

# Citalopram inte riskfritt från hjärtsynpunkt

## SSRI-preparat kan ge förlängd QTc-tid



**INGEGERD ODAR-CEDERLÖF**, docent, leg läkare, avdelningen för klinisk farmakologi  
[ingegerd.odar-cederlof@karolinska.se](mailto:ingegerd.odar-cederlof@karolinska.se)

**PETER HJELMSTRÖM**, med dr, leg läkare, vid tidpunkten för det aktuella fallet AT-läkare, psykiatriska kliniken

**INGELA JERSENIUS**, leg sjuksköterska, regionala biverkningsenheter

**MARINE ANDERSSON**, farm mag, Läkemedelsinformationscentralen

**GUNDARS RASMANIS**, med dr, överläkare, hjärtkliniken

**ULF BERGMAN**, professor, överläkare, avdelningen för klinisk farmakologi; samtliga vid Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

Det är väl känt att antipsykotiska läkemedel och tricykliska antidepressiva kan orsaka kardiella biverkningar, vilket begränsar deras användning, särskilt hos äldre. De nyare selektiva serotoninåterupptagshämmare antidepressiva läkemedlen (SSRI) medför mindre risk för hjärtbiverkningar och anses därför betydligt säkrare än tricykliska antidepressiva [1]. Citalopram används t ex även vid behandling av patienter med hjärtsjukdom. Emellertid anges palpitationer och takykardi som vanliga biverkningar (1/10–1/100) och bradykardi som mindre vanlig (1/100–1/1 000) i Fass [2]. Vid Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge har nyligen iakttagits EKG-förändring i form av förlängd QTc-tid hos en patient som behandlades med citalopram. Förlängd QTc-tid markerar ökad risk för utveckling av »torsade de pointes«, en livshotande ventrikelarytmi.

### FALLBESKRIVNINGAR

**Eget fall.** En 59-årig man med hypertoni och unipolär depression sedan nio år stod på behandling med maxdos citalopram 60 mg per dygn. Patienten inlades på grund av utebliven effekt på psykiatrisk klinik, och elterapi planerades. Förberedande EKG-kontroll visade förlängd QTc-tid 632 ms (referensvärde <430 ms för män). Patienten hade inga besvär av yrsel eller synkope. Blodtrycket var normalt, 120/85 mm Hg; S-kreatinin och S-elektrolyter var normala. Efter sänkning av dosen citalopram till 40 mg per dygn minskade QTc-tiden till 582 ms. Citalopram seponerades sedan, och förnyad EKG-kontroll fem veckor senare visade normaliserad QTc-tid på 401 ms. Elbehandlingarna kunde fullföljas.

Patienten behandlades sedan en längre tid också med litium (Lithionit), risperidon (Risperdal), mianserin, propiomazin (Propavan), zopiklon, metoprolol (Seloken ZOC) och bendroflumetiazid med kaliumtillskott (Salures K). Denna behandling bibehölls efter utsättande av citalopram. Serumkoncentrationen av litium var inom terapeutiskt intervall, 0,69 mmol/l.

**Fall från svenska biverkningsregistret och Drugline.** Förlängd QTc-tid vid behandling med citalopram har rapporterats tidigare. I Läkemedelsverkets biverkningsregister Swedis finns 5 rapporterade biverkningar om förlängd QTc-tid och 7 om »torsade de pointes« av 53 sambandsbedömda hjärtbiverkningar av totalt 1 356 sambandsbedömda biverkningar för citalopram [3].

I databasen Drugline finns 3 fall med förlängd QTc-tid vid behandling med citalopram dokumenterade [4, 5]. Några av fallrapporterna återges här.

**Fall 1.** En 88-årig kvinna som behandlades med citalopram 10 mg per dag utvecklade ventrikeltakykardiattacker av typ »torsade de pointes« och defibrillerades åtta gånger. QTc-tiden var förlängd till 630 ms (referensvärde <400 ms för kvinnor). Efter utsättande av citalopram blev patienten fri från arytmiaattacker, och 17 dagar senare, då patienten lämnade sjukhuset, var QTc-tiden 400 ms [3].

**Fall 2.** En 70-årig kvinna infördes till sjukhus på grund av »torsade de pointes«. Vid ankomsten hade förändringen gått i regress, men QTc-tiden var förlängd. Patienten behandlades sedan två år med citalopram och mianserin. Ett år tidigare hade hon haft krampanfall. Förlängd QTc-tid hade då diagnostiserats men inte satts i samband med medicineringen. Vid utsättning av citalopram och mianserin gick den förlängda QTc-tiden i regress [4].

**Fall 3.** En 60-årig man med demens var ordinerad citalopram 20 mg dagligen. EKG visade förlängd QTc-tid, och plasmakoncentrationen av citalopram var hög, 735 nmol/l (referensintervall 100–150 nmol/l). Patienten hade troligen intagit större dos än ordinerat. Citalopram utsattes, plasmakoncentrationen sjönk till <20 nmol/l, och QTc-tiden var normal efter fyra veckor [5].

### DISKUSSION

I litteraturen finns enstaka fallrapporter om QT-förlängning orsakade av andra SSRI-preparat, t ex fluoxetin, paroxetin och sertralin [6–10]. Vid överdosering med citalopram har EKG-förändringar rapporterats i ett flertal fall [3, 11–14]. I det svenska biverkningsregistret finns två fall rapporterade: dels en 45-årig kvinna som tagit 840 mg och som hade QTc-tid på 504 ms som sjönk till 458 ms, dels en 27-årig kvinna som tagit 200–400 mg citalopram och hade QTc-tid 509 ms vid ankomsten till sjukhuset och 492 ms två dagar senare.

I ett arbete från Lund har beskrivits fem patienter med intag

### SAMMANFATTAT

**SSRI-preparat** (selektiva serotoninåterupptagshämmare) har betraktats som relativt säkra från hjärtsynpunkt.

**Vi ger en fallbeskrivning** där EKG visade förlängd QTc-tid (QT-tiden korrelerad till hjärtfrekvensen) vid behandling med citalopram och normal QTc-tid efter utsättning. Liknande fall finns beskrivna i databasen Drugline och det svenska biverkningsregistret.

**I litteraturen finns** uppgifter om hjärtbiverkningar av SSRI, främst QTc-förlängning, som disponerar för ventrikulära arytmier av typ »torsade de pointes«.

**SSRI kan inte längre** betraktas som riskfria från hjärtsynpunkt. Patientens hjärtstatus, EKG och eventuella riskfaktorer bör uppmärksammas vid behandling med dessa medel, särskilt hos äldre patienter.

av trolig dos 1 440–5 200 mg citalopram (i ett fall eventuellt 400 mg). De högsta serumkoncentrationerna var 40–350 gånger högre än vid terapeutiska doser (20 mg dagligen). Alla patienter hade förlängd QT-tid, vilken normaliserades successivt, och alla tillfrisknade utan men [11].

En analys från Giftinformationscentralen av 108 fall av intoxikationer med citalopram visade att 25 procent hade måttlig breddökning av EKG-komplexen. Arytmier hade setts endast hos en patient, som hade upprepade attacker av ventrikelflimmer efter intag av cirka 2 g citalopram. Inga dödsfall inträffade [12].

I en studie av 225 patienter som införts till toxikologisk avdelning vid »Royal Infirmary of Edinburgh« med överdosering av SSRI fann man att QTc-förlängning förekom i större utsträckning med citalopram än med venlafaxin, mirtazapin och nefazadon, men inga arytmier registrerades [13].

En studie från Australien av 469 fall av intoxikationer med SSRI visade att citalopram var signifikant associerad med QTc-förlängning till skillnad från fluoxetin, paroxetin och sertralin [14]. Andelen av citalopramöverdosering med QTc >440 ms var 68 procent, signifikant skild från överdosering med sertralin [14].

**Mekanismen för förlängning** av QTc-tiden är inte helt klar. Det är emellertid känt att läkemedel som kan orsaka denna biverkan blockerar en repolariserande kaliumström benämnd  $I_{Kr}$ , som regleras av ett kaliumkanalprotein [15]. Reducerad  $I_{Kr}$  förlänger aktionspotentialen i enskilda celler, i likhet med vad som ses vid kongenitalt långt QTc-syndrom. I experimentella studier har SSRI och nya antipsykotika visat inhiberande effekt på kardiella och vaskulära natrium-, kalcium- och kaliumkanaler [16].

Det föreligger inget linjärt samband mellan QTc-tiden och risken för »torsade de pointes«, men en förlängning till >500 ms anses innebära ökad risk, likaså en ökning från utgångsvärdet på >30 ms [15].

Flera faktorer bidrar till utveckling av »torsade de pointes« såsom hög läkemedelskoncentration i plasma, kombination av flera läkemedel, hypokalemi, allvarlig hypomagnesemi, bradykardi, nyligen regulariserat förmaksflimmer, hjärtsvikt, ischemisk hjärtsjukdom, kvinnligt kön, hög ålder och troligen även genetiska faktorer [15]. Koncentrationer av läkemedel i plasma kan bli höga, inte bara genom höga doser utan också till följd av individuella variationer i läkemedelsmetaboliserande enzymer och till följd av interaktioner.

Vår patient behandlades med en maximal dygnsdos på 60 mg av citalopram och samtidigt med flera andra läkemedel. Förutsättningar fanns för både farmakokinetiska och farmakodynamiska interaktioner. Citalopram, risperidon, mianserin och metoprolol metaboliseras alla av samma leverenzym CYP2D6, och även om inget av dessa läkemedel betraktas som starka enzymhämmare kan man inte utesluta en interaktion som leder till höga läkemedelskoncentrationer i plasma. Det kan också bli en farmakodynamisk interaktion. Risperidon har rapporterats ge förlängd QTc-tid och kan möjligen ha bidragit till den kardiella biverkan hos den beskrivna patienten. Patienten kvarstod emellertid på risperidon när QTc-tiden normaliserades efter utsättning av citalopram. Litium kan orsaka EKG-förändringar och vid höga plasmakoncentrationer måttligt förlängd QTc-tid, men QTc-tid >480 ms har inte observerats hos patienter med litiumnivåer inom referensintervallet [17]. I en studie av kombinationsbehandling fann man att tillägg av litium till citalopram var effektivt och utan evidens för ökade eller framkallade biverkningar [18].

**SSRI har betraktats** som väsentligen säkra medel, som kan ges även till patienter med hjärtsjukdom [1]. Emellertid har under de senaste åren publicerats flera rapporter om att SSRI och

nya antipsykotiska medel är förenade med arytmier, QTc-förlängning och ortostatisk hypotension även hos patienter utan hjärtsjukdom.

Citalopram ingår tillsammans med flera antidepressiva och antipsykotika såsom fluoxetin, mianserin och venlafaxin bland icke-antiarytmiska läkemedel med dokumenterad QT-förlängning hos människa [19]. I en studie av dessa medels användning 1998 befanns användningen vara utbredd i sju länder, varav sex europeiska, varierande mellan 12,9 och 29,1 definierade dygnsdoser (DDD)/1 000 invånare/dag – i Sverige 14,3. Med tanke på att en hög andel av denna användning i Sverige gällde just antidepressiva inklusive citalopram och att 32 procent av citalopram användes av åldersgruppen 75 år och äldre (44 procent 65 år och äldre) enligt Apotekets förskrivningsstatistik 2004, bör patientens hjärtstatus, EKG och vad därtill tillkommer, vara ett observationum även vid förskrivning av moderna antidepressiva medel.

**Citalopram kan orsaka** förlängd QTc-tid, som innebär ökad risk för »torsade de pointes« och livshotande ventrikulära arytmier. Möjligen gäller detsamma även för andra SSRI enligt diskussioner i litteraturen. Hjärtsjukdom är en riskfaktor för förlängd QTc-tid, liksom hög ålder och elektrolytrubbningar. Patienten bör informeras om att rapportera symtom såsom hjärtklappning, yrsel eller svimning. EKG före och under behandling bör övervägas för att följa QTc-tiden, som moderna EKG-apparater ger automatiskt, likaså monitorering med bestämning av läkemedelskoncentrationer i blodprov. Sådana kontroller är indicerade särskilt vid behandling med höga doser, med flera läkemedel samtidigt, vid behandling av äldre, kvinnor och patienter med hjärtsjukdom.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

#### REFERENSER

1. Roose SP. Treatment of depression in patients with heart disease. *Biol Psychiatry*. 2003;54:262-8.
2. Fass. Stockholm: LIF; 2005.
3. Swedis (Läkemedelsverkets biverkningsregister, citerat 2005-08-09).
4. Drugline nr 18693 (år 2001).
5. Drugline nr 17276 (år 1999).
6. Appleby M, Mbewu A, Clarke B. Fluoxetine and ventricular torsade – is there a link? *Int J Cardiol*. 1995; 49:178-80.
7. Varriale P. Fluoxetine (Prozac) as a cause of QT prolongation. *Arch Intern Med*. 2001;161:612.
8. Erfurth A, Loew M, Dibmeier P, Wendler G. Drei fallberichte. *Nervenarzt*. 1998;69:629-31.
9. Amin M, Lehman H, Mirmiran J. A double-blind, placebo-controlled dose-finding study with sertraline. *Psychopharmacol Bull*. 1989;25: 164-7.
10. Zareba W, Lin DA. Antipsychotic drugs and QT interval prolongation. *Psychiatr Q*. 2003;74(3):291-306.
11. Grundemar L, Wohlfart B, Lagerstedt C, Bengtsson F, Eklundh G. Symptoms and signs of severe citalopram overdose. *Lancet*. 1997;349: 1602.
12. Persson M, Persson H, Sjöberg G. Citalopram toxicity. *Lancet*. 1997; 350:518-9.
13. Kelly CA, Dhaun N, Laing WJ, Strachan FE, Good AM, Bateman DN. Comparative toxicity of citalopram and the newer antidepressants after overdose. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2004;42(1):67-71.
14. Isbister GK, Bowe SJ, Dawson A, Whyte IM. Relative toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in overdose. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2004;42(3):277-85.
15. Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med*. 2004;350:1013-22.
16. Pachter P, Kecskemeti V. Cardiovascular side effects of new antidepressants and antipsychotics: new drugs, old concerns? *Curr Pharm Des*. 2004;10(20):2463-75.
17. Mamiya K, Sadanaga T, Sekita A, Nabeyama Y, Yao H, Yukawa E. Lithium concentration correlates with QTc in patients with psychosis. *J Electrocardiol*. 2005;38:148-51.
18. Baumann P, Nil R, Souche A, Montaldi S, Baettig D, Lambert S, et al. A double-blind, placebo-controlled study of citalopram with and without lithium in the treatment of therapy-resistant depressive patients: a clinical, pharmacokinetic and pharmacogenetic investigation. *J Clin Psychopharmacol*. 1996;16(4):307-14.
19. De Ponti F, Poluzzi E, Vaccheri A, Bergman U, Bjerrum L, Ferguson J, et al. Non-antiarrhythmic drugs prolonging the QT interval: considerable use in seven countries. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;54:171-7.

