



Antipsychotica bij kinderen en adolescenten: Monitoring van metabole en endocriene bijwerkingen en het risico op QT-verlenging

Deze richtlijn geeft adviezen voor het monitoren van bijwerkingen bij antipsychoticagebruik door kinderen en adolescenten. Uitgangspunt voor deze richtlijn is de Accare richtlijn (Kalverdijk et al., 2014), de adviezen zijn geactualiseerd aan de hand van nieuw verschenen literatuur. Adviezen voor risico inschatting op verlenging van het QT-interval zijn toegevoegd.

De voorstellen zijn voorgelegd aan een klankbordgroep bestaande uit de volgende leden:

- Annemiek Boot, kinderarts-endocrinoloog UMCG
- Hans Breur, kindercardioloog UMCU
- Bram Dierckx, psychiater / klinisch farmacoloog, Erasmus MC
- Elsbeth Helfrich, ziekenhuisapotheker WZA
- Annemarie der Kinderen, huisarts
- Sanne Kloosterboer, klinisch farmacoloog, Erasmus MC
- Esther Klopper, psychiater GGNet
- Anneke Muller, klinisch chemicus UMCG
- Corinne Oosterhof, kinder-en jeugdpsychiater Karakter
- Charlotte van 't Spijker, projectmedewerker Kenniscentrum Kinder- en Jeugdpsychiatrie
- Karin Biemond, projectleider / apotheker WZA

De adviezen beperken zich tot geneesmiddelen opgenomen in het kinderformularium.

De adviezen omvatten het monitoren door middel van vragenlijsten, lichamelijk en laboratoriumonderzoek op metabole en endocriene bijwerkingen. Daarnaast krijg je adviezen voor risicoschatting op QT-verlenging, bij aanvang en gedurende het gebruik van antipsychotica. Deze richtlijn spreekt zich *niet* uit over andere bijwerkingen, zoals extrapiramidale symptomen (EPS), tardieve dyskinesie en orthostase en ook niet over kinderen met een duidelijk ondergewicht (zoals bij eetstoornissen).

Monitoring door middel van lichamelijk onderzoek en anamnese op risicofactoren bij het gebruik van antipsychotica is van groot belang. Monitoring met laboratoriumbepalingen kan leiden tot eerdere detectie en eventuele bijstelling van de behandeling (Cahn et al., 2008).

De werkgroep heeft zich gerealiseerd dat frequente laboratoriumbepalingen kostenverhogend en belastend voor kwetsbare kinderen zijn. Uitgangspunt bij het



opstellen van de richtlijn is geweest dat een optimaal monitoringsprogramma niet moet leiden tot overdiagnostiek, overbodige verwijzingen of buitensporige kosten en dat het patiëntvriendelijk moet zijn.

Adviezen bij start van de behandeling en bij overgewicht

Advies bij start (ongeacht de verwachte gebruiksduur)

Voorlichting over:

- Risico gewichtstoename en belang van voorkomen hiervan
- Gezonde voeding (<http://www.lekkerbelangrijk.nl> en <http://www.voedingscentrum.nl>). Geef een folder van het voedingscentrum en verwijs zo nodig naar de huisarts
- Voldoende calciuminname (in de vorm van voldoende zuivelinname; aanbevolen hoeveelheden van voedingscentrum zijn twee tot drie porties melk en melkproducten en 40 gram kaas. Water, thee, koffie, graanproducten en groenten bevatten kleine hoeveelheden calcium)
- Voldoende beweging: dagelijks een uur matig intensieve beweging en tweewekelijks een uur gericht op verbeteren conditie (<http://www.gezondbewegen.nl>. Verwijs zo nodig naar het Centrum voor Jeugd en Gezin voor informatie over eventuele subsidieregelingen voor sport of bewegen.
- In de winter extra vitamine D (aanbevolen hoeveelheid extra is 400 – 600ie per dag, bij donkere huidskleur 800ie/dag)
- Signalen van hyperprolactinemie bij antipsychotica
- Signalen van ritmestoornissen en/of familiale cardiale belasting
- Signalen van acute ketoacidose. Vertel ouders om meteen contact op te nemen bij veel dorst en veel plassen
- Bespreek duur gebruik (3 maand, een jaar) en bespreek dat bloedafname nodig kan zijn

Advies bij overgewicht

Voorlichting over:

- Herhaal advies ten aanzien van voeding en bewegen
- *Beperking* intake. Uitvragen dieet(fouten)
- Verwijzing voor meer bewegen (bv Fitkids – <http://www.fitkids.nl>)
- Voor de behandeling van overgewicht, verwijs naar [Richtlijn Overgewicht en obesitas bij volwassenen en kinderen - Richtlijndatabase](#)



Adviezen ten aanzien van monitoring op metabole bijwerkingen

Monitoring vindt plaats op basis van de body mass index (BMI) en laboratoriumbepalingen. Voor de BMI meet je telkens lengte en gewicht. Let op, referentiewaarden voor een gezond BMI zijn leeftijdsafhankelijk. Bij het starten van een antipsychoticum bepaal je bij ieder kind gewicht en lengte, zowel bij aanvang als bij ieder consult, maar minimaal op de momenten genoemd in schema 1.

Aan de hand van deze waarden bepaal je de standaarddeviatie, bij voorkeur met een website met een groeicalculator. Dit doe je aan de hand van leeftijd, geslacht en afkomst ([zie de website van TNO](#)). De waarden leg je vast in een groeicurve of het EPD.

Daarnaast is het advies om standaard labcontroles uit te voeren (glucose, HbA1c, cholesterol, HDL, LDL en triglyceriden) bij de start met antipsychoticagebruik, na drie, zes en twaalf maanden, vervolgens jaarlijks. Zie schema 1 voor controles en laboratoriumbepalingen (glucose en lipidspectrum). De controles zijn ongeacht de verwachte behandelduur. Als de patiënt tot één van de volgende risicogroepen behoort kan frequentere monitoring noodzakelijk zijn:

- Bij een absolute BMI $> 2,0 \text{ SD}^1$
- Bij ouders, broers of zussen sprake is van diabetes mellitus type II
- Bij familiale hypercholesterolemie of van een hartinfarct of CVA onder de 45 jaar bij een eerstegraads familielid.
- Bij tekenen van hyperinsulinisme: PCOS of Acanthosis Nigricans
- Bij een moeder die zwangerschapsdiabetes had tijdens de zwangerschap van het betreffende kind

In tabel 1 staat de geadviseerde referentiewaardes van de labcontroles. Per controle zie je het geadviseerde beleid bij een afwijkende waarde.

Schema 1. Monitoring op metabole bijwerkingen

	T=0	Iedere controle	T=1 maand	T=3 maand	T=6 maand	T=1 jaar	Ieder jaar
Bepaal BMI	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Advies bij start	✓						
Advies bij overgewicht	✓		✓				
LAB-controle*	✓			✓	✓	✓	✓

*(glucose, HbA1c, cholesterol, HDL, LDL en triglyceriden)



Tabel 1. Referentiewaarden lab en beleid

	Referentiewaarde		Beleid
Glucose*	3,0-6,9 mmol/l		Overleg met kinderarts bij nuchter glucose > 6,9 mmol/l, niet-nuchter glucose > 7,8 mmol/l Verwijs bij niet-nuchter glucose > 11 mmol/l direct naar de kinderarts
HbA1c	26-42 mmol/mol of 4,5-6,0%		Verwijs naar kinderarts bij > 42 mmol/mol of > 6,0%
	4-12 jaar	13-17 jaar	
Cholesterol	≤ 5,4 mmol/l	≤ 5,5 mmol/l	Geef leefstijladviezen
HDL	≥ 1,0 mmol/l	≥ 1,0 mmol/l	Geef leefstijladviezen
LDL	≤ 3,4 mmol/l	≤ 3,8 mmol/l	Geef leefstijladviezen
Triglyceriden*	≤ 1,1 mmol/l	≤ 1,6 mmol/l	Geef leefstijladviezen
	4-18 jaar		
Lengtegroei			Verwijzen naar kinderarts bij > 1 SD achterblijvende lengtegroei

NB. Labbepalingen van glucose en triglyceriden voer je bij voorkeur nuchter uit. Om praktische redenen mag je bloedmonsters ook niet-nuchter afnemen.

NB. LDL = low-density lipoproteïne; HDL = high-density lipoproteïne; BMI = Body Mass Index.

Voor de referentiewaarden houden we het Compendium voor Kindergeneeskunde aan. Niet nuchter prikken heeft nauwelijks invloed op cholesterol en niet tot nauwelijks op triglyceriden, bij normaal ontbijt. De glucosewaarde na twee uur vasten is vergelijkbaar met nuchtere waarde. Hierbij is de International Society Pediatric and Adolescent Diabetes Society aangehouden; waarbij verschillende normen per leeftijdsgroep. HbA_{1c} en glucose onafhankelijk van elkaar zijn geïnterpreteerd.

Let wel: verschillende laboratoria drukken de referentiewaarden en de eenheid van de spiegel verschillend uit, omdat deze kunnen afhangen van de analysemethode.

Als LDL cholesterol ≥ 4 mmol/l blijft, ondanks adviezen van de diëtist, kun je verwijzen naar de kinderarts.



Adviezen ten aanzien van monitoring op hyperprolactinemie

Eerste generatie antipsychotica en atypische antipsychotica, kunnen een verhoging van de prolactinespiegel geven. De partiële agonisten kunnen de prolactinespiegel juist verlagen.

Bepaal op t=0 en op t=12 maanden een prolactinespiegel bij gebruik van antipsychotica, zowel bij eerste generatie antipsychotica als bij de atypische antipsychotica. Het advies is om zo veel mogelijk op hetzelfde moment te prikken, bij voorkeur 's ochtends. Houd hierbij het moment van inname zo veel mogelijk gelijk (dus altijd vóór of altijd ná bloedafname). Het wordt aangeraden om ten minste dertig minuten voor een prolactinemeting niet intensief te sporten om vals-hoge metingen te voorkomen. Zie tabel 2 voor de referentiewaardes van prolactine.

Als het kind of de jongere veel angst heeft voor het prikken, kan deze stress de prolactinespiegel verhogen. Het is raadzaam om in een stressvrije omgeving de bepaling te herhalen of via een vingerprik de spiegel te bepalen.

Sluit bij een hoge prolactinewaarde, macroprolactinemie uit. Macroprolactinemie is een inactieve vorm van prolactine en heeft geen klinische effecten. Als macroprolactinemie niet standaard wordt bepaald bij een prolactinespiegel, moet je het apart aanvragen. Sluit andere oorzaken van hyperprolactinemie uit, zoals hypothyreoïdie, zwangerschap en tepelstimulatie.

Denk bij extreem verhoogde waarden aan een prolactinoom. Alarmsymptomen zijn: hoofdpijnklachten, problemen met zien, vermoeidheid, meer drinken of plassen dan normaal, galactorroe en primaire/secundaire amenorroe.

Tabel 2. Referentiewaardes Prolactine (Vries et al., 2015):

Kinderen	Man	Vrouw
Tanner I	≤ 212 mU/l	76,3 – 254 mU/l
Tanner II - III	≤ 129 mU/l	55,1 – 382 mU/l
Tanner IV – V	59,4 – 233 mU/l	67,8 – 424 mU/l

Prolactine; bloed (S/Ph): mU/l (ng/ml: 0,047 x mU/l)

* De getoonde referentiewaarden geven slechts een indicatie. Gebruik de referentiewaarden van het eigen laboratorium, omdat er grote verschillen bestaan



tussen de analysemethoden.

Als de spiegel binnen de referentiewaardes ligt en er geen bijwerkingen aanwezig zijn, (zie vragenlijst), kun je verdergaan met jaarlijks de spiegels monitoren zolang de jeugdige het middel gebruikt. Bij te hoge spiegels, volg de stappen onder behandeling.

Vraag gericht naar prolactine gerelateerde bijwerkingen volgens de betreffende vragenlijst: op t=0, zes en twaalf maanden, vervolgens elke zes maanden. Bepaal een spiegel als een of meer van de prolactine gerelateerde bijwerkingen aanwezig zijn.



Het is niet wenselijk om routinematig door palperen de borstontwikkeling te beoordelen, omdat dit onnodig stress kan veroorzaken bij het kind en je in de praktijk weinig kunt met de informatie.

Vragen over prolactine gerelateerde bijwerkingen:

- Heb je wel eens gemerkt dat er wat vocht uit de tepel komt?
- Heb je last van opgezette borsten of tepels?
- Heb je al regelmatig gemenstrueerd?
- Is je menstruatie een tijd weggebleven (nadat die eerst regelmatig was) of is de menstruatie veranderd?

Je kunt deze vragen ook stellen, als ze van toepassing zijn:

Als je seks wilt hebben, heb je dan gemerkt dat je

- minder zin hebt in seks of vrijen?
- moeilijker opgewonden raakt?
- moeilijker klaar kunt komen?

Behandeling:

- Als de prolactinespiegel is verhoogd, verlaag de dosering. Prolactineverhoging is een dosisafhankelijke bijwerking. Bepaal na drie maanden opnieuw een spiegel, op het moment dat je een stabiel effect van de medicatie mag verwachten.
- Switch naar aripiprazol of voeg toe in een lage dosering. Bepaal de prolactinespiegel opnieuw na drie maanden. Toevoeging van aripiprazol kan wel extra metabole bijwerkingen geven.
- Overleg met kinderendocrinoloog als de prolactinespiegels verhoogd blijven ondanks dosis verlaging of switch naar ander geneesmiddel, bij alarmsymptomen van prolactinoom, en bij meer dan vijf jaar verhoogde spiegels in verband met het risico op osteoporose.
- Overleg tevens met kinder-endocrinoloog als na aanpassing medicatiebeleid de prolactinespiegel verlaagd is en de klachten toch nog aanwezig zijn.



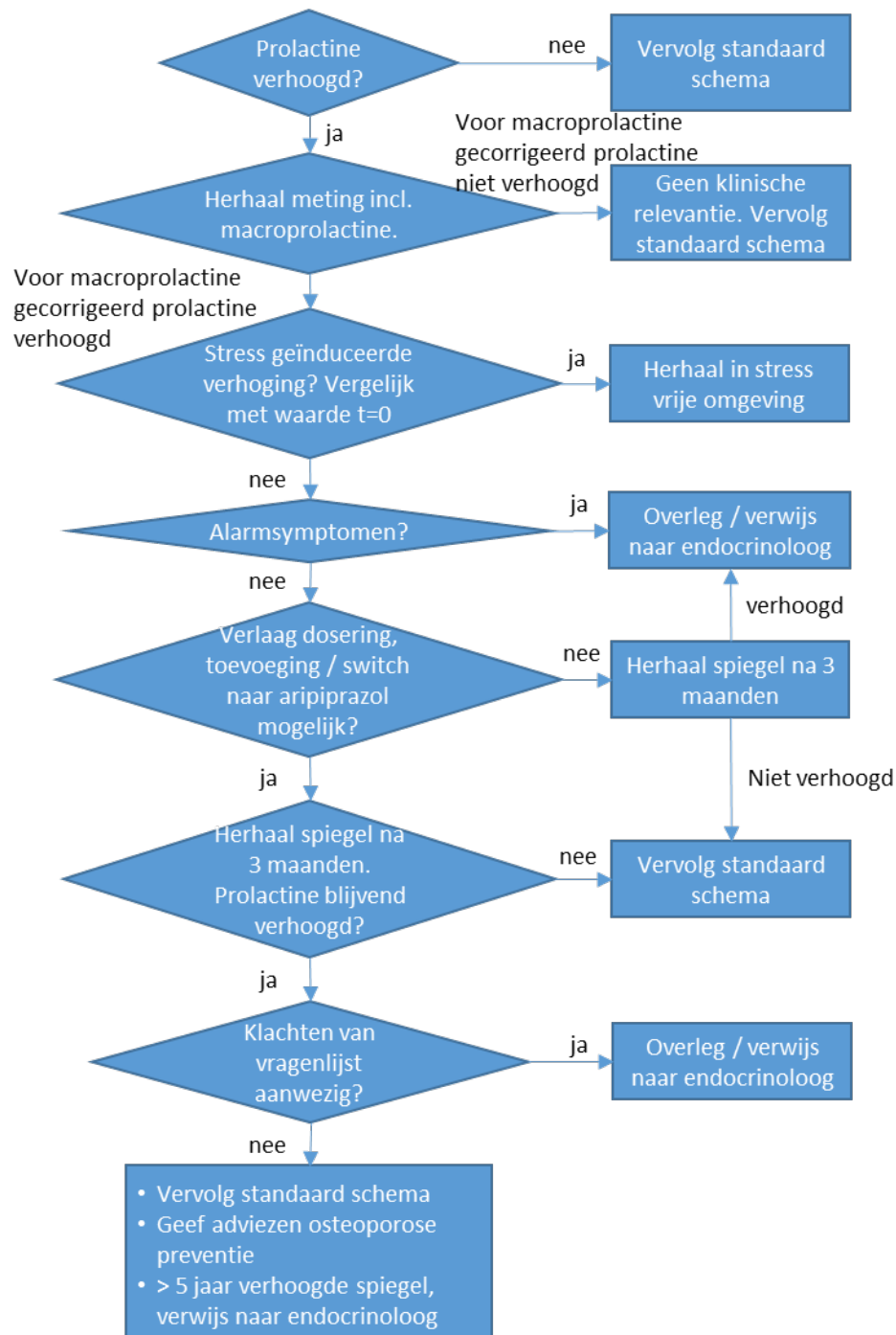


Zie stroomschema op de volgende pagina, waarin de adviezen voor monitoring van de prolactinespiegels stapsgewijs staan weergegeven.





Stroomschema: adviezen monitoring prolactinespiegels





Adviezen ten aanzien van het risico op QT-verlenging

Het risico op een klinisch relevante QT-verlenging lijkt zeer klein tijdens het gebruik van psychofarmaca door kinderen en adolescenten. Voorwaarde is dat het somatisch gezonde cliënten betreft en je de medicatie in pediatrische dosering voorschrijft. Het risico op *sudden death* bij jonge kinderen en adolescenten is extreem zeldzaam. Doel van deze richtlijn is om handvatten te bieden wanneer het noodzakelijk is om een ECG te maken.

De normaalwaarden voor QTc voor kinderen verschillen. De bovengrens bij neonaten is 480ms. Bij adolescenten 450ms bij mannen en 460-470ms bij vrouwen.

Bij een toename van het QT-interval met meer dan 60ms wordt het risico op ritmestoornissen eveneens hoger. Bij geneesmiddel geïnduceerde lang QT-syndroom hanteren we de bovengrens van 500ms.

Volg onderstaande stappen bij antipsychotica met een bekend of mogelijk risico op Torsades de Pointes (TdP), zie tabel 3. Door middel van deze stappen maak je een risicoschatting op QT-verlenging.

Tabel 3: geneesmiddelen met verhoogd risico op TdP

Bekend risico	Mogelijk risico	Risico bij bepaalde condities
Haloperidol	Aripiprazol	Olanzapine
Pimozide	Clozapine	Quetiapine
	Lurasidon	Risperidon
	Paliperidon	
	Pipamperon	
	Promethazine	

Een complete lijst is te vinden op [Home :: Crediblemeds](#).

Stap 1: Beoordeel voor de start met een geneesmiddel met een bekend of mogelijk risico op TdP, in welke risicocategorie de patiënt valt. Verricht een anamnese gericht op patiëntgebonden risicofactoren.

Anamnese

- Vraag naar symptomen van palpaties, syncope bij inspanning of als reactie op schrik of lawaai.
- Beoordeel lever- of nierfunctiestoornissen en elektrolytendisbalans (hypokaliëmie, hypomagnesiëmie en hypocalciëmie).
- Informeer naar medicatiegebruik met andere QT-verlengers, CYP450 remmers



- Heb aandacht voor CYP450 afwijkingen.
- Aangeboren of bewezen lang QT-syndroom
- Congenitale doofheid (geassocieerd met Jervell Lange Nielsen syndroom)
- Vraag naar drugs- en cafeïnegebruik

Familieanamnese

Vraag naar plots, onverwacht overlijden op jonge leeftijd (<40 jaar) en specifiek naar onverklaarde verkeersongelukken, verdrinkingen en sudden infant death syndrome (SIDS, wiegendood) bij eerste graad familieleden.

Stap 2: Beoordeel op basis van bovenstaande informatie in welke risicocategorie de patiënt valt.

Zeer laag tot laag risico

Patiënten zonder risicofactoren, geen polyfarmacie met andere QT-verlengers (of CYP450 remmers) en een negatieve familieanamnese. Je kunt het geneesmiddel voorgeschrijven zonder aanvullend onderzoek.

Matig risico

Patiënten met een cardiale voorgeschiedenis, specifiek: linkerventrikelhypertrofie, (hypertrofische) cardiomyopathie, hartfalen, doorgemaakt myocardinfarct. NB: (gecorrigeerde) congenitale hartaandoeningen als ASD, VSD enzovoorts vallen hier niet onder. Beleid: ECG-geïndiceerd.

Hoog risico

Patiënten met risicofactoren, polyfarmacie met andere QT-verlengers (of CYP450 remmers) en/of een positieve familieanamnese (suggestief voor congenitaal lang QT syndroom (LQTS)). Ook patiënten met een cardiale voorgeschiedenis die starten met een QT-verlenger vallen in deze categorie. Beleid: ECG-geïndiceerd.

Zeer hoog risico

Patiënten met congenitaal of verworven lang QT syndroom in de voorgeschiedenis. Consulteer kinder cardioloog (continue ECG monitoring tot bereiken van steady state en klinisch geen relevante QTc-intervalverlenging).

Risicofactoren die zijn gecorrigeerd of weggenomen, kun je als niet aanwezig beschouwen. Overweeg of er een alternatief geneesmiddel mogelijk bij een verhoogd risico. Als een alternatief niet mogelijk is, maak een ECG voor de start van de behandeling en vervolgens als de steady state concentratie van het geneesmiddel is bereikt, bij voorkeur op het tijdstip van de maximale plasmaconcentratie, om toename in QTc te beoordelen. Het risico is verhoogd als $QTc > 500ms$ OF $\Delta QTc > 60ms$.



Overwegingen en argumentatie

In 2021 is er aan 13.000 adolescenten tussen de 12 en 17 jaar een antipsychoticum verstrekt, 1,2% van alle adolescenten in deze leeftijdsgroep. Dit is een verlaging ten opzichte van vijf jaar eerder, toen waren er 14.000 gebruikers. Deze afname is alleen bij jongens zichtbaar, het gebruik bij meisje is gestegen. De toename zit vooral in het gebruik van quetiapine en olanzapine (SFK Website, z.d.).

Antipsychotica kunnen aanzienlijke metabole en endocrinologische bijwerkingen hebben, ook bij kinderen (Laita et al., 2007, McIntyre & Jerrell, 2008). De meest bekende bijwerkingen zijn obesitas, het metabool syndroom en diabetes mellitus type II, elk op zich leidend tot oversterfte bij volwassenen. Kinderen en adolescenten lijken een groter risico te hebben op het ontwikkelen van somatische bijwerkingen in vergelijking met volwassenen (Schneider-Thoma et al., 2019).

Metabool

In het begin van de behandeling met antipsychotica zien we een snelle toename van het gewicht tot ongeveer vijftien weken, en een minder snelle toename tot 52 weken. Daarna neemt het gewicht wel iets af, maar komt niet terug naar de uitgangswaarde. Een hogere uitgangswaarde is een voorspeller voor een hogere BMI-waarde tijdens de behandeling. Overgewicht bij start van de behandeling is een risicofactor, en vraagt om intensieve monitoring bij het starten van antipsychotica. (Van Der Esch et al., 2021). Van de antipsychotica geeft olanzapine de grootste gewichtstoename bij kinderen in vergelijking met placebo. De overige antipsychotica geven minder gewichtstoename dan olanzapine. De middelen staan op aflopende volgorde genoemd: Olanzapine > Quetiapine > Clozapine > Paliperidon > Risperidon > Haloperidol > Aripiprazol (Krause et al., 2017). Het number needed to harm voor klinisch relevante gewichtstoename (>7%) varieert tussen de 3 (olanzapine) en 12 (aripiprazol) (Marti et al., 2019).

In tegenstelling tot bij volwassenen is het meten van de buikomvang geen goede maat. Gewichtstoename direct in het begin van de behandeling is voorspellend voor verdere gewichtstoename en het risico op metabole stoornissen. Daarom is het van belang in het begin intensief te monitoren en hierop direct actie te nemen (Kalverdijk et al., 2014). Bij een snelle gewichtstoename na 4 weken is wel extra aandacht voor leefstijladviezen geïndiceerd (Van Der Esch et al., 2021). Hoewel de incidentie van het ontwikkelen van diabetes type 2 laag is bij kinderen, is het risico verhoogd bij gebruik van antipsychotica (Galling et al., 2016). Het risico lijkt drie maal verhoogd ook bij kortdurend gebruik (Bobo et al., 2013).

Risicogroepen voor het ontwikkelen van diabetes type 2 zijn kinderen met eerste of tweedegraads familieleden met diabetes type 2, niet Kaukasische origine, of een andere



ziekte met insuline resistentie zoals aconthosis nigrans hypertensie, dyslipidemie of Polycysteus ovarium syndroom (PCOS). Advies om glucose te bepalen is bij een BMI >85th percentiel voor leeftijd en geslacht (ADA, 2000, "Compendium kindergeneeskunde", 2018).

Daarnaast dragen een ongezonde levensstijl en genetisch aanleg bij aan een verhoogd risico op Diabetes type 2 (Galling et al., 2016).

Daarnaast is er een zeldzame maar wel ernstige complicatie beschreven bij een volwassene met aanzienlijk overgewicht (BMI 29) van een acuut ontwikkelende insuline resistentie, die kan leiden tot ketoacidose en coma (Howes & Rifkin, 2004). Dit kan bij overgewicht en een kortdurende blootstelling aan antipsychotica (enkele doses!) gebeuren (Kalverdijk & Helfrich, 2014). Verschijnselen van diabetische ketoacidose zijn: veel drinken en plassen, misselijkheid/braken, snelle ademhaling en later verminderd bewustzijn.

In deze richtlijn is ten aanzien van glucose- en lipidspectrum ervoor gekozen om na de nulmeting t=0, op t=3 en op t=6 maanden te monitoren en daarna jaarlijks. De meetfrequentie in deze richtlijn komt overeen met het advies van Correll (2008), NICE (2013) en Overbeek(2010). In onderzoeken komt naar voren dat binnen twaalf weken er significante toename in metabole laboratoriumparameters is (Correll 2009, Calarge et al., 2009). Hoewel dit niet directe behandelconsequenties hoeven te zijn bij mild verhoogde waarden, geeft dit wel een indicatie van de ontwikkeling van metabole afwijkingen op lange termijn.

Leefstijlinterventies zijn in iedere fase van de behandeling belangrijk. Er zijn tot nu toe geen evidence-based behandelprogramma's die gewichtstoename bij antipsychoticagebruik bij jongeren verminderen of voorkomen, maar in het algemeen zijn beweging en sport wel bewezen effectief in de behandeling van overgewicht. Zie hiervoor ook de richtlijn overgewicht van het CJG (<https://www.jgzrichtlijnen.nl/alle-richtlijnen/richtlijn/overgewicht>).

Als leefstijl interventies en/of verlaging van de dosering geen of onvoldoende effect hebben op het gewicht bij antipsychoticagebruik kun je metformine toevoegen aan de behandeling of wisselen naar een middel dat minder gewichtstoename veroorzaakt, zoals aripiprazol. De toevoeging van metformine aan de behandeling geeft echter vaak gastro-intestinale bijwerkingen, en het gewicht reducerende effect is minimaal (C. U. Correll et al., 2020). De interventies zijn niet opgenomen in de richtlijn vanwege het minimale effect en de extra bijwerkingen. Daarnaast is het off-label en is er onvoldoende *evidence* voor het gebruik bij kinderen en adolescenten. Als metforminegebruik wenselijk is, overleg met de kinderarts.





De bestaande richtlijnen adviseren over het algemeen frequente monitoring van bijwerkingen om de behandeling tijdig te interveniëren als de parameters afwijken. Uit onderzoek is gebleken dat, hoewel de voorschrijvers voldoende bewust zijn van de risico's, met name de adviezen waarvoor je een kind of adolescent moet prikken onvoldoende worden opgevolgd (Mead et al., 2021, Minjon et al., 2022). Dat gaat beter bij het meten van antropometrische waarden, zoals gewicht en lengte.

Prolactine

Bij antipsychotica kan er een acute stijging van de prolactinespiegel optreden met in ca. 60% van de gevallen een onvolledig terugkeren naar de norm dus een aanhoudende verhoogde spiegel van prolactine.

De effecten hiervan zijn drieërlei: Bij ca. 5% van de gebruikers zijn er acute klachten (gynaecomastie, galactorroe, seksuele functiestoornissen en bij meisjes menstruatiestoornissen (Roke et al., 2009).

Hyperprolactinemie hoeft zich overigens niet te uiten met genoemde klachten. Je kunt de klachten ook missen als je er niet actief naar vraagt. Daarom is het belangrijk om prolactine gerelateerde bijwerkingen te bespreken aan de hand van de vragenlijst (Kalverdijk & Helfrich, 2014).

Verder kan een hypogonadotroop hypogonadisme ontstaan, wat kan resulteren in uitblijvende puberteit, verminderde lengtegroei en amenorroe/oligomenorroe bij meisjes.

Langdurig verhoogd prolactine heeft effect op de botvorming, zich uitend in een lagere botdichtheid en mogelijk later zelfs osteoporose (Roke et al., 2009, Bernard et al., 2019).

Naast het vaststellen en uitvragen van deze klachten is het belangrijk om in kaart te brengen of de patiënt voldoende calciumrijk eet, voldoende beweegt en of er een familiale belasting is voor osteoporose (Roke, 2013). Onderzoek geeft aan dat voldoende vitamine D en beweging minimaliseert het risico op osteoporose in de toekomst bij kinderen en adolescenten. Het advies is om zonodig suppletie te doen (Pekkinen et al., 2012).

Eerste generatie antipsychotica zijn vooral geassocieerd met verhoogd prolactinespiegels. De spiegels kunnen wel twee tot drie maal boven de normaalwaarde liggen (Samperi et al., 2019).

Van de atypische antipsychotica geven voornamelijk risperidon, paliperidon en olanzapine verhoging van de prolactinespiegel (Krøigaard et al., 2022, Krause et al., 2017). Ook bij quetiapine zien we een verhoging. De grootste stijging van de prolactinespiegel vinden we bij risperidon- en haloperidolgebruik (Krause et al. 2017).

Bij een klein deel van de bevolking (ongeveer 5%, in de literatuur staan wisselende percentages) komt een complex voor van prolactine dimeren en/of prolactine gebonden aan een immuunglobuline. Deze complexen noemen we ook wel macroprolactinemie





genoemd. Omdat macroprolactinemie een langere halfwaardetijd heeft en, zeker bij patiënten met verminderde nierfunctie, macroprolactinemie complexen kunnen stapelen, vinden we bij deze individuen hogere prolactinewaarden gevonden. De klinisch relevante prolactine is het vrije, ongecomplexeerde. Bij onverwacht hoge waarden voor prolactine kun je een macroprolactinemie uitsluiten wanneer je met PolyEthyleen Glycol (PEG) precipitatie een niet-precipiteerbare fractie van 80% of hoger aantoot. Neem hiervoor contact op met het eigen lab (Fahie-Wilson et al., 2005, Gibney et al., 2005).

Orale anticonceptiva verhogen de spiegel van prolactine licht (Hwang et al., 1986). Dit effect is in verhouding met de stijging door stress of door antipsychoticagebruik zo klein dat het niet in de richtlijn staat.

Kinderen en adolescenten lijken vaker hyperprolactinemie te ontwikkelen dan volwassenen. De spiegels stijgen snel in de eerste weken, met een piek na 6-8 weken en daalt daarna langzaam (WCHN, 2020).

In de internationale richtlijn staan verschillende adviezen. De Canadese richtlijn (CAMESA) beveelt aan de prolactinespiegels van risperidon, paliperidon en olanzapine te bepalen op t=0, t=3 maanden en jaarlijks. Monitoring op t=6 maanden en na een jaar is raadzaam bij klinische symptomen van hyperprolactinemie. (Pringsheim et al., 2011). De NICE richtlijn adviseert om voor aanvang, met twaalf weken en daarna elke zes maanden de spiegel te monitoren (NICE, 2013b). Alle richtlijnen adviseren voor de start van de behandeling een prolactinespiegel te bepalen. Ook Grigg et al., (2017) adviseren het bepalen van de prolactinespiegels voor de start van de handeling om eventueel andere oorzaken van hyperprolactinemie uit te sluiten.

We nemen het bepalen van de spiegel na drie maanden niet over, omdat dan de prolactinespiegels nog verder kunnen dalen, waardoor we kinderen en adolescenten overmatig belasten met prikken. Het is dan ook te overwegen om eenmalig, tegelijk met andere bepalingen labonderzoek te laten doen, om onnodige belasting door tweemaal prikken te voorkomen (Kalverdijk & Helfrich, 2014). De klankbordgroep adviseert om de prolactinespiegels te bepalen op t=0 en vervolgens jaarlijks. Als er prolactine gerelateerde verschijnselen zijn, bepaal eerder een spiegel.

Hyperprolactinemie kan ook asymptomatisch verlopen, daarom is standaard monitoring aangewezen. Ook doordat er steeds meer bekend wordt over de gevolgen voor de gezondheid bij chronische hyperprolactinemie (Grigg et al., 2017).

Als er geen prolactinespiegel bekend is op t=0, is advies om niet op proef te stoppen met medicatie om het werkelijke niveau van de prolactinespiegel te meten, vanwege mogelijke terugval van de psychiatrische symptomen en het beperkte bewijs hiervoor (Grigg et al., 2017).





Wanneer de lengtegroei achterblijft, of al voor de start met medicatie is achtergebleven, kan dit te maken hebben met achterliggende oorzaken, zoals een verstoorde hypofysefunctie die gepaard gaan met hyperprolactinemie. Een botdichtheidsmeting is pas relevant bij verdere kindergeneeskundige evaluatie en voer je dus niet als routine uit (Kalverdiijk & Helfrich, 2014).

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over de lange termijneffecten op de groei, ontwikkeling in puberteit en het ontstaan van osteoporose op latere leeftijd (Krøigaard et al., 2022).

De klankbordgroep beveelt standaard monitoring van de prolactinespiegel aan bij het gebruik van antipsychotica, omdat bij een verhoogde spiegel niet standaard klachten ontstaan en er wel nadelige effecten zijn van langdurig verhoogde prolactinespiegels.

Risicoinschatting QT-verlenging

Bij kinderen jonger dan 12 jaar beschouwen we een QTc-interval van 450ms als verlengd. Bij meisjes lijkt het risico op plotselinge hartdoor kleiner dan bij jongens tijdens de kindertijd. In de leeftijdsgroep van 12-16 jaar zie je een verschil van 8ms tussen mannen en vrouwen ontstaan. De praktische klinische waarde is voor mannen >450ms en vrouwen >460-470ms. De risico's nemen toe bij een QTc-interval >500ms (Rautaharju et al., 2009, Goldenberg et al., 2008).

Jensen et al. (2015) geven aan dat het risico op klinisch relevantie QT-tijd verlenging bij antipsychoticagebruik zeer klein is. Voorwaarde hierbij is wel dat het verder somatisch gezonde cliënten zijn en er geen andere factoren zijn die het QTc-interval kunnen verlengen, zoals andere medicatie, of een belaste familieanamnese. Het risico op *sudden death* bij kinderen en adolescenten is extreem zeldzaam. (Jensen et al., 2015).

Alda et al., (2016) concluderen dat bij kinderen en adolescenten er geen indicatie is voor een ECG bij gebruik van antipsychotica, mits er geen risicofactoren aanwezig zijn. (Alda et al., 2016). Bij het gebruik van antipsychotica door jeugdigen wordt standaard ECG niet aangeraden, alleen bij jeugdigen met een verhoogd risico vanwege een hartziekte, obesitas en hypokaliëmie (Correll et al. 2011).

Ook de GGZ Standaard bijwerkingen adviseert geen ECG als risicofactoren afwezig zijn (GGZ Standaarden, z.d.).

Op basis van deze referenties is de conclusie dat de jeugdige antipsychotica veilig kan gebruiken als er geen risicofactoren voor QT-tijd verlenging zijn. Bij de casussen met een fataal beloop hadden de meeste patiënten naast het gebruik van QTc-verlengde medicatie andere aanvullende risicofactoren (Zeltser et al. 2003).

Antipsychotica die een verhoogd risico geven op Torsades de pointes (TdP) zijn beoordeeld door Crediblemeds en ingedeeld op in de volgende categorieën: bekend





risico, mogelijk risico en risico onder bepaalde condities zoals hoge doseringen, hypokaliëmie, geneesmiddel interacties die QTc-interval verlengen, geneesmiddelen die de uitscheiding ervan verminderen of elektrolyten verstoren (Woosley et al., z.d.). Hierbij is aan de hand van het kinderformularium beoordeeld of het geneesmiddel een indicatie heeft bij kinderen (*Kinderformularium*, z.d.). Tabel 3 is gebaseerd op deze gegevens.

Het stappenplan is gebaseerd op het protocol 'Lang QT-syndroom – indicaties voor ECG en risicomedicatie bij kinderen' van de Divisie kinderen UMCUtrecht/WKZ; maart 2022 en de aanbevelingen in Simoons et al. (2018) en van Aerde et al. (2008). Genoemde risicofactoren zijn eveneens vermeld in *GGZ Standaarden*, z.d., NICE, (2013), Corell et al. (2011) en Zeltser et al. (2003). Risicofactor vrouwelijk geslacht is aangevuld met een leeftijdsgrens vanaf 12 jaar (Rautaharju et al., 2009).

De KNMP heeft interacties van geneesmiddelen met een QT-verlengend potentieel beoordeeld. Op basis van de QTDrug lists van Arizona Center for Education and Research on Therapeutics heeft de KNMP-werkgroep geneesmiddelen ingedeeld naar QT-verlengend potentieel. Om de QT-tijd verlenging te monitoren maak je bij voorkeur een gemaakt op het tijdstip van de maximale plasmaconcentratie, omdat de verlenging direct samenvalt met de plasmaconcentratie. Een toename van 60ms verhoogt het risico op ritmestoornissen (*KNMP Kennisbank*, z.d., Werkgroep QT-interacties, 2019.).






Literatuur

van Aerde, K. J., Kalverdijk, L. J., Reimer, A. G., & Widdershoven, J. A. M. (2008). QT-tijdverlenging en psychofarmaca bij kinderen en jeugdigen voorstel voor een richtlijn. *Ned Tijdschr Geneeskd.*, *152*, 1765–1770.

Alda, J. A., Muñoz-Samons, D., Tor, J., Merchán-Naranjo, J., Tapia-Casellas, C., Baeza, I., Calvo-Escalona, R., Castro-Fornieles, J., Martínez-Cantarero, C., Andrés-Nestares, P., Fernández-Avilés, F., & Arango, C. (2016). Absence of Change in Corrected QT Interval in Children and Adolescents Receiving Antipsychotic Treatment: A 12 Month Study. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. <https://doi.org/10.1089/cap.2015.0151>



American Diabetes Association (ADA) (2000). Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care*, *23*(3), 381–389. <https://doi.org/10.2337/diacare.23.3.381>

Bernard, V., Young, J., & Binart, N. (2019). Prolactin — a pleiotropic factor in health and disease. *Nature Reviews Endocrinology*, *15*(6), 356–365. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0194-6>

Bobo, W. V., Cooper, W. O., Stein, C. M., Olfson, M., Graham, D. J., Daugherty, J. R., Fuchs, D., & Ray, W. A. (2013). Antipsychotics and the risk of type 2 diabetes mellitus in children and youth. *JAMA Psychiatry*, *70*(10), 1067. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.2053>

Cahn, W., Ramlal, D., Bruggeman, R., De Haan, L., Scheepers, F. E., Van Soest, M. M., Assies, J., & Slooff, C. J. (2008). [Prevention and treatment of somatic complications arising from the use of antipsychotics]. *Tijdschrift voor psychiatrie*, *50*(9), 579–591.

Calarge, C. A., Acion, L., Kuperman, S., Tansey, M., & Schlechte, J. (2009). Weight gain and metabolic abnormalities during extended risperidone treatment in children and adolescents. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, *19*(2), 101–109. <https://doi.org/10.1089/cap.2008.007>

Compendium kindergeneeskunde. (2018). In *Bohn Stafleu van Loghum eBooks*. Bohn Stafleu van Loghum. <https://doi.org/10.1007/978-90-368-1792-9>

Correll, C. (2008). Assessing and maximizing the safety and tolerability of antipsychotics used in the treatment of children and adolescents. *J Clin Psychiatry*, *69* (suppl 4), 26–36.



Correll, C. U. (2009). Cardiometabolic risk of Second-Generation Antipsychotic medications during First-Time Use in Children and Adolescents. *JAMA*, *302*(16), 1765. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1549>

Correll, C. U., Harris, J. R., Figen, V., Kane, J. M., & Manu, P. (2011). Antipsychotic Drug Administration Does Not Correlate with Prolonged Rate-Corrected QT Interval in Children and Adolescents: Results from a Nested Case–Control Study. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, *21*(4), 365–368. <https://doi.org/10.1089/cap.2011.0024>

Correll, C. U., Sikich, L., Reeves, G., Johnson, J. A., Keeton, C. P., Spanos, M., Kapoor, S., Bussell, K., Miller, L. W., Chandrasekhar, T., Sheridan, E. M., Pirmohamed, S., Reinblatt, S. P., Alderman, C., Scheer, A., Borner, I., Bethea, T. C., Edwards, S. J. L., Hamer, R. M., & Riddle, M. A. (2020). Metformin add-on vs. antipsychotic switch vs. continued antipsychotic treatment plus healthy lifestyle education in overweight or obese youth with severe mental illness: results from the IMPACT trial. *World Psychiatry*, *19*(1), 69–80. <https://doi.org/10.1002/wps.20714>

Van Der Esch, C. C. L., Kloosterboer, S. M., Van Der Ende, J., Reichart, C. G., Kouijzer, M. E., De Kroon, M. M. J., Van Daalen, E., Ester, W. A., Rieken, R., Dieleman, G. C., Hillegers, M. H., Van Gelder, T., Koch, B. C. P., & Dierckx, B. (2021). Risk factors and pattern of weight gain in youths using antipsychotic drugs. *European Child & Adolescent Psychiatry*, *30*(8), 1263–1271. <https://doi.org/10.1007/s00787-020-01614-4>

Fahie-Wilson, M. N., John, R., & Ellis, A. D. (2005). Macroprolactin; high molecular mass forms of circulating prolactin. *Annals of Clinical Biochemistry*, *42*(3), 175–192. <https://doi.org/10.1258/0004563053857969>

Galling, B., Roldán, A., Nielsen, R. E., Nielsen, J., Gerhard, T., Carbon, M., Stubbs, B., Vancampfort, D., De Hert, M., Olfson, M., Kahl, K. G., Martin, A., Guo, J. J., Lane, H., Sung, F., Liao, C., Arango, C., & Correll, C. U. (2016). Type 2 Diabetes Mellitus in Youth Exposed to Antipsychotics. *JAMA Psychiatry*, *73*(3), 247. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.2923>

GGZ Standaarden. (z.d.). <https://www.ggzstandaarden.nl/generieke-modules/bijwerkingen/introductie>. Geraadpleegd 12-4-2023.

Gibney, J., Smith, T. J., & McKenna, T. J. (2005). Clinical relevance of macroprolactin. *Clinical Endocrinology*, *62*(6), 633–643. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2005.02243.x>






Goldenberg, I., Moss, A. J., Peterson, D. R., McNitt, S., Zareba, W., Andrews, M., Colhoun, H. M., Locati, E. H., Ackerman, M. J., Benhorin, J., Kaufman, E. S., Napolitano, C., Priori, S. G., Qi, M., Schwartz, P. J., Towbin, J. A., Vincent, G. M., & Zhang, L. (2008). Risk Factors for Aborted Cardiac Arrest and Sudden Cardiac Death in Children With the Congenital Long-QT Syndrome. *Circulation*, 117(17), 2184–2191.

<https://doi.org/10.1161/circulationaha.107.701243>

Grigg, J., Worsley, R., Thew, C., Gurvich, C., Thomas, N., & Kulkarni, J. (2017). Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: synthesis of world-wide guidelines and integrated recommendations for assessment, management and future research. *Psychopharmacology*, 234(22), 3279–3297. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4730-6>



Howes, O. D., & Rifkin, L. (2004). Diabetic Keto-Acidotic (DKA) Coma following Olanzapine Initiation in a Previously Euglycaemic Woman and Successful Continued Therapy with Olanzapine. *Journal of Psychopharmacology*. <https://doi.org/10.1177/026988110401800317>

Hwang, P. L. H., Ng, C. R., & Cheong, S. T. (1986). EFFECT OF ORAL CONTRACEPTIVES ON SERUM PROLACTIN: a LONGITUDINAL STUDY IN 126 NORMAL PREMENOPAUSAL WOMEN. *Clinical Endocrinology*, 24(2), 127–133. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1986.tb00754.x>

Jensen, K. H., Juul, K., Fink-Jensen, A., Correll, C. U., & Pagsberg, A. K. (2015). Corrected QT Changes During Antipsychotic Treatment of Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 54(1), 25–36. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2014.10.002>

Kalverdijk, L. J., & Helfrich, E. (2014, 3 oktober). *Monitoring op metabole en endocriene bijwerkingen van antipsychotica* (Door ACCARE). Kenniscentrum Kinder- en jeugdpsychiatrie. Geraadpleegd december 2022, van <https://www.kenniscentrum-kjp.nl/wp-content/uploads/2018/04/Antipsychotica-monitoring-bijwerkingen.pdf>

Kinderformularium. (z.d.). <https://kinderformularium.nl/> Geraadpleegd 12-4-2023.

KNMP Kennisbank. (z.d.). https://kennisbank.knmp.nl/article/medisch_farmaceutische_beslisregels/protocol/6938-1.html. Geraadpleegd 12-4-2023



Krause, M., Zhu, Y., Huhn, M., Schneider-Thoma, J., Bighelli, I., Chaimani, A., & Leucht, S. (2017). Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia: A network meta-analysis. *European Neuropsychopharmacology*, 28(6), 659–674.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.03.008>

Krøigaard, S., Clemmensen, L. B., Tarp, S., & Pagsberg, A. K. (2022). A Meta-Analysis of Antipsychotic-Induced Hypo- and Hyperprolactinemia in Children and Adolescents. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 32(7), 374–389.
<https://doi.org/10.1089/cap.2021.0140>



Laita, P., Cifuentes, A. M., Doll, A., Llorente, C., Cortés, I. R., Parellada, M., Moreno, D., Ruiz-Sancho, A., Graell, M., & Arango, C. (2007). Antipsychotic-Related Abnormal Involuntary Movements and Metabolic and Endocrine Side Effects in Children and Adolescents. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 17(4), 487–501.
<https://doi.org/10.1089/cap.2006.0039>

Marti, A., Bes-Rastrollo, M., & Marti, A. (2019). Effects of antidepressant and antipsychotic use on weight gain: A systematic review. *Obesity Reviews*, 20(12), 1680–1690. <https://doi.org/10.1111/obr.12934>


McIntyre, R. S., & Jerrell, J. M. (2008). Metabolic and Cardiovascular Adverse Events Associated With Antipsychotic Treatment in Children and Adolescents. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 162(10), 929.
<https://doi.org/10.1001/archpedi.162.10.929>

Mead, L., Ayres, A., Blake, J., & Scott, J. (2021). Monitoring of metabolic side-effects in children and adolescents prescribed antipsychotic medication: A systematic review. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 55(8), 763–771.
<https://doi.org/10.1177/00048674211009620>

Minjon, L., Van Den Ban, E., Bazelier, M. T., Lalmohamed, A., Egberts, A. C. G., & Heerdink, E. R. (2022). Monitoring of Adverse Drug Reaction-Related Parameters in Children, Youth, and Young Adults Prescribed Antipsychotic Drugs by General Practitioners. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 32(1), 36–44.
<https://doi.org/10.1089/cap.2021.0026>


NICE. (2013, 23 januari). *Overview | Psychosis and schizophrenia in children and young people: recognition and management | Guidance | NICE*.
<https://www.nice.org.uk/guidance/cg155>





Pekkinen, M., Viljakainen, H., Saarnio, E., Lamberg-Allardt, C., & Mäkitie, O. (2012). Vitamin D Is a Major Determinant of Bone Mineral Density at School Age. *PLOS ONE*, 7(7), e40090. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040090>

Pringsheim, T., Panagiotopoulos, C., Davidson, J., & Ho, J. (2011). Evidence-based recommendations for monitoring safety of second-generation antipsychotics in children and youth. *Paediatrics and Child Health*, 16(9), 581–589. <https://doi.org/10.1093/pch/16.9.581>



Rautaharju, P. M., Surawicz, B., & Gettes, L. S. (2009). AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram. *Circulation*, 119(10). <https://doi.org/10.1161/circulationaha.108.191096>

Roke, Y., Van Harten, P. N., Boot, A. M., & Buitelaar, J. K. (2009). Antipsychotic Medication in Children and Adolescents: A Descriptive Review of the Effects on Prolactin Level and Associated Side Effects. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 19(4), 403–414. <https://doi.org/10.1089/cap.2008.0120>

Roke, Y. (2013). *Antipsychotic-induced hyperprolactinemia in boys with autism spectrum disorders and disruptive behavior disorders: Prevalence, risk factors and clinical consequences*. Proefschrift.

Schneider-Thoma, J., Efthimiou, O., Bighelli, I., Dörries, C., Huhn, M., Krause, M., Reichelt, L., Röder, H., Furukawa, T. A., Davis, J. M., & Leucht, S. (2019). Second-generation antipsychotic drugs and short-term somatic serious adverse events: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 6(9), 753–765. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(19\)30223-8](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(19)30223-8)

SFK Website. (z.d.). *Antipsychoticagebruik onder meisjes neemt toe* — [https://www.sfk.nl/publicaties/PW/2022/antipsychoticagebruik-onder-meisjes-neemt-toe.;](https://www.sfk.nl/publicaties/PW/2022/antipsychoticagebruik-onder-meisjes-neemt-toe;)

Simoons, M., Seldenrijk, A., Mulder, H., Birkenhäger, T. K., Groothedde-Kuyvenhoven, M., Kok, R. M., Kramers, C., Verbeeck, W., Westra, M., Van Roon, E. N., Bakker, R., & Ruhé, H. G. (2018). Limited Evidence for Risk Factors for Proarrhythmia and Sudden Cardiac Death in Patients Using Antidepressants: Dutch Consensus on ECG Monitoring. *Drug Safety*, 41(7), 655–664. <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0649-z>

Vos, M., Land, J., Menheere, & Evers, J. (2001). Macroprolactinemie, een onschuldige vorm van hyperprolactinemie. *Ned Tijdschr Geneesk*, 145(20), 967–970.



Vries, T. W., Bakker, A., Duijvestijn, Y., Weel, J. F. L., & Wolthuis, A. (2015). *Laboratoriumdiagnostiek bij kinderen: een praktische handleiding*.

WCHN. (2020, 12 maart). *CLINICAL PROCEDURE: Antipsychotic Medication – Monitoring Adverse Effects when Prescribed for Children / Adolescents*. Women’s and Children’s Health Network. Geraadpleegd op 28 november 2022, van https://cdn.wchn.sa.gov.au/downloads/WCHN/professionals/pharmacy/antipsych_medn_adverse_effects_paed.pdf

Werkgroep QT-interacties. (2019). Adviezen bij QTc-verlenging aangepast na evaluatie. *Pharmaceutisch Weekblad*, 22/23.



Woosley RL ea. https://crediblemeds.org/index.php/tools/pdfdownload?f=dta_en, QTdrugs list – Known Risk of TdP, AZCERT. Geraadpleegd 12-4-2023.

Zeltser, D., Justo, D., Halkin, A., Prokhorov, V., Heller, K., & Viskin, S. (2003). Torsade de Pointes Due to Noncardiac Drugs. *Medicine*, 82(4), 282–290. <https://doi.org/10.1097/01.md.0000085057.63483.9b>

