



Hartfalen: antipsychotica, alfablokkerende werking (excl. clozapine)

1497

NYHA klasse = New York Heart Association Classification

Datum literatuursearch: 19-09-2017

CONCLUSIE

De alfa-1-blokkerende werking van verschillende antipsychotica kan dilatatie van de arteriolen en venen veroorzaken waardoor orthostatische hypotensie en tachycardie kunnen optreden. Patiënten met hartfalen hebben een verhoogd risico op orthostatische hypotensie. Echter, er zijn geen gegevens bekend in de literatuur dat het risico op orthostatische hypotensie verhoogd is bij patiënten met hartfalen na gebruik van antipsychotica met alfablokkerende werking. Daarnaast is er ook geen informatie in de literatuur gevonden over verergering van hartfalen na gebruik van deze middelen. Op basis van de beschikbare literatuur is er onvoldoende evidence voor een contra-indicatie. Dat geldt niet voor clozapine.

PICO

P(atient)	Patiënten met hartfalen
I(ntervention)	quetiapine, chloorprotixeen, flufenazine, flupentixol, periciazine, pipamperon, zuclopentixol, olanzapine, paliperidon, periciazine, pipamperon, risperidon, sertindol, aripiprazol, broomperidol, haloperidol, penfluridol, perfenazine, pimoziide.
C(omparison / Control)	Patiënten zonder hartfalen
O(utcome)	Verergering van hartfalen

PUBMED (aangevuld met literatuur die gevonden is via Embase)

Zoekterm:

("Heart Failure"[Mesh] OR "heart failure"[All Fields]) AND ("Clozapine"[Mesh] OR "Clozapine"[All Fields] OR "olanzapine"[Supplementary Concept] OR "olanzapine"[All Fields] OR "Quetiapine Fumarate"[Mesh] OR "Quetiapine Fumarate"[All Fields] OR "Chlorprothixene"[Mesh] OR "Chlorprothixene"[All Fields] OR "Paliperidone Palmitate"[Mesh] OR "Paliperidone Palmitate"[All Fields] OR "periciazine"[Supplementary Concept] OR "periciazine"[All Fields] OR "pipamperone"[Supplementary Concept] OR "pipamperone"[All Fields] OR "Risperidone"[Mesh] OR "Risperidone"[All Fields] OR "sertindole"[Supplementary Concept] OR "sertindole"[All Fields] OR "Fluphenazine"[Mesh] OR "Fluphenazine"[All Fields] OR "Flupentixol"[Mesh] OR "Flupentixol"[All Fields] OR "Clopenthixol"[Mesh] OR "Clopenthixol"[All Fields] OR "Aripiprazole"[Mesh] OR "Aripiprazole"[All Fields] OR "bromperidol"[Supplementary Concept] OR "bromperidol"[All Fields] OR "Haloperidol"[Mesh] OR "Haloperidol"[All Fields] OR "Penfluridol"[Mesh] OR "Penfluridol"[All Fields] OR "Perphenazine"[Mesh] OR "Perphenazine"[All Fields] OR "Pimozide"[Mesh] OR "Pimozide"[All Fields])

("antipsychotic agents"[Pharmacological Action] OR "antipsychotic agents"[MeSH Terms] OR "antipsychotic"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "antipsychotic agents"[All Fields] OR "antipsychotic"[All Fields] AND induced[All Fields] AND ("heart failure"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "heart failure"[All Fields])

OVERIGE

Bron	Bewijs	Resultaten/Opmmerkingen
Mackin, P. (2008). Cardiac side effects of psychiatric drugs. <i>Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental</i> , 23(S1).	Review artikel	• Orthostatische hypertensie meest bekende bijwerking van antipsychotica. • Van de atypische antipsychotica zijn de middelen met een lage potentie (bv. chloorpromazine en thioridazine) meer geassocieerd met hypotensie dan de middel en hoge potentie middelen. • Clozapine, olanzapine, quetiapine en risperidon zijn geassocieerd met veranderingen in bloeddruk. • Oorzaak van clozapine is de antagonistische werking op cholinerge en alfa1-adrenerge receptoren. • Uit studies blijkt clozapine (25 mg) in gezonde vrijwilligers het risico op orthostatische hypotensie met tweederde te verhogen. • Orthostatische hypertensie is een risicofactor bij patiënten met cardiale dysfunctie. Advies: deze patiënten monitoren, vooral bij start therapie. • Hartspierziekte uit zich bij ouderen vaak in hartfalen, myocarditis en cardiomyopathie. ◦ Clozapine is meest gelinkt aan myocarditis en cardiomyopathie van de antipsychotica. Incidentie myocarditis: variërend van 1 op de 500-10.000 patiënten. ◦ Risico op cardiomyopathie is 5x hoger bij behandeling met clozapine. • Myocarditis kan resulteren in cardiomyopathie waarbij symptomen van hartfalen kunnen optreden. Quetiapine, lithium, chloorpromazine, flufenazine, haloperidol en risperidon zijn ook geassocieerd met myocarditis. Minder bewijs voor.
Slørdal, L., & Spigset, O. (2006). Heart failure induced by non-cardiac drugs. <i>Drug safety</i> , 29(7), 567-586.	Review artikel	• Review van niet cardiale geneesmiddelen die geassocieerd zijn met ontwikkeling of verergering van hartfalen. • Relatie tussen antipsychotica en hartfalen wordt gelegd door veroorzaken van cardiomyopathie waardoor contractiliteit van het hart beïnvloed wordt. • Meerdere antipsychotica zijn gelinkt met myocarditis en/of cardiomyopathie. Voor clozapine is het meest bewijs voor. • Risico op myocarditis is 1 op 2000 tot 1 op 500 patiënten met clozapine gebruik. • Overige antipsychotica die gerelateerd worden aan myocarditis/cardiomyopathie zijn: chloorpromazine, flufenazine, haloperidol en risperidon. Echter, is hier minder bewijs voor. Opmmerkingen auteurs: • Meer onderzoek nodig om een causaal verband aan te tonen voor chloorpromazine, flufenazine, haloperidol en risperidon.

		Opmerkingen SHB: Antipsychotica lijken meer gecontra-indiceerd te worden vanwege risico op myocarditis/cardiomyopathie. Alfablokkerende mechanisme wordt hier niet benoemd.
Citrome, L., Collins, J. M., Nordstrom, B. L., Rosen, E. J., Baker, R., Nadkarni, A., & Kalsekar, I. (2013). Incidence of cardiovascular outcomes and diabetes mellitus among users of second-generation antipsychotics. <i>The Journal of clinical psychiatry</i>, 74(12), 1199-1206.	Retrospectieve cohort studie	- 138 523 patiënten geïnccludeerd: 32 890 aripiprazol, 17428 olanzapine, 58807 quetiapine, 22357 risperidon en 6753 ziprasidon gebruikers. - significant verhoogde risico gevonden op hartfalen bij quetiapine (HR 1.55; 95% CI 1.15-2.11) en risperidon (HR 1.43; 95% CI 1.02-1.99) in vergelijking met aripiprazol. Geen significant verschil op hartfalen bij olanzapine en ziprasidon ten op zichte van aripiprazol. Opmerkingen SHB: - vergelijkende studie tussen aripiprazol en andere antipsychotica. - zegt niks over initiële risico op hartfalen van aripiprazol. - patiënten voldoen niet aan de PICO.
Gopal, S., Hough, D., Karcher, K., Nuamah, I., Palumbo, J., Berlin, J. A., ... & Kent, J. (2013). Risk of cardiovascular morbidity with risperidone or paliperidone treatment: analysis of 64 randomized, double-blind trials. <i>Journal of clinical psychopharmacology</i>, 33(2), 157-161.	Post hoc analysis	- analyse van 64 RCT's met risperidon/paliperidon - gemiddelde orale dosis risperidon 3.4 mg/dag en voor paliperidon 8.5 mg/dag. - gemiddelde doseerrange per injectie cyclus: risperidon 25-75 mg en paliperidon 25-150 mg. - gemiddelde behandelduur risperidon/paliperidon 42 dagen vs placebo 29 dagen. - in 2.3% vd patiënten heeft hartfalen in gekregen in gepoolde risperidon/paliperidon groep vs 1.5% in placebo groep vs 0.8% in active controle groep (haloperidol, divalproex, quetiapine of olanzapine). -significant verhoogd kans op bijwerkingen/symptomen behorend bij hartfalen zoals: palpataties, perifeer oedeem in gepoolde risperidon/paliperidon groep t.o.v. placebo. Opmerkingen SHB: - onduidelijk wat deze resultaten zeggen aangezien er met een gepoolde risperidon/paliperidon groep vergeleken is.
Puttegowda, B., Theodore, J., Basappa, R., & Nanjappa, M. C. (2016). Olanzapine Induced Dilated Cardiomyopathy. <i>The Malaysian journal of medical sciences: MJMS</i>, 23(2), 82.	Case-report N= 1	28 jarige man ontwikkelt hartfalen NYHA klasse 2 en QT-verlenging van 503 ms gezien. - Medische historie: olanzapine 5mg/dag en lorazepam intermitterend gebruik gedurende 10 jaar. Verder bekend met diabetes. - Na staken olanzapine en behandeling voor hartfalen, verbetering van hartfalen gezien en QT genormaliseerd. - Weinig bekend over olanzapine geïnduceerde cardiomyopathie Opmerkingen SHB: - Patiënt voldoet niet aan de PICO. - Causaal verband van olanzapine is lastig vast te stellen vanwege lang gebruik. - Verbetering HF kan door behandeling van HF zijn gekomen.

Malik, S. A., Malik, S., Dowsley, T. F., & Singh, B. (2015). Left ventricular thrombus as a complication of clozapine-induced cardiomyopathy: a case report and brief literature review. <i>Case reports in cardiology</i> , 2015.	Case-report N=1	• 48-jarige man zonder cardiale voorgeschiedenis ontwikkelt hartfalen met een linker ventrikel ejectie fractie van 15%. • Auteurs wijzen clozapine gebruik aan als veroorzaker van cardiomyopathie. • Clozapine was al 5 jaar in gebruik (verder ook aripiprazol, benzotropine, lamotrigine en olanzapine in gebruik). • Patiënt verbeterde na staken clozapine en behandeling voor hartfalen. Na 3 maanden follow-up geen verbetering van ejectie fractie.
Alexopoulos, G. S., Streim, J., Carpenter, D., & Docherty, J. P. (2004). Using antipsychotic agents in older patients. <i>The Journal of clinical psychiatry</i> , 65, 5-99.	Expert opinion survey on antipsychotic use in older patients	• Clozapine, ziprasidon en conventionele antipsychotica (vooral de lage en middelmatige potente middelen) moeten vermeden worden in patiënten met QT-verlenging of hartfalen. Opmerkingen SHB: • In uitleg wordt alleen ingegaan op risico van antipsychotica op QT-verlenging.
Cox A., Langford N. Drug-induced cardiac failure. Adverse Drug Reaction Bulletin 2003:220 (843-846)	review	• Clozapine is geassocieerd met myocarditis en cardiomyopathie. • Mechanisme is onbekend maar treedt vaak op in begin van behandeling. • Frequentie is 1 op 500 – 1 op 10000 voor myocarditis. Opmerkingen SHB: • In review worden andere antipsychotica of de alfablokkerende werking niet benoemd als oorzaak verergeren hartfalen.

SPC's

Bron	Effect
SPC quetiapine (Seroquel) tabletten – 09-08-2016	<u>4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik</u> Tevens is voorzichtigheid geboden wanneer quetiapine wordt voorgeschreven ofwel samen met geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze het QT-interval verlengen, ofwel samen met andere neuroleptica, in het bijzonder bij ouderen, bij patiënten met congenitaal lang QT-syndroom, congestief hartfalen, hypertrofie van het hart, hypokaliëmie of hypomagnesiëmie.
SPC Chloorprotixeen (Truxal) tabletten – 24-09-2014	<u>4.3. Contra-indicaties:</u> Truxal kan, net als andere geneesmiddelen binnen de klasse van antipsychotica, een QT-verlenging veroorzaken. Aanhoudend verlengde QT-intervallen kunnen het risico op ernstige aritmieën verhogen. Hierom is Truxal gecontra-indiceerd bij patiënten met een geschiedenis van klinisch significante cardiovasculaire aandoeningen (bijv. significante bradycardie (<50 slagen per minuut), recent acuut myocard infarct, niet gecompenseerd hartfalen, hypertrofie van het hart, en aritmieën behandeld met type IA of III antiaritmica) en in patiënten met een geschiedenis van ventriculaire aritmieën of Torsade de Pointes. <u>4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik</u> Cardiovasculair Bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen (o.a. prikkelgeleidingsstoornissen, decompensatio cordis, coronair hartfalen, recent myocardiinfarct) bestaat het risico van orthostatische hypotensie en een effect op de prikkelgeleiding. Wegens het risico van maligne aritmieën moet

	chloorprothixeen met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van hartziekten of een familiegeschiedenis van QT-verlenging.
SPC Olanzapine (Zyprexa) tabletten – 21-03-2017	<u>4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik</u> QT-interval In klinisch onderzoek werd een klinisch betekenisvolle QTc-verlenging (Fridericia QT-correctie [QTcF] ≥ 500 milliseconden [msec] op een willekeurig moment na baseline bij patiënten met een baseline QTcF < 500 msec) soms (0,1 tot 1 %) gemeld bij patiënten behandeld met olanzapine zonder een significant verschil in cardiovasculaire voorvallen in vergelijking met placebo behandelde patiënten. Er is echter voorzichtigheid geboden wanneer olanzapine wordt voorgeschreven met geneesmiddelen die het QTc-interval verlengen, vooral bij ouderen, bij patiënten met een congenitaal verlengd QT-syndroom, congestief hartfalen , hypertrofie van het hart, hypokaliëmie of hypomagnesiëmie.
SPC paliperidon (Invega) tabletten – 19-09-2017 -	<u>4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik</u> Orthostatische hypotensie Door de alfablokkerende eigenschappen kan paliperidon orthostatische hypotensie induceren bij bepaalde patiënten. Uit gepoolde gegevens van drie placebogecontroleerde studies met een duur van zes weken en een vaste dosis INVEGA (3, 6, 9 en 12 mg) werd orthostatische hypotensie gemeld door 2,5% van de patiënten die met INVEGA werden behandeld, in vergelijking met 0,8% bij de patiënten die met placebo werden behandeld. INVEGA dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een bekende hart vaatziekte (bijvoorbeeld hartfalen , myocardinfarct of ischemie, geleidingsstoornissen), cerebrovasculaire aandoeningen of predisponerende factoren voor hypotensie (bijv. dehydratie en hypovolemie).
SPC periciazine (Neuleptil) capsules – 27-11-2015	<u>4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik</u> Bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen (o.a. prikkelgeleidingsstoornissen, decompensatio cordis , coronair hartfalen, recent myocardinfarct) bestaat het risico van orthostatische hypotensie en een effect op de prikkelgeleiding (bv tachycardie).
SPC Pipamperon (Dipiperon) – 08-02-2016	<u>Geen info over hartfalen vermeld.</u>
SPC Risperidon (Risperdal) – 22-02-2017	<u>4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik</u> Orthostatische hypotensie Als gevolg van de alfablokkerende eigenschappen van risperidon kan orthostatische hypotensie optreden, vooral tijdens de initiële dosistitratiefase. In postmarketingobservaties werd klinisch significante hypotensie gezien bij gelijktijdig gebruik van risperidon en behandeling met antihypertensiva. RISPERDAL dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen (bijv. hartfalen , myocardinfarct, geleidingsstoornissen, dehydratie, hypovolemie, of cerebrovasculaire aandoeningen) en de dosis dient geleidelijk aan te worden getitreerd zoals wordt aanbevolen (zie rubriek 4.2). Een vermindering van de dosis dient overwogen te worden indien hypotensie optreedt.
SPC Sertindol (Serdolect) tabletten – 6-05-2016	<u>4.3 Contra-indicaties</u> Sertindol is gecontraïndiceerd bij patiënten die bekend zijn met een klinisch significante hartaandoening, congestief hartfalen , cardiale hypertrofie, aritmie of bradycardie (< 50 slagen per minuut).
SPC Flufenazine (Anatensol) oplossing voor injectie – 03-03-2015	<u>4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik</u> Bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen (o.a. prikkelgeleidingsstoornissen, decompensatio cordis en recent myocardinfarct) dienen antipsychotica met voorzichtigheid te worden toegepast; bij een anti- α 1-

	adrenerge werking wegens het risico van orthostatische hypotensie en bij voornamelijk fenothiazinen wegens een mogelijk effect op de prikkelgeleiding.
SPC Flupentixol (Fluanxol) – 09-08-2017	<u>4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik</u> Fluanxol kan, net als andere geneesmiddelen die behoren tot de klasse van antipsychotica, een QT verlenging veroorzaken. Een aanhoudend verlengd QT-interval kan het risico op ernstige aritmieën vergroten. Derhalve dient Fluanxol met voorzichtigheid te worden gebruikt in individuen bevattelijk voor cardiovasculaire aandoeningen (met hypokalemie, hypomagnesie, of een genetische predispositie) of met een geschiedenis van cardiovasculaire aandoeningen, bijvoorbeeld QT verlenging, significante bradycardie, (<50 hartslagen per minuut), recent acuut myocardiaal infarct, decompensation cordis , of geleidingsstoornissen. Door de anti-α 1-adrenerge werking bestaat het risico van orthostatische hypotensie.
SPC Zuclopentixol (Cisordinol) tabletten – 01-04-2017	<u>4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik</u> Cisordinol kan, net als andere geneesmiddelen die behoren tot de klasse van antipsychotica, een QTinterval verlenging veroorzaken. Een aanhoudend verlengd QT-interval kan het risico op ernstige aritmieën vergroten. Derhalve dient Cisordinol met voorzichtigheid te worden gebruikt in individuen bevattelijk voor cardiovasculaire aandoeningen (met hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, of een genetische predispositie) of met een geschiedenis van cardiovasculaire aandoeningen, bijvoorbeeld QT-interval verlenging, significante bradycardie, (<50 hartslagen per minuut), recent acuut myocardinfarct, ongecompenseerd hartfalen of hartritme stoornis. Gelijktijdig gebruik van andere antipsychotica moet worden vermeden.
Aripiprazol (Abilify) tabletten – 21-11-2016	<u>4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik</u> Cardiovasculaire aandoeningen Aripiprazol dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met bekende cardiovasculaire aandoeningen (voorgeschiedenis van myocardinfarct of ischemische hartaandoening, hartfalen of geleidingsstoornissen), cerebrovasculaire aandoeningen, condities welke voor de patiënt predisponerend zijn voor hypotensie (dehydratie, hypovolemie en behandeling met antihypertensieve geneesmiddelen) of hypertensie, inclusief maligne.
SPC broomperidol (Impromen) – 25-10-2014	<u>Geen info over hartfalen vermeld.</u>
SPC Haloperidol tabletten – 10-06-2016	<u>4.3. Contra-indicaties:</u> klinisch significante hartaandoeningen (bijvoorbeeld recent acuut myocardinfarct, niet gecompenseerd hartfalen , aritmieën die behandeld worden met geneesmiddelen uit de klasse IaenIII-anti-aritmica)
SPC Penfluridol (Semap) – 13-01-2012	<u>4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik</u> Bij patiënten met cardiovasculaire stoornissen (o.a. prikkelgeleidingsstoornissen, decompensatio cordis en recent myocardinfarct) dienen antipsychotica met voorzichtigheid te worden toegepast; een anti-α1-adrenerge werking kan aanleiding geven tot orthostatische hypotensie. Penfluridol heeft deze werking echter nauwelijks.
SPC Perfenazine – 31-08-2017	<u>4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik</u> Bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen (o.a. prikkelgeleidingsstoornissen, decompensatio cordis en recent myocardinfarct) dienen antipsychotica met voorzichtigheid te worden toegepast; bij een anti-α1-adrenerge werking wegens het risico van orthostatische hypotensie en bij voornamelijk fenothiazinen wegens een mogelijk effect op de prikkelgeleiding.
SPC Pimozide (Orap) – 28-12-2015	<u>Geen info over hartfalen vermeld.</u>

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