



Hartfalen: QT-verlengende antipsychotica

1496

Datum literatuursearch: 5 september 2017

CONCLUSIE

Chloorpromazine, droperidol, haloperidol, pimozide, sertindol en sulpiride hebben QT-verlengende eigenschappen, die dosisgerelateerd zijn. Een verlengd QT-interval kan leiden tot ritmestoornissen met een karakteristiek elektrocardiografisch patroon, de zogenaamde Torsade de Pointes. Deze ritmestoornissen kunnen zich soms ontaarden in ventrikelfibrilleren en resulteren in acute hartdood. Hartfalen is een van de risicofactoren voor QT-verlenging door vermindering van het aantal Ikr-kanalen en verlenging van de actiepotentiaal van het hart bij patiënten met hartfalen. Er zijn geen aanwijzingen in de literatuur dat er een verhoogd risico is op verergering van hartfalen bij gebruik van QT-verlengende antipsychotica. Op basis van de beschikbare literatuur is er onvoldoende bewijs om deze groep te bewaken.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

- Contra-indicatiegroep, 15 november 2017: bij contra-indicaties bewaken we alleen op verergering van de aandoening en niet op de aandoening als risicofactor. QT-verlengende middelen worden bewaakt bij de contra-indicatie Lang-QT-intervalsyndroom.

PICO

P(atient)	Patiënt met hartfalen
I(ntervention)	Gebruik QT-verlengende antipsychotica (chloorpromazine, droperidol, haloperidol, pimozide, sertindol, sulpiride, levopromazine en thioridazine)
C(omparison / Control)	Patiënt met hartfalen zonder gebruik van QT-verlengend antipsychoticum
O(utcome)	Verergering hartfalen

PUBMED

Zoekterm: ("chlorpromazine"[MeSH Terms] OR "chlorpromazine"[All Fields] OR "droperidol"[MeSH Terms] OR "droperidol"[All Fields] OR "haloperidol"[MeSH Terms] OR "haloperidol"[All Fields] OR "methotrimeprazine"[MeSH Terms] OR "methotrimeprazine"[All Fields] OR "levopromazine"[All Fields] OR "pimozide"[MeSH Terms] OR "pimozide"[All Fields] OR "sertindole"[Supplementary Concept] OR "sertindole"[All Fields] OR "sulpiride"[MeSH Terms] OR "sulpiride"[All Fields] OR "thioridazine"[MeSH Terms] OR "thioridazine"[All Fields]) AND ("heart failure"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "heart failure"[All Fields])

Bron	Bewijs	Resultaten/Opmerkingen
Ref 1 Haddad, P. M., & Anderson, I. M. (2002). Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death. <i>Drugs</i> , 62(11), 1649-1671.	Review	Bij hartfalen de actiepotentiaal van het hart verlengd is en vermindering van de lkr-kanalen waardoor het risico op geneesmiddel geïnduceerde torsade de pointes verhoogd is. QT-verlenging t.g.v. antipsychoticagebruik is dosis gerelateerd. Vooral thioridazine, pimozide, sertindol en ziprasidon zijn middelen waarbij QT verlenging regelmatig wordt waargenomen. Ook haloperidol en droperidol, chloorpromazine en sulpiride worden genoemd, maar het risico is lager dan bij thioridazine.
Ref 2 Iwahashi, K. (1996). Significantly higher plasma haloperidol level during cotreatment with carbamazepine may herald cardiac change. <i>Clinical neuropharmacology</i> , 19(3), 267-270.	Retrospectieve studie N = 21	- Onderzoek naar effect van carbamazepine + haloperidol op cardiale veranderingen bij psychiatrische patiënten zonder hartfalen. - 2 patiënten hebben hartfalen ontwikkeld waarbij significant hogere haloperidolspiegels gevonden zijn. - Opmerkingen auteurs: - Hoge spiegels van haloperidol (vooral i.c.m. carbamazepine) met QT-verlenging kunnen hartfalen veroorzaken. Opmerkingen SHB: - Apart dat er hoge haloperidolspiegels zijn gevonden, je zou verwachten dat enzyminductor carbamazepine juist de spiegels van haloperidol zou verlagen. - Voldoet niet aan de PICO, geen hartfalen in voorgeschiedenis - Onduidelijk of effect alleen te wijten is aan haloperidol of combi met carbamazepine
Ref 3 Ueda, K., MIFUNE, J., INOUE, H., SUGIURA, M., & MURAKAMI, M. (1980). Influence of Vasodilator Therapy on Prognosis of Acute Myocardial Infarction in the Aged Patients. <i>Japanese heart journal</i> , 21(1), 35-45.	Cohort studie N = 22 patiënten met hartfalen na MI	- 12 patiënten met isosorbide dinitraat en/of chloorpromazine 5-10 mg i.m. versus 10 patiënten zonder medicatie. - Mortaliteit in groep met medicatie na 2 weken was lager dan groep zonder medicatie. - Geen verschil tussen beide groepen in cumulatieve cardiale mortaliteit. Opmerkingen auteurs: - Vaatverwijdende therapie heeft mogelijk positief invloed op de prognose van chronisch hartfalen maar blijft speculatie. Opmerking SHB: - Gaat meer om vaatverwijdende therapie na acute MI en niet om chronisch gebruik van chloorpromazine als antipsychoticum, daarom geen duidelijke conclusie over veiligheid mogelijk. -

Ref 4 Mifune, J., Kuramoto, K., Ueda, K., Matsushita, S., Kuwajima, i., sakai, m., ... & murakami, m. (1979). Treatment of acute left-sided heart failure with intramuscular injection of chlorpromazine. <i>Japanese heart journal</i>, 20(1), 33-42.	Cohort studie N = 10 patiënten met hartfalen	- 10 patiënten met hartfalen werden met chloorpromazine 5 of 10 mg i.m. eenmalige dosis behandeld. Na behandeling is snelle verbetering gezien van symptomen van hartfalen zonder significante bijwerkingen. Opmerkingen auteurs: - Chloorpromazine lijkt veilig toegepast te kunnen worden bij hartfalen, echter meer onderzoek nodig indien bij lange termijn behandeling. Opmerkingen SHB: - Chloorpromazine eenmalig toegepast, niet te vergelijken bij langdurige behandeling als antipsychoticum. - Doseringen ook niet te vergelijken: norm. Dosering als antipsychoticum 200-800 mg/dag met uitschietingen naar 1 -2 gram/dag.
Ref 5 Elkayam, U., Rotmensch, H. H., Terdiman, R., Geller, E., & Laniado, S. (1977). Hemodynamic effects of chlorpromazine in patients with acute myocardial infarction and pump failure. <i>Chest</i>, 72(5), 623-627.	Cohort studie N = 12 patiënten met doorgemaakte myocardiinfarct waarvan 4 met hartfalen	- Chloorpromazine is I.V. toegediend in een gemiddelde dosis van 12,5mg (2,5 – 27,5 mg). - Geen korte termijn complicaties Opmerkingen auteurs: - Chloorpromazine is een effectieve behandeling voor acute linkerventrikel hartfalen Opmerkingen SHB: - Geen informatie over langdurige behandeling als antipsychoticum.
Ref 6 Kudo, K., Inoue, H., Ishida, T., Tsuji, A., & Ikeda, N. (2007). A fatal case of amoxapine poisoning under the influence of chronic use of psychotropic drugs. <i>Legal Medicine</i>, 9(2), 63-67.	Case report N = 1	- 43-jarige vrouw dood gevonden. Na autopsie werd amoxapine en levopromazine in het bloed gevonden. Levopromazinespiegel viel binnen therapeutische range, amoxapinespiegel was verhoogd maar overschreed niet de toxische grens. Microscopisch onderzoek wees uit dat er sprake was van chronisch hartfalen. Opmerkingen auteurs: - Chronisch hartfalen mogelijk veroorzaakt door continue gebruik van psychotropische geneesmiddelen. - Vermoedelijk is het toxisch effect van amoxapine de veroorzaker. -

Ref 7 Fowler, N. O., McCall, D., Chou, T. C., Holmes, J. C., & Hanenson, I. B. (1976). Electrocardiographic changes and cardiac arrhythmias in patients receiving psychotropic drugs. <i>The American journal of cardiology</i>, 37(2), 223-230.	Case report N = 1	- 73-jarige vrouw met depressie was opgenomen en behandeld met o.a. chloorpromazine, diazepam, secobarbital-amobarbital, promethazine en nortriptyline. Op ECG werd na 4 dagen tekenen van hartfalen gevonden. Patiënt werd behandeld met digitalis en diureticum. Chloorpromazine en nortriptyline werden gestaakt en na enkele dagen waren de symptomen van hartfalen verdwenen. - Na 2^e episode van depressie werd amitriptyline gegeven. Na 8 dagen afwijkingen op ECG gezien, na staken verdwenen de afwijkingen. Opmerkingen auteurs: - Fenothiazines hebben negatieve inotrope effecten. Bij optreden van hartfalen met deze middelen, dient er behandeld te worden met digitalis en diuretica. Opmerkingen SHB: - Patiënt voldoet niet aan de PICO - Onduidelijk of oorzaak van hartfalen aan chloorpromazine ligt. Lijkt eerder door de TCA's veroorzaakt te zijn.
---	------------------------------	--

OVERIGE

Bron	Effect
Ref 8 Chloorpromazine HCL 25 mg zetpil Patientenbijsluiter Apotheek De Magistrale Bereider (Fagron) – geen datum vermeld	Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit geneesmiddel? - Als u hart- en vaatziekten heeft.
Ref 9 Dehydrobenzperidol (droperidol) IV oplossing voor intraveneuze injectie 2,5 mg/ml (Kyowa Kirin) 20-05-2016	4.4 speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik Bij patiënten met een reëel of potentieel risico op hartritmestoornissen moet bij de preventieve behandeling van postoperatieve misselijkheid en braken de voorkeur worden gegeven aan een alternatief voor droperidol. Indien desondanks toch droperidol moet worden toegediend aan patiënten met een reëel of potentieel risico op hartritmestoornissen bij de preventie van postoperatieve misselijkheid en braken moet in de volgende gevallen vóór de toediening van droperidol zorgvuldig onderzoek worden verricht: voorgeschiedenis van hartziekten (ernstige ventriculaire arrhythmie, tweede- of derdegraads AV blok, disfunctionerende sinusknoop, congestief hartfalen, ischemische hartziekte), voorgeschiedenis van plotselinge dood in de familie, nierinsufficiëntie (met name bij nierdialyse), risicofactoren voor een verstoorde electrolytenbalans die zijn waargenomen bij patiënten die behandeld worden met kaliumverdrivende diuretica, in combinatie met acute toediening van insuline, of bij patiënten die last hebben van langdurig braken en/of diarree.
Ref 10 Haldol 10 mg tabletten Haldol 2 mg/ml (Janssen-Cilag B.V.) 03-05-2017	4.3 Contra-indicaties - Niet-gecompenseerd hartfalen.

Ref 11 Pimozide (Orap) 1 en 4 mg tabletten (Eumedica N.V.) 28-12-2015	4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik Hartmonitoring Evenals met andere neuroleptica is voorzichtigheid geboden bij patiënten met een cardiovasculaire aandoening , patiënten met een familiale voorgeschiedenis van QT-verlenging en bij patiënten die andere QT-verlengende geneesmiddelen gebruiken.
Ref 11 Sertindol (Serdolect) 4, 12, 16 en 20 mg tabletten (Lundbeck) 6-05-2016	4.3 Contra-indicaties Overgevoeligheid voor sertindol of voor één van de overige bestanddelen van de tabletten. Sertindol is gecontraïndiceerd bij patiënten bekend met een ongecorrigeerde hypokaliëmie of met een ongecorrigeerde hypomagnesiëmie. Sertindol is gecontraïndiceerd bij patiënten die bekend zijn met een klinisch significante hartaandoening, congestief hartfalen , cardiale hypertrofie, aritmie of bradycardie (< 50 slagen per minuut).
Ref 12 Sulpiride (Dogmatil) 50 en 400 mg (Sanofi-aventis) – 30 december 2016	4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik Bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen (o.a. prikkelgeleidingsstoornissen, decompensatio cordis en recent myocardinfarct) dienen antipsychotica in het algemeen met voorzichtigheid te worden toegepast; in geval van een anti-alfa1-adrenerge werking wegens het risico van orthostatische hypotensie en (bij voornamelijk fenothiazinen) wegens een mogelijk effect op de prikkelgeleiding.

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing deskundigen	Nee	Nee	15 november 2017