



De Belgische gezondheidsautoriteiten hebben bepaalde voorwaarden verbonden aan het in de handel brengen van het geneesmiddel Serdolect. Het verplicht plan voor risicobeperking in België, waarvan deze informatie deel uitmaakt, is een maatregel genomen om een veilig en doeltreffend gebruik van Serdolect te waarborgen (RMA versie 01/2021).

SERDOLECT (sertindole)

EDUCATIEF MATERIAAL VOOR
VOOR ZORGVERLENERS

Een pocketgids voor psychiaters: naar het hart van de ECG

Dit materiaal bevat niet alle informatie. Voor de volledige informatie: Lees aandachtig de SKP vooraleer Serdolect voor te schrijven. De volledige en geactualiseerde tekst van deze SKP is beschikbaar op de website www.fagg.be, rubriek "BIJSLUITER en SKP van een geneesmiddel".



Inhoud

Inhoud	2
Inleiding	3
Grondbeginselen van ECG-analyse	4
Implicaties van een verlengd QT-interval	7
Wat veroorzaakt een verlengd QT-interval?	10
QT-verlenging tijdens de behandeling van schizofrenie	14
Praktische maatregelen om het risico van QT-verlenging bij gebruik van antipsychotica te minimaliseren	16
Referenties	19
Melden van bijwerkingen	22
Verzoek om meer informatie	22

Inleiding

Sertindol wordt gebruikt om schizofrenie te behandelen in gevallen waarbij een ander geneesmiddel niet effectief was. Serdolect bevat de werkzame stof sertindol en behoort tot de geneesmiddelen groep van antipsychotica. Uit cardiovasculaire veiligheidsoverwegingen, dient het gebruik van sertindol beperkt te blijven tot die patiënten van wie gebleken is dat ze ten minste één ander antipsychoticum niet kunnen verdragen. Sertindol dient niet te worden gebruikt om in noodsituaties symptomen bij patiënten met acute stoornissen snel te verlichten.

Titratie

Bij alle patiënten dient te worden begonnen met sertindol 4 mg per dag. De dosering dient te worden verhoogd in stappen van 4 mg om de 4-5 dagen totdat de optimale onderhoudsdosering van 12-20 mg per dag bereikt wordt.

Onderhoudsbehandeling

De dosering kan, afhankelijk van de individuele repons, worden verhoogd tot 20 mg/dag. Alleen in uitzonderlijke gevallen moet een maximum dosering van 24 mg overwogen worden, aangezien tijdens klinische studies niet consistent een verhoogde effectiviteit is aangetoond bij doseringen hoger dan 20 mg en QT-verlenging bij de hogere doseringen kan toenemen.

Schizofrenie wordt geassocieerd met een significante toename van het risico van mortaliteit door zowel natuurlijke als

onnatuurlijke oorzaken¹. Eén meta-analyse heeft aangetoond dat het risico op overlijden door alle oorzaken bij schizofreniepatiënten 1,6 maal hoger is dan verwacht, terwijl het risico op overlijden door onnatuurlijke oorzaken 4,3 maal hoger is en het risico op zelfdoding 9 maal hoger².

Al sinds de jaren '60 van de vorige eeuw, toen werd aangetoond dat thioridazine het QT-interval verlengt, zijn artsen zich bewust van afwijkingen op het elektrocardiogram (ECG) en van gevallen van plotse cardiale dood (*sudden cardiac death*, SCD) bij schizofreniepatiënten die antipsychotica krijgen^{1,3,4}. In het algemeen kan men ECG-veranderingen verwachten bij bijna alle antipsychotica en wordt ECG monitoring als goede klinische praktijk beschouwd bij het voorschrijven van deze geneesmiddelen^{3,5,6}. Bij het nieuwere atypische middel sertindol, is in de productinformatie ECG monitoring van het QT-interval opgenomen als veiligheidsvoorzorgsmaatregel⁷.

Dit boekje beschrijft eerst de elektrofysiologie van het hart en het QT-interval als onderdeel van het elektrocardiogram. Vervolgens wordt ingegaan op de implicaties van een verlengd QT-interval en factoren die het risico van verlenging van het QT-interval kunnen verergeren. Tot slot worden de risico's van QT-verlenging geassocieerd met antipsychotica en de methoden om deze risico's te minimaliseren toegelicht.

Grondbeginselen van ECG-analyse

Basis elektrofysiologie van het hart ^{3,8,9}

- De depolarisatie en repolarisatie van de myocardiale cellen van het hart tijdens systole en diastole zijn zichtbaar als potentiaalveranderingen van 1-20 mV aan het lichaamsoppervlak
- In rust bedraagt het potentiaalverschil tussen de binnen- en buitenkant van de cel -90 mV. Het verschil wordt veroorzaakt door de hoge intracellulaire K^+ -niveaus die in stand worden gehouden door de natrium-kaliumpomp
- De depolarisatie van hartcellen tijdens systole gaat gepaard met een plotselinge toename van de membraanpermeabiliteit voor Na^+ , zodanig dat de cellen hun negatieve rustpotentiaal verliezen
- De cellulaire elektrolytenbalans herstelt zich met de repolarisatie tijdens de daaropvolgende diastole

Het ECG ^{8,9}

Het standaard 12-afleidingen-ECG registreert tijdens systole en diastole de energie van de elektrische impulsen van het hart vanuit 12 richtingen.

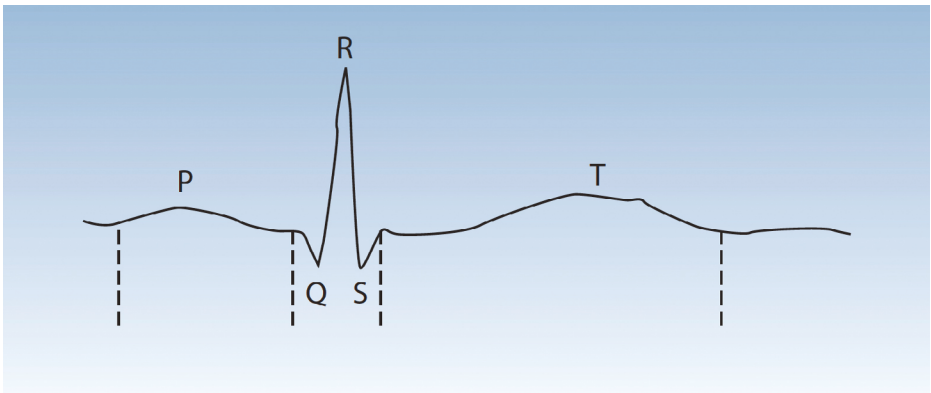
- Met behulp van het 12-afleidingen-ECG kunnen specifieke gebieden van het hart worden onderzocht:
 - Zes afleidingen op de borstkas (V1-V6) registreren de activiteit van het hart in een horizontaal vlak, waardoor de anterieure, laterale en posterieure aspecten geëvalueerd kunnen worden
 - Zes extremitetsafleidingen (I, II, III, aVR, aVL, AVF), geplaatst in de driehoek van Einthoven, maken analyse in een verticaal vlak mogelijk ten behoeve van de inferieure en laterale aspecten
- Op het ECG wordt een positieve elektrische impuls, die bij de geleidingsdraad vandaan beweegt, omgezet in een neerwaartse golf, terwijl een positieve impuls die naar de geleidingsdraad toe beweegt, wordt omgezet in een opwaartse golf

Onderdelen van het elektrocardiogram ^{8,9}

Het elektrocardiogram bestaat uit een aantal onderdelen, waaronder de P-golf (vertegenwoordigt de atriale elektrische activiteit), de QRS-golven (de ventriculaire elektrische activiteit) en de T-golf (de ventriculaire repolarisatie) (Figuur 1, Tabel 1).

- Een beoordeling van een ECG kan verschillende hartritmeafwijkingen aan het licht brengen, waaronder bradyaritmieën (hartblok, asystole) en tachyaritmieën (supraventriculaire tachycardie, atriale fibrillatie, atriale flutter, ventriculaire tachycardie, ventrikelfibrillatie)

Figuur 1. Schematische weergave van een ECG¹



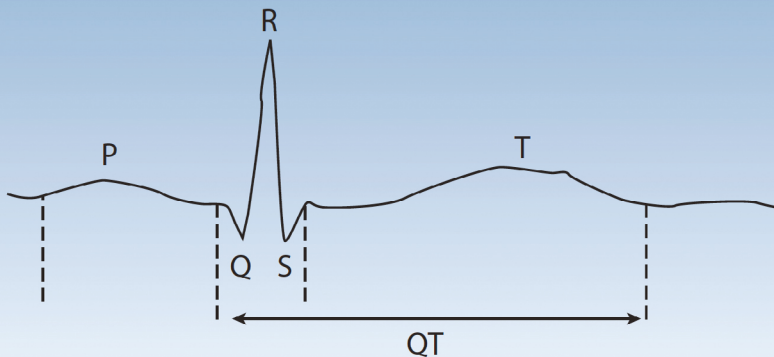
Tabel 1. Onderdelen van het elektrocardiogram, en hoe deze gebruikt kunnen worden om afwijkingen vast te stellen ^{3,8}

Golf	Toelichting
P-golf	• Laagspanningssignaal van ongeveer 1 mV, wat de depolarisatie en het samentrekken van de rechter en linker atria vertegenwoordigt • Een duidelijke P-golf voor het QRS-complex vertegenwoordigt het sinusritme. P-golven moeten normaliter recht omhoog staan in de afleidingen I, II, aVF en V4-V6 • Afwezigheid van P-golven kan wijzen op atriale fibrillatie, overgangsrhythme of ventriculair ritme. P-golven kunnen lastig waarneembaar zijn op ECG's met een hoge signaal-ruisverhouding (bijv. tremor)
QRS-complex	• Volgt de P-golf en vertegenwoordigt de depolarisatie en het samentrekken van de rechter en linker ventrikels • Het QRS-complex biedt de grootste spanningsafbuiging van ongeveer 10-20 mV, maar kan variëren afhankelijk van leeftijd, geslacht en aanwezigheid/afwezigheid van obesitas. De spanningsamplitude kan ook informatie geven over een onderliggende hartziekte • De duur van het QRS-complex geeft de tijd aan voor de depolarisatie van de ventrikels en kan informatie geven over geleidingsproblemen in de ventrikels zoals bundeltakblok
QT-interval	• Duur vanaf het begin van het QRS-complex tot het einde van de T-golf • Geeft een schatting van de tijd vanaf de vroegste ventriculaire depolarisatie tot de recentste ventriculaire repolarisatie • Weerspiegelt naar men aanneemt de duur van de actiepotentiaal in de onderliggende myocyten • Kan aanzienlijk variëren, afhankelijk van de techniek die wordt gebruikt voor de ECG-meting, de intra-individuele variabiliteit, bepaalde aandoeningen en het gebruik van bepaalde geneesmiddelen (zie rubriek "Mechanismen van QT-verlenging")
T-golf	• Vertegenwoordigt de ventriculaire repolarisatie • T-golven moeten normaliter recht omhoog staan in de afleidingen I, II en V3-V6 • Zeer hoge T-golven kunnen duiden op ischemie, een acuut infarct of ernstige hyperkaliëmie

Implicaties van een verlengd QT-interval

- Het QT-interval meet de tijd tussen het begin en het einde van de elektrische ventriculaire activiteit en wordt op het elektrocardiogram berekend als de tijd vanaf het begin van het QRS-complex tot het einde van de T-golf (Figuur 2)^{1,3,8}

Figuur 2. Het QT-interval gemeten op basis van een ECG¹



Factoren die het QT-interval kunnen verlengen^{1,3,10-13}

- Het QT-interval kan door een aantal factoren worden verlengd, zoals onder andere (maar niet beperkt tot):
 - Hartfrequentie (QT wordt langer naarmate de hartfrequentie afneemt)
 - Leeftijd
 - Geslacht (bij vrouwen zijn de QT-intervallen langer dan bij mannen; ~8-10 msec)
 - Elektrolytstoornissen
 - Aanwezigheid van U-golven
 - Bepaalde geneesmiddelen
 - Aandoeningen zoals alcoholisme, obesitas, hypertensie, cardiale ischemie, diabetes, nier-/leverfalen en congenitaal lang-QT-intervalsyndroom
- Andere factoren die mogelijk invloed hebben op het QT-interval zijn:
 - De gebruikte ECG-afleidingen en -techniek
 - Circadiane ritme
 - Lichamelijke activiteit
 - Factoren m.b.t. de houding
 - Voedselinname
- Verschillende correctiefactoren zijn voorgesteld ter correctie van het effect van de hartfrequentie op het QT-interval. Geen enkele is ideaal omdat ze de neiging hebben tot overcorrectie van het QT-interval wanneer de hartfrequentie hoog is, en tot ondercorrectie wanneer de hartfrequentie laag is. De formule van Bazett ($QTcB = QT / RR^{0.5}$)¹⁴ en de formule van Fridericia ($QTc = QT / RR^{0.33}$)¹⁵ worden het meest gebruikt

Verlenging van het QT-interval

- Verlenging van het QT-interval is van klinisch belang omdat er wordt aangenomen dat deze verlenging geassocieerd is met een risico op de ventriculaire aritmie die bekend staat als torsade de pointes (TdP), ofwel 'omdraaien van toppen'. TdP kan aanleiding geven tot hartkloppingen, presyncope of syncope en gaat in sommige gevallen over in ventrikelfibrilleren of SCD^{1,3,13,17}
- Een QTc-interval van >500 msec wordt geassocieerd met een verhoogd risico op TdP.^{1,3,6,13,17-19} De wereldwijd erkende drempelniveaus voor klinisch noemenswaardige veranderingen in het QT/QTc-interval zijn hierna weergegeven¹⁶
- Op het ECG wordt TdP gekenmerkt door snelle, onregelmatige, scherpe complexen die continu veranderen van een rechtopstaande in een omgekeerde positie (Figuur 3). Voor en tussen episoden van tachycardie laat het ECG een verlengd QT-interval zien
- Merk op dat QT-verlenging alleen geen voorspeller is van ontwikkeling van levensbedreigende aritmieën en TdP¹. Om TdP te induceren, lijkt heterogeniteit in de duur van de actiepotentiaal bij de verschillende hartceltypes een belangrijk substraat te zijn. Evenzo lijkt het erop dat een bepaalde trigger zoals een vroege na-depolarisatie (*early after-depolarization*, EAD) – een vorm van spontane depolarisatie die resulteert in abnormale ritmische activiteit – nodig lijkt te zijn om TdP mogelijk te maken^{1,20,21}

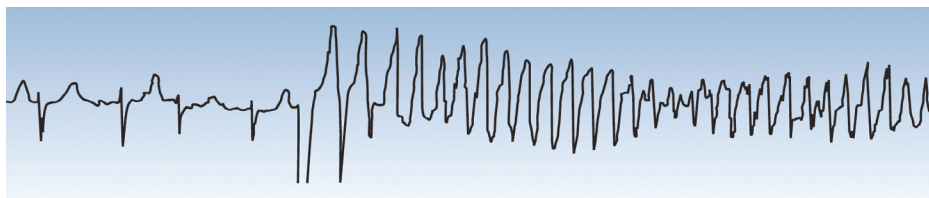
Wanneer het QT/QTc-interval verlengd is ¹⁶

- Klinisch noemenswaardige veranderingen in QT/QTc-interval kunnen gedefinieerd worden in termen van absolute QT/QTc-intervallen of veranderingen ten opzichte van de baseline
- Met name een verlenging van QTc tot >500 msec is zorgwekkend
- Meerdere analyses die verschillende grenswaarden hanteren, zijn nuttig bij het aanpakken van deze onzekerheid:
 - Voorbeelden van verschillende drempelwaarden van QTc-verlenging zijn:
 - QTc interval >450 msec
 - QTc interval >480 msec
 - QTc interval >500 msec

Verandering in QTc-interval ten opzichte van de baseline:

- QTc-interval neemt t.o.v. baseline toe >30 msec
- QTc-interval neemt t.o.v. baseline toe >60 msec

Figuur 3. ECG waarop TdP te zien is



Wat veroorzaakt een verlengd QT-interval?

- Een verlengd QT-interval treedt op in zowel primaire als secundaire vormen. De primaire vorm is congenitaal (aangeboren)^{22,23}, terwijl de secundaire vorm wordt verworven¹³
- Het congenitaal lang-QT-intervalsyndroom is een zeldzame stoornis die meestal wordt overgeërfd en hoofdzakelijk kinderen of jongvolwassenen treft²³. Personen met dit syndroom vertonen in het algemeen geen tekenen of symptomen; flauwvallen, aritmie en doofheid kunnen echter worden waargenomen^{24,25}
- Verworven vormen van een verlengd QT-interval worden in het algemeen veroorzaakt door onderliggende cardiovasculaire ziekten, metabole of endocriene stoornissen, of elektrolytstoornissen
- Toediening van een geneesmiddel aan patiënten met congenitale of verworven vormen van QT-verlenging kan mogelijk leiden tot klinische symptomen. Het eerste geneesmiddel waarvan werd vastgesteld dat het een invloed heeft op het QT-interval was kinidine; in de jaren '20 van de vorige eeuw werd bevestigd dat er een verband bestaat tussen kinidine en syncope¹³. Sindsdien is van een aantal andere geneesmiddelen vastgesteld dat ze mogelijk TdP veroorzaken; de meestvoorkomende van deze geneesmiddelen zijn opgenomen in Tabel 2¹³

Tabel 2. Met QT-verlenging geassocieerde geneesmiddelen die mogelijk TdP veroorzaken^{13,26}

Geneesmiddelenklasse	Voorbeelden
Antiangineuze geneesmiddelen	bepidil, perhexiline, ranolazine
Antiaritmica	amiodaron, dofetilide, sotalol, kinidine
Antibiotica/anti-infectieuze geneesmiddelen	amfotericine, ciprofloxacine, claritromycine, erytromycine
Antikankermiddelen	arseentrioxide, doxorubicine, tamoxifen, zorubicine
Antidepressiva	citalopram, fluoxetine, paroxetine, trazodon, venlafaxine
Antihistaminica	astemizol, fexofenadine, loratidine, terfenadine
Antimalariamiddelen	chloroquine, halofantine, kinine
Antimitotica	clotrimazol, luconazol, ketoconazol, myconazol
Antipsychotica	chloorpromazine, clozapine, haloperidol, quetiapine, risperidon, sertindol, thioridazine, ziprasidon
Overige middelen	atropine, cocaïne, cisapride, fosfenytoïne, lithium, methadon, sildenafil, spironolacton, tacrolimus, valproïnezuur

Opmerking: Deze tabel geeft voorbeelden van geneesmiddelen die geassocieerd worden met QT-verlenging, maar vormt geen volledige opsomming. Wanneer u overweegt een aanvullend geneesmiddel voor te schrijven, dient u de bijbehorende samenvatting van de productkenmerken te raadplegen om te bepalen of dat geneesmiddel voor uw patiënt mogelijk leidt tot een verhoogd risico van QT-verlenging.

- Een aantal bijkomende klinische risicofactoren zijn geassocieerd met een verhoogd risico van geneesmiddelgeïnduceerde TdP; deze zijn uiteengezet in Tabel 3. Het wordt echter in het algemeen erkend dat de lijst met risicofactoren geassocieerd met geneesmiddelgeïnduceerde TdP onvolledig is en nog niet volledig wordt begrepen

Tabel 3. Risicofactoren voor geneesmiddelgeïnduceerde TdP^{1,3,13}

Vrouwelijk geslacht
Aritmie of bradycardie (< 50 slagen per minuut)
Recente conversie vanuit atriale fibrillatie, in het bijzonder met een QT-verlengend geneesmiddel
Congestief hartfalen
Digitalis-behandeling
Hoge geneesmiddelconcentraties (met uitzondering van kinidine)
Hoge snelheid van intraveneuze infusie met een QT-verlengend geneesmiddel
Hypokaliëmie
Hypomagnesiëmie
Diabetes
Schildklierandoening
QT-verlenging bij baseline
Subklinisch lang-QT-intervalsyndroom
Ionenkanaal polymorfismen

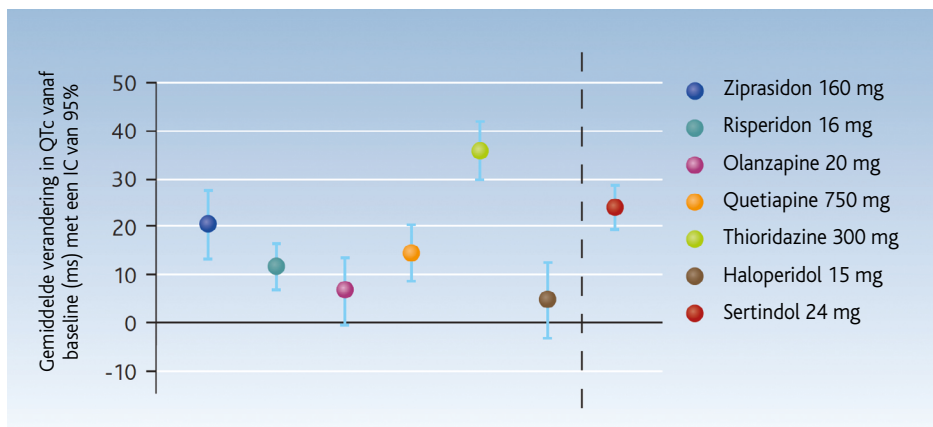
Mechanismen van QT-verlenging

- De mechanismen van QT-verlenging zijn complex. In genetische studies zijn in genen die kalium- of natriumkanalen coderen, ten minste zes afzonderlijke mutaties geïdentificeerd die congenitaal lang-QT-intervalsyndroom veroorzaken. Een van deze genen in het bijzonder – het humaan ether-a-go-go-gerelateerd gen (hERG) – is naar men denkt betrokken bij vele gevallen van geneesmiddelgeassocieerde TdP^{1,3,13,27}
- hERG codeert een kaliumkanaal-eiwit dat een belangrijke repolariserende kaliumstroom reguleert, die de vertraagde gelijkrichtende kaliumstroom of I_{kr} wordt genoemd^{13,28,29}. De meeste geneesmiddelen die zijn geassocieerd met QT-verlenging blokkeren I_{kr} , alhoewel niet alle geneesmiddelen met deze eigenschap met TdP zijn geassocieerd, hetgeen erop duidt dat ook andere factoren mogelijk een rol spelen¹³
- Wat belangrijk is, is dat de plasmaconcentratie van geneesmiddelen die I_{kr} blokkeren, een grote invloed kan hebben op de klinische consequenties. Zo hebben geneesmiddelen zoals bijvoorbeeld terfenadine slechts een gering effect op het QT-interval bij normale patiënten, maar hebben ze een veel groter effect wanneer het metabolisme van geneesmiddelen wordt verminderd of geblokkeerd door geneesmiddeleninteracties of een leverziekte^{1,13}

QT-verlenging tijdens de behandeling van schizofrenie

- Al jarenlang worden meldingen gedaan van een verhoogd risico van aritmieën en SCD in samenhang met het gebruik van antipsychotica³⁰⁻³³. Veel antipsychotica zijn sindsdien geassocieerd met een verlengd QT-interval, dat een mogelijke verklaring vormt voor deze voorvallen^{3,34-36}
- De exacte risico's op cardiovasculaire bijwerkingen en SCD bij gebruik van antipsychotica moeten nog worden vastgesteld; wel is QT-verlenging waargenomen bij zowel oude als nieuwere middelen (Figuur 4)^{1,3,6,17,37}
- Klinische studies hebben aangetoond dat sertindol het QT-interval meer verlengt dan sommige andere antipsychotica. Daarom moet sertindol slechts gebruikt worden bij patiënten van wie gebleken is dat ze ten minste één ander antipsychoticum niet kunnen verdragen⁷

Figuur 4. Vergelijking van gemiddelde verandering in QTc vanaf baseline tot steady-state bij hooggedoseerde behandeling met verschillende atypische antipsychotica¹.



N.B. De gegevens voor sertindol zijn afkomstig uit afzonderlijke kortlopende studies waarin de maximale aanbevolen dosis werd gebruikt (24 mg).

- Er is geen duidelijke relatie tussen geneesmiddelgeïnduceerde QT-verlenging en het risico op aritmieën/SCD^{1,3,13,38}. Zo induceert het anti-aritmicum amiodaron bijvoorbeeld een scherpe toename van het QT-interval, maar wordt het risico op TdP alom als uiterst laag beschouwd³⁹. Daartegenover staat dat acute toediening van haloperidol, een geneesmiddel waarvan wordt erkend dat dit het QT-interval niet in grote mate verhoogt, volgens talrijke meldingen TdP induceert onder deze omstandigheden^{40,41}.
- Zorgen over de risico's op TdP en daaropvolgende SCD hebben ertoe geleid dat sommige antipsychotica uit de handel zijn genomen (bijv. droperidol)¹. Voor andere antipsychotica zijn voorschrijfrichtlijnen met restricties ingevoerd om tegemoet te komen aan de zorgen met betrekking tot de QT-verlenging (bijv. thioridazine, ziprasidon, pimozide, sertindol); en in sommige gevallen zijn verlagingen van de maximale aanbevolen dagdoseringen ingevoerd (bijv. haloperidol in het Verenigd Koninkrijk)^{1,17}.
- Regelmatige ECG monitoring is verplicht bij patiënten die sertindol krijgen⁷. In het algemeen kan regelmatige ECG monitoring als een goede klinische praktijk worden beschouwd wanneer men antipsychotica voorschrijft.

Praktische maatregelen om het risico van QT-verlenging bij gebruik van antipsychotica te minimaliseren

Om het risico op QT-verlenging en aritmieën bij gebruik van antipsychotica te minimaliseren, dienen de volgende maatregelen te worden genomen:

- ECG monitoring is verplicht vóór en tijdens de behandeling met sertindol⁷
- Alle patiënten voor wie een behandeling met een antipsychoticum wordt overwogen, moeten naar een eventuele familiale voorgeschiedenis van hartziekte (in het bijzonder SCD) worden gevraagd; ook moeten ze worden gevraagd of ze een gekende hartaandoening hebben, ooit geneesmiddelen voor het hart/hypertensie voorgeschreven hebben gekregen, en of ze ooit zijn flauwgevallen. Bij patiënten die een vraag met 'ja' beantwoorden, moet voor de behandeling een ECG worden gemaakt^{1,3}
- Routinematige ECG monitoring wordt aanbevolen bij patiënten met onderliggende metabole en endocriene stoornissen (waaronder schildklierandoeningen)
- Bij alle patiënten dienen schattingen van de plasma elektrolytwaarden uitgevoerd te worden ter uitsluiting van abnormaliteiten die hen vatbaar zouden kunnen maken voor hartaritmieën³
- In de volgende situaties met een hoog risico dient men routinematige ECG tijdens de gehele behandeling te overwegen en dient men toegang te hebben tot deskundig cardiologisch advies^{3,13}:
 - Patiënten met een familiale voorgeschiedenis van QT-verlenging of SCD
 - Patiënten met bestaande hartziekte/ cardiale symptomen
 - Oudere patiënten (in het bijzonder vrouwen)
 - Patiënten bij wie polymedicatie onvermijdelijk is of die geneesmiddelen krijgen die het QT-interval verlengen
 - Patiënten van wie wordt ingeschat dat ze in de loop der tijd hoge doses van behandelingen nodig zullen hebben
 - Patiënten die onbetrouwbaar zijn qua therapietrouw
 - Patiënten waarvan vermoed wordt dat ze andere geneesmiddelen misbruiken
- Patiënten die al antipsychotica krijgen dienen erop gewezen te worden dat ze alle eventuele symptomen moeten melden, zoals hartkloppingen, syncope of aandoeningen die hypokaliëmie kunnen veroorzaken (bijv. gastro-enteritis, diarree en dehydratie)¹³
- Het volgende dient te worden vermeden³:
 - Combinaties van antipsychotische behandelingen
 - Polymedicatie waarvan bekend is dat dit het QT-interval verlengt
 - Gebruik van geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij relevante cytochroom iso-enzymen remmen

- Het gebruik van depotantipsychotica dient met voorzichtigheid te worden overwogen, gezien de langdurige werkingsduur ervan en het potentiële risico van langdurige toxiciteit indien het slecht wordt verdragen³
- Voordat een behandeling met sertindol gestart wordt dienen baseline kalium en magnesium plasmaspiegels bepaald te worden bij patiënten met een risico op significante storingen in de elektrolytenhuishouding. Hypokaliëmie en hypomagnesiëmie dienen te zijn gecorrigeerd voor aanvang van de behandeling. Het volgen van de kaliumspiegel wordt aangeraden bij patiënten met emesis, diarree of andere storingen in de elektrolytenhuishouding en bij patiënten die behandeld worden met een kalium onttrekkend diureticum⁷

Risico van QT-verlenging en aritmieën met sertindol

Sertindol mag niet worden toegediend aan patiënten⁷:

- Met ongecorrigeerde hypokaliëmie/hypomagnesiëmie
- Met een voorgeschiedenis van een klinisch significante hartaandoening, congestief hartfalen, cardiale hypertrofie, aritmie of bradycardie (<50 slagen per minuut)
- Met congenitaal lang-QT-intervalsyndroom, of een voorgeschiedenis van deze ziekte, of met verworven QT-verlenging:
 - QTc >450 msec bij mannen
 - QTc >470 msec bij vrouwen
- Behandeld met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen:
 - Klasse Ia- en III-antiarritmica (bijv. kinidine, amiodaron, sotalol, dofetilide)
 - Bepaalde antipsychotica (bijv. thioridazine)
 - Bepaalde macroliden (bijv. erytromycine)
 - Bepaalde antihistaminica (bijv. terfenadine, astemizol)
 - Bepaalde chinolonen (bijv. gatifloxacin, moxifloxacin)
- Met een ernstige leverfunctiestoornis
- Oudere patiënten (>65 jaar) zonder een grondig uitgevoerd cardiovasculair onderzoek

Vereiste veiligheidsmaatregelen voor ECG monitoring⁷

- ECG monitoring dient plaats te vinden bij baseline, na het bereiken van een steady-state na ongeveer 3 weken of als een dosering van 16 mg bereikt wordt en nogmaals na 3 maanden behandeling
- Gedurende de onderhoudsbehandeling dient elke 3 maanden een ECG gemaakt te worden
- Gedurende de onderhoudsbehandeling dient telkens vóór en na een dosisverhoging een ECG gemaakt te worden
- Een ECG wordt aanbevolen na toevoeging of dosisverhoging van gelijktijdig gebruikte medicatie die de sertindol concentratie kan doen stijgen
- Als een QTc-interval groter dan 500 msec gevonden wordt tijdens sertindol behandeling, dient de behandeling met sertindol gestaakt te worden³
- Bij patiënten die symptomen hebben die kunnen duiden op aritmieën, bijvoorbeeld palpitaties, convulsies of syncope, dient de voorschrijver met spoed een evaluatie uit te voeren, waaronder een ECG
- ECG monitoring vindt idealiter 's ochtends plaats en de Bazett of de Fredericia formule voor de QTc-berekening verdient de voorkeur

Referenties

- (1) Lindstrom E, Farde L, Eberhard J, Haverkamp W. QTc interval prolongation and antipsychotic drug treatments: focus on sertindole. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005;8:615–29.
- (2) Harris EC, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1997;170:205–28.
- (3) Titier K, Girodet PO, Verdoux H, Molimard M, Begaud B, Haverkamp W, Lader M, Moore N. Atypical antipsychotics: from potassium channels to torsade de pointes and sudden death. *Drug Saf* 2005;28:35–51.
- (4) Lublin H, Eberhard J, Levander S. Current therapy issues and unmet clinical needs in the treatment of schizophrenia: a review of the new generation antipsychotics. *Int Clin Psychopharmacol* 2005;20:183–98.
- (5) Csernansky JG, Schuchart EK. Relapse and rehospitalisation rates in patients with schizophrenia: effects of second generation antipsychotics. *CNS Drugs* 2002;16:473–84.
- (6) Gardner DM, Baldessarini RJ, Waraich P. Modern antipsychotic drugs: a critical overview. *CMAJ* 2005;172:1703–11.
- (7) Serdolect Summary of Product Characteristics 2019.
- (8) Cox N, Roper TA. The electrocardiogram. Clinical Skills. Oxford: Oxford University Press, 2005. Chapter 15. pp 413–32.
- (9) Camm AJ. Cardiovascular Disease. In: Kumar PJ, Clark ML, editors. *Clinical Medicine*. 1992. Chapter 11. pp 511–626.
- (10) Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, Janse MJ, Rosen MR, Antzelevitch C, Escande D, Franz M, Malik M, Moss A, Shah R. The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000;21:1216–31.
- (11) Malik M, Camm AJ. Evaluation of drug-induced QT interval prolongation: implications for drug approval and labelling. *Drug Saf* 2001;24:323–51.
- (12) Taylor DM. Antipsychotics and QT prolongation. *Acta Psychiatr Scand* 2003;107:85–95.
- (13) Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 2004;350:1013–22.
- (14) Bazett HC. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart* 1920;7:353–70.
- (15) Fridericia LS. Die Systolendauer im Elektrokardiogramm bei normalen Menschen und bei Herzkranken *Acta Medica Scand* 1920;53:469–86.
- (16) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. 2005. Available on URL: www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html

- (17) Glassman AH, Bigger JT, Jr. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry* 2001;158:1774–82.
- (18) Hale AS. A review of the safety and tolerability of sertindole. *Int Clin Psychopharmacol* 1998;13(Suppl. 3):65–70.
- (19) Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, Bloise R, Ronchetti E, Grillo M, Vicentini A, Spazzolini C, Nastoli J, Bottelli G, Folli R, Cappelletti D. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:1866–74.
- (20) Haverkamp W, Monnig G, Schulze-Bahr E, Haverkamp F, Breithardt G. Physician-induced torsade de pointes therapeutic mplications. *Cardiovasc Drugs Ther* 2002;16:101–9.
- (21) Eckardt L, Breithardt G, Haverkamp W. Electrophysiologic characterization of the antipsychotic drug sertindole in a rabbit heart model of torsade de pointes: low torsadogenic potential despite QT prolongation. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;300:64–71.
- (22) Bellocq C, Wilders R, Schott JJ, Louerat-Oriou B, Boisseau P, Le Marec H, Escande D, Baro I. A common antitussive drug, clobutinol, precipitates the long QT syndrome 2. *Mol Pharmacol* 2004;66:1093–102.
- (23) Chiang CE. Congenital and acquired long QT syndrome. Current concepts and management. *Cardiol Rev* 2004;12:222–34.
- (24) Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Locati E, Carleen E. The long QT syndrome: a prospective international study. *Circulation* 1985;71:17–21.
- (25) Jackman WM, Clark M, Friday KJ, Aliot EM, Anderson J, Lazzara R. Ventricular tachyarrhythmias in the long QT syndromes. *Med Clin North Am* 1984;68:1079–109.
- (26) Testai L, Bianucci AM, Massarelli I, Breschi MC, Martinotti E, Calderone V. Torsadogenic cardiotoxicity of antipsychotic drugs: a structural feature, potentially involved in the interaction with cardiac HERG potassium channels. *Curr Med Chem* 2004;11:2691–706.
- (27) De Ponti F, Poluzzi E, Montanaro N. QT-interval prolongation by non-cardiac drugs: lessons to be learned from recent experience. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56:1–18.
- (28) Curran ME, Splawski I, Timothy KW, Vincent GM, Green ED, Keating MT. A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome. *Cell* 1995;80:795–803.
- (29) Sanguinetti MC, Jiang C, Curran ME, Keating MT. A mechanistic link between an inherited and an acquired cardiac arrhythmia: HERG encodes the IKr potassium channel. *Cell* 1995;81:299–307.
- (30) Fowler NO, McCall D, Chou TC, Holmes JC, Hanenson IB. Electrocardiographic changes and cardiac arrhythmias in patients receiving psychotropic drugs. *Am J Cardiol* 1976;37:223–30.

- (31) Hollister LE, Koes JC. Sudden death during treatment with phenothiazine derivatives. *JAMA* 1965;192:1035–8.
- (32) Mehtonen OP, Aranko K, Malkonen L, Vapaatalo H. A survey of sudden death associated with the use of antipsychotic or antidepressant drugs: 49 cases in Finland. *Acta Psychiatr Scand* 1991;84:58–64.
- (33) Ray WA, Meredith S, Thapa PB, Meador KG, Hall K, Murray KT. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:1161–7.
- (34) Kitayama H, Kiuchi K, Nejima J, Katoh T, Takano T, Hayakawa H. Long-term treatment with antipsychotic drugs in conventional doses prolonged QTc dispersion, but did not increase ventricular tachyarrhythmias in patients with schizophrenia in the absence of cardiac disease. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55:259–62.
- (35) Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SH. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet* 2000;355:1048–52.
- (36) Warner JP, Barnes TR, Henry JA. Electrocardiographic changes in patients receiving neuroleptic medication. *Acta Psychiatr Scand* 1996;93:311–13.
- (37) Serretti A, De RD, Lorenzi C, Berardi D. New antipsychotics and schizophrenia: a review on efficacy and side effects. *Curr Med Chem* 2004;11:343–58.
- (38) FDA. Psychopharmacological drugs advisory committee. Available on URL: www.fda.gov/cder/audiences/acspage/psychopharmacologicmeetings1.htm. 2000.
- (39) van Opstal JM, Schoenmakers M, Verduyn C, de Groot SH, Leunissen JD, van Der Hulst FF, Molenschot MM, Wellens HJ, Vos MA. Chronic amiodarone evokes no torsade de pointes arrhythmias despite QT lengthening in an animal model of acquired long-QT syndrome. *Circulation* 2001;104:2722–27.
- (40) Hunt N, Stern TA. The association between intravenous haloperidol and torsade de pointes. Three cases and a literature review. *Psychosomatics* 1995;36:541–9.
- (41) Hassaballa HA, Balk RA. Torsade de pointes associated with the administration of intravenous haloperidol: a review of the literature and practical guidelines for use. *Expert Opin Drug Saf* 2003;2:543–7.

Melden van bijwerkingen

De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht de bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van Serdolect te melden aan de afdeling Vigilantie van het FAGG. Het melden kan bij voorkeur online gebeuren via www.eenbijwerkingmelden.be of anders via de “papieren gele fiche” die op verzoek verkrijgbaar is bij het FAGG of die kan worden afgedrukt op de website van het FAGG, www.fagg.be.

De ingevulde gele fiche kan per post verzonden worden naar het adres FAGG – afdeling Vigilantie – Eurostation II – Victor Hortaplein 40/40 – 1060 Brussel, per fax op het nummer 02/528.40.01, of per mail naar: adr@fagg.be.

Het postbusadres van het FAGG (Postbus 97, 1000 Brussel Madou) kan ook gebruikt worden.

Verzoek om meer informatie

Als u vragen heeft of aanvullende informatie wenst over Serdolect, kunt u per e-mail contact opnemen met Lundbeck A/S via commres1943@lundbeck.com.

Lundbeck n.v.
Louizalaan 65
1050 Brussel
www.lundbeck.com
September 2020

