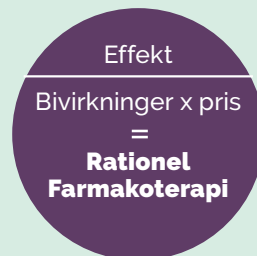


Månedssbladet Rationel Farmakoterapi

Nr. 4 - August 2024



Læs om: Mangel på Contalgin / Lægemeddelinduceret forlænget QTc

Andreas Halgreen Eiset
Klinisk Farmakologi,
Aarhus Universitetshospital

Nicolai Wachmann
Klinisk Farmakologi, Aarhus
Universitetshospital

Anne Suhr Thykjær
Farmakologi,
Odense Universitetshospital
og Esbjerg Sygehus

Eva Aggerholm Sædder
Klinisk Farmakologi,
Aarhus Universitetshospital

Astrid Johannesson Hjelholt
Klinisk Farmakologisk Enhed,
Aalborg Universitetshospital

Troels Korshøj Bergmann
Farmakologi,
Odense Universitetshospital
og Esbjerg Sygehus

Habilitetserklæringer kan tilgås på www.irf.dk

Alternative behandlingsmuligheder til Contalgin 5 mg, som er udgået fra det danske marked

Da depotmorfin 5 mg (Contalgin) aktuelt er udgået fra det danske marked, og det er uvist om præparatet kommer igen, har vi set på alternativer for anvendelsen af denne styrke. På det danske marked findes nu tre forskellige mærker af depotmorfin: Contalgin (10 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg og 200 mg), Doltard og Malfin (10 mg, 30 mg, 60 mg og 100 mg).

Der er generelt ikke evidens for eller imod brug af depotmorfin Contalgin 5 mg i ud- eller nedtrapning. Hverken sammenlignet med andre styrker depotmorfin, hurtigtvirkende morfin eller afhængigt af forudgående kort- eller langvarigt forbrug. Således bygger denne artikel på både nationale og internationale "expert opinions" og "consensus statements". I artiklen beskrives udelukkende problematikken omkring ophørt tilgængelighed af Contalgin 5 mg. Beskrivelse af indikation for opioid-behandling, indikation for ned- eller udtrapning, non-farmakologiske indsatser og behandling af eventuelle abstinenssymptomer ligger uden for denne artikel.

Hovedbudskaber

Fremgangsmåde ved udtrapning af depotmorfin uden Contalgin 5 mg

- Da Contalgin 5 mg ikke er tilgængeligt bliver mindste mulige reduktion 10 mg per trin. Det betyder, at varigheden af nogle dosistrin ofte må forlænges.
- Efter både kortvarig (< 6 uger) og langvarig (> 6 uger) behandling med depotmorfin anbefales udtrapning, som tilpasses den enkelte patient (Se tabel 1 og 2).
- I tilfælde hvor den endelige udtrapning er svær, kan der være behov for meget små dosistrin til sidst i udtrapningen, hvor der kan anvendes hurtigtvirkende morfin (fx 5 mg x 2/døgn), og den endelige udtrapning kan ske fra denne dosis. Her kan overvejes behandlingskrævende komorbiditet og/eller specialiserede tilbud, fx smertecentre.
- Det kan ikke anbefales at erstatte Contalgin 5 mg med depot-oxycodon 5 mg, da oxycodon er mere potent end morfin. Således svarer depot-oxycodon 5 mg næsten til depotmorfin 10 mg.

Udtrapning af morfin

I flere guidelines understreges det, at udtrappingsplanen (dosis-trin, formulering og hastighed) bør udarbejdes sammen med patienten. Der er ikke evidens for, at bestemte dosis-trin er afgørende i ned- eller udtrapning. Generelt anbefales nedtrapning i trin på 5-20% af oprindelig dosis afhængigt af klinik og patientpræferencer. Se tabel 1 og 2 på næste side for eksempler på udtrappingsplaner. Generelt er der størst sandsynlighed for succes med langsom ned- og udtrapning for at undgå abstinenssymptomer og autoseponering af ned- eller udtrappingsplanen. Mod slutningen af udtrappingsplanen kan udtrappingshastigheden forlænges yderligere, således

at patienten forbliver på samme dosis i længere tid, fx hvis det pågældende lægemiddel ikke findes i tilstrækkeligt små doser [1–11]. Der er heller ikke evidens for, at bestemte formuleringer (hurtigt virkende vs. depotmorfin) bør foretrækkes ved ned- eller udtrækning. I nogle guidelines anbefales det at bruge depotopioid i ned- og udtrækning, samt begrænse hurtigtvirkende opioid til tilfælde, hvor den sidste dosis vanskeligt stoppes. Man kan fx overgå til hurtigtvirkende opioid x 2-4/døgn, som derefter udtrækkes. Andre guidelines anbefaler, at der

ned- og udtrækkes med samme formulering, som patienten har brugt terapeutisk [7, 8, 12, 13]. Endelig er der ikke evidens for, at seponering fra en bestemt dosis bør foretrækkes. Flere guidelines angiver seponering direkte fra morfin (depot eller hurtigtvirkende) 10 eller 15 mg x 1/døgn om aftenen, uanset om der er tale om kort eller lang ned- og udtrækningsperiode, eller om der er tale om kortvarigt (fx post-operativt) eller langvarigt (fx over måneder og år) forudgående opioidforbrug [5, 7].

Tabel 1

Forslag til udtrækning af depotmorfin efter kortvarig behandling (<6 uger). I eksemplet tages udgangspunkt i en dosis på 60 mg (2 x 30 mg). Herfra kan man reducere til 40 mg (2 x 20 mg), hvorefter dosisreduktion er 10 mg på hvert trin.

Trin	Morgen	Aften
0	Depotmorfin 30 mg	Depotmorfin 30 mg
1: 1-2 uger	Depotmorfin 20 mg	Depotmorfin 20 mg
2: 1-2 uger	Depotmorfin 20 mg	Depotmorfin 10 mg
3: 1-2 uger	Depotmorfin 10 mg	Depotmorfin 10 mg
4: 1-2 uger	(Depotmorfin 10 mg)*	-

Hvert trin kan være én eller to uger, men i nogle tilfælde længere før udtrækningen fortsætter.

* kan alternativt gives til aften eller helt udelades.

Tabel 2

Forslag til udtrækning af depotmorfin efter langvarig behandling (>6 uger).

Trin	Morgen	Aften
0	Depotmorfin 30 mg	Depotmorfin 30 mg
1: 1-2 uger	Depotmorfin 30 mg	Depotmorfin 20 mg
2: 1-2 uger	Depotmorfin 20 mg	Depotmorfin 20 mg
3: 1-2 uger	Depotmorfin 20 mg	Depotmorfin 20 mg
4: 1-2 uger	Depotmorfin 20 mg	Depotmorfin 10 mg
5: 1-2 uger	Depotmorfin 20 mg	Depotmorfin 10 mg
6: 1-2 uger	Depotmorfin 10 mg	Depotmorfin 10 mg
7: 1-2 uger	Depotmorfin 10 mg	Depotmorfin 10 mg
8: 1-2 uger	Depotmorfin 10 mg	-
9: 1-2 uger	(Depotmorfin 10 mg)*	-
10: 1-2 uger	(Depotmorfin 10 mg)*	-

* kan alternativt gives til aften eller helt udelades. Det kan være nødvendigt at forlænge trinnene i slutningen af udtrækningen, og der kan være behov for mindre dosis-trin end depotformuleringen tillader. Her kan skiftes til hurtigtvirkende morfin (fx 5 mg x 2/døgn) og udtrækkes fra denne dosis.

Søren Viborg Vestergaard
Klinisk Farmakologi,
Aarhus Universitetshospital
Klinisk Epidemiologisk Afdeling,
Aarhus Universitetshospital

Finn Lund Henriksen
Hjertemedicinsk Afdeling B,
Odense Universitetshospital
Kardiologisk Forskningsenhed,
Klinisk Institut,
Syddansk Universitet

Per Damkier
Farmakologi,
Odense Universitetshospital
Forskningsenhed for Klinisk
Farmakologi, Klinisk Institut,
Syddansk Universitet

Lægemiddelinduceret forlænget QTc og risiko for arytmier

— En opdatering til almen praksis

Hovedbudskaber

- Forlænget QTc på EKG'er kan anvendes som risikomarkør for alvorlige pro-arytmier, som er en kendt sjælden bivirkning til visse lægemidler (Faktaboks 1).
- Pga. risiko for forlænget QTc bør valg af præparat, dosis og kombinationsbehandling grundigt overvejes ved opstart af QTc-forlængende lægemidler, men en for restriktiv holdning bør ikke hindre en påkrævet behandling.
- Ved ordination eller dosisøgning af et lægemiddel med kendt risiko for QTc-forlængelse bør det afklares om patienten har øvrige risikofaktorer (fx eksisterende QTc-forlængelse og høj alder) (Faktaboks 2). Jo flere risikofaktorer, desto højere samlet risiko.
- Visse psykofarmaka kan opstartes uden forudgående EKG (Faktaboks 3).
- Ved behov kan kardiolog kontaktes mhp. at revidere patientens medicin, og vurdere mulighed for at mindske en mulig arytmierisiko.

Flere typer af lægemidler kan påvirke den elektriske impulsoverledning i hjertet. Dette afspejles i et forlænget QT-interval (herefter benævnt "forlænget QTc"), hvilket øger risikoen for rytmeforstyrrelser, som i sjældne tilfælde kan være alvorlige. I indlægssedler, produktresuméer og guidelines møder både læger og patienter ofte generelle advarsler om forsigtighed eller kontraindikation pga. risiko for potentielt alvorlig pro-arytmier. Disse generelle advarsler er oftest ude af proportion med den reelle risiko ved behandlingen. I det følgende giver vi et kort overblik over emnet med fokus på håndtering af risikoen for lægemiddelinduceret forlænget QTc i almen praksis.

Erhvervet langt QT

QT-intervallet afspejler den samlede varighed af depolarisering (pumpefasen) og repolarisering (afslapningsfasen) af hjertemuskulaturen (Figur 1) [1,2]. Repolariseringen er

nødvendig for at cellerne er i stand til igen at blive depolariseret i den regelmæssige pumpecyklus. En forsinket repolarisering erkendes på et EKG som forlænget QTc, hvilket kan anvendes som risikomarkør for pro-arytmier Torsade de Pointes. Pro-arytmier er ofte kortvarige og selvlimiterende, men i ca. 10% af tilfældene udvikler den sig til ventrikulær takykardi (VT) og hjertestop [2].

Der er ikke nogen fast objektiv grænse for, hvornår QTc er forlænget. Der er konsensus om at QTc >480 ms (470 ms for mænd) er klart øget og i sig selv forbundet med en øget risiko for proarytmier [1-3]. QTc-intervallet er ikke den eneste risikofaktor for pro-arytmier, da tilstedeværelse af andre faktorer, såsom høj alder og elektrolytforstyrrelser, yderligere øger risikoen for pro-arytmier [2,4]. Vedvarende QTc-forlængelse betegnes langt QT-syndrom (LQTS), hvilket enten kan være "erhvervet", fx udløst af et lægemiddel, eller "medfødt" ved genetisk disposition. Heraf er det erhvervede LQTS klart hyppigst og ofte mulig at håndtere i almen praksis, hvorimod medfødt LQTS bør udredes ved specialister i arvelige hjertesygdomme [1,4].

Faktaboks 1 QTc-forlængende lægemidler

- Anti-arytmika (fx amiodaron)
- Antibiotika (fx makrolider, fluorokinoloner)
- Svampemidler (fx fluconazol, intraconazol)
- Tyrosinkinasehæmmere (fx vemurafenib, ribociclib)
- Antidepressiva (fx citalopram, venlafaxin)
- Tricykliske antidepressiva (fx amitriptylin, nortriptylin)
- Antipsykotika (fx chlorprotixen, haloperidol, quetiapin)
- Øvrige (fx lithium, methadon)

Estimering af QTc

QT-intervallet kan beregnes manuelt ud fra et elektrokardiogram (EKG), men hovedparten af apparater i klinikken viser et automatisk beregnet QTc på EKG'et [2]. Ved højere puls udvikles hvert hjerteslag over kortere tid, og QT-intervallet skal tilsvarende forkortes. For at kunne sammenligne QT-intervallet taget ved forskellig puls kan intervallet korrigeres (QTc) ved at standardisere til en puls på 60 [4]. Ofte estimeres én eller begge korrektioner automatisk i form af Bazett's (QTcB) og Fridericia's (QTcFd) korrektion [3], men ældre apparater rapporterer kun det rå QT-interval, som efterfølgende kan korrigeres online [5]. Fridericia's bør anvendes ved puls på >70, imens Bazett's korrektion primært er valid ved puls <70 og overestimerer QTc betydeligt ved højere puls (særligt ved QTc >500 ms) [4]. Det automatisk angivne QTc er dog ikke altid retvisende hos personer med grenblok og atrieflimren, så ved mistanke om forlænget QTc hos disse, anbefales rådføring med en kardiolog [4-7].

QT-forlængende lægemidler

Mange lægemidler kan i større eller mindre grad påvirke QTc-intervallet, og denne risiko er typisk undersøgt grundigt af producenten og vurderet af Europæiske Lægemiddel Agentur (EMA), før et lægemiddel kommer på markedet i Danmark [7]. Den regulatoriske påtegning om risiko for QT-forlængelse er ud fra et klinisk perspektiv ofte meget konservativt i en klinisk kontekst. Derfor bør en klinisk vurdering inddrage øvrige aspekter (især karakteren af behandlingsindikation og tilgængelighed af alternativer) før opstart af en behandling med et lægemiddel, som potentielt kan forlænge QTc [4,7].

Psykofarmaka er den type lægemidler, som hyppigst giver forlænget QTc og pro-arytmi, men også andre grupper af lægemidler kan øge QTc (Faktaboks 1) [4,8-10].

Risikoen for pro-arytmi

Risikoen for pro-arytmi er svær at vurdere - også blandt patienter med forlænget QTc. Dette skyldes bl.a., at risikoen for pro-arytmi stiger gradvist i takt med stigende QTc og ved tilstedeværelse af øvrige risikofaktorer (Faktaboks 2). Desuden er risikoen forskellig fra lægemiddel til lægemiddel uagtet QTc-forlængelsen [4,8]. For eksempel kan patienter i behandling med amiodaron have betydeligt forlænget QTc uden at opleve pro-arytmi [1,11], imens behandling med haloperidol kan øge risikoen betydeligt trods stoffets beskedne QTc-forlængende virkning [12,13].

Det er forsøgt, at udvikle modeller til vurdering af prognosen hos patienter med LQTS, men de har endnu ikke vundet indpas i klinikken [14,15]. Der er til gengæld evidens for, at risikoen stiger betydeligt ved flere samtidige risikofaktorer, hvilket kan være kombination af ét eller flere QTc-forlængende lægemidler med øvrige risikofaktorer (Faktaboks 1 og 2) [4,10].

Hvor kan læger søge information om QT-forlængelse?

Produktresuméet for næsten alle lægemidler indeholder information om et evt. QTc-forlængende potentiale, og informationen er godkendt af danske og europæiske myndigheder [16]. Informationen i produktresuméet stammer ofte fra præ-kliniske og tidlige kliniske forsøg, hvor potentialet vurderes. Påvisning af QTc-forlængende potentiale i klinikken efter at lægemidlet er godkendt til klinisk anvendelse kan føre til en opdatering af produktresuméet. Som for øvrige bivirkninger fjernes advarsler om potentielle bivirkninger sjældent fra produktresuméer [17]. En regulatorisk kontraindikation for behandling begrundet med risiko for QTc-forlængelse kan opleves unødigt restriktiv, da patienter ofte vil kunne opstarte eller fortsætte behandlingen, hvis risikoen vurderes før og monitoreres efter opstart (Faktaboks 2 og 4) [4]. En regulatorisk kontraindikation forhindrer ikke lægen i at anvende lægemidlet, så længe man agerer i overensstemmelse med Autorisationslovens §17 om at vise

omhu og samvittighedsfuldhed. I praksis skal man være særlig omhyggelig med sine overvejelser og journalføre dette. Ved tvivl, kan man altid konferere med en kardiolog eller klinisk farmakolog.

Kardiologiske, psykiatriske og klinisk farmakologiske specialister udgav i 2023 version 2 af rapporten "Arytmi-risiko ved anvendelse af psykofarmaka" med gennemgang af evidensen og kliniske anbefalinger til vurdering og håndtering af risikoen for QT-forlængelse [4]. I rapporten understreges det, at en for restriktiv holdning til behandling med lægemidler med potentiale for QT-forlængelse ikke må hindre indikeret behandling af en alvorlig psykisk sygdom [4]. I rapporten findes en rød-gul-grøn-liste som afspejler risikoen for QT-forlængelse for hvert af de hyppigst anvendte psykofarmaka samt en algoritme til klinisk vurdering og behov for EKG-kontrol mv. (Figur 2) [4]. Selvom der i rapporten er fokus på psykofarmaka, kan de kliniske anbefalinger og fremgangsmåden i algoritmen anvendes generelt ved behandling med lægemidler med risiko for QT-forlængende potentiale (Faktaboks 1 og Figur 2) [4]. Endelig udpeges der i rapporten en række lægemidler, der trods advarsel om forlænget QTc kan opstartes uden forudgående EKG hos patienter uden risikofaktorer for forlænget QTc og proarytmi (Faktaboks 3).

Risikofaktorer

Foruden lægemidler med potentiale for QT-forlængelse (Faktaboks 1 [4,10]), findes adskillige selvstændige risikofaktorer for forlænget QTc og proarytmi (Faktaboks 2 [4,10]). Både tilstedeværelse af flere risikofaktorer og intensivning af hver faktor antages generelt at øge risikoen for pro-arytmi, fx ved meget høj alder, svær elektrolytforstyrrelse, og høje doser af lægemidler, men også ved farmakokinetiske interaktioner, som kan medføre flerfold øget eksponering for lægemidlerne [18].

Faktaboks 2

Hyppigste og alvorligste risikofaktorer for forlænget QTc og proarytmi

- Høj alder
- Medfødt langt QTc-interval
- Hypokaliæmi (fx ved diuretika behandling, diarré og opkastning)
- Hjertesygdom (hjertesvigt, AMI, præeksisterende forlænget QTc > 480 ms)
- Hjertesymptomer (synkoper, palpitationer, dyspnø eller brystmerter)
- Bradykardi
- QTc-forlængende lægemidler (opstart, dosisøgning, interaktioner og additiv effekt at flere lægemidler med QTc-forlængende effekt)

Hvornår skal der tages EKG?

EKG kan undlades ved "grønne" og enkelte "gule" lægemidler i den nationale vejledning om psykofarmaka og QTc. For eksempel har seneste ekspertvurdering fastslået at EKG kan undlades før behandling med sertralin, hvis patienten er uden risikofaktorer (Faktaboks 3) [4]. For de øvrige lægemidler med påvist QT-forlængende potentiale (sv.t. øvrige "gule" eller "røde" lægemidler) er fremgangsmåden som anført i Faktaboks 4 [4, 21-25] baseret på ekspertkonsensus. Disse anbefalinger gælder også før kortvarig behandling med fx visse antibiotika og svampemidler, da pro-arytmi kan udvikles kort efter behandlingsstart med yderligere QTc-forlængende lægemidler [8].

Cases – eksempler på specifikke kliniske overvejelser

Case 1 – Behov for dosisjustering?

27-årig mand med periodisk depression siden ungdommen og ADHD diagnosticeret for to år siden. Har været i behandling med citalopram 30 mg igennem de seneste godt 5 år med god effekt og acceptable bivirkninger. På EKG hos egen læge blev målt QTcB på 395 ms før opstart, og imellem 420 og 425 ms ved de efterfølgende årskontroller.

I forbindelse med udredning for ADHD ved privat psykiater blev der opstartet behandling med methylphenidat med god effekt (aktuel døgndosis 70 mg). Patienten er nu afsluttet til egen læge og angiver, at han for første gang har haft overskud til socialt liv og uddannelse det seneste år. Egen læge vurderer tilsvarende klar objektiv psykisk bedring. Ved seneste ADHD-årskontrol måler egen læge QTcB på 445 ms (puls 68), og lægen overvejer nu om der er behov for dosisjustering af citalopram eller methylphenidat pga. stigningen i QTc?

Svar: En stigning på i alt 50 ms fra 395 ms før opstart til 445 ms kræver ikke i sig selv en justering af behandlingen med et rødt og et grønt lægemiddel (jf. algoritme, Figur 2) [4]. Til gengæld bør QTc kontrolleres og omlægning til fx sertralin overvejes, hvis patienten udvikler andre risikofaktorer for forlænget QTc og proarytmi, fx hypokaliæmi (Faktaboks 2 og Faktaboks 4). Ved tvivl kan behovet for ekstra EKG-kontrol eller justering af behandling drøftes med kardiolog.

Case 2 – Terapivalg til søvnstøtte?

55-årig kvinde behandlet med sertralin 150 mg de seneste 6 mdr. mod depressiv enkeltepisode. Egen læge tog ikke EKG før opstart af behandlingen, pga. fraværet af øvrige risikofaktorer (Faktaboks 2), og ved den planlagte halvårskontrol findes ingen nyttilkomne kardielle klager og QTcB er på 490 ms. Patienten angiver overfor egen læge at have det godt bortset fra, at hun stadig har svært ved at falde i søvn, fordi hun tænker på sin nyligt afdøde mor. Lægens anbefalede søvnhygiejniske tiltag har ikke hjulpet de seneste 5 uger. Patienten efterspørger nu en sovepille til de kommende dage, da hun har en vigtig jobsamtale næste uge, hvor hun ønsker at være udhvilet. Egen læge overvejer at ordinere p.n. quetiapin 25 mg til natten - er dette problematisk ift. QT-forlængelse?

Svar: Ved indikation for kortvarig farmakologisk søvnstøtte, bør overvejes et lægemiddel uden QTc-forlængende potentiale (fx benzodiazepinderivat, som også er førstevalg [19]) til patienter med forlænget QTc eller med flere risikofaktorer for forlænget QTc og arytmier (Faktaboks 3). Benzodiazepiner kan desuden overvejes som alternativ til antipsykotika (fx akut beroligende) eller antidepressiva (fx mod angst) til patienter med forlænget QTc eller øvrige risikofaktorer (Faktaboks 2).

Case 3 - Valg af antibiotikum ved medfødt LQTS?

26-årig kvinde har ved egen læge fået målt QTc på 500-510 ms ved gentagne EKG-målinger den seneste uge. EKG'erne blev taget i forbindelse med helbredstjek efter patientens mor døde uventet i en alder af 52 år, og patienten afventer udredning for medfødt LQTS i Klinik for Arvelig Hjertesygdom. Imidlertid kommer patienten nu i en akuttid, og egen læge ønsker at opstarte antibiotika mod samfundserhvervet pneumoni. Patienten har CAVE for penicillin. Hvilke typer antibiotika kan anvendes ved penicillinallergi mod pneumoni uden risiko for yderligere QT-forlængelse?

Svar: De vanlige valg i denne situation er makrolider (fx clarithromycin eller roxithromycin) [20], men disse må frarådes hos denne patient pga. deres QT-forlængende potentiale [4,10]. Behandling må afhænge af dyrkningsvar og konfereres med mikrobiolog. Hvis der er indikation for akut behandling, må patienten indlægges til behandling med i.v. cefuroxim. Patienten bør også henvises til udredning for penicillinallergi.

Faktaboks 3

Psykofarmaka som kan opstartes uden forudgående EKG hos patienter uden risikofaktorer* for forlænget QTc og proarytmi

Antipsykotika

- Zuclopenthixol
- Aripiprazol
- Olanzapin
- Paliperidon

Antidepressiva

- Agomelatin
- Bupropion
- Duloxetin
- Mianserin
- Mirtazapin
- Reboxetin
- Sertralin

Stemmingsstabiliserende

- Carbamazepin
- Lamotrigin
- Valproat

Angstdæmpende

- Benzodiazepin

Opioid-substitution og alkoholæfhængighed

- Buprenorfin
- Buprenorfin/naloxon
- Disulfiram
- Acamprosac
- Naltrexon
- Nalmefen

ADHD

- Atomoxetin
- Lisdexamfetamin/
Dexamfetamin
- Guanfacin
- Methylphenidat

Melatonin

Gabapentin

* Se Faktaboks 2

Faktaboks 4

EKG-kontrol ved behandling med QT-forlængende lægemidler

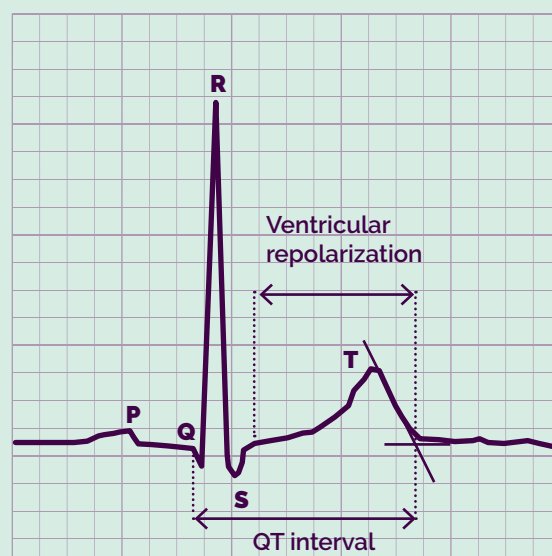
1. Ved opstart*
2. Ca. 2 uger efter opstart/dosisøgning ($\geq 50\%$) (gule og røde lægemidler), dog både 2 uger og 12 uger efter opstart/dosisøgning ($\geq 50\%$) af antipsykotika.
3. Ved årskontrol (langvarig behandling).
4. Ved forværring af den samlede kardielle risikoprofil (Faktaboks 2).

Hvornår anbefales dosisreduktion eller skift til lægemiddel med mindre risiko for forlænget QTc?

1. Før opstart eller dosisøgning af QTc-forlængende lægemiddel, hvis seneste QTc > 480 ms
2. Under behandlingen med QTc-forlængende lægemiddel, hvis QTc stiger til > 500 ms (eller stiger med > 60 ms fra udgangs-EKG) eller ved nyttilkomne symptomer (Faktaboks 2)
3. Ved enhver stigning af QTc til > 550 ms (uden grenblok) anbefales akut kontakt til kardiolog mhp. vurdering af behov for telemetri.

*Kan udelades ved opstart, såfremt lægen har adgang til et tidligere EKG, og risikofaktorerne for forlænget QT er uændrede siden EKG'et blev taget [4].

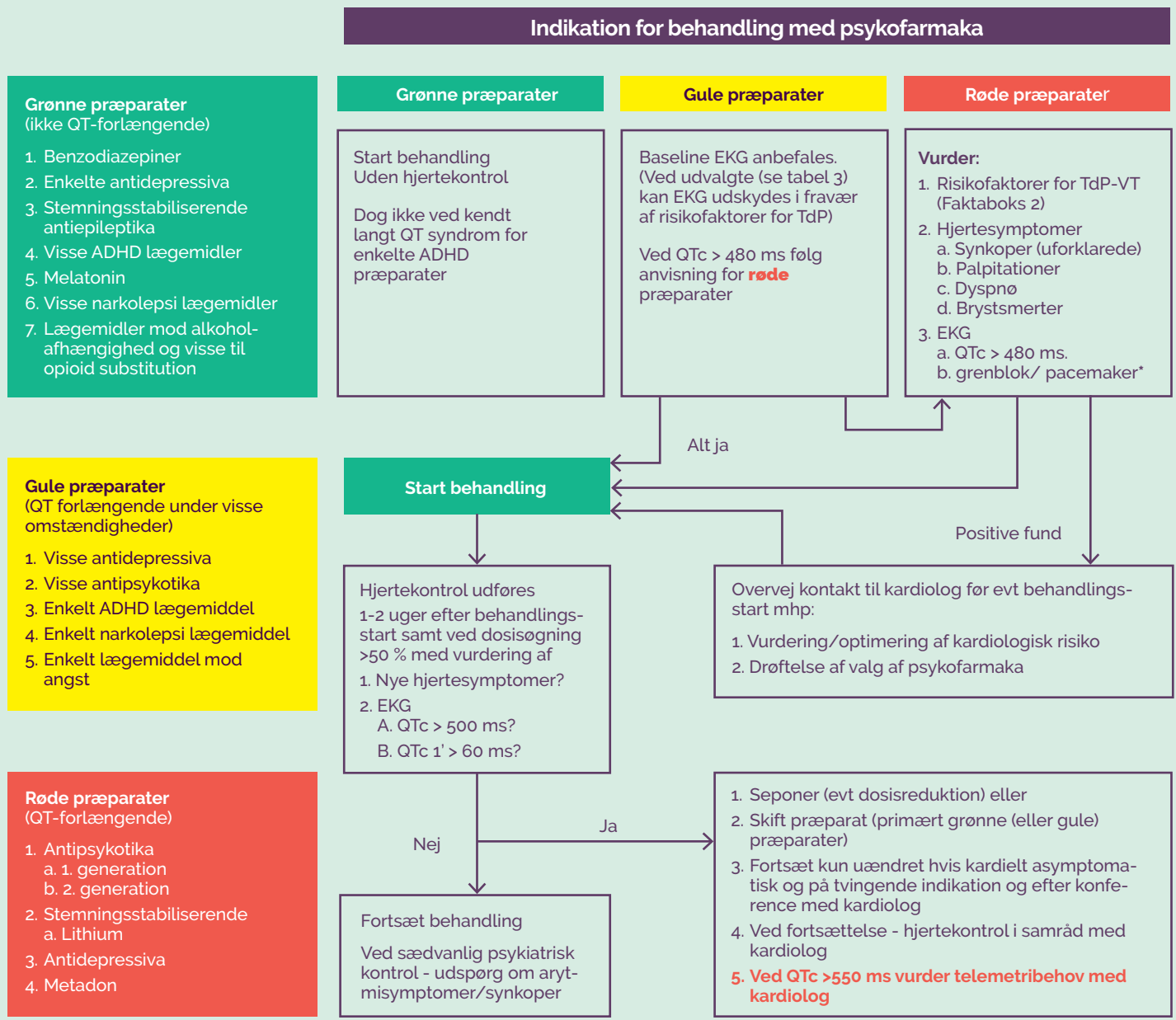
Figur 1
QT-intervallet målt med 'tangentmetoden'



* [4.5]

Figur 2

Anbefalet fremgangsmåde til vurdering af risiko før opstart eller dosisøgning af psykofarmaka ^[4]



*Patienter med grenblok (venstre (LBBB) som højresidigt (RBBB) eller ventrikulært pacet rytme og forlænget QT interval anbefales konfereret med kardiolog.

Habilitetserklæringer, supplerende figurer og referencer kan ses på irf.dk

Udgivet af:
 Sundhedsstyrelsen
 Indsatser for Rationel
 Farmakoterapi Islands Brygge 67
 DK-2300 København S

Tlf.: 72 22 74 00
 Mandag - fredag
 9.30-15.00
 E-mail: irf@sst.dk
www.sst.dk

Redaktør:
 Kristine Rasmussen Hone
 Hanne Madsen
 Zandra Nymand Ennis

Redaktionskomité:
 Maria Herlev Ahrenfeldt
 (ansvarshavende)
 Gitte Krogh Madsen
 Birgitte Klindt Poulsen
 Hans Christian Kjeldsen

Layout:
 Sundhedsstyrelsen
 Design:
 Sundhedsstyrelsen
 ISSN 2245 9936

Referencer: Mangel på Contalgin

1. Dowell D, Ragan KR, Jones CM et al. CDC Clinical Practice Guideline for prescribing opioids for pain — United States. *MMWR Recomm Rep* 2022;71:1–95.
2. Aftrapning af opioider [Internet]. Tilgængeligt fra: <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2019/Rationel-Farmakoterapi-1-2019/Aftrapning-af-opioider>
3. Nasjonal veileder - Vanedannende legemidler – Opioider [Internet]. Tilgængeligt fra: <https://www.helsedirektoratet.no/veiledere/vanedannende-legemidler/opioider> [Henvist 18. april 2024].
4. Hooten WM. Opioid Management: Initiating, monitoring and tapering. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2020;31:265–77.
5. U.S. Department of Veterans Affairs. Opioid taper decision tool [Internet]. Tilgængeligt fra: https://www.pbm.va.gov/PBM/AcademicDetailingService/Documents/Pain_Opioid_Taper_Tool_IB_10_939_Pg6820.pdf [Henvist 15. april 2024].
6. HHS Guide for clinicians on the appropriate dosage reduction or discontinuation of long-term opioid analgesics [Internet]. Tilgængeligt hos: <https://nida.nih.gov/nidamed-medical-health-professionals/opioid-crisis-pain-management/hhs-guide-clinicians-appropriate-dosage-reduction-or-discontinuation-long-term-opioid>
7. Opioid tapering for patients with chronic pain [Internet]. Tilgængeligt fra: Opioid tapering for patients with chronic pain - UpToDate [Henvist 15. april 2024].
8. Murphy L, Babaei-Rad R, Buna D et al. Guidance on opioid tapering in the context of chronic pain: Evidence, practical advice and frequently asked questions. *Can Pharm J* 2018;151:114–20.
9. Rekommendationer för utsättning av opioider, 2022 [Internet]. Tilgængeligt hos: <https://janusinfo.se/behandling/expertgruppsutlatanden/smartaochreumatologiskasjukdomar/smartaochreumatologiskasjukdomar/> [Henvist 19. april 2024].
10. Washington State Agency Medical Directors' Group. Interagency guideline on prescribing opioids for pain [Internet]. Tilgængeligt hos: <https://amdg.wa.gov/guidelines> [Henvist 15. april 2024].
11. Macintyre PE, Schug SA. *Acute Pain Management: A Practical Guide*. 5th edition. CRC Press; 2021.
12. Smerteguide [Internet]. Tilgængeligt hos: <https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2019/Smerteguide.ashx> [Henvist 15. april 2024].
13. Berna C, Kulich RJ, Rathmell JP. Tapering long-term opioid therapy in chronic noncancer pain: Evidence and recommendations for everyday practice. *Mayo Clinic Proceedings* 2015;90:828–42.

Referencer: Lægemiddelinduceret forlænget QTc

1. Farmaka og kardiovaskulære komplikationer, Den Nationale Behandlingsvejledning. Dansk Cardiologisk Selskab [Internet]. Tilgængeligt hos: <https://nbv.cardio.dk/farmaka>
2. Dansk Selskab For Klinisk Psykofarmakologi – Forlænget QTc [Internet]. Tilgængeligt hos: <https://www.psykofarmakologi.dk/resources/Actioncards/ForlaengetQTc.pdf>
3. Langt QT [Internet]. Tilgængeligt hos: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/hjerte-kar/tilstande-og-sygdomme/arytmier/langt-qt-syndrom/>
4. Arytmi-risiko ved anvendelse af psykofarmaka version 2. Dansk Cardiologisk Selskab [Internet]. Tilgængeligt hos: <https://www.cardio.dk/rapporter/kliniske-rapporter>
5. QTc-beregner [Internet]. Tilgængeligt hos: <https://www.psykofarmakologi.dk/kliniske-beregnere/qt-c-beregner/>
6. Bogossian H, Linz D, Heijman J et al. QTc evaluation in patients with bundle branch block. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2020 Sep 19;30:100636. doi: 10.1016/j.ijcha.2020.100636. PMID: 32995475; PMCID: PMC7509006.
7. Tang JKK, Rabkin SW. Determination of the QT Interval in Left Bundle Branch Block: Development of a Novel Formula *Can J Cardiol* 2019;35:855-865. doi: 10.1016/j.cjca.2019.02.014. Epub 2019 Feb 27. PMID: 31292084.
8. Theilade J, Pehrson S. Risiko for pludselig hjertedødsfald ved QT-drugs [Risk of sudden cardiac death induced by QT drugs]. *Ugeskr Laeger* 2013 3;175:1666. Danish. PMID: 23866321.
9. ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death [Internet]. Tilgængeligt hos: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Ventricular-Arrhythmias-and-the-Prevention-of-Sudden-Cardiac-Death>
10. Woosley RL, Heise CW, Gallo T et al. www.CredibleMeds.org, QT drugs list [Internet]. Tilgængeligt hos: https://crediblemeds.org/index.php/tools/pdfdownload?f=dta_en
11. Wolbrette DL. Risk of proarrhythmia with class III antiarrhythmic agents: sex-based differences and other issues. *The American Journal of Cardiology.* 2003;91:39D-44D.
12. Harrigan EP, Miceli JJ, Anziano R et al. A randomized evaluation of the effects of six antipsychotic agents on QTc, in the absence and presence of metabolic inhibition. *J Clin Psychopharmacol.* 2004;24:62-9.
13. Glassman AH and Bigger JT. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry.* 2001;158:1774-82.
14. Wang M, Peterson DR, Pagan E et al. Assessment of absolute risk of life-threatening cardiac events in long QT syndrome patients. *Front Cardiovasc Med* 2022 7;9:988951. doi: 10.3389/fcvm.2022.988951. PMID: 36277779; PMCID: PMC9585302.
15. Nielsen JB, Graff C, Rasmussen PV et al. Risk prediction of cardiovascular death based on the QTc interval: evaluating age and gender differences in a large primary care population. *Eur Heart J.* 2014 21;35:1335-44. doi: 10.1093/eurheartj/ehu081. Epub 2014 Mar 6. PMID: 24603310; PMCID: PMC4028611.
16. Produktresumé [Internet]. Tilgængeligt hos: <https://produktresume.dk>
17. Strand NAW, Vinther S, Horwitz H. [Information and misinformation about adverse drug reactions]. *Ugeskr Laeger* 2021 11;183:V09200645. Danish. PMID: 33491634.
18. Buch T, Andersen SE. Kombinationsbehandling med fluconazol og andre QTc-forlængende lægemidler forlænger QTc-intervallet [Combination therapy with fluconazole and other QTc-prolonging drugs increase the QTc interval]. *Ugeskr Laeger.* 2015;177:V04150371. Danish. PMID: 26471025.
19. Beroligende lægemidler til kortvarig symptomlindring af nyopståede angst- og urosymptomer hos voksne i almen praksis [Internet]. Tilgængeligt hos: <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2023/Rationel-Farmakoterapi-3-2023/Beroligende-l%C3%A6gemidler-til-kortvarig-symptomlindring-af-nyopst%C3%A5ede-angst--og-urosymptomer>
20. Lungebetændelse [Internet]. Tilgængeligt hos: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/lunger/tilstande-og-sygdomme/infektioner/lungebetaendelse/>
21. Vejledning om behandling med antipsykotiske lægemidler til personer med psykotiske lidelser [Internet]. Tilgængeligt hos: <https://www.sst.dk/da/Fagperson/Ansvarlig-medicinering/Rationel-farmakoterapi/Vejledninger-paa-laegemiddelomraadet/Vejledning-om-behandling-med-antipsykotiske-laegemidler-til-personer-med-psykotiske-lidelser>
22. Retsinformation [Internet]. Tilgængeligt hos: <https://www.retsinformation.dk/eli/retsinfo/2014/9276>
23. Retsinformation [Internet]. Tilgængeligt hos: <https://www.retsinformation.dk/eli/retsinfo/2014/9899>
24. Unipolar depression [Internet]. Tilgængeligt hos: <https://www.sst.dk/-/media/Viden/Laegemidler/Rekommandationsliste/Unipolar-depression/Bagnet-Antidepressiva-til-unipolar-depression>
25. Farmakologisk behandling af depression [Internet]. Tilgængeligt hos: <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2019/Rationel-Farmakoterapi-9-2019/Farmakologisk-behandling-af-depression>