



Federatie  
**Medisch  
Specialisten**

---

## Kortdurend antipsychoticagebruik

# Inhoudsopgave

Kortdurend antipsychoticagebruik	1
Inhoudsopgave	2
Startpagina - Kortdurend antipsychoticagebruik	3
Risico op QTc-verlenging bij verschillende antipsychotica	4
Toedieningsvorm en dosering antipsychotica	11
ECG-controle bij kortdurend antipsychoticagebruik	18
Behandelstrategie bij een QTc-verlenging	25

## Startpagina - Kortdurend antipsychoticagebruik

### Waar gaat deze richtlijn over?

Deze richtlijn beschrijft hoe om te gaan met het risico op QTc-verlenging bij patiënten die kortdurend antipsychotica krijgen voor de behandeling van een delier. In september 2007 werd een alert van de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) gepubliceerd over de observatie dat QTc-tijd verlenging met daaropvolgende polymorfe ventriculaire tachycardie (PVT) van het Torsade de Pointes type (TdP) optraden bij patiënten die behandeld werden met haloperidol. Later volgde ook berichten over dergelijke effecten van andere antipsychotica. In de richtlijn is getracht hoe om te gaan met de risico's die het kortdurend voorschrijven van antipsychotica met zich meebrengen.

### Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

Deze richtlijn is geschreven voor klinisch geriaters, internisten ouderengeneeskunde, psychiaters, (ziekenhuis)apothekers en alle anderen die intramurale ouderen in het kader van een delier kortdurend met antipsychotica behandelen.

### Voor patiënten

Deze richtlijn gaat over de behandeling van patiënten met een delier. Meer informatie over een delier is beschreven op [Thuisarts.nl](http://Thuisarts.nl). Patiënten met een delier kunnen met medicijnen worden behandeld. Een van de mogelijke bijwerkingen van deze medicijnen is dat het hart van de patiënt erop reageert. Hoe artsen hiermee om moeten gaan wordt in deze richtlijn beschreven.

### Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie (NVKG). De richtlijn is opgesteld door een multidisciplinaire commissie en er is aangesloten bij de richtlijn Delier. De commissie heeft gedurende twee jaar gewerkt aan de ontwikkeling van de richtlijn.

### Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-10-2019

Laatst geautoriseerd : 01-10-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Risico op QTc-verlenging bij verschillende antipsychotica

### Uitgangsvraag

Wat is het effect van verschillende typen antipsychotica op de QTc-tijd bij patiënten ouder dan 70 jaar met een delier?

### Aanbeveling

#### Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie

Er is geen wetenschappelijk bewijs gevonden voor klinisch relevante verschillen in het optreden van QTc-verlenging bij het gebruik van de veelgebruikte antipsychotica haloperidol, risperidon, olanzapine, clozapine en quetiapine voor de behandeling van het delier bij ouderen. De werkgroep ziet dan ook geen reden om op basis van QTc-verlengend potentieel een voorkeur uit te spreken voor een van de bovengenoemde antipsychotica.

Kies het antipsychoticum niet op basis van het QTc-verlengend potentieel, maar volg de aanbevelingen in de module Medicamenteuze behandeling van delier uit de richtlijn 'Delier bij volwassenen'.

### Inleiding

Patiënten met een delier met veel verbale en/of motorische onrust worden symptomatisch behandeld met haloperidol, risperidon of olanzapine in lage dosis (conform de multidisciplinaire richtlijn delier bij volwassenen uit 2013) (NVKG, 2013). Soms wordt ook ter voorkoming van een delier haloperidol voorgeschreven vooral bij patiënten die eerder een ernstig delier doormaakten, hoewel hiervoor weinig wetenschappelijke onderbouwing bestaat. Bij patiënten met M. Parkinson of Lewy Body dementie is haloperidol gecontra-indiceerd en is clozapine eerste keus. Van antipsychotica is bekend dat ze geassocieerd zijn met QTc-tijd verlenging. Mogelijk bestaan er verschillen tussen verschillende typen antipsychotica en de mate van QTc-tijd verlenging die zij genereren.

### Conclusies

#### Gemiddelde QTc-tijd

<b>Zeer laag GRADE</b>	Het is onduidelijk of haloperidol leidt tot een langere gemiddelde QTc-tijd in oudere patiënten met (hoog risico op) een delier.  <i>Bronnen: (Blom, 2015)</i>
----------------------------	--

#### Beloop van QTc-tijd

<b>Zeer laag GRADE</b>	Het is onduidelijk of haloperidol leidt tot een ongunstig beloop in QTc-tijd in oudere patiënten met (hoog risico op) een delier.  <i>Bronnen: (Blom, 2015)</i>
----------------------------	---

#### Torsade de Pointes

<b>Zeer laag GRADE</b>	Het is onduidelijk of haloperidol is geassocieerd met een verhoogd risico op Torsade de Pointes in oudere patiënten met (hoog risico op) een delier.  <i>Bronnen: (Blom, 2015)</i>
----------------------------	--

#### Mortaliteit, binnen 7 dagen na start toediening haloperidol

<b>Zeer laag GRADE</b>	Het is onduidelijk of haloperidol leidt tot een verhoogde mortaliteit binnen 7 dagen na start toediening in oudere patiënten met (hoog risico op) een delier.  <i>Bronnen: (Park, 2018)</i>
----------------------------	---

#### Mortaliteit, 30 dagen na start toediening

<b>Laag GRADE</b>	Er lijkt geen verband te bestaan tussen quetiapine en 30-dagen mortaliteit in oudere patiënten met (hoog risico op) een delier.  <i>Bronnen: (Tahir, 2010)</i>
-----------------------	--

## Samenvatting literatuur

### Beschrijving studies

In een observationele studie van Blom (2015) werden 89 patiënten geïnccludeerd die een heupoperatie ondergingen. 39 patiënten (21% man, gemiddelde leeftijd (SD): 88,1 (5,5)) kregen vlak voor de operatie haloperidol voorgeschreven in een mediane dosering van 1 mg oraal, de andere patiënten (n=54, 25% mannen, gemiddelde leeftijd (SD): 81,1 (16,3)) kregen geen antipsychoticum voorgeschreven. De onderzoekers vergeleken de QTc-tijd van de ECG's afgenomen voor de operatie en voor haloperidol was voorgeschreven (T0) met de QTc-tijd van de ECG's die op 1 tot 3 dagen (T1) en 4 tot 6 dagen (T2) na de operatie waren afgenomen. Een normale QTc-tijd werd in de studie gedefinieerd als  $\leq 430$  ms bij mannen en  $\leq 450$  ms bij vrouwen; borderline als 431 tot 450 ms bij mannen en 451 tot 470 ms bij vrouwen en een abnormale QTc-tijd bij mannen  $>450$  ms bij mannen en  $>470$  ms bij vrouwen.

In een observationele cohortstudie van Park (2018) werd in een grote database van meer dan 700 ziekenhuizen patiënten geselecteerd die waren opgenomen in verband met een acuut myocardinfarct en kortdurend werden behandeld met orale antipsychotica. 1.659 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 77,0 jaar (SD: 11,4) kregen haloperidol voorgeschreven welke werden vergeleken met 1.659 gematchte patiënten met een gemiddelde leeftijd van 78,8 jaar (SD: 11,8) die atypische antipsychotica kregen voorgeschreven. De atypische antipsychotica bestonden voor 90% uit olanzapine, quetiapine. Er werden geen doseringen vermeld.

In de RCT van Tahir (2010) werden patiënten met een delier gerandomiseerd naar 10 dagen quetiapine (n=21) of placebo (n=21). Patiënten kregen tenminste éénmaal per dag oraal 25 mg, wat kon worden opgeschaald naar 175 mg in verschillende dosissen.

### Resultaten

Gemiddelde QTc-tijd (cruciaal)

Eén studie (Blom, 2015) onderzocht de associatie tussen haloperidol (wel haloperidol  $n=39$ , geen haloperidol  $n=50$ ) en gemiddelde QTc-tijd. 4-6 dagen na de operatie was de gemiddelde QTc-tijd hoger in de groep patiënten welke haloperidol kregen voorgeschreven, echter deze verhoging was niet significant ( $p=0,2$ ) en het is niet bekend hoeveel hoger de gemiddelde QTc-tijd was.

#### Bewijskracht van de literatuur

Vanwege het studiedesign is de uitgangspositie van de bewijskracht 'laag', de bewijskracht komt uit op 'zeer laag'. De bewijskracht voor de uitkomstmaat gemiddelde QTc-tijd is met 3 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias) en het geringe aantal patiënten (imprecisie, 2 graderingen voor aftrekken).

#### Beloop van QTc-tijd (cruciaal)

Eén studie (Blom, 2015) onderzocht de associatie tussen haloperidol (wel haloperidol  $n=24$ , geen haloperidol  $n=54$ ) en het beloop van QTc-tijd (normaal/ borderline/abnormaal op T0, T1 en T2). Een mixed model analyse waarin gecorrigeerd werd voor mogelijke versturende variabelen liet geen verschil zien in het beloop van QTc-tijd bij patiënten die wel of geen haloperidol voorgeschreven kregen ( $p=0,4$ ).

#### Bewijskracht van de literatuur

Vanwege het studiedesign is de uitgangspositie van de bewijskracht 'laag', de bewijskracht komt uit op 'zeer laag'. De bewijskracht voor de uitkomstmaat beloop van QTc-tijd is met 2 niveaus verlaagd gezien het geringe aantal patiënten (imprecisie, 2 graderingen voor aftrekken).

#### *Torsade de Pointes (belangrijk)*

Eén studie (Blom, 2015) onderzocht de associatie tussen haloperidol (wel haloperidol  $n=24$ , geen haloperidol  $n=54$ ) en Torsade de Pointes. In deze studie werden geen gevallen van Torsade de Pointes gerapporteerd.

#### Bewijskracht van de literatuur

Vanwege het studiedesign is de uitgangspositie van de bewijskracht 'laag', de bewijskracht komt uit op 'zeer laag'. Vanwege het studiedesign is de uitgangspositie van de bewijskracht 'laag'. De bewijskracht voor de uitkomstmaat Torsade de Pointes is met 2 niveaus verlaagd gezien het geringe aantal patiënten (imprecisie, 2 graderingen voor aftrekken).

#### *Mortaliteit (belangrijk)*

Twee studies (Park, 2018;Tahir, 2010) onderzochten de associatie tussen antipsychotica en mortaliteit.

In de studie van Park (2018) bestaand uit 1.659 patiënten met voorgeschreven haloperidol en 1.659 gematchte patiënten met voorgeschreven atypische antipsychotica werd een cox proportional hazard analyse uitgevoerd naar de mortaliteit binnen zeven dagen in het ziekenhuis. De gecorrigeerde hazard ratio (HR) was het hoogst op dag één (HR 3,28, 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 1,75 tot 6,23) en nam daarna met 19% per dag af tot dag 3 (HR 1,72, 95% BI 2,18 tot 2,31). Vanaf dag 5 werd er geen klinisch relevant of significant verhoogd risico meer aangetoond (HR 1,12, 95% BI 0,79 tot 1,59).

De studie van Tahir (2010) onderzocht de associatie tussen quetiapine (quetiapine n=21 en placebo n=21) en mortaliteit na 30 dagen. In de interventiegroep waren er vier overledenen en drie in de placebogroep hetgeen niet significant van elkaar verschilde ( $p > 0,05$ ).

### Bewijskracht van de literatuur

Mortaliteit, binnen 7 dagen na start toediening: haloperidol

Vanwege het studiedesign is de uitgangspositie van de bewijskracht 'laag', de bewijskracht komt uit op 'zeer laag'. De bewijskracht voor haloperidol in relatie tot mortaliteit is met 1 niveau verlaagd gezien het geringe aantal patiënten (imprecisie, 1 gradering voor aftrekken).

*Mortaliteit, 30 dagen na start toediening: quetiapine*

Vanwege het studiedesign is de uitgangspositie van de bewijskracht 'hoog', de bewijskracht komt uit op 'laag'. De bewijskracht voor de uitkomstmaat 30-dagen mortaliteit is met 2 niveaus verlaagd gezien het geringe aantal patiënten (imprecisie, 2 graderingen voor aftrekken).

## **Zoeken en selecteren**

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat is het effect van verschillende typen antipsychotica op de QTc-tijd bij patiënten ouder dan 70 jaar met een delier?

### PICO

P: patiënten ouder dan 70 jaar met (hoog risico op) een delier, niet zijnde een alcoholonttrekkingsdelier, die kortdurend antipsychotica gebruiken;

I: antipsychotica: haloperidol, risperidone, olanzapine, clozapine en quetiapine;

C: haloperidol, risperidone, olanzapine, clozapine, quetiapine en/ of placebo;

O: QTc-tijd, Torsade de Pointes, acuut cardiale dood, mortaliteit.

### Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte QTc-tijd, Torsade de Pointes, acute cardiale dood voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten. De werkgroep achtte mortaliteit voor de besluitvorming een belangrijke uitkomstmaat.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

### Klinisch relevant verschil

De werkgroep definieerde een QTc-interval groter dan 500 ms, of een toename van het QTc-interval met meer dan 60 ms als een klinisch (patiënt) relevant verschil.

### Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 18 maart 2018 met relevante zoektermen gezocht naar studies over patiënten met een delier die kortdurend werden behandeld met antipsychotica. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De

literatuurzoekactie leverde 435 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- primair vergelijkend onderzoek;
- gepubliceerd tussen 2000 en april 2018;
- Artikel full-tekst beschikbaar in het Engels of Nederlands;
- patiënten ouder dan 70 jaar met een (hoog risico op een) delier;
- patiënten werden kortdurend met een antipsychoticum behandeld;
- vergelijking tussen twee verschillende antipsychotica of de vergelijking tussen antipsychoticum en placebo
- beschrijving van ten minste één uitkomstmaat
- exclusie: IC-patiënten en patiënten met een pacemaker;
- setting: tweede lijn of instelling voor langdurig verblijf.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 17 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden 16 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en één studie definitief geselecteerd. Daarnaast werden nog twee studies geselecteerd: één via cross-referencing gevonden en één studie was bij de werkgroep bekend en is vlak na de zoekactie gepubliceerd.

Drie onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

## Overwegingen

Er is weinig wetenschappelijk onderbouwd bewijs gevonden of er een verschil bestaat tussen verschillende typen antipsychotica, voorgeschreven voor de behandeling van een delier bij ouderen, en het optreden van QTc-verlenging, TdP en acute hartdood. De gevonden literatuur was van lage tot zeer lage bewijskracht.

In een review uit 2014 (Hasnain, 2014) wordt er een vergelijking gemaakt tussen verschillende antipsychotica en het optreden van QTc-verlenging en TdP. De studiepopulatie bestond echter niet specifiek uit ouderen en ook de indicatie was niet alleen delier. Uit deze review bleek dat clozapine en quetiapine in therapeutische doseringen weliswaar geassocieerd zijn met een statistisch significante verlenging van het QTc-verlenging, maar dat een klinisch relevante QTc-verlenging van meer dan 480 msec of een toename van de QTc-tijd met meer dan 60 msec zeer zeldzaam is. Olanzapine en risperidon leken slechts een zeer bescheiden effect op het QTc-interval in te hebben. In geen van de studies die onderzocht waren in deze review traden TdP op. Uit case-reports blijkt dat TdP op kunnen treden zelfs bij een bescheiden verlenging van de QTc-tijd en bij therapeutische doseringen van antipsychotica. In al deze gevallen was er echter sprake van de aanwezigheid van andere risicofactoren voor het optreden van QTc-verlenging, zoals het gebruik van andere QTc-verlengende medicatie.

In een review van Leucht (2013) is onder andere gekeken naar QTc-verlengend potentieel van verschillende oraal toegediende antipsychotica bij patiënten met schizofrenie. Hieruit bleek dat haloperidol, quetiapine, olanzapine en risperidon slechts een mild QT-verlengend effect hebben. Hierbij varieerden de doseringen van haloperidol



tussen 5 tot 20 mg per dag, voor olanzapine tussen 10 tot 30 mg per dag, quetiapine 400 tot 1000 mg/dag en risperidon tussen 4 tot 8,5 mg/dag. Dit zijn doseringen die over het algemeen hoger zijn dan in de praktijk voorgeschreven wordt aan oudere patiënten met een delier.

Chung (2011) vond vergelijkbare resultaten in hun meta-analyse naar het effect van QTc-verlenging bij zeven verschillende antipsychotica gebruikt in de behandeling voor schizofrenie. Er werd geen significant effect gevonden op QTc-tijd bij olanzapine en risperidon. Voor quetiapine kon door incomplete data geen meta-analyse uitgevoerd worden. Haloperidol en clozapine werden niet onderzocht.

In 2009 is een longitudinale prospectieve cohortstudie (van Noord, 2009) gepubliceerd vanuit de Rotterdamstudie over de associatie tussen psychotrope geneesmiddelen en QTc-verlenging bij oudere volwassenen (55+). In deze studie zijn slechts weinig gebruikers geïnccludeerd van haloperidol (8), clozapine (2), olanzapine (3) en quetiapine (1). Er werd geen significant effect van deze antipsychotica op QTc-tijd verlenging gevonden.

In een studie van Page (2013) kreeg 71 IC-patiënten haloperidol iv in een totale dagdosering van 7,5 mg, verdeeld over 3 giften, toegediend. 70 patiënten kregen placebo toegediend. Er werd geen verschil in het optreden van QTc-verlenging >500 ms gevonden tussen beide groepen (zeven in haloperidol groep en zes in placebo groep). Bij geen van de patiënten trad een TdP op.

### **Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventuele naasten)**

In het algemeen zullen er geen grote waarden en voorkeuren van patiëntzijde bestaan met betrekking tot de keuze voor een bepaald type antipsychoticum. In voorkomende gevallen kan het zijn dat een patiënt een voorkeur heeft voor of juist een weerzin heeft tegen een bepaald type antipsychoticum op basis van eerdere ervaringen. Het is aan te bevelen dat de behandelend arts in zulke gevallen hier rekening mee houdt.

### **Bijwerkingen**

Er bestaan bekende verschillen in het bijwerkingen patroon van verschillende soorten antipsychotica, welke verklaard worden door verschillen in receptor affiniteit. Zo hebben haloperidol en risperidon de hoogste affiniteit voor de D2-receptor, waarvan de belangrijkste bijwerkingen extrapiramidale symptomen zijn. Quetiapine heeft een beduidend lagere affiniteit van de D2-receptor en daarmee ook minder extrapiramidale bijwerkingen. Quetiapine heeft echter wel een hogere affiniteit voor de histamine receptor, wat leidt tot sedatie en gewichtstoename (hoewel bij kortdurend gebruik beperkt). Clozapine heeft net als quetiapine een lage affiniteit voor de D2 receptor, maar daarentegen wel een hoge affiniteit voor de muscarine, histamine en  $\alpha$ 1-adrenaline receptor, wat leidt tot anticholinerge bijwerkingen, sedatie, gewichtstoename en hypotensie. Bovendien is een beruchte, maar zeldzame, bijwerking van clozapine agranulocytose, waardoor voor start en in het begin van de behandeling wekelijks een leukocyten differentiatie geprikt moet worden. Olanzapine tot slot heeft de hoogste affiniteit voor de muscarine, histamine en serototine receptor, leidend tot anticholinerge effecten, sedatie en een blokkade van het verzadigingsgevoel, waardoor gewichtstoename.

### **Kosten**

Er bestaan geen noemenswaardige kostenverschillen tussen de verschillende typen antipsychotica voor de kortdurende behandeling van een delier.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-10-2019

Laatst geautoriseerd : 01-10-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

Blom MT, Jansen S, de Jonghe A, van Munster BC, et al. In-Hospital Haloperidol Use and Perioperative Changes in QTc-Duration. *J Nutr Health Aging*. 2015 May;19(5):583-9.

Chung AK, Chua SE. Effects on prolongation of Bazett's corrected QT interval of seven second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a meta-analysis. *J Psychopharmacol*. 2011 May;25(5):646-66.

Hasnain M, Vieweg WV. QTc interval prolongation and torsade de pointes associated with second-generation antipsychotics and antidepressants: a comprehensive review. *CNS Drugs*. 2014 Oct;28(10):887-920.

Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie. Richtlijn Delier bij Volwassenen. 2013

Page VJ, Ely EW, Gates S, Zhao XB, et al. Effect of intravenous haloperidol on the duration of delirium and coma in critically ill patients (Hope-ICU): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2013 Sep;1(7):515-23.

Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013 Sep 14;382(9896):951-62.

van Noord C, Straus SM, Sturkenboom MC, Hofman A, et al. Psychotropic drugs associated with corrected QT interval prolongation. *J Clin Psychopharmacol*. 2009 Feb;29(1):9-15.

Tahir TA, Eeles E, Karapareddy V, Muthuvelu P, et al. A randomized controlled trial of quetiapine versus placebo in the treatment of delirium. *J Psychosom Res*. 2010 Nov;69(5):485-90.

## Toedieningsvorm en dosering antipsychotica

### Uitgangsvraag

Welke toedieningsvorm en dosering antipsychotica voor de behandeling van patiënten ouder dan 70 jaar met een delier geven het laagste risico op QTc-verlenging?

### Aanbeveling

#### Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie

Bij de bovenbeschreven studies is in meer of mindere mate sprake van confounding. In geval van chirurgische patiënten is uit te artikelen vaak niet te halen welke medicatie perioperatief is gegeven, terwijl dit vaak medicatie is die invloed heeft op de QTc-tijd. In diverse studies is rescue-medicatie toegestaan voor patiënten die tijdens het delier onvoldoende reageren op de studiemedicatie (al of niet placebo), vaak gaat het om kleine studies, is sprake van verschillende settings en wordt op verschillende tijdstippen QTc en mortaliteit berekend. Vaak wordt juist de kwetsbare patiënt met dementie en/of verlengd QTc (>500 ms) geëxcludeerd. Het belangrijkste punt is echter dat er geen studies zijn waar de primaire vraag is wat het effect is van verschillende doseringen en toedieningsvormen van antipsychotica op QTc-tijd en mortaliteit. Echter zowel uit de studie van Blom (2015) als Meehan (2002) komt naar voren dat waarschijnlijk andere factoren een veel grotere impact hebben op de QTc-tijd dan het gebruik van antipsychotica dan wel verschillende doseringen. Haloperidol is het meest onderzocht in de kwetsbare groepen meestal in doseringen tot 2mg per os zonder impact op mortaliteit (Agar, 2017) en op QTc-tijd (Agar, 2017; Blom, 2015; Schrijver, 2018).

Er zijn studies waarbij hogere doseringen haloperidol worden voorgeschreven en/of intraveneus worden toegediend, ook aan kwetsbare ouderen, zonder dat dit leidt tot verlenging van de QTc-tijd en/of hogere mortaliteit (Wang, 2012: 1,7 mg i.v. per dag; Fukata, 2017: 5 mg i.v. per dag). Bij de studie van Wang, was sprake van een ICU setting, bij de studie van Fukata is de setting niet geheel duidelijk.

In de studie van Tahir (2010) wordt gemiddeld 40 mg quetiapine gebruikt en in de studie van Naksuk (2017) gemiddeld 25 mg. In deze studies wordt bij deze doseringen geen toename gezien in QTc-tijd (Naksuk, 2017) en evenmin toename van mortaliteit (Tahir, 2010; Naksuk, 2017). In de studie van Agar (2017) wordt geen toename in mortaliteit gevonden in de groep die behandeld wordt met risperidon tot 2 mg per os per dag.

Het is aannemelijk dat lage doseringen haloperidol, risperidon en quetiapine (zie tabel 1) geen relevante impact hebben op de QTc-tijd of mortaliteit tijdens behandeling van een delier. Hoewel literatuurgegevens ontbreken is de expert opinion van de richtlijnwerkgroep dat dit ook geldt voor lage doseringen olanzapine en clozapine.

**Tabel 1 Tabel met doseringen antipsychoticum waarbij het risico op Torsade de Pointes verwaarloosbaar klein is.**

Antipsychoticum	orale toediening per dag*	Parenterale of oromucosale toediening per dag
haloperidol	2mg#	1mg°
risperidon	2mg§	
quetiapine	40mg¶	
olanzapine	5mg°	2,5mg°
clozapine	12,5mg°	

\* gebaseerd op studies bij kwetsbare ouderen met een delier, > 70 jaar in een niet IC/CCU-setting; niet gebaseerd op equipotentie  
 # Blom, 2015; Agar 2017; Schrijver 2018  
 § Agar 2017  
 ¶ Tahir 2010  
 ° Expert opinion

### Aanbeveling

Houd geen rekening met mogelijke QTc-tijd verlenging door een antipsychoticum bij een delier wanneer de dagelijkse dosering niet hoger is dan aangegeven in tabel 1.

### Inleiding

Patiënten met een delier met veel verbale en/of motorische onrust worden vaak symptomatisch behandeld met haloperidol in lage dosis. In het geval van bijwerkingen of ineffectiviteit van haloperidol kan een ander antipsychoticum voorgeschreven worden zoals quetiapine, risperidon of olanzapine. Bij patiënten met M. Parkinson of Lewy Body dementie is haloperidol gecontra-indiceerd. Clozapine is dan eerste keus en soms wordt uitgeweken naar quetiapine.

Het gebruik van antipsychotica is met name bij ouderen geassocieerd met verhoogde mortaliteit. De aanname is dat dit onder andere samenhangt met het ontwikkelen van een verlengde QTc-tijd tijdens gebruik van antipsychotica, waardoor de kans op Torsade de Pointes (TdP) toeneemt. Deze aanname is echter gebaseerd op casuïstische mededelingen, vaak van patiënten die hoge doseringen antipsychotica voor langere tijd gebruikten, waarbij vele andere risicofactoren aanwezig waren. (FDA, 2007; Hasnain, 2014; Meyer-Masseti, 2010; Riker, 1994)

Bij symptomatische behandeling van een delier gaat het om een kortdurend gebruik van antipsychotica doorgaans in een lage dosering. Sommige antipsychotica kunnen oraal via druppels/drank, intramusculair of intraveneus toegediend worden, dit is een optie bij patiënten die niet goed kunnen slikken of die weigeren medicatie in te nemen. .

Het is onduidelijk of de wijze van toediening invloed heeft op het ontstaan of verergeren van een QTc-verlenging. Evenmin is het duidelijk of er een relatie is met de gebruikte dosis.

### Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvragen:

### **Deelvraag 1**

Wat is het effect van verschillende toedieningsvormen van antipsychotica op de QTc-tijd bij patiënten ouder dan 70 jaar met een delier?

PICO

P: patiënten ouder dan 70 jaar met een delier, niet zijnde een alcoholonttrekkingsdelier, die kortdurend antipsychotica gebruiken;

I: verschillende toedieningsvormen antipsychotica (haloperidol, risperidon, olanzapine, clozapine en quetiapine);

C: verschillende toedieningsvormen antipsychotica (haloperidol, risperidon, olanzapine, clozapine en quetiapine);

O: QTc-tijd, Torsade de Pointes, acute cardiale dood, mortaliteit.

### **Deelvraag 2**

Wat is het effect van verschillende doseringen antipsychotica op de QTc-tijd bij patiënten ouder dan 70 jaar met een delier?

PICO

P: patiënten ouder dan 70 jaar met een delier, niet zijnde een alcoholonttrekkingsdelier, die kortdurend antipsychotica gebruiken;

I: verschillende doseringen antipsychotica (haloperidol, risperidon, olanzapine, clozapine en quetiapine);

C: verschillende doseringen antipsychotica (haloperidol, risperidon, olanzapine, clozapine en quetiapine);

O: QTc-tijd, Torsade de Pointes, acute cardiale dood, mortaliteit.

### **Relevante uitkomstmaten**

De werkgroep achtte QTc-tijd, Torsade de Pointes, acute cardiale dood voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten. De werkgroep achtte mortaliteit voor de besluitvorming een belangrijke uitkomstmaat.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

### **Klinisch relevant verschil**

De werkgroep definieerde een QTc-interval groter dan 500 ms, of een toename van het QTc-interval met meer dan 60 ms als een klinisch (patiënt) relevant verschil.

### **Zoeken en selecteren (Methode)**

In de databases Medline (OVID) en Embase (Elsevier) is op 18 april 2018 met relevante zoektermen gezocht naar artikelen over patiënten met een delier die kortdurend werden behandeld met antipsychotica. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 435 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- primair vergelijkend onderzoek;

- gepubliceerd tussen 2000 en april 2018;
- artikel full-tekst beschikbaar in het Engels of Nederlands;
- patiënten ouder dan 70 jaar met een delier;
- patiënten werden kortdurend met een antipsychoticum behandeld;
- vergelijking van verschillende doseringen antipsychoticum of een vergelijking van verschillende toedieningsvormen van het antipsychoticum;
- beschrijving van ten minste één uitkomstmaat;
- exclusie: IC-patiënten en patiënten met een pacemaker;
- setting: tweede lijn of instelling voor langdurig verblijf.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 21 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 21 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 0 studies definitief geselecteerd. Er zijn geen onderzoeken opgenomen in de literatuuranalyse. Er wordt overgegaan tot de overwegingen.

## Overwegingen

Er zijn geen RCT's gevonden die bij kwetsbare ouderen met een delier in een niet IC-setting hebben gekeken naar het effect op de QTc-tijd van verschillende toedieningswegen en/of doseringen van de in deze richtlijnmodules besproken antipsychotica. De vraag of een andere toedieningsweg ook een grotere impact heeft op de QTc-tijd in deze populatie kan dan ook niet eenduidig worden beantwoord. Echter, in studies waarbij gekeken wordt naar het effect van medicamenteuze behandeling van een delier, wordt in de methode-sectie vaak duidelijk omschreven welke toedieningswegen worden gebruikt. In een aantal studies is effect op QTc-tijd en/of mortaliteit een secundaire uitkomstmaat. Door gegevens uit verschillende studies te combineren wordt getracht de geformuleerde uitgangsvraag te beantwoorden.

Er zijn in de afgelopen jaren verschillende meta-analyses gepubliceerd over preventie en/of behandeling van een delier met medicatie, al of niet in een ic-setting. In een Cochrane review (Burry, 2018) werd gekeken naar het effect van behandeling van een delier met haloperidol in een niet-IC-setting. In deze meta-analyse werd geen verschil in mortaliteit gevonden tussen de groepen met en zonder antipsychotica gebruik. Dit werd geconcludeerd aan de hand van drie studies, een in de palliatieve setting (Agar, 2017), een bij patiënten met aids (Breitbart, 1996) en een in een algemeen ziekenhuis (Tahir, 2010). In de studie van Breitbart ging het om jonge patiënten met aids, gemiddelde leeftijd  $39,2 \pm 8,8$  jaar, een andere populatie dan de doelgroep van deze richtlijn. In de studie van Agar werden palliatieve patiënten ouder dan 65 jaar in de actieve arm behandeld met haloperidol en risperidon, beiden gedoseerd 2 dd 0,25 mg per os, maximaal 2 mg per dag. In de studie van Tahir was de gemiddelde leeftijd 84,2 jaar en werd behandeld met quetiapine per os tussen 25 tot 175 mg per dag; 40 mg was de gemiddelde maximale dagdosering.

In de systematische review en meta-analyse van Shen (2018) werd gekeken naar het effect van haloperidol op preventie en behandeling van een delier op gewone afdelingen of ic-setting. Er werd geen verschil in QTc-verlenging gevonden tussen haloperidol en placebo en ook geen verschil in mortaliteit. De studies waar dit uit geconcludeerd werd waren allen verricht bij IC-patiënten, studies van Page (2013), Wang (2012) en Al-Qadheep (2016) met gemiddelde leeftijd van respectievelijk 68 jaar, 74 jaar en 60 jaar. De dosering haloperidol varieerde

van 1,7 tot 7,5mg intraveneus per dag. Een vierde studie (Schrøder Pedersen, 2013) waarin mortaliteit ook werd meegenomen was een studie bij patiënten die cardiale chirurgie ondergingen, waarbij geprotocolleerd gebruik van haloperidol werd vergeleken met een historische groep die ook behandeld werd met haloperidol, maar zonder protocol. De leeftijd van de groepen was respectievelijk gemiddeld 67 en 66 jaar en de gemiddelde dagdosering haloperidol respectievelijk 8mg intraveneus met protocol en 21 mg intraveneus zonder protocol. Er was geen verschil in mortaliteit tussen deze groepen.

De studie van Fukata uit 2017 is meegenomen in de meta-analyse van Shen, maar niet in de subgroep analyse voor de uitkomstmaat mortaliteit. In deze studie wordt wel vermeld dat er van de 100 patiënten in de interventiegroep er één postoperatief is overleden ten gevolgen van een pneumothorax, geduid als niet gerelateerd aan de interventie. Het is een onderzoek verricht naar het effect van haloperidol bij postoperatieve patiënten >75 jaar met een mild delier. De gemiddelde leeftijd in de interventiegroep was  $82 \pm 4,4$  jaar en in de placebogroep  $81,3 \pm 4,3$  jaar. In de interventiegroep werd van dag 0 tot dag 5 5mg haloperidol intraveneus gegeven.

Er zijn enkele studies waar specifiek is gekeken naar QTc-tijd bij behandeling met antipsychotica ter preventie of gedurende behandeling van een delier. In de (deels retrospectieve) studie van Blom (2015) werd de QTc-tijd van 89 patiënten met een heupfractuur perioperatief gevolgd. De gemiddelde leeftijd was 83,8 jaar en 39 (43,8%) kregen haloperidol oraal in een gemiddelde dagdosering van 1 mg per os, niet iedereen had een delier. Er werd geen significant verschil gevonden in QTc-duur tussen patiënten met en zonder haloperidol. Zij maakten een verdeling van de onderzochte groep in patiënten met vóór OK een normaal QTc, borderline normaal en verlengd QTc. Post-OK daalde de QTc-tijd in de groep die baseline een verlengd QTc had, nam de QTc-tijd toe in de groep met baseline een normale QTc en in de borderline QTc-groep bleef de QTc onveranderd. Deze veranderingen bleven ook zichtbaar als de groepen verdeeld werden in een groep met en groep zonder haloperidol. De conclusie van de auteurs is dat er blijkbaar andere factoren zijn die een grotere impact hebben op QTc veranderingen dan het al of niet gebruiken van haloperidol.

Schrijver (2018) verrichtte een subgroep analyse van een multicenter gerandomiseerde dubbelblind placebo-gecontroleerde trial. De studiepopulatie bestond uit patiënten  $\geq 70$  jaar die acuut moesten worden opgenomen en at risk waren voor het ontwikkelen van een delier. Ze kregen 2 d.d. 1mg haloperidol per os of placebo. Voor deze studie werden 72 patiënten geïncludeerd waarvan 38 haloperidol kregen. Haloperidol bleek in de onderzochte dosering niet te leiden tot een significante QTc-verlenging en evenmin werd er TdP geobserveerd.

Naksuk (2017) beschreef patiënten opgenomen op de CCU van de Mayo Clinics en onderzocht de impact van delier en antipsychoticagebruik voor een delier op veranderingen in de QTc-tijd, mortaliteit in het ziekenhuis en mortaliteit na 1 jaar. De antipsychotica die onderzocht werden waren haloperidol gemiddeld 5mg per dag (3,1 tot 10mg) en quetiapine gemiddeld 25mg per dag (12,5 tot 49,5mg). Er wordt niet vermeld hoe de medicatie werd toegediend. De gemiddelde leeftijd in de groep zonder delier was  $66,6 \pm 15,2$  jaar en met delier  $73,1 \pm 13,9$  jaar. Een delier was geassocieerd met grotere mortaliteit in het ziekenhuis. Er was een lagere mortaliteit in het ziekenhuis bij delierpatiënten die antipsychotica kregen (13,8%) versus degene die geen antipsychotica kregen (18,5%). Er was geen verschil in het optreden van ventriculaire ritmestoornissen tussen beide groepen. Er was geen significante toename van QTc-tijd in de haloperidol en quetiapine groep ten opzichte van de baseline.

In de dubbelblind gerandomiseerde studie van Meehan (2002) worden geen delierpatiënten onderzocht, maar patiënten met dementie en geagiteerd gedrag die een korte behandeling met olanzapine ondergingen. Patiënten kregen olanzapine 2,5 mg intramusculair, olanzapine 5 mg intramusculair, lorazepam 1 mg intramusculair of placebo. Na 2 uur werd de dosis herhaald en eventueel 1 uur erna kon nog een derde injectie worden gegeven in een aangepaste dosis. De dagdosis werd daarbij respectievelijk 6,25 mg olanzapine, 12,5 mg olanzapine, 4,5 mg lorazepam en 5 mg olanzapine. De laatste is dus de oorspronkelijke placebogroep, die "crossover" in de 3de injectie 5mg olanzapine kreeg. De gemiddelde leeftijd van de 272 gerandomiseerde patiënten was 77,6 jaar. Er wordt dan alleen gezegd dat de groep olanzapine 2,5 mg een significant korter QTc-tijd heeft na 24 uur ten opzichte van baseline en de placebogroep een significant langere QTc-tijd na 24 uur ten opzichte van baseline. Daarbij blijft onduidelijk wat er met QTc-tijd in de 5 mg olanzapine groep gebeurde. Evenmin wordt vermeld hoe de totale doseringen verdeeld waren over de groepen, met andere woorden wie een 2de en 3de injectie kreeg.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-10-2019

Laatst geautoriseerd : 01-10-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- Agar MR, Lawlor PG, Quinn S, Draper B, et al. Efficacy of Oral Risperidone, Haloperidol, or Placebo for Symptoms of Delirium Among Patients in Palliative Care: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2017 Jan 1;177(1):34-42.
- Al-Qadheeb NS, Skrobik Y, Schumaker G, Pacheco MN, et al. Preventing ICU Subsyndromal Delirium Conversion to Delirium With Low-Dose IV Haloperidol: A Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study. *Crit Care Med.* 2016 Mar;44(3):583-91.
- Blom MT, Jansen S, de Jonghe A, van Munster BC, et al. In-Hospital Haloperidol Use and Perioperative Changes in QTc-Duration. *J Nutr Health Aging.* 2015 May;19(5):583-9.
- Breitbart W, Marotta R, Platt MM, Weisman H, et al. A double-blind trial of haloperidol, chlorpromazine, and lorazepam in the treatment of delirium in hospitalized AIDS patients. *Am J Psychiatry.* 1996 Feb;153(2):231-7.
- Burry L, Mehta S, Perreault MM, Luxenberg JS, Siddiqi N, Hutton B, Fergusson DA, Bell C, Rose L. Antipsychotics for treatment of delirium in hospitalised non-ICU patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jun 18;6:CD005594
- FDA alert: haloperidol (marketed as Haldol, Haldol Decanoate and Haldol Lactate). 2007. This alert highlights revisions to the labeling for haloperidol. Available at: [www.fda.gov](http://www.fda.gov). Accessed January 2019.
- Fukata S, Kawabata Y, Fujishiro K, Kitagawa Y, et al. Haloperidol prophylaxis for preventing aggravation of postoperative delirium in elderly patients: a randomized, open-label prospective trial. *Surg Today.* 2017 Jul;47(7):815-826.
- Hasnain M, Vieweg WV. QTc interval prolongation and torsades de pointes associated with second-generation antipsychotics and antidepressants: a comprehensive review. *CNS Drugs.* 2014 Oct;28(10):887-920.
- Meehan KM, Wang H, David SR, Nisivoccia JR, et al. Comparison of rapidly acting intramuscular olanzapine, lorazepam, and placebo: a double-blind, randomized study in acutely agitated patients with dementia. *Neuropsychopharmacology.* 2002 Apr;26(4):494-504.
- Meyer-Massetti C, Cheng CM, Sharpe BA, Meier CR, et al. The FDA extended warning for intravenous haloperidol and torsades de pointes: how should institutions respond? *J Hosp Med.* 2010 Apr;5(4):E8-16.
- Naksuk N, Thongprayoon C, Park JY, Sharma S, et al. Editor's Choice-Clinical impact of delirium and antipsychotic therapy: 10-Year experience from a referral coronary care unit. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2017 Sep;6(6):560-568.
- Page VJ, Ely EW, Gates S, Zhao XB, et al. Effect of intravenous haloperidol on the duration of delirium and coma in critically



- ill patients (Hope-ICU): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2013 Sep;1(7):515-23.
- Riker RR, Fraser GL, Cox PM. Continuous infusion of haloperidol controls agitation in critically ill patients. *Crit Care Med.* 1994 Mar;22(3):433-40.
- Schrøder Pedersen S, Kirkegaard T, Balslev Jørgensen M, Lind Jørgensen V. Effects of a screening and treatment protocol with haloperidol on post-cardiotomy delirium: a prospective cohort study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014 Apr;18(4):438-45.
- Schrijver EJ, Verstraaten M, van de Ven PM, Bet PM, et al. Low dose oral haloperidol does not prolong QTc interval in older acutely hospitalised adults: a subanalysis of a randomised double-blind placebo-controlled study. *J Geriatr Cardiol.* 2018 Jun;15(6):401-407.
- Shen YZ, Peng K, Zhang J, Meng XW, et al. Effects of Haloperidol on Delirium in Adult Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Med Princ Pract.* 2018;27(3):250-259.
- Tahir TA, Eeles E, Karapareddy V, Muthuvelu P, et al. A randomized controlled trial of quetiapine versus placebo in the treatment of delirium. *J Psychosom Res.* 2010 Nov;69(5):485-90.
- Wang W, Li HL, Wang DX, Zhu X, et al. Haloperidol prophylaxis decreases delirium incidence in elderly patients after noncardiac surgery: a randomized controlled trial\*. *Crit Care Med.* 2012 Mar;40(3):731-9.

## ECG-controle bij kortdurend antipsychoticagebruik

### Uitgangsvraag

Bij welke patiënten ouder dan 70 jaar met een delier die kortdurend antipsychotica gebruiken is een ECG geïndiceerd ter controle van de QTc-tijd?

### Aanbeveling

#### Aanbeveling 1

#### **Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie**

Op basis van de systematische literatuuranalyse kan niet worden vastgesteld welke patiënt van 70 jaar of ouder baat heeft bij een ECG ter controle van de QTc-tijd bij het voorschrijven van een antipsychoticum voor de indicatie delier. De onderstaande aanbeveling is daarom gebaseerd op expert opinion en observationele onderzoeken.

Op basis van het beschreven observationele onderzoek zijn er geen aanwijzingen voor een verhoogd risico op TdP of acute hartdood bij het kortdurend gebruik van de daarin beschreven doseringen antipsychoticum. In verschillende observationele onderzoeken wordt een daling van de QTc-tijd gezien na toediening van een antipsychoticum bij patiënten met een op baseline verlengde QTc-tijd, of wordt een niet klinisch relevante stijging van de QTc-tijd gezien, ondanks de aanwezigheid van meerdere risicofactoren voor een verlengde QTc-tijd of een baseline QTc-tijd van >500 ms.

De werkgroep is daarom van mening dat er onvoldoende bewijs is voor het routinematig verrichten van een ECG vóór en na het voorschrijven van elk antipsychoticum voor de indicatie delier. Eveneens wegen de praktische bezwaren van het maken van een ECG bij de delirante patiënt, de methodologische problemen van het meten van de QTc-tijd en de grote groep patiënten bij wie dit dan zou moeten gebeuren niet op tegen de verwaarloosbare kans dat hiermee de zeer zeldzame complicatie TdP wordt voorkomen.

In de module toedieningsvorm en dosering werd reeds aangegeven bij welke dosering antipsychoticum de werkgroep het risico op TdP verwaarloosbaar acht. Zie hiervoor tabel 1 in module 'Toedieningsvorm en dosering antipsychotica'.

#### Aanbeveling 1

Verricht geen ECG ter controle de QTc-tijd bij het voorschrijven van een antipsychoticum voor de indicatie delier wanneer doseringen worden gebruikt die het risico op TdP niet relevant verhogen.

Zie tabel 1 in module 'Toedieningsvorm en dosering antipsychotica' voor doseringen per antipsychoticum.

#### Aanbeveling 2

#### **Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie**

De onderstaande aanbeveling is gebaseerd op expert opinion. De werkgroep acht het aannemelijk dat het risico op TdP of acute hartdood groter wordt bij een hogere dosering antipsychoticum. Op basis van de huidige literatuur kan echter niet worden vastgesteld wanneer het risico op TdP licht, matig of sterk verhoogd is. Daarbij

spelen zoals eerder genoemd ook andere risicofactoren een rol. Op dit moment kan daarom enkel worden gesproken van doseringen waarbij het risico op TdP mogelijk verhoogd is. Dit zijn doseringen die vallen buiten tabel 1 van module 'Toedieningsvorm en dosering antipsychotica'.

De werkgroep adviseert de overige risicofactoren voor QTc-verlenging te inventariseren wanneer een dosering wordt gebruikt die buiten tabel 1 van module 'Toedieningsvorm en dosering antipsychotica' valt. Daarbij moet rekening gehouden worden met medicatie die de afbraak van het antipsychoticum vermindert en daarmee de kans op QTc-verlenging vergroot, bekende niet-medicamenteuze risicofactoren voor QTc-verlenging (hypokaliëmie, cardiale voorgeschiedenis (atriumfibrilleren, ischemische hartziekte, hartfalen, linkerventrikelhypertrofie, linkerventrikeldysfunctie, (doorgemaakt) myocardinfarct, aritmie, bradycardie, plotse hartdood in de familie), leeftijd >70 jaar, vrouwelijk geslacht, langzame metaboliseerders, factoren die de spiegel van de QTc-verlengende medicatie kunnen verhogen (zoals farmacokinetische interacties, infusiesnelheid of verminderde nierfunctie)) en QTc verlengende medicatie ([www.crediblemeds.org](http://www.crediblemeds.org)). Zijn deze risicofactoren aanwezig en niet direct corrigeerbaar (bijvoorbeeld door staken van medicatie, correctie van elektrolytstoornissen), dan adviseert de werkgroep per patiënt een individuele inschatting van het risico op TdP te maken op basis van alle niet corrigeerbare risicofactoren en op basis daarvan te besluiten of men het antipsychoticum in deze dosering wil voorschrijven. Wordt hiertoe besloten, dan kan overwogen worden voorafgaand aan en na toediening van het antipsychoticum een ECG te maken. De werkgroep realiseert zich dat de keuze van de voorschrijver om wel of geen ECG te maken niet alleen afhangt van het individuele risico op TdP maar ook van andere factoren als haalbaarheid op dat moment en individuele behandeldoelen. Uit praktische overwegingen is de werkgroep van mening dat het ECG overdag herhaald kan worden na het bereiken van de Cmax van het betreffende antipsychoticum en dat dit niet midden in de nacht hoeft te gebeuren. Zie tabel 1 voor een overzicht van het tijdstip (Tmax) waarop de Cmax bereikt wordt van de meest gebruikte antipsychotica.

### Tabel 1 Tmax van antipsychotica (<http://toxicologie.org/monografie/antipsychotica> & KNMP

#### Kennisbank:

[https://kennisbank.knmp.nl/article/Informatorium\\_Medicamentorum/G1126.html#G1127](https://kennisbank.knmp.nl/article/Informatorium_Medicamentorum/G1126.html#G1127))

Antipsychoticum	Oraal	Intramusculair	Intraveneus
Risperidon	1-2 uur	n.v.t.	n.v.t.
Olanzapine	5-8 uur	15-45 min	n.v.t.
Haloperidol	2-6 uur	20 min	Direct
Quetiapine	1,5 uur (6u bij MGA)	n.v.t.	n.v.t.
Clozapine	1-4 uur	n.v.t.	n.v.t.

Bij dit alles neemt de werkgroep aan dat door de voorschrijver eerst niet-medicamenteuze behandeling van een delier is ingezet, een maximale dosering zoals vermeld in tabel 1 van de module 'Toedieningsvorm en dosering antipsychotica' is overwogen en dat er absolute noodzaak wordt gezien tot ophoging van de dosering ondanks de beperkte effectiviteit van antipsychotica in de behandeling van een delier.

#### Aanbeveling 2

Inventariseer reeds bestaande risicofactoren voor QTc verlenging wanneer een dosering antipsychoticum wordt

gegeven waarbij mogelijk wel sprake is van een toegevoegd risico op TdP. Dit zijn doseringen die hoger zijn dan vermeld in tabel 1 in module 'Toedieningsvorm en dosering antipsychotica'.

Behandel zo mogelijk corrigeerbare risicofactoren en maak een individuele inschatting van het risico op TdP op basis van alle niet corrigeerbare risicofactoren en beslis of je het antipsychoticum wil voorschrijven.

Overweeg bij het voorschrijven van een antipsychoticum in doseringen die buiten tabel 1 in module 'Toedieningsvorm en dosering antipsychotica' vallen de QTc-tijd te controleren door middel van een ECG vóór toediening van het antipsychoticum.

Herhaal dan het ECG na het bereiken van de T<sub>max</sub> van het middel, doe dit bij voorkeur overdag. Zie tabel 1 voor de T<sub>max</sub> voor de reguliere antipsychotica.

Staak of verlaag het antipsychoticum bij het ontstaan van een QTc-tijd >500 ms of een toename van 60 ms ten opzichte van baseline.

## Inleiding

Er is in Nederland geen consensus over de vraag bij welke 70-plusser met een delier vóór het starten van antipsychotica of tijdens het gebruik hiervan een QTc-tijd controle zou moeten plaatsvinden door middel van een ECG. Ook internationaal zijn er geen duidelijke aanbevelingen.

Men zou idealiter alleen een ECG willen verrichten bij patiënten met een meer dan verwaarloosbaar risico op Torsade de Pointes (TdP), bij wie geen andere medicatie gegeven kan worden dan het antipsychoticum met risico op QT-verlenging en het ECG willen verrichten op de momenten met het hoogste risico op een verlengde QT-tijd. Bij het bepalen van dit risico en het juiste moment van meten krijgt men echter te maken met een aantal onzekerheden: er is geen eenduidige definitie van een verlengde QT-tijd en bovendien kan de QT-tijd tot 100 ms variëren over de dag; de relatie tussen de mate van QT-verlenging en de kans op TdP is niet eenduidig; de impact van risicofactoren voor QT-verlenging (zoals leeftijd, geslacht, elektrolytstoornissen, cardiale voorgeschiedenis) op de individuele patiënt is onzeker (Yap, 2003; Vandael, 2017).

Deze onzekerheden zorgen voor een verschillende aanpak van dit probleem in de praktijk en waarschijnlijk voor zowel overdiagnostiek als het niet selecteren van de werkelijke risicopatiënten. Door het beter selecteren van de patiënten met het hoogste risico op TdP wordt enerzijds het onnodig verrichten van ECG's en het onnodig afzien van potentieel QT-verlengende medicatie bij patiënten voorkomen en kan anderzijds acute hartdood en TdP voorkomen worden bij de hoog-risicopatiënten.

## Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Bij welke patiënten ouder dan 70 jaar met een delier die kortdurend antipsychotica gebruiken is een ECG geïndiceerd ter controle van de QTc-tijd?

## PICO

P: patiënten ouder dan 70 jaar met een delier, niet zijnde een alcoholonttrekkingsdelier, die kortdurend antipsychotica gebruiken;

I: ECG-controle;

C: geen ECG-controle;

O: Torsade de Pointes, acute hartdood, mortaliteit.

## Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte Torsade de Pointes, acute cardiale dood en mortaliteit voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

## Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (OVID), Embase (Elsevier) is op 6 april 2018 met relevante zoektermen gezocht naar artikelen over ECG-controles bij patiënten met een delier die kortdurend antipsychotica gebruiken. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 353 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- primair vergelijkend onderzoek;
- gepubliceerd na 1946 tot april 2018;
- artikel full-tekst beschikbaar in het Engels of Nederlands;
- patiënten ouder dan 70 jaar met een delier;
- patiënten werden kortdurend met een antipsychoticum behandeld;
- patiënten ondergingen een ECG ter controle van QTc-tijd;
- exclusie: IC-patiënten en patiënten met een pacemaker;
- setting: tweede lijn of instelling voor langdurig verblijf.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 33 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 33 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 0 studies definitief geselecteerd. Er zijn geen onderzoeken opgenomen in de literatuuranalyse.

## **Overwegingen**

### Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is geen studie gevonden die onderzocht heeft of het monitoren van de QTc-tijd door middel van ECG-controle (en handelen naar bevinden) TdP, acute hartdood of mortaliteit kan voorkómen. Observationeel onderzoek waarbij monitoring door middel van ECG plaatsvond, richt zich op QTc-verlenging als uitkomst en niet op acute hartdood of dood door andere oorzaken (onder andere Palazzolo, 2017; Dube, 2017; Cole, 2017;

Vandael, 2016; Blom, 2015; Blom, 2011; Bush, 2008). Een aantal studies beschrijft de mate waarin QTc-verlenging optrad bij patiënten met een delier tijdens antipsychoticagebruik. Hieruit zou kunnen worden afgeleid of controle door middel van een ECG iets toevoegt.

Palazzolo (2017) beschrijft 118 patiënten met delier op de IC die minimaal twee doseringen quetiapine, risperidon, aripiprazol of olanzapine kregen (dosis en toedieningsvorm niet beschreven). 23 patiënten (19,5%) had een baseline ECG met een QTc-tijd >500 ms. 64 patiënten (54%) gebruikten minimaal één ander QTc-verlengend medicijn, 34 (24%) hadden een hypokaliëmie. Bij 42 (36%) was sprake van een cardiale voorgeschiedenis. Bij 72 patiënten (61%) trad een daling in QTc op, bij 45 (38%) een stijging; 1 patiënt bleef onveranderd. De mediane verandering in QTc was 12,5ms daling. TdP werd niet beschreven.

Dube (2017) beschrijft 103 patiënten met een delier op de IC die gemiddeld 94mg quetiapine kregen (toedieningsvorm niet beschreven). Patiënten met een baseline QTc >500ms werden geëxcludeerd. De mediane verandering in QTc was 20,5 ms stijging. Bij 14 patiënten (14%) trad een stijging van meer dan 60ms op, niet geassocieerd met de quetiapinedosering, de baseline QTc-tijd, een voorgeschiedenis van hartfalen of coronairziekten of de hoogte van het kalium. Er was wel een associatie met het gebruik van levofloxacin, fluconazol en isavuconazol. TdP kwam niet voor.

Vandael (2016) selecteerde patiënten retrospectief op basis van haloperidolvoorschrift, voorgeschreven voor de indicatie delier in 90%. 42 (19%) van de voorschriften waren intraveneus, 180 (81%) oraal of subcutaan. De maximale dosering haloperidol in 7 dagen was 135 mg, wat neerkomt op een dagdosering van ruim 19 mg. 60 patiënten (13 tot 14%) hadden myocardinfarct en/of hartfalen in de voorgeschiedenis. 42 (19%) van de patiënten had een hypokaliëmie, 73 (33%) van de patiënten gebruikten 1 of meer andere QTc-tijd verlengende medicijnen. 14 patiënten (6%) kregen haloperidol ondanks een QTc >500 ms op het baseline ECG. De dosering werd niet beschreven. Bij 54 patiënten (24%) werd een ECG gemaakt voor en na toediening van haloperidol, waarbij de gemiddelde stijging in QTc 1,7ms bedroeg. Bij geen van de patiënten trad TdP op en geen van de patiënten overleed door een cardiale oorzaak.

Blom (2015) beschrijft 89 patiënten met een heupfractuur van wie 39 haloperidol kregen (mediane dagelijkse dosering 1mg (IQR 0,8 tot 1,2), toedieningsvorm niet beschreven). Pre- en postoperatief werd een ECG gemaakt. Het aantal patiënten met cardiale voorgeschiedenis werd niet beschreven. Vijf patiënten (6%) gebruikten andere QTc-tijd-verlengende medicatie. Patiënten met een baseline QTc >500 ms werden geïnccludeerd maar het aantal patiënten hiermee werd niet beschreven. Bij patiënten met een normaal baseline QTc trad gemiddeld 12ms stijging op in QTc; bij patiënten met een verlengd baseline QTc trad een gemiddeld 19ms daling in QTc. Wel of geen gebruik van haloperidol of de hoogte van het kalium was hiermee niet geassocieerd.

Blom (2011) verrichtte retrospectief onderzoek naar 97 patiënten die haloperidol voorgeschreven kregen en bij wie voor, tijdens en na haloperidolgebruik een ECG gemaakt werd. De gemiddelde dagdosering was 2,6 mg (range 0,5 tot 10 mg). 73 patiënten (75%) kregen dit oraal, 24 (25%) intraveneus. Patiënten met een baseline QTc >500ms werden geïnccludeerd maar het aantal patiënten hiermee werd niet beschreven. Bij patiënten met een normaal baseline QTc trad gemiddeld 23 ms stijging op in QTc-tijdens haloperidolgebruik; bij patiënten

met een verlengd baseline QTc daalde de QTc gemiddeld 46ms. Er kwam geen TdP voor. De hoogte van het kalium, een cardiale voorgeschiedenis of het gebruik van andere QTc verlengende medicatie was niet geassocieerd met een verlengde QTc-tijd.

Bush (2008) onderzocht 49 patiënten op de IC die zowel amiodaron als haloperidol kregen. De gemiddelde dagdosering haloperidol was 11 mg (range 1 tot 65 mg), voornamelijk intraveneus. Het grootste deel van de patiënten was op de IC opgenomen vanwege cardiale chirurgie. 12 patiënten (25%) hadden elektrolytstoornissen en 14 (28%) gebruikten nog minimaal 1 ander QTc-verlengend medicijn. Bij 16 (38%) van de giften was voor de gift haloperidol sprake van een QTc >500 ms. De gemiddelde toename in QTc-tijd na een gift haloperidol was 9,8 ms (95% BI 0,6 tot 19 ms). De QTc-tijd was gemiddeld hoger bij hogere dagdoseringen haloperidol. Er traden geen ventriculaire aritmieën op.

### **Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)**

De belasting van het maken van een ECG is voor de patiënt in het algemeen niet groot. Voor het maken van een betrouwbaar ECG moet de patiënt echter stilliggen. Bij sommige patiënten met onrust bij een delier zal het niet mogelijk zijn een betrouwbaar ECG te verkrijgen. Daarnaast is het onwenselijk om bij een patiënt met een delier de nachtrust te verstoren voor het maken van een ECG.

### **Kosten (middelenbeslag)**

De kosten van het maken van een ECG zijn niet hoog. Echter, als er routinematig ECG's gemaakt zouden worden voor en tijdens het gebruik van alle antipsychotica, zou het aantal benodigde ECG's en daarmee de absolute kosten wel behoorlijk kunnen stijgen. De werkelijke kosten van een ECG zijn erg variabel en afhankelijk van lokale afspraken in een ziekenhuis.

### **Haalbaarheid en implementatie**

Wanneer er routinematig ECG's gemaakt zouden worden voor en tijdens het gebruik van antipsychotica, is voor te stellen dat extra ECG apparatuur en extra personeel voor het verrichten van het ECG nodig is of meer personeel geschoold zal moeten worden in het verrichten van ECG's.

Wanneer geadviseerd wordt een ECG-controle te doen op het moment dat er een steady state van het antipsychoticum is bereikt, kan het zijn dat het delier en de noodzaak tot behandeling met antipsychoticum alweer achter de rug zijn. Wanneer geadviseerd wordt een ECG-controle te doen op de T<sub>max</sub> van het antipsychoticum, kan dit betekenen dat er midden in de nacht een ECG-controle moet plaatsvinden. Dit is zeer onwenselijk bij een delirante patiënt.

Zoals beschreven in de inleiding is er geen consensus over de methode van berekenen van de QTc-tijd. De waarde van een op één tijdstip gemeten QTc-tijd met het doel de kans op TdP te bepalen is onduidelijk. Voor een inschatting van het risico zullen in elk geval ook verschillende andere risicofactoren meegenomen moeten worden.

### **Verantwoording**

Laatst beoordeeld : 01-10-2019

Laatst geautoriseerd : 01-10-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- Blom MT, Jansen S, de Jonghe A, van Munster BC, et al. In-Hospital Haloperidol Use and Perioperative Changes in QTc-Duration. *J Nutr Health Aging*. 2015 May;19(5):583-9.
- Blom MT, Bardai A, van Munster BC, Nieuwland M-I, et al.. (2011) Differential Changes in QTc Duration during In-Hospital Haloperidol Use. *PLoS ONE* 6(9): e23728.
- Bush SE, Hatton RC, Winterstein AG, Thomson MR, Woo GW. Effects of concomitant amiodarone and haloperidol on Q-Tc interval prolongation. *Am J Health Syst Pharm*. 2008 Dec 1;65(23):2232-6.
- Cole JB, Moore JC, Dolan BJ, O'Brien-Lambert A, et al. A Prospective Observational Study of Patients Receiving Intravenous and Intramuscular Olanzapine in the Emergency Department. *Ann Emerg Med*. 2017 Mar;69(3):327-336.e2.
- Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, et al. American Heart Association Acute Cardiac Care Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Nursing; American College of Cardiology Foundation. Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Mar 2;55(9):934-47.
- Dube KM, DeGrado J, Hohlfelder B, Szumita PM. Evaluation of the Effects of Quetiapine on QTc Prolongation in Critically Ill Patients. *J Pharm Pract*. 2018 Jun;31(3):292-297.
- Palazzolo N, Kram B, Muzyk AJ, et al. *Curr Drug Saf*. Examination of QTc Values in Critically Ill Patients Diagnosed with Delirium and Prescribed Atypical Antipsychotics. 2017;12(1):32-38.
- Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al.; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2015 Nov 1;36(41):2793-2867.
- Yap YG, Camm AJ. Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. *Heart*. 2003 Nov;89(11):1363-72.
- Vandael E, VandenBerk B, Vandenberghe J, et al. Risk factors for QTc-prolongation: systematic review of the evidence. *Int J Clin Pharm*. 2017 Feb;39(1):16-25.
- Vandael E, VandenBerk B, Vandenberghe J, Spriet I, Willems R, Foulon V. Risk management of QTc-prolongation in patients receiving haloperidol: an epidemiological study in a University hospital in Belgium. *Int J Clin Pharm*. 2016 Apr;38(2):310-20.



## Behandelstrategie bij een QTc-verlenging

### Uitgangsvraag

Hoe te handelen wanneer een patiënt ouder dan 70 jaar met een delier QTc-verlenging heeft?

### Aanbeveling

#### Aanbeveling 1

#### **Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie**

Er is gebrek aan bewijs over de veiligheid van het toevoegen van een laaggedoseerd antipsychoticum aan de al aanwezige risicofactoren voor TdP en acute hartdood wanneer de QTc >500 ms is. Omgekeerd is er ook geen bewijs voor de absolute onveiligheid in een dergelijke situatie. Dit betekent dat de noodzaak en verwachte effectiviteit van het starten van laaggedoseerd kortdurend antipsychoticumgebruik moeten worden afgewogen tegen de eventuele risico's. Hierbij speelt mee dat het bewijs voor de effectiviteit van antipsychotica bij delierbehandeling beperkt is (Burry, 2018; Neufeld, 2016; Shen, 2018).

Dit overwegend meent de werkgroep dat bij een bekende QTc >500 ms (dan wel toename van >60 ms ten opzichte van baseline na starten van het antipsychoticum) het antipsychoticum niet zonder meer gegeven zou moeten worden. Dit is ook in overeenstemming met de op dit moment in Nederland vigerende cardiologische richtlijn van de ESC (Priori, 2015) en AHA/ACCF Scientific Statement over Prevention of Torsade de Pointes in Hospital Settings (Drew, 2010). Zoals in de module 'Risico op QTc-verlenging bij verschillende antipsychotica' gesteld zijn er hierbij geen redenen om verschil te maken tussen de diverse typen antipsychotica. Wel kan, indien de patiënt is opgenomen op een bewaakte afdeling, eventueel iets meer ruimte worden genomen omdat zowel het optreden van QT-tijdverlenging als een eventuele TdP direct geconstateerd kunnen worden.

#### Aanbeveling 1

Overweeg af te zien van behandeling met een antipsychoticum voor een delier bij een bekende QTc >500 ms of een vastgestelde toename van de QTc met >60 ms ten opzichte van de uitgangswaarde voor start van het antipsychoticum.

Indien er toch voor gekozen wordt om te behandelen met een antipsychoticum, schrijf dan in overleg met patiënt/vertegenwoordiger een lage dosering (zie tabel 1 in de module 'Toedieningsvorm en dosering antipsychotica') voor.

#### Aanbeveling 2

#### **Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie**

Er zijn geen duidelijke argumenten om starten / continueren van een antipsychoticum te ontraden bij een QTc die wel verlengd is maar kleiner dan 500 ms of minder dan 60 ms is toegenomen. Wel lijkt het dan aan te raden om de medicatie te evalueren op combinaties met andere QTc-verlengende middelen en controle op andere risico-verhogende factoren zoals elektrolytstoornissen uit te voeren ter nadere diagnostiek naar andere oorzaken van verlengde QTc-tijd dan antipsychoticagebruik. Het onderzoek naar andere oorzaken van QTc-verlenging hoeft niet afgerond te zijn voor start van het antipsychoticum. Ook lijkt het dan verstandig het ECG te

herhalen op het eerstvolgende haalbare moment na bereiken van de Cmax van het voorgeschreven middel, zoals uiteengezet in de module 'ECG-controle'. Deze handelswijze is in overeenstemming met expert opinion voor langdurig antipsychoticumgebruik bij psychiatrische patiënten (Fanoe, 2014).

### Aanbeveling 2

Zie niet af van starten en staak het antipsychoticum niet op basis van een QTc-tijd van < 500ms of een toename van minder dan 60ms. Start of continueer bij voorkeur met een dosering zoals vermeld in tabel 1 in de module 'Toedieningsvorm en dosering antipsychotica'.

## Inleiding

Zoals in de voorgaande modules beschreven is, wordt er geen duidelijk oorzakelijk verband gevonden tussen het gebruik van lage doseringen antipsychotica voor behandeling van een delier en het optreden van QTc-verlenging dan wel TdP. Hieruit volgt echter niet of het veilig is om antipsychotica voor te schrijven voor behandeling van een delier indien er, om welke oorzaak dan ook, al een QTc-verlenging bestaat of is opgetreden. In die gevallen zullen er dus ook andere risicofactoren voor TdP en plotse hartdood bestaan. Bij veel patiënten zal, om wisselende redenen, bij opname in het ziekenhuis dan wel tijdens de opname een ECG gemaakt worden, waarbij een QTc-verlenging bij toeval aan het licht kan komen. Dan zullen enerzijds de noodzaak tot symptomatische delierbehandeling, tegen de achtergrond van het beperkte bewijs van de effectiviteit daarvan, en anderzijds de kleine kans op een zeer zeldzame maar zeer ernstige bijwerking tegen elkaar moeten worden afgewogen. Deze module poogt hier handreikingen voor te geven.

## Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvragen:

Welke mogelijkheden bij (start van) symptomatische behandeling van een delier zijn er wanneer:

1. Een patiënt vóór start van symptomatische delierbehandeling een verlengde QTc-tijd heeft?
2. Een patiënt tijdens symptomatische behandeling van een delier met antipsychotica QTc-tijdverlenging ontwikkelt?

### PICO

P: patiënten ouder dan 70 jaar met een delier niet zijnde een alcoholonttrekkingsdelier, die een verlengde QTc hebben;

I: stoppen van behandeling, niet starten met antipsychotica;

C: kortdurend antipsychoticagebruik continueren, afzien van behandeling;

O: herstel, duur tot herstel of ernst van delier, bijwerkingen/ complicaties, opnameduur, QTc-tijd, Torsade de Pointes, acute cardiale dood, mortaliteit.

### Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte QTc-tijd, Torsade de Pointes en optreden van acute cardiale dood voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten. De werkgroep achtte mortaliteit een voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaat.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

#### Klinisch relevant verschil

De werkgroep definieerde een QTc-interval groter dan 500ms, of een toename van het QTc-interval met meer dan 60ms als een klinisch (patiënt) relevant verschil.

#### Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID), Embase (via Elsevier) is op 18 april 2018 met relevante zoektermen gezocht naar het behandelbeleid bij patiënten met een QTc-tijd verlenging die worden behandeld voor een delier. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 435 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- primair vergelijkend onderzoek;
- gepubliceerd tussen 2000 en april 2018;
- artikel full-tekst beschikbaar in het Engels of Nederlands;
- patiënten ouder dan 70 jaar met een delier;
- patiënten werden kortdurend met een antipsychoticum behandeld;
- beschrijving van ten minste één uitkomstmaat;
- exclusie: IC-patiënten en patiënten met een pacemaker;
- setting: tweede lijn of instelling voor langdurig verblijf.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 23 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 23 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 0 studies definitief geselecteerd.

Er zijn geen onderzoeken opgenomen in de literatuuranalyse. Er is direct overgegaan tot het schrijven van de overwegingen.

### **Overwegingen**

De onderstaande overwegingen en aanbevelingen gelden voor het overgrote deel van de populatie waarop de uitgangsvraag betrekking heeft.

#### Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is geen vergelijkend onderzoek bekend naar de vraag of het veilig is om behandeling te starten of continueren bij een verlengd QTc gemeten voor start van dan wel ontstaan tijdens antipsychoticagebruik als symptomatische behandeling van een delier. Dit geldt zowel voor de harde uitkomstmaten plotse hartdood en TdP, als voor de surrogaat-uitkomstmaat QTc-tijd. Ook bij antipsychoticagebruik in andere patiëntengroepen en voor andere indicaties zijn ons dergelijke vergelijkende studies niet bekend. De huidige klinische praktijk wordt

bepaald door adviezen op basis van expert opinion en algemene kennis over QT-tijd verlengende medicatie. Deze adviezen betreffen niet specifiek kortdurend antipsychoticagebruik of in het ziekenhuis opgenomen oudere patiënten met een delier.

Uit enkele cohortonderzoeken bij patiënten met delier die behandeld worden met haloperidol of quetiapine blijkt geen verschil in QTc, ventriculaire aritmieën of mortaliteit ongeacht de QTc bij start van therapie. Het onderzoek uit 2011 van Blom laat zien dat bij patiënten met borderline (mannen 430 tot 450 ms; vrouwen 450 tot 470 ms) of verlengde (mannen >450 ms; vrouwen >470 ms) QTc voor start van haloperidol (gemiddeld 2,6 (range 0,5 tot 10) mg/dag; 75% oraal en 25% intraveneus) in verband met een delier geen verdere verlenging van de QTc-duur optrad. Van de 17 patiënten met een borderline QTc-duur voor behandeling trad bij niemand verdere verlenging tot een waarde >450 ms (mannen) of >470 ms (vrouwen) op. Van de 23 patiënten met een verlengde QTc-duur voor start van haloperidol had tijdens haloperidol-gebruik slechts één patiënt een gevaarlijk verlengde QTc-duur (QTc >500 ms dan wel >50 ms toename ten opzichte van baseline). Er trad bij niemand TdP op.

In het onderzoek uit 2017 van Naksuk werden patiënten op een CCU met een delier niet medicamenteus behandeld, dan wel behandeld met haloperidol (N= 124, gemiddeld 5 mg/dag, range 1 tot 57,5 mg/dag), quetiapine (N=59, gemiddeld 25 mg/dag, range 4,2 tot 150 mg/dag) of beiden (N=61). Hierbij waren ook patiënten met een QTc >500 ms. Bij gebruik van antipsychotica was er geen verhoogde kans op ventriculaire aritmieën of mortaliteit gedurende de ziekenhuisopname.

Een aanwijzing dat behandeling van patiënten met een verlengde QTc tot 550 ms veilig is komt uit een recente randomized controlled trial door Girard (2018). Dit onderzoek vergeleek bij patiënten met een delier op de Intensive Care haloperidol met ziprasidone en placebo. Opvallend is dat hier een afkapwaarde van 550 ms voor de QTc werd gehanteerd. Data over het aantal patiënten met een verlengde QTc tot 550 ms zijn niet bekend gemaakt, maar tijdens het onderzoek trad geen TdP op bij de 566 geïncludeerde patiënten, waaronder 192 patiënten die 5 tot 20 mg haloperidol intraveneus per dag kregen.

De nadelen en grenzen aan de interpretatie van deze studies zijn direct duidelijk: het betreft merendeels observationeel onderzoek en de aantallen patiënten in met name de Nederlandse studie van Blom (2011), maar wellicht ook in de andere twee studies, zijn te gering voor evaluatie van een zeldzame bijwerking. Er is dus weinig bewijs voor de veiligheid van starten of continueren van antipsychotica bij een bekende verlenging van de QTc. Dit komt ook doordat patiënten met een QTc >500 ms doorgaans uitgesloten zijn van deelname aan de uitgevoerde klinische studies. De huidige praktijk waarbij naar aanleiding van het mogelijk incidenteel optreden van een zeer ernstige bijwerking geadviseerd wordt om bij risicogroepen en het bestaan van een verlengde QTc-tijd niet zonder meer antipsychotica of andere potentieel QTc-verlengende medicatie voor te schrijven zorgt er voor dat het nu ook niet haalbaar lijkt deze kennislacune in een studiesetting op te vullen.

Het ligt voor de hand om aan te nemen dat, gezien het feit dat laaggedoseerd kortdurend antipsychoticagebruik in principe niet geassocieerd is met het optreden van QTc-verlenging, de bijdrage aan het optreden van TdP of acute hartdood bovenop de al bestaande risicofactoren niet groot zal zijn. Aan de andere kant is ook het bewijs voor de effectiviteit van antipsychotica bij delierbehandeling beperkt en niet altijd

overtuigend (Burry; Neufeld; Shen). Het gaat hier dus om de afweging tussen de mogelijke kans op een zeer zeldzame maar zeer ernstige bijwerking aan de ene kant en een veel toegepaste maar wellicht ook niet altijd effectieve behandeling aan de andere kant.

### **Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)**

In het algemeen zullen er geen grote waarden en voorkeuren vanuit patiëntzijde bestaan om de afweging als hier geschetst te sturen. In individuele gevallen kan de afweging tussen de kleine kans op een ernstige bijwerking en het niet goed medicamenteus kunnen behandelen van het delier uiteraard gestuurd worden door overleg met de patiënt en/of diens wettelijk vertegenwoordiger, maar op groepsniveau zal dit niet bijdragend zijn.

### **Kosten (middelenbeslag)**

De afweging als bovenstaand zal geen noemenswaardige extra kosten met zich meebrengen.

### **Aanvaardbaarheid voor de overige relevante stakeholders**

Er zijn voor dit aspect ook geen noemenswaardige bezwaren vanuit het veld, die van invloed zijn op de besluitvorming.

### **Haalbaarheid en implementatie**

Implementatie van de bovenstaande opties vraagt geen extra middelen bovenop de reeds beschikbare middelen.

### **Verantwoording**

Laatst beoordeeld : 01-10-2019

Laatst geautoriseerd : 01-10-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

### **Referenties**

- Blom MT, Bardai A, van Munster BC, Nieuwland M, et al. Differential changes in QTc duration during in-hospital haloperidol use. *PLoS One* 2011;6:e23728.
- Burry L, Mehta S, Perreault MM, Luxenberg JS, et al. Antipsychotics for treatment of delirium in hospitalized non-ICU patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;6:CD005594.
- Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, Gibler WB, et al. Prevention of Torsade de Pointes in Hospital Settings. A Scientific Statement From the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2010;121:1047-60.
- Fanoë S, Kristensen D, Fink-Jensen A, Kjaerulf Jensen H et al. Risk of arrhythmia induced by psychotropic medications: a proposal for clinical management. *Eur Heart J* 2014;35:1306-15.
- Girard TD, Exline MC, Carson SS, Hough CL, et al. Haloperidol and ziprasidone for treatment of delirium in critical illness. *N Engl J Med* 2018;379:2506-16.
- Naksuk N, Thongprayoon C, Park JY, Sharma S, et al. Editors choice-Clinical impact of delirium and antipsychotic therapy: 10-year experience from a referral coronary care unit. *Eur Heart J: Acute Cardiovasc Care* 2017;6:560-8.
- Neufeld KJ, Yue J, Robinson TN, Inouye SK, et al. Antipsychotic medication for prevention and treatment of delirium in hospitalized adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2016;64:705-14.
- Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, et al. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients

with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2015;36:2793-867.

Ries R, Sayadipour A. Management of psychosis and agitation in medical-surgical patients who have or are at risk for prolonged QT interval. *J Psych Pract* 2014;20:338-44.

Shen YZ, Peng K, Zhang J, Meng XW, et al. Effects of haloperidol on delirium in adult patients: a systematic review and meta-analysis. *Med Princ Pract* 2018;27:250-9.