

QT-verlenging in de praktijk - Kernboodschappen

Verlenging van het QT-interval kan leiden tot mogelijk fataal verloopende ventrikularitmieën: *torsades de pointes*. Daarom is er veel aandacht voor de QT-verlenging door geneesmiddelen. Een lang QT-interval wordt gedefinieerd als een **QTc-waarde > 450 ms (man) of > 460 ms (vrouw)**. *Torsades de pointes* treden niet systematisch op na inname van een QT-verlengend geneesmiddel. Het risico varieert naargelang de aanwezigheid van bijkomende risicofactoren zoals inname van meerdere geneesmiddelen met QT-verlengend effect, elektrolytenstoornissen en hartlijden. Bij patiënten met meerdere risicofactoren dienen geneesmiddelen met risico op QT-verlenging vermeden te worden.

Inleiding

Wat is de klinische relevantie van de QT-verlengingen die gemeld worden in de praktijk en hoe pak je ze best aan? Hierover is weinig bekend. In dit artikel gaan we hier verder op in en geven we een update van ons Folia-artikel van november 2012. We focussen ons op de aanpak van dit risico in de praktijk.

Ter herinnering: bij het interpreteren van het QT-interval moet rekening worden gehouden met de hartslag. Daarom wordt de QTc-waarde gebruikt, dat is de waarde gecorrigeerd naar 60 slagen per minuut. Deze waarden worden meestal automatisch berekend.

Er is nog steeds veel onzekerheid over de impact van een verlengd QT-interval: de beschikbare gegevens zijn afkomstig van *case reports* en kleine observationele studies. Er is weinig geweten over de incidentie van door geneesmiddelen veroorzaakte *torsades de pointes* in de algemene bevolking.¹

Risicofactoren voor verlenging van het QT-interval en *torsades de pointes*

Risicofactoren voor verlenging van het QT-interval en *torsades de pointes*: ^{1, 2, 3}

- **Leeftijd > 65 j;**
- **Vrouwelijk geslacht;**
- **Hartlijden:** hartfalen, ischemie, myocardhypertrofie, bradycardie, tweede- en derdegraads atrioventriculair blok.
- **Elektrolytenstoornissen:** hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, en in mindere mate hypocalciëmie. Wees erop bedacht dat deze elektrolytenstoornissen veroorzaakt kunnen worden door medicatie (diuretica, laxativa,...), diarree, braken of verminderde nier- of leverfunctie.
- **Schildklierandoening;**
- **Gebruik van geneesmiddelen die het QT-interval verlengen;**
- **Congenitaal lang QT-syndroom** of familiale **antecedenten** die wijzen op verlenging van het QT-interval.

Geneesmiddelen waarvoor het risico van QT-verlenging goed bekend is

In de onderstaande tabel zijn de geneesmiddelen opgenomen die een bewezen risico van QT-verlenging, en dus *torsades de pointes* (Tdp) kunnen geven. De lijst is hoofdzakelijk gebaseerd op de lijst "Known risk of Tdp" op de website van CredibleMeds® en op de lijst "High risk" in *Stockley's Drug Interactions*. Voor geneesmiddelen met symbool ▼, en voor de geneesmiddelen die enkel aanwezig zijn op de Belgische markt wordt de SKP gevolgd.

Voor de geneesmiddelen waarvoor in de tabel een "mogelijk" risico wordt vermeld, werd QT-verlenging gerapporteerd, maar is de klinische relevantie minder duidelijk. Voor vele geneesmiddelen ontbreken de gegevens om het risico van QT-verlenging te kunnen inschatten, deze geneesmiddelen werden niet in deze tabel opgenomen. Het feit dat een geneesmiddel niet in deze tabel is opgenomen, betekent zeker niet dat een risico van QT-verlenging uitgesloten is.

Cardiovasculair systeem
Amiodaron (zelden <i>torsades de pointes</i>)

<i>Cibenzoline</i>
<i>Disopyramide</i>
<i>Flecainide</i>
<i>Ranolazine</i>
<i>Sotalol</i>
<i>Vernakalant</i>
Gastro-intestinaal stelsel
<i>Domperidon (vooral bij doses > 30 mg per dag)</i>
<i>Ondansetron (vooral bij hoge i.v. doses); mogelijk ook de andere 5HT₃-antagonisten</i>
Hormonaal stelsel
<i>Tertipressine</i>
Pijn en koorts
<i>Methadon</i>
Osteo-articulaire aandoeningen
<i>Hydroxychloroquine</i>
Zenuwstelsel

Antipsychotica:

- droperidol
- haloperidol
- levomepromazine
- pimozide
- sertindol
- sulpiride

Antidepressiva:

- escitalopram
- citalopram

Middelen bij ADHD en narcolepsie:

- guanfacine
- pitolisant

Ziekte van Alzheimer:

- donepezil
- mogelijk galantamine

Macroliden:

- azitromycine
- claritromycine
- erytromycine
- roxitromycine

Chinolonen:

- ciprofloxacin
- levofloxacin
- moxifloxacin
- mogelijk ook norfloxacin
- mogelijk ook ofloxacin

BedaquilineAzoolderivaten:

- fluconazol
- mogelijk ook itraconazol
- mogelijk ook posaconazol
- mogelijk ook voriconazol

Antimalariamiddelen:

- artemether + lumefantrine
- artenimol + piperaquine
- kinine

PentamidineMiddelen tegen retrovirussen (HIV):

- mogelijk atazanavir
- mogelijk fostemsavir
- mogelijk lopinavir
- mogelijk rilpivirine
- mogelijk associaties van deze middelen

Zie ook : <https://www.hiv-druginteractions.org/>

Immuniteit

Hydroxyzine

Voor de meest recente biologische geneesmiddelen is het risico nog niet beoordeeld door onze bronnen (zie RCP).

Antitumorale middelen

<u>Platinumderivaten:</u>
• oxaliplatine
<u>Monoklonale antilichamen:</u>
• inotuzumab ozogamicine
<u>Diverse antitumorale middelen:</u>
• anagrelide
• arseentrioxide
• panobinostat
<u>Proteïnekinase-inhibitoren:</u> bosutinib, ceritinib, crizotinib, entrectinib, lenvatinib, nilotinib, osimertinib, pralsetinib, ribociclib, selpercatinib, tepotinib, vandetanib, vemurafenib; mogelijk ook asciminib, cabozantinib, dabrafenib, dasatinib, encorafenib, gilteritinib, lapatinib, lorlatinib, midostaurine, pazopanib, sorafenib, sunitinib
Voor de meest recente antitumorale geneesmiddelen is het risico nog niet beoordeeld door onze bronnen (zie RCP).
Anesthesie
Propofol
Andere
Cocaine

Risicosituaties en voorbeelden

- Het risico op *torsades de pointes* neemt toe met de **dosis**, een te snelle dosisverhoging of hoge plasmaconcentraties (bijvoorbeeld te snelle infusies). Dit risico neemt vaak af wanneer de dosis wordt verlaagd en is meestal reversibel na stoppen van de behandeling.¹
- Combinatie van **meerdere QT-verlengende geneesmiddelen**; ^{1,4}



Voorbeelden:

- Een patiënt die chronisch wordt behandeld met flecaïnide krijgt azitromycine voorgeschreven voor atypische pneumonie.
- Een patiënt met een posttraumatische stress wordt behandeld met psychotherapie en escitalopram 10 mg. Tijdens een consult stelt zijn huisarts pyelonefritis vast. Er wordt een behandeling gestart met ciprofloxacine 500 mg 2x daags gedurende 14 dagen.

In beide gevallen gaat het hier om een risicovolle situatie omdat twee geneesmiddelen worden gecombineerd die beide het QT-interval verlengen en goed bekend zijn voor hun risico op *torsades de pointes*.

- Combinatie van een **QT-verlengend geneesmiddel met een geneesmiddel of voedingsmiddel of voedingsupplement dat diens metabolisme inhibiteert** ^{1,4}



Voorbeeld:

- Gebruik van claritromycine in combinatie met pompelmoessap.

- Combinatie van een **QT-verlengend geneesmiddel met een geneesmiddel dat elektrolytstoornissen (bv. diuretica) kan veroorzaken**.¹



Voorbeeld:

- Een patiënt krijgt domperidon voorgeschreven wegens braken. De patiënt heeft hypertensie en neemt daarvoor reeds lang chloortalidon.

- Combinatie van een **QT-verlengend geneesmiddelen met een bradycardiserend geneesmiddel** (bv. ivabradine, cholinesterase-inhibitoren gebruikt bij de ziekte van Alzheimer). De β -blokkers (uitgezonderd sotalol), diltiazem en verapamil stellen in dit verband waarschijnlijk geen probleem niettegenstaande hun bradycardiserend effect.¹

Vorzorgsmaatregelen en voorbeelden

- Vermijd het voorschrijven van QT-verlengende geneesmiddelen: als er verschillende opties beschikbaar zijn, opteer dan voor het geneesmiddel dat het QT-interval niet verlengt.
- **Corrigeer indien mogelijk de risicofactoren** vooraleer de behandeling te starten en volg ze nadien

goed op.¹

- Systematische ECG-monitoring bij starten van een QT-verlengend geneesmiddel is niet realistisch. Het verdient echter wel de voorkeur om een **ECG** in te plannen **voor en tijdens de behandeling bij patiënten met meerdere risicofactoren**.^{1,2,4}



Er is geen unanieme definitie van QT-intervalverlenging. Talrijke onderzoeken hebben echter aangetoond dat patiënten met een $QT_c \geq 500$ msec, of een stijging van meer dan 60 msec ten opzichte van een eerder ECG, een hoog risico lopen op *torsades de pointes* en plots overlijden.^{1,2,4}

- Hoewel QT-verlenging over het algemeen asymptomatisch is, is er risico op ontstaan van *torsades de pointes*. Het is daarom belangrijk om de **patiënt te wijzen op de alarmsignalen van torsades de pointes** bij het voorschrijven van risicovolle geneesmiddelen: hartkloppingen, duizeligheid, syncope, veralgemeende convulsies die worden aangezien voor epileptische aanvallen, tijdelijke kortademigheid, ...^{1,4} Bij optreden van dergelijke symptomen moet het verdachte geneesmiddel worden gestopt, het ECG moet worden gecontroleerd en eventuele onderliggende risicofactoren (hypokaliëmie, bradycardie,...) moeten worden gecorrigeerd.
- Als het QT_c -interval verlengd is maar kleiner dan 500 msec, **wordt de dosis van het verdachte geneesmiddel verlaagd of wordt er overgeschakeld naar een ander geneesmiddel**.¹
- **Vanaf een QT_c -interval > 500 msec wordt het verdachte geneesmiddel best gestopt.**



De definitie van een verlengd QT_c -interval varieert, maar algemeen wordt aangenomen dat een interval van meer dan 500 msec een hoog risico op *torsades de pointes* geeft.

Kort samengevat

Klik hier om de samenvatting te downloaden.

Risicofactoren voor verlenging van het QT-interval en <i>torsades de pointes</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Leeftijd > 65 j; • Vrouwelijk geslacht; • Hartlijden: hartfalen, ischemie, mycardhypertrofie, bradycardie, tweede- en derdegraads atrioventriculair blok; • Elektrolytenstoornissen: hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, en in mindere mate hypocalciëmie; • Schildklierandoening; • Gebruik van geneesmiddelen die het QT-interval verlengen; • Congenitaal lang QT-syndroom of familiale antecedenten die wijzen op verlenging van het QT-interval.
Risicosituaties
<ul style="list-style-type: none"> • Risico neemt toe met de dosis, hoge plasmaconcentraties of een te snelle dosisverhoging van het QT-verlengende geneesmiddel; • Combinaties van meerdere QT-verlengende geneesmiddelen; • Combinatie van een QT-verlengend geneesmiddel met een geneesmiddel dat diens metabolisme inhibeert; • Combinatie van een QT-verlengend geneesmiddel met een geneesmiddel dat elektrolytenstoornissen veroorzaakt of een bradycardiserend geneesmiddel.
Voorzorgsmaatregelen
<ul style="list-style-type: none"> • Risicofactoren corrigeren voor starten van de behandeling en daarna; • ECG inplannen voor en tijdens de behandeling bij patiënten met meerdere risicofactoren; • Patiënten wijzen op de alarmsignalen: hartkloppingen, duizeligheid, syncope, veralgemeende convulsies die worden aangezien voor epileptische aanvallen, tijdelijke kortademigheid, enz. • Bij alarmsignalen, het verdachte geneesmiddel stoppen, het ECG controleren en eventuele risicofactoren corrigeren (hypokaliëmie, bradycardie). • Bij verlengd QT_c-interval (maar < 500 msec), de dosis van het verdachte geneesmiddel verlagen of overschakelen naar een ander geneesmiddel. • Bij interval >500 msec, het verdachte geneesmiddel best stoppen.

Bronnen

1 Prescrire. Allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes et morts subites d'origine médicamenteuse. La Revue Prescrire

2021 ; 41 (452) : 428-436.

2 Stockley's Drug Interactions, Drugs that prolong the QT interval + Other drugs that prolong the QT interval, geraadpleegd op 09/04/2024.

3 Crediblemeds, Clinical Factors Associated with Prolonged QTc and/or TdP, geraadpleegd op 09/04/2024.

4 Crediblemeds, Overview of Long QT Syndrome and Torsades de Pointes, geraadpleegd op 09/04/2024.

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.