en uke eller 100 mg/dag Amitriptylin. Deretter ble doseringen økt til 60 mg/dag for Fluoxetin med mulighet for økning til 80 mg/dag og 150 mg/dag for amitriptyline med mulighet for økning til 200 mg/dag. Begge behandlingsgrupper ble gjennomført 3 uker til for totalt 4 uker.

### Viktige konfunderende faktorer

Alder, kjønn og vekt ble oppgitt for alle pasienter ved baseline.

### Statistiske metoder

EKG under Placebo ble sammenliknet med de på to doseringer av aktive legemidler i en toveis-analyse av varians. Der signifikant varians ble funnet ble t-test for parrede data brukt for å finne differanser fra kontrollverdiene. Baselinedata for de to behandlingsgruppene ble sammenliknet med student-t-test.

### Hovedfunn

#### Hvor stor er «intervensjons-effekten»? Incidence/RR/risk reduction/aRR CI

Funn av interesse for oppgaven listes her. QTc-snitt for Fluoxetin-gruppen ved baseline var  $401 \text{ ms} \pm 4 \text{ ms}$  og økte  $407 \text{ ms} \pm 4 \text{ ms}$  etter 1 uke på 40 mg/dag. Etter 3 uker på Fluoxetin 60-80 mg/dag var QTc-snitt  $411 \text{ ms} \pm 4 \text{ ms}$ . Forfatterne konkluderer med at Fluoxetin ikke hadde effekt på EKG i noen dose.

Sjekkliste:

- Er formålet klart formulert?  
Ja
- Hvem er inkludert/ekskludert? (seleksjon/generaliserbarhet)  
Se inklusjon/eksklusjonskriterier. Rekruttering av deltakere er ikke utbrodert.
- Var gruppene like ved starten? (seleksjon?, har randomisering fungert?)  
Ja
- Randomiseringsprosedyre?  
Ikke oppgitt
- Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet?  
Ja
- Ble gruppene behandlet likt utover «intervensjonen»?  
Ja
- Primære endepunktet – validert? (Classificatin bias?)  
Ja
- Ble deltakerne gjort rede for på slutten av studien? (attrition/follow-up bias)  
Ja
- Hva er resultatene? Presisjon?  
Se resultater
- Kan resultatene overføres til praksis?  
Ja, til en liknende gruppe friske menn og kvinner behandlet med Amitriptyline eller Fluoxetin.
- Ble alle utfallsmål vurdert?  
Ja
- Er fordelene verdt ulemper/kostnader?  
Ikke vurdert
- Annen litteratur som styrker resultatene?  
Ja
- Hva diskuterer forfatterne som:  
-styrke  
-svakheter  
Ikke diskutert
- Har resultatene plausible forklaringer?  
Ja

<b>Referanse:</b> 1. Lozano R, Bibian C, Quilez R-M, Gil J, Constante Y, Garcia-Arilla E. Clinical relevance of the (S)-citalopram-omeprazole interaction in geriatric patients. Br J Clin Pharmacol. 2014;77(6):1086-7.		<b>Design:</b> Tverrsnittsstudie	
		GRADE	
		D	
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
<p><b>Å evaluere QT-intervalforlengelse med citalopram-dose sammen med behandling med omeprazole.</b></p>	<p><b>Populasjon:</b></p> <p>Populasjonen besto av 201 geriatrike pasienter med QT-intervall-mål innen 15 dager etter oppstart av citalopram og omeprazole-behandling. Baseline-data ble hentet fra inntak av pasientene i sykehuset (ikke spesifisert).</p> <p>Eksklusjonskriterier var pasienter behandlet med amidarone, venlafaxine, salbumatol, digoxin og donepezil.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- N=23 pasienter med citalopram 10 mg/dag sammen med omeprazole 20 mg/dag</li> <li>- N=129 pasienter med 20 mg/dag omeprazole alene</li> </ul> <p><b>Hoved utfall:</b></p> <p>Endring i QTcB og QTcF, samt risiko (odds ratio) for QTc-mål &gt;450 ms.</p> <p><b>Viktige konfunderende faktorer</b></p> <p>Beta-blokkere og diuretika. Kjønn, Somatiske sykdommer, atrieflutter, nyresvikt og diabetes mellitus.</p>	<p>Pasientene på Citalopram og Omeprazole hadde en økning i <math>34.0 \pm 2.2</math> ms og <math>30.2 \pm 6.1</math> ms i henholdsvis QTcB og QTcF hjertekorrigert QT-intervall mot de på omeprazole alene. .</p> <p>Forfatterne konkluderer med at økningen i QT-intervall for 10 mg Citalopram sammen med 20 mg Omeprazole pr dag var sammenliknbart med økningen i QT-intervall man ville forvente å se ved en dose på 30 mg pr dag.</p>	<p><b>Sjekkliste:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Er problemstillingen klart formulert?</b> Ja</li> <li>• <b>Er befolkningen (populasjonen) som utvalget er tatt fra, klart definert?</b> Nei</li> <li>• <b>Ble utvalget inkludert i studien på en tilfredsstillende måte?</b> Nei</li> <li>• <b>Ble det redegjort for om respondentene skiller seg fra de som ikke har respondert?</b> Nei</li> <li>• <b>Er svarprosenten høy nok?</b> Ja</li> <li>• <b>Bruker studien målemetoder som er pålitelige for det som skal måles?</b> Ja</li> <li>• <b>Er datainnsamlingen standardisert?</b> Ja</li> <li>• <b>Er dataanalysen standardisert?</b> Ja</li> <li>• <b>Hva forteller resultatene?</b> Se resultater</li> <li>• <b>Kan det overføres til praksis?</b> Ja, for en gruppe geriatrike pasienter behandlet med Citalopram og Omeprazole.</li> </ul> <p><b>Hva diskuterer forfatterne som.</b>  <b>Styrker:</b> Ikke diskutert  <b>Svakheter:</b> Ikke diskutert.</p> <p><b>Viser forfatterne til annen litteratur som styrker/svekker resultatene?</b> Nei.</p>
Konklusjon			
<p><i>Citalopram og Omeprazole er hyppig foreskrevet sammen og studien impliserer at legemidlene interagerer signifikant for denne aldersgruppen til å forlenge QTc-intervallet, selv når dosering av Citalopram er i samsvar med FDA-advarselet.</i></p>			
Land			
USA			
År data innsamling			
1990-2011	<p><b>Statistiske metoder</b></p> <p>ANOVA-analyse for patologiske eller farmakologiske faktorer der de med høyest betydning for QT-intervallet ble ekskludert. Kategoriske variabler ble vurdert med student T-test.</p>		

<b>Referanse:</b> 1. Wang G, McIntyre A, Earley WR, Raines SR, Eriksson H. A randomized, double-blind study of the efficacy and tolerability of extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in patients with major depressive disorder. Neuropsychiatr Dis Treat. 2014;10:201-16.		Studiedesign: <b>RCT</b>
		Grade - kvalitet <b>A</b>
<b>Formål</b> Å evaluere effekt og sikkerhet av en dose daglig kvetiapin-fumarate mot placebo og escitalopram som aktiv kontroll.	<b>Materiale og metode</b> <b>Rekruttering deltakere</b> Deltakere ble rekruttert over en 1-4 ukers inkludering og utvelging i 54 forskjellige helseinstitusjoner over 9 land. <b>Inklusjons-/eksklusjonskriterier.</b> Deltakere i alderen 18-65 år ble rekruttert om de hadde diagnosen alvorlig depresjon etter DSM-IV og bekreftet ved Mini-international neurophysiatric interview. Ekskludert var pasienter med andre psykiatriske lidelser siste 6 mnder, historie av inadekvat respons på antidepressiva, alkoholmisbruk, vold- eller selvmordsrisiko, klinisk relevant somatisk tilstand eller funn ved lab- eller EKG ved baseline. <b>Datagrunnlaget</b> 8 uker randomisert behandling og 2 uker nedtrapping/avslutning av behandling. 660 pasienter ble screenet, 468 ble tatt med i sikkerhetsevalueringen. 157 i placebo, 157 i escitalopram-gruppen 10 mg/dag og 157 i kvetiapin-gruppen på 150-300 mg/dag. EKG ble gjort ved inntak og uke 8. <b>Utfall (outcome) validering (for eks. diagnose)</b> Endring i MADRS-score, HAM-D-score, samt CGI-I-score for effekt. Sikkerhetsmål med adverse events, 12-aveldnings EKG, S-glucose og lipider. <b>Eksponeringsvariabler (validert/ikke validert)</b> Se datagrunnlaget <b>Viktige konfunderende faktorer</b> Analyse av primære endepunkter ble gjort for subgrupper inkludert alder, kjønn, etnisitet, sykdomsalvorlighet og kontinent/land. <b>Statistiske metoder</b> Sikkerhetspopulasjonen inkluderte pasienter som fikk en eller flere doser av legemidlene i behandlingen. Escitalopram var kun sammenliknet med placebo, ikke kvetiapin. Analyse fra randomisering til uke 8 for MADRS-score ble gjort med analyse for covarians (ANCOVA) med behandling (fixed effect), behandlingssenter (tilfeldig effekt) og baseline MADRS (covarians) som exploratory variabler. Sikkerhetsmål ble gjort med samme ANCOVA-analyse som primære utfallsmål.	<b>Resultater</b> <b>Hovedfunn</b> Funn av interesse for oppgaven oppgis her: Snittendringer i QTc for escitalopram var en økning på 4.0 ms, i placebogruppen var dette ett fall på 1.1 ms. Det var ingen analyser på QTc-tid. Forfatterne konkluderte med at det ikke ble tillagt noen nye sikkerhetsfunn for escitalopram.
Det ble ikke tillagt nye sikkerhetsfunn for escitalopram.		<b>Diskusjon/kommentarer/sjekkliste</b> <b>Sjekkliste:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Er formålet klart formulert?</b></li> <li>• Ja</li> <li>• <b>Hvem er inkludert/ekskludert? (seleksjon/generaliserbarhet)</b></li> <li>• Pasienter med Major depressive disorder (DSM-IV) i alderen 18-65 år over 9 land gjorde seleksjonen bred og generaliserbarheten god.</li> <li>• <b>Var gruppene like ved starten? (seleksjon?, har randomiseringen fungert?)</b></li> <li>• Ja</li> <li>• <b>Randomiseringsprosedyre?</b></li> <li>• Randomisering var ikke institusjon eller nasjon-spesifikk. Pasienter ble etterfølgende randomisert til kvetiapin, escitalopram og placebo i et 1:1:1-forhold. Utover dette var ikke randomiseringsprosedyre spesifisert.</li> <li>• <b>Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet?</b></li> <li>• Ja, Dobbel-blindet</li> <li>• <b>Ble gruppene behandlet likt utover «intervensjonen»?</b></li> <li>• Ja</li> <li>• <b>Primære endepunktet – validert? (Classificatin bias?)</b></li> <li>• Ja, MADRS, CGI-I og HAM-D-score.</li> <li>• Ikke oppgitt metode for EKG-taking og dermed ikke validert.</li> <li>• <b>Ble deltakerne gjort rede for på slutten av studien? (attrition/follow-up bias)</b></li> <li>• Ja</li> <li>• <b>Hva er resultatene? Presisjon?</b></li> <li>• Se resultater.</li> <li>• <b>Kan resultatene overføres til praksis?</b></li> <li>• Ja, se generaliserbarhet</li> <li>• <b>Ble alle utfallsmål vurdert?</b></li> <li>• Ja</li> <li>• <b>Er fordelene verdt ulemper/kostnader?</b></li> <li>• Ikke vurdert.</li> <li>• <b>Annen litteratur som styrker resultatene?</b></li> <li>• Resultatene var inkonsistent med funn fra en annen studie uten kontroll. Ingen vurdering for EKG-mål.</li> </ul> <b>Hva diskuterer forfatterne som:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>-styrke</li> <li>Ikke diskutert</li> <li>-svakhet</li> <li>Manglende sensitivitet i utfallsmål gjør at studien feilet med tanke på å påvise endringer i symptombyrde. Studielengden var kort</li> <li><b>Har resultatene plausible forklaringer?</b></li> <li>Ikke diskutert for EKG-funn.</li> </ul>
<b>Land</b> Canada, Kina, Sør-Korea, Filipinene, Finland, Malaysia, Mexico, Sør-Afrika og Spania		
<b>År data innsamling</b> 2006-2007		

Studiedesign: Kohortestudie	
Grade - kvalitet	<b>D</b>
Diskusjon/kommentarer/sjekkliste	
<p><b>Sjekkliste:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Formålet klart formulert?</b> Ja</li> <li>• <b>Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? (seleksjons bias)</b> Ja</li> <li>• <b>Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? (seleksjons bias)*</b> Ukjent</li> <li>• <b>Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon?*</b> Ukjent</li> <li>• <b>Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene? (Classification bias) **</b> Ja</li> <li>• <b>Er den som vurderte resultatene (endepunkt- ene) blindet for gruppetilhørighet?***</b> Nei</li> <li>• <b>Var studien prospektiv?</b> Nei</li> <li>• <b>Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? (Attrition bias/follow-up-bias)</b> Ja</li> <li>• <b>Er det utført frafallsanalyser? (Eval. attrition bias)</b> Nei</li> <li>• <b>Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall?</b> Ja</li> <li>• <b>Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/ gjennomføring/analyser?</b> Ja</li> <li>• <b>Tror du på resultatene?</b> -Bradford Hills criteria (time sequence, dose-response gradient, biological plausibility, consistency....) Ja</li> <li>• <b>Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen?</b> Resultatene kan overføres til en gruppe pasienter med depresjon eller sosial angst sammen med komorbid somatisk sykdom.</li> <li>• <b>Annen litteratur som styrker/svekker resultatene?</b> Ja. Viser til både in vitro studier som viser plausibilitet av funn, retningslinjer og kliniske studier.</li> <li>• <b>Hva betyr resultatene for endring av praksis?</b> Resultatene betyr at Citalopram/escitalopram ser ut til å være et sikkert legemiddel for gruppen</li> </ul> <p><b>Hva diskuterer forfatterne som:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Styrke:</b> Ikke gjennomgått</li> <li>• <b>Svakhet:</b> liten studiepopulasjon. Metode som observasjonsstudie gjør det å bestemme årsak og effekt umulig. Kontrollgruppen uten eksponering for antidepressiva var forskjellig fra de andre gruppene ved ulike kliniske faktorer.</li> </ul>	
Formål	<p>Å se på assosiasjonen mellom Citalopram, Escitalopram og QTc-forlengelse i akutt syke pasienter</p>
Materiale og metode	<p><b>Populasjon:</b> 275 syke pasienter selektert fra 923 pasienter under utredning i psykiatri for angst og depresjon ved det jødiske sykehuset i Montreal, Canada. Hva som definerte syke pasienter var ikke klart oppgitt. Pasienter ble fulgt fra undersøkelse i psykiatrisk team til maksimalt 30 dager.</p> <p>Kohorter: - 89 pasienter eksponert for Escitalopram/Citalopram(E/C) - 74 for andre Antidepressiva(AD) enn E/C - 112 ikke eksponert for antidepressiva(AD)</p> <p><b>Hoved utfall:</b> Assosiasjonen mellom antidepressiva-eksponering og kardielle utfall som ventrikulære arrytmier, plutselig død og QTc-forlengelse.</p> <p><b>Viktige konfunderende faktorer</b> Alder, kjønn, medisinske komorbiditeter, antall medikamenter, antall QTc-forlengende legemidler, og lengde av innleggelse i sykehuset.</p> <p><b>Statistiske metoder</b> Multivariat regresjonsanalyse for justering av kovariater. X<sup>2</sup>-test for forskjeller mellom grupper.</p>
Resultater	<p><b>Hovedfunn</b> <b>Between exposes/unexposed:</b> <b>Rate/proportion/ratio/rate difference</b> <b>How strong is the association (RR)?</b> <b>What is the absolute risk reduction (ARR)?</b> <b>CI (wide/narrow)</b> <b>Dose-response?</b></p> <p>Snittendring der to EKG var tilgjengelige for pasienten før og etter oppstart av legemiddelet. n = 47 C/E 2.48 ms mot AD 7.15 ms mot ikke-AD 7.89 ms, F(2, 45) = 1.25, p = 0.30) viste ingen signifikant forskjell mellom gruppene i QTc-intervallendring .</p>
Land	Canada
År data innsamling	2008-2014



**Referanse:**  
 1. McClelland J, Mathys M. Evaluation of QTc prolongation and dosage effect with citalopram. Ment Health Clin. 2016;6(4):165-70.

<b>Studiedesign: Pasientserie</b>
<b>Grade - kvalitet</b>
<b>C</b>

Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Studien evaluerer risiko for forlenget QTc-intervall basert på Citalopram-dose og pasientalder i en populasjon av veteraner, inkludert pasienter med signifikant hjertesykdom.	<p><b>Populasjon</b>            Populasjonen inkluderte pasienter &gt;18 år i Veteran affairs Hospital i Nord-Texas som fikk minst en resept på 30 dager Citalopram mellom jan 2007 og feb 2012. Pasienter ble inkludert om de hadde ett EKG innen 1 år før oppstart av Citalopram og maks 3 mnder etter oppstart eller doseøkning av Citalopram.            Eksklusjonskriterier var pasienter med QTc-forlengelse ved baseline. Pasienter ble også ekskludert om de sto på andre legemidler som forlenget QTc etter Arizona Cert Center sin liste for QT-intervall-forlengende legemidler. 1423 pasienter ble gjennomgått, 73 ble innkludert i studien. Vanligste årsak til utelukkelse var andre QTc-forlengende legemidler eller EKG-mangler.</p> <p><b>Utfall – hoved utfall</b>            Pirmært endepunkt var prevalens av EKG-forlengelse &gt;470 ms for menn og &gt;480 ms for kvinner. Doser av Citalopram ble stratifisert og snitt QTc-ending ble tatt med for dosene 10-20 mg, 30-40 mg og 60-80 mg.</p> <p><b>Viktige konfunderende faktorer</b>            Citalopram-dose og oppstart, kjønn, etnisitet, psykiatriske diagnoser, laboratoridata, EKG-data, og andre legemidler med «conditional risk of TdP».</p> <p><b>Statistiske metoder</b>            Kategoriske data, inkludert prevalens av QTc-forlengelse ved forskjellige doser ble analyser med Fischer extract test. En student t-test ble brukt for kontinuerende data.</p>	<p><b>Hovedfunn</b>  <b>Effektstørrelse</b>  <b>CI</b>            73 pasienter på Citalopram ble inkludert i gjennomgangen, 32 av disse var over 60 år gamle. QTc-økningen i gruppen 10-20 mg pr dag var ikke statistisk signifikant, 5 ms ± 35 ms, p=0.226. Økningen i ms for dosen 30-40 mg pr dag var i snitt 20 ± 32, p=0.008, for dosen 60-80 mg pr dag var den i snitt 35 ± 54, p 0.031. Blant gruppen med dosen 30-40 mg pr dag var snittøkningen 25 ± 37 p=0.04 og i gruppen med 60-80 mg pr dag var snittøkningen 45 ± 16 p=0.038.</p>	<p><b>Sjekkliste:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Er formålet klart formulert?</b></li> <li>Ja</li> <li>• <b>Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? (seleksjons bias)*</b></li> <li>Nei, EKG ble ikke uthentet tilfeldig ettersom tilgangen var fra retrospektive journaler der populasjon var avhengig av å ha EKG tilgjengelig.</li> <li>• <b>Var inklusjonskriteriene klart definert?*</b></li> <li>Ja</li> <li>• <b>Var alle pasientene i samme stadium av sykdommen?*</b></li> <li>Usikkert</li> <li>• <b>Var responseraten høy nok?* Frafallsanal.?</b></li> <li>Ikke relevant ettersom dette er en studie av journaler.</li> <li>• <b>Ble det brukt objektive kriterier for å vurdere/validere endepunktene? (Classifc. Bias)</b></li> <li>Ja</li> <li>• <b>Ved sammenligninger av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet?*</b></li> <li>Ikke relevant</li> <li>• <b>Er prognostiske/konfunderende faktorer beskrevet tatt hensyn til i design/anal?</b></li> <li>Ja</li> <li>• <b>Var registreringen prospektiv?</b></li> <li>Nei</li> <li>• <b>Var oppfølgingen lang nok!</b></li> <li>Ja</li> <li>• <b>Var oppfølgingen tilstrekkelig for å nå endepunktene? (attrition/follow-up bias)</b></li> <li>Ja</li> <li>• <b>Stoler du på resultatene?</b></li> <li>Ja</li> <li>• <b>Kan resultatene overføres til praksis?</b></li> <li>• <b>Annen litteratur som støtter resultatene?</b></li> <li>Forfatterne oppgir dette som første studie som ser på QTc-forlengelse etter oppstart av citalopram i alderen &gt;60 år.</li> <li>• <b>Hva diskuterer forfatterne som:</b></li> <li>• <b>Styrke</b></li> <li>• <b>Svakhet</b></li> <li>Det at studien var retrospektiv gjør det umulig å måle adherence til Citalopram. EKG-uthenting var ikke randomisert noe som kan gjøre at QTc-ending var overestimert i gruppene. Det var heller ikke like mange deltakere i studiegruppene av doseringer, noe som gjør det vanskelig å sammenlikne dem direkte.</li> <li>Deltakere med samtidig behandling av andre QT-forlengende legemidler ble ekskludert, men det samme ble ikke pasienter med hjertesykdom som og kunne forlenge QTc-mål. De så heller ikke på andre SSRI og kan dermed ikke bestemme om det er sikrere alternativer.</li> </ul>
<b>Konklusjon</b>			
Forfatterne konkluderer med at studien vitner om en mulig effekt av Citalopram på QTc og at effekten er doseavhengig.			
<b>Land</b>			
USA			
<b>År data innsamling</b>			
2007-2012			

**Referanse:** 1. Barnes TR, Leeson VC, Paton C, Costelloe C, Simon J, Kiss N, et al. Antidepressant Controlled Trial For Negative Symptoms In Schizophrenia (ACTIONS): a double-blind, placebo-controlled, randomised clinical trial. Health Technol Assess. 2016;20(29):1-46.

Studiedesign: RCT

Grade - kvalitet

B

Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
<p>Målet var å etablere effektiviteten og sikkerheten av SSRlet Citalopram som tillegg til antipsykotika for behandlingen av persisterende negative symptomer med schizofreni.</p>	<p><b>Rekruttering deltakere</b> Deltakere ble rekruttert i 15 forskjellige helseinstitusjoner over Storbriannia. Disse var i ulike spesialisthelseinstitusjoner for psykiatri og ble tatt med mellom september 2011 og september 2013.</p> <p><b>Inklusjons-/eksklusjonskriter.</b> Inkludert var 1. pasienter med psykose, schizofreni, schizoaftektiv og schizoid personlighetsforstyrrelse eller uspesifisert psykose. 2. alderen 18-65 år. 3. Klinisk stabil tilstand siste 3 mnder på antipsykotika. 4. Samtykkekompetent og samtykkende. Ekskludert var 1. Kontraindisert SSRI-behandling. 2. Legemidler som interagerer med Citalopram, 3. Kjent QT-forlengelse, hjertesvikt, bradyarytmier. 4. Elektrolyttforstyrrelser, 5. På annet antidepressiva under studieopptak. 6. Aktiv alvorlig depresjon eller alkoholmisbruk. 7. Graviditet. 8. Elektrosjokkterapi siste 8 uker. 9. Kognitive eller språkvansker. 10. manglende kapasitet for gjennomføring av studien etter behandlende psykiaters vurdering.</p>	<p><b>Hovedfunn</b> <b>Hvor stor er «intervensjons-effekten»? Incidence/RR/risk reduction/aRR CI</b></p> <p>Bifunn av interesse for oppgaven vises her. Total 5 pasienter fullførte 48 ukers oppfølging for sikkerhetsmål i Citalopramgruppen. Snitt QTc-forskjell mellom Placebogruppen minus Citalopram var 4.6 ms. Ved uke 48 var QTc-snitt 383 ms for placebo- og 380 ms for Citalopram-gruppen. Forskjellen i QTc-tid for citalopramgruppen fra baseline til 48 uker var -7.2 ms.</p>	<p><b>Sjekkliste:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Er formålet klart formulert?</li> <li>Ja</li> <li>• Hvem er inkludert/ekskludert? (seleksjon/generaliserbarhet)</li> <li>Se inklusjon/eksklusjonskriterier</li> <li>• Var gruppene like ved starten? (seleksjon?, har randomiseringen fungert?)</li> <li>Ja</li> <li>• Randomiseringsprosedyre?</li> <li>En fullautomatisert randomiseringsprosedyre av Bristol randomized trials collaboration.</li> <li>• Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet?</li> <li>Ja</li> <li>• Ble gruppene behandlet likt utover «intervensjonen»?</li> <li>Ja</li> <li>• Primære endepunktet – validert? (Classificatin bias?)</li> <li>Ja</li> <li>• Ble deltakerne gjort rede for på slutten av studien? (attrition/follow-up bias)</li> <li>Ja</li> <li>• Hva er resultatene? Presisjon?</li> <li>Se resultater</li> <li>• Kan resultatene overføres til praksis?</li> <li>Ja, for en likende gruppe pasienter med schizofreni, schizofreni relaterte lidelser og psykoser behandlet med citalopram.</li> <li>• Ble alle utfallsmål vurdert?</li> <li>Ja.</li> <li>• Er fordelene verdt ulemper/kostnader?</li> <li>Finner ingen statistisk signifikant endring i kostnader når for baseline kostnader mellom intervensjon og placebo.</li> <li>• Annen litteratur som styrker resultatene?</li> <li>Studien viser til sikkerhetsadvarsler for Citalopram og Qt-forlengelse av relevant litteratur og en gjennomgang av studien i advarsel bygger på.</li> <li>Hva diskuterer forfatterne som: -styrke -svakhet Største begrensning var den lille studiepopulasjonen underrekrutterte og hadde dermed begrenset evne til å vise signifikante forskjeller mellom gruppene. Baseline-forskjeller mellom gruppene forsøkt korrigert ved regresjon. Data var avhengig av at pasientene svarte, noe som ga høyt frafall. Det manglet sosiodemografisk informasjon om deltakere.</li> <li>Har resultatene plausible forklaringer? Ja, begge grupper sto på antipsykotika med mulige QTc-forlengelse egenskaper.</li> </ul>
<p><i>Gjennomgang av bivirkninger viste ingen alvorlige sikkerhet og tolerabilitets-problematikk relatert til Citalopram som tillegg til antipsykotikabehandling.</i></p>	<p><b>Datagrunnlaget</b> 85 pasienter ble rekruttert, 62 ble randomisert og 46 fullførte 12 ukers oppfølging. Deskriptiv statistikk av kliniske og sosiodemografiske variabler ble benyttet. Baselinesammenlikning ble gjort med QLS og PANSS-score som effektmål. Deltakere ble screenet for QTc-mål før oppstart og ved hver oppfølging. Pasientene ble fulgt opp etter 12, 36 og 48 uker.</p>		
<p><b>Land</b></p>	<p>Storbritannia</p>		
<p><b>År data innsamling</b></p>			
<p>2011-2013</p>	<p><b>Utfall (outcome) validering (for eks. diagnose)</b> Primære utfallsmål var endringer i negative symptomer med PANSS og livskvalitet med QLS. Endringer i QTc mellom intervensjon og kontroll var sekundære sikkerhetsmål.</p> <p><b>Eksponeeringsvariabler (validert/ikke validert)</b> Pasienter ble randomisert i et 1:1-forhold til placebo eller Citalopram 20 mg/dag for 48 uker. Klinikerne hadde mulighet til å øke til Citalopram 40 mg/dag(to kapsler) eller to kapsler placebo etter egen vurdering. Både deltakere og pasienter forble blindet.</p> <p><b>Viktige konfunderende faktorer</b> Dette var alder, kjønn, livskvalitet, ataksi, parkinsonsymptomer, dyskinesi og PANSS-negative symptomscoring.</p> <p><b>Statistiske metoder</b> Alle data var deskriptive. Baselinedata ble rapportert for intervensjon og kontrollgruppen. For primære utfall ble lineær regresjon benyttet. Forskjeller mellom gruppene ble presentert som snittverdier med 95% CI.</p>		

**Referanse:** 1. Robinson JF, Doogan DP. A placebo controlled study of the cardiovascular effects of fluvoxamine and clovoxamine in human volunteers. British journal of clinical pharmacology. 1982;14(6):805-8.

Studiedesign: **RCT**

**Grade - kvalitet**

**B**

**Diskusjon/kommentarer/sjekkliste**

### Formål

Å se på kardiiovaskulære effekter av Fluvoxamin og Clovoxamin i 24-timers ambulant EKG-monitorering.

### Materiale og metode

#### Rekruttering deltakere

27 menn i alderen 40-60 år ble utvalgt.

#### Inklusjons-/eksklusjonskriterier

Inkludert var deltakere uten sykdommer bestemt etter somatisk undersøkelse, blodtrykk, puls, EKG, biokjemiske og hematologiske blodprøver.

### Konklusjon

*Det kan konkluderes med at Fluvoxamin ikke utgjorde store effekter på EKG.*

#### Datagrunnlaget

25 deltakere fullførte 3 studieperioder på totalt 44 dager. Deltakere fikk 24-timers EKG-monitorering (Holter).

#### Utfall (outcome) validering (for eks. diagnose)

EKGforandringer som QT-intervall, QTc, RR-intervall og QRS-intervall ble målt en dag før dosering, 24-timers EKG ble også målt på dag 7, 21, 35 og 42.

Det var videre mål for blodtrykk og serumspil av legemiddel med som utfallsmål.

#### Eksponeeringsvariabler (validert/ikke validert)

Alle deltakere ble randomisert til en av 3, 9-dagers studieperioder på Fluvoxamin 50 mg/dag, Clovoxamine 50 mg/dag eller placebo. Alle studiedeltakere skulle gjennomgå alle 3 studieperioder.

#### Viktige konfunderende faktorer

Ikke oppgitt. Crossover-design gjorde at samme studiepopulasjon skulle gjennom alle 3 behandlingsperioder.

#### Statistiske metoder

EKG ble delt inn i dagtid (09.00-23.00) og nattid(24.00-05.00). Analyser av direkte effekter relativt til placebo ble gjennomført. Utfall ble ikke målt mot baselinemål ettersom disse var kun der for å se på varians. En standard regresjonsanalyse ble benyttet.

### Resultater

#### Hovedfunn

**Hvor stor er «intervensjons-effekten»? Incidence/RR/risk reduction/aRR**

#### CI

Funn av relevans for oppgaven oppgis her.

For fluvoxamin-gruppen var QTcB-mål ved baseline var 403 ms dagtid og 414 ms nattertid. QTcB-tid etter 9 dagers fluvoxaminbehandling var 412 ms dagtid og 412 ms nattertid. Økningen var på 9 ms dagtid og et fall på 2 ms nattertid

#### Sjekkliste:

• Er formålet klart formulert?

Ja

• Hvem er inkludert/ekskludert? (seleksjon/generaliserbarhet)

25 menn, alderen 40-60 år.

• Var gruppene like ved starten? (seleksjon?, har randomiseringen fungert?)

Ja, dette er en crossover-studie. Alle pasienter deltar i alle behandlingsgrupper.

• Randomiseringsprosedyre?

Latin square design.

• Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet?

Dobbeblindning

• Ble gruppene behandlet likt utover «intervensjonen»?

Ja

• Primære endepunktet – validert? (Classificatin bias?)

EKG-mål ble gjennomført automatisert.

• Ble deltakerne gjort rede for på slutten av studien? (attrition/follow-up bias)

Ja

• Hva er resultatene? Presisjon?

Se resultater

• Kan resultatene overføres til praksis?

Ja for en liknende gruppe menn i alderen 40-60 år.

• Ble alle utfallsmål vurdert?

Ja

• Er fordelene verdt ulemper/kostnader?

Ikke diskutert.

• Annen litteratur som styrker resultatene?

Nei

Hva diskuterer forfatterne som:

-styrke

-svakhet

Manglende positiv kontroll som amitriptylin eller imipramine.

Friske deltakere gjør kardiiovaskulære utfall mindre sannsynlig.

Har resultatene plausible forklaringer?

Ja



**Referanse:** 1. Abbas R, Riley S, LaBadie RR, Bachinsky M, Chappell PB, Crownover PH, et al. A Thorough QT Study to Evaluate the Effects of a Supratherapeutic Dose of Sertraline on Cardiac Repolarization in Healthy Subjects. Clin Pharmacol Drug Dev. 2020;9(3):307-20.

Studiedesign: **RCT**

**Grade - kvalitet** **A**

Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
<p>Å se på effekten av supratherapeutiske doser av Sertraline på QTc-intervallet i en randomisert, tre-arms dobbelblindet, placebo- og moxifloxacin-kontrollert studie.</p>	<p><b>Rekruttering deltakere:</b> Deltakere ble rekruttert til 3 studieperioder av 17 dagers innleggelse i Pfiizers kliniske forsøksenhet, Erasme sykehus, Brussel Belgia mellom jan-sep 2016.</p> <p><b>Inklusjonskriterier:</b> Friske deltakere mellom 18-55 år ble innkludert. BMI måtte være mellom 17.5-30.5</p> <p><b>Eksklusjonskrit:</b> Historie av klinisk signifikant sykdom, legemiddelallergier, alvorlige somatiske og psykiatriske lidelser. Abnormale laboratoriefunn, suicidalrisiko, voldsrisiko. Sensitivitet for SSRI, heparinindusert trombocytopeni. Hypertensjon, risiko for syk-sinus-syndrom, AV-blokk, hjerteinfarkt, arrytmier, lungeemboli, ledningsabnormaliteter, eller annen kardiovaskulær sykdomshistorie, QTc &gt;450 ms eller QRS &gt;120 ms ved screening. Deltakere som hadde tatt Sertraline eller moxifloxacin innen 30 dager, eller historie av høyt alkoholforbruk ble også ekskludert.</p>	<p><b>Hovedfunn</b> <b>Hvor stor er «intervensjons-effekten»?</b> <b>Incidence/RR/risk reduction/aRR</b> <b>CI</b></p> <p>Funn av interesse oppsummeres her. På dag 14. var QTcF i snitt 414.9 (14.89 SD) for Sertralinegruppen. Snitt-QTcF-økning etter inntak av Sertraline 400 mg var 8.55 ms. Høyeste økning på dag 14. var 9.65 ms 4 timer etter inntak.</p>	<p><b>Sjekkliste:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Er formålet klart formulert?</b></li> </ul> <p>Ja</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Hvem er inkludert/ekskludert? (seleksjon/generaliserbarhet)</b></li> </ul> <p>Friske deltakere 18-55 år. Alvorlige somatiske og psykoatriske lidelser ble ekskludert og bør dermed være generaliserbart for en frisk populasjon.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Var gruppene like ved starten? (seleksjon?, har randomiseringen fungert?)</b></li> </ul> <p>Samme gruppe deltakere ble brukt igjen over 3 perioder i ett Crossover-design.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Randomiseringsprosedyre?</b></li> </ul> <p>Ikke oppgitt</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet?</b></li> </ul> <p>Ja, dobbelblinding.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ble gruppene behandlet likt utover «intervensjonen»?</b></li> </ul> <p>Ja</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Primære endepunktet – validert? (Classificatin bias?)</b></li> </ul> <p>Harde endepunkter med QTc-endringer og standardiserte mål.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ble deltakerne gjort rede for på slutten av studien? (attrition/follow-up bias)</b></li> </ul> <p>Ja</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Hva er resultatene? Presisjon?</b></li> </ul> <p>Se resultat</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Kan resultatene overføres til praksis?</b></li> </ul> <p>Ja</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ble alle utfallsmål vurdert?</b></li> </ul> <p>Ja</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Er fordelene verdt ulemper/kostnader?</b></li> </ul> <p>Ikke diskutert.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Annen litteratur som styrker resultatene?</b></li> </ul> <p>Ja, forfatterne viser til RCT, metanalyser av terapeutiske doser Sertraline(50-200 mg/dag) som viser liknende funn.</p> <p><b>Hva diskuterer forfatterne som:</b></p> <p><b>-styrke:</b> Crossover-design tillater deltakere å være sine egne kontroll og gruppene blir dermed like.</p> <p><b>-svakheter:</b> Crossover-designet krever større frafallsperiode &gt;2 uker. Bruken av friske deltakere gjør at generaliserbarhet til syke pasienter kan bli vanskelig.</p> <p><b>Har resultatene plausible forklaringer?</b></p> <p>Ja.</p>
<p><b>Konklusjon</b></p> <p><i>Studien demosterer et positiv signal for QTc-forlengelse for Sertraline ved en steady-state 400mg/dag-dose.</i></p>	<p><b>Datagrunnlaget</b></p> <p>Totalt 54 deltakere ble innkludert og fulgt opp over 17 dager. Deltakerene gjennomgikk 3 behandlingsperioder, 1 med sertraline N=52, 1 med placebo N=50, 1 med moxifloxacin N=50. Placebo/sertraline blir gjennomgått her. Behandling/placebo ble gitt 1-2 ganger daglig på dagene 1-14. 12-avlednings EKG ble tatt 3 ganger før adminstering og 9 ganger etter administrering opptil 24 timer etterpå. Parmakokinetiske(PK) blodprøver for Sertraline-speil ble tatt på dag 1 og 14 før og etter dosering av behandling/placebo.</p> <p><b>Utfall (outcome) validering (for eks. diagnose)</b></p> <p>QTc-mål for på dag 14. 1-24 timer etter dosering for Sertraline/Placebo. Samt snittforskjell mellom Sertraline/placebo i QTc(ms) i samme tidsintervall.</p> <p><b>Eksponeringsvariabler (validert/ikke validert)</b></p> <p><b>Viktige konfunderende faktorer</b></p> <p>Sertraline 400 mg mot placebo på dag 14.</p> <p><b>Statistiske metoder</b></p> <p>2-sidet 90% CI for snittendring i QTcF mellom Sertraline og Placebo. Signifikant effekt ble vurdert til å være ett øvre 90% CI på &gt;10 ms.</p>	<p>Maximum QTcF av 450-480 ms ble oppdaget i en pasient på Sertraline på dag 14.</p>	
<p><b>Land</b></p>			
<p>Belgia</p>			
<p><b>År data innsamling</b></p>			
<p>2016</p>			

Referanse:		Design: Tverrsnittsstudie	
1. Maljuric NM, Noordam R, Aarts N, Niemeijer MN, van den Berg ME, Hofman A, et al. Use of selective serotonin re-uptake inhibitors and the heart rate corrected QT interval in a real-life setting: the population-based Rotterdam Study. British journal of clinical pharmacology. 2015;80(4):698-705.		GRADE	C
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
<p><b>Å undersøke assosiasjon mellom individuelle SSRI og QTc i en populasjonsbasert studie på eldre voksne.</b></p>	<p><b>Populasjon:</b> Studien henter data fra Rotterdamstudien gjennomført mellom 1990-2008. Alle deltakere med minst ett og opptil 5 EKG ble tatt med.</p> <p><b>Eksklusjonskriterier:</b> EKG med atrieflimmer, pacemakerrytmer, og EKG der pasienter tok andre antidepressiva ble ekskludert.</p> <p><b>Eksponering:</b> SSRI-eksponering hentet fra apoteksjournaler. Eksponering definert basert på dividering av uthentede tablett på foreskrevet daglig antall og om EKG ble tatt innenfor dette intervallet.</p> <p><b>Utfallsmål:</b> EKG ble gjennomført med ACTA-Gnosis EKG, lagret digitalt og prosessert for QTc av MEANS-dataprogram. QTc ble utregnet med Fridericias formel.</p> <p><b>Viktige konfunderende faktorer:</b> BMI, legemidler med effekt på QTc og Hjerterate(HR), diabetes mellitus, hypertensjon, tidligere hjerteinfarkt og hjertesvikt.</p> <p><b>Statistiske metoder:</b> Lineære modeller justerte for interindividuell korrelasjon mellom gjentatte besøk. Flere kovariater ble testet og den med laveste Akaike information criterion ble utvalgt. En tverrsnittsanalyse ble satt opp for differansen i QTcF, QT og HR ved EKG tatt under bruk av SSRI og uten bruk av SSRI. En sekundær analyse ser på interindividuell endring i QTcF mellom to etterfølgende EKG var avhengig av bruk av enkelt SSRI med formelen <math>QTcF_{visit(t+1)} - QTcF_{visit(t)}</math>. Den basale modellen var justert for alder og kjønn. Resultater presenterer som <math>\beta</math>. Alle analyser ble gjennomført i IBM SPSS</p>	<p><b>Funn fra oppgaven oppgis her.</b></p> <p><b>Citalopram</b> tverrsnittsanalyse snitt 12.8 ms (90% CI 7.3, 18.2) lengre QTcF og 19.5 ms (90% CI 11.9, 27.1) enn pasienter uten SSRI-behandling. For 5 pasienter med ett EKG uten antidepressivapåvirkning og minst ett EKG etter oppstart av Citalopram finner forfatterne en snittendring i QTcF på 28.9 med 90% CI 15.3-42.5 ms. Forfatterne konkluderer med at Citalopram var assosiert med QTcF-økning i både tverrsnitt- og longitudinelle analyser.</p> <p><b>Escitalopram:</b> Tverrsnittsanalysen finner at av totalt 5 pasienter på Escitalopram var snittendringen 2.7 ms med ett 90% CI på -11.6-16.9 ms for QTcF mot det uten SSRI-eksponering. Det var ikke nok pasienter på Escitalopram for å gjøre longitudinelle analyser.</p> <p><b>Sertraline:</b> Av totalt 42 pasienter på Sertraline var snittendringen 1.7 ms med ett 90% CI på -3.4 til 6.9 ms for QTcF mot de uten SSRI-eksponering. Der N=12 pasienter hadde ett EKG uten antidepressiva og ett etter oppstart av Sertraline var endringen i snitt -5.8 ms 90% CI -14.5-2.9.</p> <p><b>Paroxetin:</b> Av totalt 263 pasienter på Paroxetin var snittendringen 1.7 ms med ett 90% CI på -0.4-3.7 ms for QTcF mot de uten SSRI-eksponering. Der 69 pasienter hadde ett EKG uten antidepressiva og ett etter oppstart av Paroxetin var endringen i snitt 1.9 ms 90% CI -1.7-5.6.</p> <p><b>Fluoxetin:</b> Av totalt 39 pasienter på Fluoxetin var snittendringen 4.5 ms med ett 90% CI på -0.4-9.3 ms for QTcF mot de uten SSRI-eksponering. Der 11 pasienter hadde ett EKG uten antidepressiva og ett etter oppstart av Fluoxetin var endringen i snitt-QTc -3.9 ms 90% CI -12.6-4.9 ms.</p> <p><b>Fluvoxamin:</b> Av 52 pasienter på Fluvoxamin var snittendringen 1.7 ms med ett 90% CI på -2.9-6.3 ms for QTcF mot de uten SSRI-eksponering. Der 12 pasienter hadde ett EKG uten antidepressiva og ett etter oppstart av Fluvoxamin var endringen i snitt-QTc -10.8 ms 90% CI -19.3 til -2.3 ms.</p> <p><b>SSRI som gruppe:</b> Av 436 pasienter på et SSRI var snittendringen(<math>\beta</math>) 2.9 ms med ett 90% CI på 1.3-4.5 ms for QTcF mot de uten SSRI-eksponering. Der 114 pasienter hadde ett EKG uten antidepressiva og ett etter oppstart av SSRI var endringen i snitt-QTc 1.1 ms 90% CI -1.6-3.8 ms.</p>	<p><b>Sjekkliste:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Er problemstillingen klart formulert?</b> Ja</li> <li>• <b>Er befolkningen (populasjonen) som utvalget er tatt fra, klart definert?</b> Ja</li> <li>• <b>Ble utvalget inkludert i studien på en tilfredsstillende måte?</b> Ja, men kun pasienter med EKG ble inkludert. Tillater Seleksjonsbias ettersom det er tenkelig at pasienter med EKG-undersøkelser er mer i risiko for arrytmieendringer.</li> <li>• <b>Ble det redegjort for om respondentene skiller seg fra de som ikke har respondert?</b> Ja</li> <li>• <b>Er svarprosenten høy nok?</b> Ja, dette er en studie av pasientjournaler hentet automatisk.</li> <li>• <b>Bruker studien målemetoder som er pålitelige for det som skal måles?</b> Ja</li> <li>• <b>Er datainnsamlingen standardisert?</b> Ja</li> <li>• <b>Er dataanalysen standardisert?</b> Ja</li> <li>• <b>Hva forteller resultatene?</b> Ja</li> <li>• <b>Kan det overføres til praksis?</b> Ja, til en liknende kohort voksne over &gt;55 år behandlet med SSRI og en bred mengde andre tilstander.</li> </ul> <p><b>Hva diskuterer forfatterne som.</b></p> <p><b>Styrker:</b> Studien kan se på interindividuelle endringer i QTcF ettersom det for de fleste pasientene var flere tilgjengelige EKG. Liknende funn ble gjort i tverrsnitt- og longitudinell analyse for Citalopram, som forfatterne mener styrker sammenhengen mellom legemiddelet og QTc. Eksponeringsdata for SSRI ble uthentet uavhengig av sykdomsstatus som senker risiko for informasjon og Recall-bias. QTc-målinger var standardisert gjennom MEANS-programmet.</p> <p><b>Svakheter:</b> Flere SSRI ble utskrevet i små antall og dose-responsanalyser ble dermed ikke gjennomført. Median tid mellom to EKG var 4.3 år, dermed kan ikke akutte endringer utelukkes. Data er ikke-randomiserte og dermed avhengig av kofundere, disse var forsøkt eliminert ved baselineundersøkelser.</p>
Konklusjon	<p><i>Konkluderende observerer studien ingen effekt mellom SSRI som klasse og QTcF, Bruk av Citalopram var assosiert med lengre QTcF, mens paroxetine ikke var assosiert med lengre QTcF. Selv innen anbefalt dose-restriksjoner i deltakere 60 år og eldre fant man fortsatt betydelig lengre QTcF-intervall i Citaloprambrukere.</i></p>		
Land	Nederland		
År data innsamling	1990-2008		

			<p><b>Viser forfatterne til annen litteratur som styrker/svekker resultatene?</b> Ja, studien stemmer overens med andre større tverrsnittstudier, men varier fra andre studier med mindre populasjon ifølge forfatterne selv.</p>
--	--	--	---

Referanse:			Design: Tverrsnittsstudie	
1. Husaarts KGAM, Berger FA, Binkhorst L, Oomen-de Hoop E, van Leeuwen RWF, van Alphen RJ, et al. The Risk of QTc-Interval Prolongation in Breast Cancer Patients Treated with Tamoxifen in Combination with Serotonin Reuptake Inhibitors. Pharm Res. 2019;37(1):7-.			GRADE	C
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer	
<p><b>Å undersøke om det finnes en legemiddel-legemiddelinteraksjon mellom serotinreopptak-hemmere(SRI) og tamoxifen som resulterer i et forlenget QTc-intervall.</b></p>	<p><b>Populasjon:</b> Totalt 100 pasienter med brystkreft der Tamoxifen-behandling var indisert ble tatt med. 50 pasienter sto også på et SSRI, venlafaxin eller et trisykisk antidepressiva(TCA). Pasienter fikk et EKG etter inntak av Tamoxifen. Pasientene ble ekskludert om de hadde hatt radioterapi eller kjemoterapi inntil 4 uker før inntak. Pasienter med grenblokk, atrieflimmer, EKG-abnormaliteter pga iskemi, EKG med QRS &gt;120 ms, RR-interval &gt;1800 ms, og tilfeller der QTc ikke kunne måles ble ekskludert. Pasientgrupper: Tamoxifen alene. N=50 Tamoxifen og et SRI. N=50.</p> <p><b>Hoved utfall:</b> Endringer og forskjell i QTc-tid mellom Tamoxifen monoterapi og Tamoxifen sammen med SRI. QTc-forlengelse defineres som &gt;470 ms hos kvinner og &gt;450 ms hos menn. 12-avlednings EKG ble tatt av samme undersøker og QTc- ble målt i avledning ST II. QTc- korrigert etter Fridericias formel.</p> <p><b>Viktige konfunderende faktorer</b> Data som alder, kjønn, medisinsk historie, tumorlokalisering, tidligere anti-cancer-behandling, laboratoriefunn, nyrefunksjon(eGFR), og medikasjon hentet fra journal og brukt som kofundere.</p> <p><b>Statistiske metoder</b> Data ble analysert i IBM SPSS versjon 24. Differnaser mellom gruppene i snittalder ble bestemt med t-test. For andre karakteristikka ble chi-square-test brukt. For alder, nyrefunksjon og elektrolytter ble Pearson korrelasjonskoeffisient benyttet mot QTc-interval.</p>	<p><b>Citalopram:</b> Studien finner at Citalopram(n=5) ga en økning på 21.3 ms, 95% CI -0.1 til 42.5 sammen med tamoxifen mot de på tamoxifen alene, men var ikke signifikant med P-verdi 0.05.</p> <p><b>Escitalopram:</b> For escitalopram(n=5) sammen med tamoxifen var økningen 20.7 ms, 95% CI(0.7 til 40.7) med p=0.047 mot de på tamoxifen alene.</p> <p><b>Sertraline:</b> For N=4 pasienter behandlet med Sertraline sammen med tamoxifen finner de en snitt QTcF på 424.3 ± 24.1, en snittendring fra gruppen med tamoxifen alene på +17.0 med ett 95% CI på -5.6-39.6, men en ikke-signifikant p-verdi på 0.15.</p> <p><b>Paroxetin:</b> For N=10 pasienter behandlet med Paroxetin sammen med tamoxifen finner de snitt QTcF på 424.7 ± 29.2 og en snittendring fra gruppen med tamoxifen alene på +17.2 med ett 95% CI på 1.4-33.0 og var signifikant med p-verdi på 0.04.</p> <p><b>Fluoxetin:</b> For N=3 pasienter behandlet med Fluoxetin sammen med Tamoxifen finner de en snitt QTcF på 414.7 ± 25.6 og en snittendring fra gruppen med Tamoxifen alene på +7.2 med ett 95% CI på -18.7-33.1, men var ikke signifikant med p-verdi på 0.59</p> <p><b>SSRI som gruppe:</b> Tamoxifen med et SSRI(n=27) som gruppe hadde et QTcF-snitt på 419.9 ± 24.1 og en snittforskjell i QTc på +12.4 ms 95% CI(1.8 til 23.1) p=0.023 mot de på tamoxifen alene. .</p>	<p><b>Sjekkliste:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Er problemstillingen klart formulert?</b> Ja</li> <li>• <b>Er befolkningen (populasjonen) som utvalget er tatt fra, klart definert?</b> Ja</li> <li>• <b>Ble utvalget inkludert i studien på en tilfredsstillende måte?</b> Ja</li> <li>• <b>Ble det redegjort for om respondentene skiller seg fra de som ikke har respondert?</b> Ja, deltakere i kontrollgruppen var eldre enn deltakere i behandlingsgruppen.</li> <li>• <b>Er svarprosenten høy nok?</b> Få pasienter på enkelte av legemidlene begrenset troverdigheten av resultatene.</li> <li>• <b>Bruker studien målemetoder som er pålitelige for det som skal måles?</b> Ja</li> <li>• <b>Er datainnsamlingen standardisert?</b> Ja</li> <li>• <b>Er dataanalysen standardisert?</b> Ja</li> <li>• <b>Hva forteller resultatene?</b> Se resultater.</li> <li>• <b>Kan det overføres til praksis?</b> Kan generaliseres til kohorten som er en gruppe kvinner med brystkreft, behandlet med Tamoxifen og antidepressiva</li> </ul> <p>Hva diskuterer forfatterne som.</p> <p><b>Styrker:</b> <b>Svakheter:</b> Studien hadde ikke nok deltakere for å gi klare resultater for individuelle legemidler. Manglende baselinemål gjør det umulig å sjekke endringer innad i pasientene.</p> <p><b>Viser forfatterne til annen litteratur som styrker/svekker resultatene?</b> Viser til flere studier for effekten av SRI på QTc, men dette er første studie for tamoxifen og SRI i konkomitant behandling.</p>	
<b>Konklusjon</b>				
<p><i>Konkomitant bruk av et SRI sammen med Tamoxifen ga signifikant forøkt Qtc-intervall sammenliknet med tamoxifen alene, spesielt for paroxetin, escitalopram and citalopram.</i></p>				
<b>Land</b>				
Nederland				
<b>År data innsamling</b>				
2012-2018				

Referanse:		Design: Tverrsnittsstudie	
1. Castro VM, Clements CC, Murphy SN, Gainer VS, Fava M, Weilburg JB, et al. QT interval and antidepressant use: a cross sectional study of electronic health records. <i>Bmj.</i> 2013;346:f288.		GRADE	C
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
<p><b>Å se på effekten av Citalopram og andre SSRI på QTc-intervall i en større, mangfoldig klinisk populasjon.</b></p>	<p><b>Populasjon:</b> Studien henter data fra elektroniske journaler for alle pasienter foreskrevet et antidepressiva eller opiodet metadon i to sykehus i Massachussets USA. Tekst-gjenkjenningprogrammer uthentet deretter QTc-mål der de var tilgjengelige sammen med år for EKG og tidligere arytmier. Pasienter ble inkludert om de var over 18 år, hadde ett EKG 14-90 dager etter foreskriving.</p> <p>Pasienter ble ekskludert om de ikke uthentet påfølgende resept etter resepten tatt med i analysen, pasienter foreskrevet antipsykotika ble også ekskludert. Pasienter behandlet både med metadon sammen med SSRI ett år før EKG ble tatt ble også ekskludert.</p> <p><b>Utfallsmål:</b> QTc som kontinuerende variabel mot legemiddeldose som første analyse. Ved signifikant assosiasjon i første analyse ble det også gjort analyser på interindividuelle doseendringer for legemiddelet og QTc. Det ble også gjort analyser på andelen pasienter i QTc-målene &gt;450 ms for menn, &gt;470 ms for kvinner og &gt;500 ms.</p> <p><b>Viktige konfunderende faktorer:</b> Alder, kjønn, etnisitet. Tidligere kardiiovaskulære sykdommer, ventrikkelflimmer, hjerteinfarkt, hypertensjon, hyperlipedemi.</p>	<p>Utvalgte resultater av relevans for oppgaven blir gjennomgått her.</p> <p><b>Citalopram:</b> En doseøkning Citalopram fra 10 til 20 mg pr dag for N=59 pasienter ga en snitt økning i QTc på 7.8 ms SE 3.6, p-verdi&lt;0.01. En doseøkning fra 10 til 40 mg pr dag for N=17 pasienter ga snitt QTc-ændring 16.5 ms SE 9.1, p&gt;0.05. En doseøkning fra 20 til 30 mg pr dag for N=17 pasienter ga en snitt QTc-ændring 6.9 ms, p&gt;0.05. En doseøkning fra 20 til 40 mg pr dag for N=107 pasienter ga en snittøkning i QTc på 10.3 ms SE 4.0, p-verdi&lt;0.05. En doseøkning fra 20 til 60 mg pr dag for N=30 pasienter ga en snitt QTc-økning på 3.8 SE 5.1, p&gt;0.05. En doseøkning fra 40 til 60 mg pr dag for N=14 pasienter ga en snitt QTc-økning 5.4 ms SE 11.1, p&gt;0.05.</p> <p><b>Escitalopram:</b> For N=37 pasienter behandlet med Escitalopram, ga en doseøkning fra 10 til 20 mg pr dag snittøkning i QTc 6.4 ms SE 7.6 ms, men var ikke signifikant med p=0.8.</p> <p>Andre SSRI ble ekskludert fra endelige resultater ettersom de ikke oppga QTc-ændring i ms.</p>	<p><b>Sjekkliste:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Er problemstillingen klart formulert?</b> Ja</li> <li>• <b>Er befolkningen (populasjonen) som utvalget er tatt fra, klart definert?</b> Ja</li> <li>• <b>Ble utvalget inkludert i studien på en tilfredsstillende måte?</b> Ja</li> <li>• <b>Ble det redegjort for om respondentene skiller seg fra de som ikke har respondert?</b> Ettersom pasienter ble selektert på bakgrunn om de hadde EKG-mål tilgjengelig kan det tenkes det oppstår Seleksjonsbias ved at deltakere med EKG er i større risiko for å ha arytmier.</li> <li>• <b>Er svarprosenten høy nok?</b> Ikke relevant</li> <li>• <b>Bruker studien målemetoder som er pålitelige for det som skal måles?</b> QTc ble hentet fra elektroniske journaler og forsøkt validert gjennom tilfeldig utvalg av 200 EKG med manuell gjennomgang av QTc. QTc fra journal og manuell gjennomgang stemte overens 100% ifølge forfatterne. De hentet også SSRI-eksponering fra elektronisk journal og foreskriving, men det var ingen metode for å validere adherence. <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Er datainnsamlingen standardisert?</b> Ja</li> <li>• <b>Er dataanalysen standardisert?</b> Ja</li> <li>• <b>Hva forteller resultatene?</b> Studien finner evidens for beskjedne økning av QTc for Citalopram og mindre definitiv evidens for Escitalopram, men ingen signifikante endringer for andre SSRI. <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Kan det overføres til praksis?</b> Ja, dette er en større uselektert populasjon og bør dermed være generaliserbar. Metoden som en retrospektiv tverrsnittsstudie begrenser derimot styrken av resultatene.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Hva diskuterer forfatterne som.</b></p> <p><b>Styrker:</b> Bruk av medisinske journaler tillater justering for ulike kovariater i regresjonsanalysene.</p> <p><b>Svakheter:</b> QTc-økning er kun et surrogatmål for arytmi og dermed ikke et hardt endepunkt. Ingen randomisert behandling eller dosering, kofunderende faktorer kan ikke elimineres. Behandlingsvalg basert på for eksempel arytmirisiko kan oversees i studien. Forsøkt justert for slike kovariater i lineær regresjon. De som fikk EKG kunne også være mer under risk for</p> </li></ul>
<b>Konklusjon</b>			
<p><i>Studien av kliniske data fra elektroniske journaler indiserer en dose-respons-assosiering mellom QTc-intervall for Citalopram og Escitalopram, men størrelsen på endringen er beskjedne.</i></p>			
<b>Land</b>			
USA			
<b>År data innsamling</b>			
1990-2011	<p>Parret t-test ble brukt for dose-ændringer innad i en pasient. For QTc mot legemiddeldose ble det gjort lineær regresjonmodeller med kovariater nevnt over.</p>		

			<p>arrytmi, og dermed gi høyere snitt-QTc. Dette kan også tyde på at populasjonen er eldre og sykere enn først antatt.</p> <p><b>Viser forfatterne til annen litteratur som styrker/svekker resultatene?</b></p> <p>Forfatterne viser til FDA-advarselet basert på en mindre tverrsnittsstudie for citalopram og sier deres resultater for citalopram støtter opp om dette advarselet.</p>
--	--	--	--



Referanse:		Design: Tverrsnittsstudie	
1. Snitker S, Doerfler RM, Soliman EZ, Deo R, St Peter WL, Kramlik S, et al. Association of QT-Prolonging Medication Use in CKD with Electrocardiographic Manifestations. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12(9):1409-17.		GRADE	C
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
<p><b>Å undersøke bruken av EKG QT-forlengende legemidler i predialyse kroniske nyresviktpasienter (CKD) og deres assosiasjon med QT-lengde</b></p>	<p><b>Populasjon:</b></p> <p>Pasienter ble hentet fra kohorten Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). Inkludert var pasienter i alderen 20-74 år med GFR mellom 20 og 70 ml/min per 1.73 m<sup>2</sup>. Halvparten av de rekrutterte hadde diabetes og halvparten var kvinner. Alle deltakere fikk et EKG etter en standardisert protokoll til CRIC-senteret. Ekskludert ble pasienter med uklare QTc-mål pga atrieflimmer eller -flutter, pasienter med kjent atrieflimmer/flutter og pasienter med QRS &gt;120 ms. Igjen var 3252 pasienter fra 16451 besøk i studiesenteret. Legemidler fra 30 dager før besøket i studiesenteret ble tatt opp ved intervju.</p> <p><b>Utfall – hoved utfall</b></p> <p>QTc-ændring fra pas eksponert for SSRI mot de uten eksponering. QTc-ændring mellom besøk etter oppstart av SSRI. OR for QTc&gt;450 ms på legemidler. QTc ble estimert med regresjon av observert QT mot Hjerterate etter general estimation equation(GEE). Forlenget QTc- ble satt &gt;450 ms i både kvinner og menn.</p> <p><b>Viktige konfunderende faktorer</b></p> <p>Ved hvert besøk ble det målt viktige kofunderende faktorer som demografiske variabler, kliniske karakteristika og selvrappert historie av diabetes, hypertensjon, hjertesvikt, nyresvikt, hjerteinfarkt og slag. BMI ble kalkulert sammen med eGFR fra kreatinin og cystatinC. Alle pasientene fikk EKG etter 1 og 4 år fra oppstart.</p> <p><b>Statistiske metoder</b></p> <p>Deskriptive analyser eksaminerte gruppedifferanser med t-test for kontinuerende(longitudinelle analyser) og chi-squared-test for kategoriske variabler(tverrsnittsanalyse). Assosiasjon mellom QTc- og legemiddel brukt ble gjort med</p>	<p><b>Citalopram:</b> Endring i QTc på 4 ms 95% CI 2-7, p-verdi=0.002 og OR for QTc &gt;450 ms mot de uten på 1.8,p-verdi=0.04. Det ble også gjort en analyse for snittendring i QTc-tid mellom oppfølgingstimer der pasienter hadde startet opp et mulig QT-forlengende legemidler. For totalt 71 slike besøk ble det funnet en QTc-økning på 4 ms 95% CI -1-8, p-verdi=0.11</p> <p><b>Escitalopram:</b> Escitalopram hadde en snittøkning i QTc på 3 ms, 95% CI 0-6 p-verdi 0.03 og en OR for QTc &gt;450 ms sammenliknet mot de uten på 2.2, 95% CI 1.1-4.2, p-verdi 0.02. Det var også pasienter som hadde EKG-mål fra før og etter oppstart av Escitalopram, det ble funnet en ikke-signifikant endring i QTc-intervall på 0 ms 95% CI -5-5, p-verdi 0.95 mellom besøk.</p> <p><b>Sertraline:</b> forfatterne finner en snittendring på 1 ms og 95 CI på -1-3 p-verdi=0.15 og en justert OR for QTc&gt;450 ms på 1.3 95% CI 0.8-2.2 p-verdi 0.26.</p> <p><b>Paroxetin:</b> Studien har 222 pasienter på Paroxetin. Snittendringen i QTc var på 1 ms med 95% CI på -2-4 og p-verdi=0.44. OR for QTc &gt;450 ms var 1.2 med 95% CI 0.7-2.1 med p-verdi på 0.58..</p> <p><b>Fluoxetin:</b> Fluoxetin hadde totalt 495 pasienter. Forfatterne finner en snittøkning i QTc på 4 ms 95% CI 2-6 ms med p-verdi&lt;0.001 og OR for QTc &gt;450 ms mot de uten fluoxetine på 1.7 95% CI 1.1-2.7, p-verdi=0.02. Totalt 61 pasienter hadde også ett EKG før oppstart av fluoxetine og ett etter. Forfatterne finner en snittøkning i QTc på 3 ms 95% CI -3-9 ms, men var ikke signifikant på 0.28.</p>	<p><b>Sjekkliste:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Er problemstillingen klart formulert?</b> Ja</li> <li>• <b>Er befolkningen (populasjonen) som utvalget er tatt fra, klart definert?</b> Ja</li> <li>• <b>Ble utvalget inkludert i studien på en tilfredsstillende måte?</b> Ja</li> <li>• <b>Ble det redegjort for om respondentene skiller seg fra de som ikke har respondert?</b> Nei.</li> <li>• <b>Er svarprosenten høy nok?</b> ja</li> <li>• <b>Bruker studien målemetoder som er pålitelige for det som skal måles?</b> Ja</li> <li>• <b>Er datainnsamlingen standardisert?</b> Ja</li> <li>• <b>Er dataanalysen standardisert?</b> Ja</li> <li>• <b>Hva forteller resultatene?</b> Se resultater</li> <li>• <b>Kan det overføres til praksis?</b> Ja, i hvert fall for en liknende populasjon av predialytiske CKD-pasienter.</li> </ul> <p><b>Hva diskuterer forfatterne som.</b></p> <p><b>Styrker:</b> Forfatterne benyttet en liste av QT-forlengende legemidler som utgangspunkt for studien. Det var dermed ikke en tilfeldig hypotese. To endepunkter ble inkludert, punkt og langsgående analyse hvor funnene støttet hverandre, noe som styrker resultatene.</p> <p><b>Svakheter:</b> Det er ikke mulig å ekskludere mulighet for flere kofunderende faktorer enn de tatt høyde for i studien, da særlig kardiovaskulære faktorer. Størrelsen på populasjonen begrenser evnen til å se på interaksjoner mellom enkelte legemidler og deres kardiovaskulære effekt.</p> <p><b>Viser forfatterne til annen litteratur som styrker/svekker resultatene?</b> <b>Ja.</b> Viser til en annen studie av CKD-pasienter med liknende resultater (Cardiovascular health study) og flere studier av ikke-CKD-pasienter.</p>
<b>Konklusjon</b>			
Pasienter med CKD, representert i CRIC, rapporterte å ta flere medikamenter med potensiale og evidens for QT-forlengelse.			
<b>Land</b>			
<b>USA</b>			
<b>År data innsamling</b>			
2003-2008			

multivariate modeller der kofunderende faktorer ble tatt med. Alle kofundere som hold nominal signifikans  $<0.05$  ble tatt med.