# QT-verlenging in de huisartsenpraktijk:

Deel 1: Hoe gaan huisartsen om met het risico van QT-verlenging door geneesmiddelen?

Deel 2: Een onderzoek naar het gebruik van QT-verlengende geneesmiddelen bij rusthuisbewoners.

Herlinde Van Eecke

Promotor: Prof. Dr. De Lepeleire Jan, KULeuven

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde

Academiejaar 2017-2018

# Inhoud

**Achtergrond** ..... 5

**Onderzoeksvragen** ..... 6

**Deel 1. QT-verlenging door geneesmiddelen: hoe gaanVlaamse huisartsen om met dit risico?** ..... 8

In een oogopslag ..... 8

Samenvatting ..... 8

Inleiding ..... 8

Methodologie ..... 10

Resultaten ..... 11

Demografie van de deelnemers ..... 11

QTc-tijd ..... 11

QTc-verlengende geneesmiddelen ..... 11

Klinische risicofactoren ..... 13

Risico-inschatting ..... 14

Awareness ..... 14

Discussie ..... 15

Repolarisatie reserve ..... 15

QTc-verlengende geneesmiddelen ..... 15

Klinische risicofactoren ..... 15

Risicomanagement ..... 16

Naar een betere ‘awareness’ ..... 17

Limitaties van de studie ..... 17

Besluit ..... 17

**Deel 2. Een onderzoek naar het gebruik van QT-verlengende geneesmiddelen bij rusthuisbewoners.** ..... 20

Abstract ..... 20

Inleiding ..... 20

QT-verlenging door geneesmiddelen ..... 20

Rusthuisbewoners: een risicogroep voor QT-verlenging ..... 21

Gebruik van QT-verlengende geneesmiddelen in WZC ..... 21

Onderzoeksvraag ..... 22

Methodologie ..... 22

Onderzoeksgroep ..... 22

Informed consent ..... 22
Verzamelen van de gegevens ..... 22
Analyse van de resultaten ..... 23
**Resultaten** ..... 25
Onderzoeksgroep ..... 25
QT-verlengende geneesmiddelen ..... 25
Klinische risicofactoren ..... 27
**Discussie** ..... 28
Onderzoekspopulatie ..... 28
QT-verlengende geneesmiddelen ..... 28
Klinische risicofactoren ..... 29
**Besluit** ..... 29
**Algemeen besluit** ..... 31
**Bronnen** ..... 33
**Bijlagen** ..... 34
**Bijlage 1: Enquête** ..... 34
**Bijlage 2: Resultaten enquête** ..... 38
**Bijlage 3: Goedkeuring Ethische Commissie** ..... 42
**Bijlage 4: Goedgekeurd protocol voor Ethische Commissie** ..... 43

# Achtergrond

Het opstarten van welbepaalde medicatie kan QT-verlenging veroorzaken op het ECG. Dit kan leiden tot torsades de pointes (TdP), een mogelijks dodelijke polymorfe ventrikeltachycardie. De lijst van geneesmiddelen geassocieerd met QT-verlenging is uitgebreid, en bevat heel wat geneesmiddelen die ook door huisartsen gebruikt worden. Het risico op het uitlokken van TdP is afhankelijk van het geneesmiddel en de dosis. Zo lokken bepaalde antiaritmica TdP uit bij 1-5% van de blootgestelde personen, terwijl TdP bij niet-cardiale QT-verlengende geneesmiddelen (o.m. bepaalde antibiotica, antipsychotica en antidepressiva) slechts optreden bij 0.01-0.0001% van de blootgestelde personen. TdP treden meestal slechts op bij een combinatie van risicofactoren. Bijvoorbeeld bij een combinatie van meerdere QT-verlengende geneesmiddelen of de aanwezigheid van bijkomende klinische risicofactoren, zoals elektrolytstoornissen, cardiale comorbiditeit, hoge leeftijd en het vrouwelijke geslacht. (1)(2) (3). Geneesmiddeleninteracties kunnen het risico op TdP verder verhogen, enerzijds door farmacodynamische interacties (cumulatief effect van meerdere QT-verlengende geneesmiddelen), anderzijds door farmacokinetische interacties (inhibitie van de metabolisatie van een QT-verlengend geneesmiddel).(3)

Hoe groot is dit risico nu? Plotse hartdood is verantwoordelijk voor 20% van de totale mortaliteit. Welk deel hiervan veroorzaakt wordt door TdP is echter onduidelijk. Enkele studies maakten een schatting van de omvang van medicatie-geïnduceerde QT-verlenging en TdP. Een Berlijnse studie rapporteerde een incidentie van 2,5 à 4 medicatie-geïnduceerde TdP per miljoen per jaar, een studie in Zuid-West-Frankrijk 10,9 medicatie-geïnduceerde TdP per miljoen per jaar. Bij een retrospectieve studie in het UZ Leuven (België) werd een incidentie gevonden van 6-7 TdP per jaar, bij extrapolatie komt dat neer op 173 TdP per jaar over alle Belgische ziekenhuizen. (1) Echter, deze cijfers zijn vermoedelijk een onderschatting. Patiënten met TdP worden vaak niet herkend omdat ze het ziekenhuis niet levend bereiken en er geen ECG registratie is. (1)

Hoewel het risico voor TdP en QT-verlenging op niveau van het individu dus eerder laag is, kan het een belangrijk probleem zijn op populatieniveau. Naar aanleiding van enkele fatale casussen, is het risico van QT-verlenging de laatste jaren dan ook een belangrijke topic van geneesmiddelenbewaking. Verschillende geneesmiddelen werden van de markt gehaald omwille van risico op QT-verlenging en TdP (terfenadine, astemizol, cisapride), andere werden voorschriftplichtig gemaakt (domperidone) of in dosis/gebruik beperkt ( (es)citalopram, haloperidol). Ten slotte is het uitvoeren van ‘QT/QTc studies’ nu verplicht bij de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. (1)

Bij elk voorschrift van een QT-verlengend geneesmiddel, moet de arts een risico-inschatting maken voor de individuele patiënt. Dit vereist voldoende kennis van de QT-verlengende geneesmiddelen en hun medicamenteuze interacties, alsook van de predisponerende klinische risicofactoren. In haar doctoraatsonderzoek bestudeerde Eline Vandael het risico van QT-verlenging en TdP in de klinische praktijk. (1) Ze onderzocht onder meer de epidemiologie

van QT-verlengende geneesmiddelen en andere risicofactoren in verschillende settings in België (psychiatrie, UZleuven, apothekers). Dit toonde in elke setting dat QT-verlengende geneesmiddelen vaak voorgeschreven en gecombineerd worden, ook bij patiënten met een hoog risico op QTc-verlenging. Bovendien blijkt de 'awareness' en het huidige risicomanagement van QTc- verlenging beperkt.(1)

In mijn thesis wil ik dit verder exploreren in de huisartsensetting. Ten eerste wil ik via enquêtes nagaan of Vlaamse huisartsen zich bewust zijn van het risico van medicatie-geïnduceerde QT-verlenging en hoe ze hiermee omgaan. Ten tweede wil ik door middel van een veldonderzoek bij twee woonzorgcentra (WZC) in Zuid-West-Vlaanderen de frequentie van QT-verlengende medicatie en klinische risicofactoren voor TdP nagaan bij rusthuisbewoners, een risicopopulatie voor QT-verlenging en TdP.

## Onderzoeksvragen

1) **Zijn huisartsen zich bewust van het risico van medicatie-geïnduceerde QT-verlenging en hoe gaan ze hiermee om?**

    a. Subvragen:
        i. Hebben huisartsen voldoende kennis over het concept QT-verlenging?
        ii. Hebben huisartsen voldoende kennis over de geneesmiddelen die QT-verlenging en TdP kunnen induceren?
        iii. Zijn huisartsen op de hoogte van de andere risicofactoren voor QT-verlenging en TdP?
        iv. Hoe gaan huisartsen in de dagelijkse praktijk om met het risico van QT-verlenging bij het opstarten van medicatie?

2) **Hoe frequent is het gebruik van QT-verlengende geneesmiddelen bij de rusthuisbewoners van twee WZC in Zuid-West-Vlaanderen?**

    a. Subvragen:
        i. Hoeveel QT-verlengende geneesmiddelen (zoals opgelijst in de CredibleMeds lijsten 1,2 en 3) komen voor in de onderhoudsmedicatie van de bewoners? (crediblemeds.org)
        ii. Hoeveel medicamenteuze interacties zijn er aanwezig in de onderhoudsmedicatie die het risico op QT-verlenging en TdP verder verhogen?
        iii. In welke mate zijn er andere risicofactoren aanwezig voor QT-verlenging en TdP ?

# Deel 1. QT-verlenging door geneesmiddelen: hoe gaanVlaamse huisartsen om met dit risico?

*Hieronder het artikel zoals goedgekeurd voor publicatie in het Tijdschrift voor Geneeskunde.*

## In een oogopslag

Zo'n 130 geneesmiddelen kunnen QT-verlenging en TdP veroorzaken. Zijn huisartsen zich bewust van dit risico en hoe gaan ze ermee om? Een 'steekkaart QT-verlenging voor de huisarts' werd opgesteld.

## Samenvatting

**Achtergrond** Het opstarten van welbepaalde geneesmiddelen kan QT-verlenging veroorzaken op het ECG, die kan leiden tot torsades de pointes (TdP) en plotse dood. TdP treden meestal pas op bij een combinatie van QT-verlengende geneesmiddelen of in aanwezigheid van bijkomende klinische risicofactoren. In deze studie gaan we na of huisartsen zich bewust zijn van dit risico en hoe ze hiermee omgaan in de dagelijkse praktijk.

**Methode** In de periode mei-juni 2017 werd een schriftelijke enquête afgenomen bij 141 huisartsen in Zuid-West-Vlaanderen.

**Resultaten** 80% van de artsen zegt onvoldoende kennis te hebben over medicatie-geïnduceerde QT-verlenging. De bevraagde QT-verlengende geneesmiddelen worden door 40 à 60% van de artsen herkend. Van de klinische risicofactoren zijn enkel hoge leeftijd, hartfalen en ischemisch hartlijden goed gekend (70% van de artsen). Slechts een minderheid van de artsen (30 à 40%) maakt een klinische risico-inschatting bij het opstarten van QT-verlengende geneesmiddelen.

**Besluit** De kennis van QT-verlengende geneesmiddelen en klinische risicofactoren is beperkt, hetgeen een goede risico-inschatting in de weg staat. Een geïntegreerde medicatiebewakingsmodule in het elektronisch medisch dossier (EMD) kan hulp bieden.

## Inleiding

Torsades de pointes (TdP) zijn mogelijk fataal verlopende ventrikeltachycardieën, meestal geassocieerd aan een lange QT-tijd op het elektrocardiogram (ECG). Naar aanleiding van enkele fatale casussen is er de laatste jaren veel aandacht voor QT-verlenging door geneesmiddelen.(1)(2)

Het QT-interval wordt op ECG gemeten van het begin van het QRS-complex tot het einde van de T-golf, en wordt gecorrigeerd voor het hartritme. De formule van Bazett is een van de meest gebruikte formules (gecorrigeerd QT=QTc $=\frac{QT\ (ms)}{\sqrt{RR}\ (s)}$). Het QT-interval is de elektrocardiografische weergave van de ventriculaire de- en repolarisatie, respectievelijk

gemedieerd door een instroom van natrium en calcium, en een uitstroom van kalium. Malfunctie van deze ionenkanalen (genetisch, medicamenteus…) kan leiden tot een vertraagde repolarisatie (zichtbaar als QT-verlenging op het ECG), vroegtijdige depolarisaties en TdP.(3) Algemeen wordt een verlengd QTc-interval gedefinieerd als een QTc-tijd ≥450msec bij mannen en ≥470 msec bij vrouwen. Toch heerst er in de literatuur discussie over deze afkapwaarden, elke stijging in QTc-tijd van 10msec is immers geassocieerd met een 5-7% hoger risico op TdP. Bij een QTc-tijd ≥500ms is er een sterk verhoogd risico op TdP.(1)

Geneesmiddelen vormen een belangrijke risicofactor voor QT-verlenging en TdP. De Amerikaanse organisatie CredibleMeds heeft, na grondige review van de wetenschappelijke literatuur, alle medicatie geassocieerd met QT-verlenging opgelijst. (crediblemeds.org) De lijst bevat meer dan 170 geneesmiddelen, waarvan er 132 beschikbaar zijn in België.(tabel 1) Het risico voor TdP is het grootst voor antiartimica zoals sotalol, disopyramide en kinidine (1-5% van de blootgestelde personen). Bij de niet-cardiale QT-verlengende geneesmiddelen treden TdP slechts op bij 0.01-0.0001% van de blootgestelde personen,en meestal enkel in aanwezigheid van bijkomende risicofactoren. Opvallend is het aandeel antidepressiva en antipsychotica in de CredibleMeds lijsten (N=30), zoals (es)citalopram, haloperidol en sulpiride. Ook de antibiotica en antimycotica (N=16) zijn sterk vertegenwoordigd, waaronder de fluoroquinolones (vb ciprofloxacine), de macroliden (vb azithromycine) en fluconazol. Geneesmiddeleninteracties kunnen het risico op TdP verder verhogen, hetzij farmacodynamisch door het combineren van meerdere QT-verlengende geneesmiddelen (vb escitalopram en domperidone), hetzij farmacokinetisch door het combineren van een QT-verlengend geneesmiddel (vb escitalopram) met een geneesmiddel dat diens metabolisatie inhibeert (vb omeprazole). (1)(4)

Klinische risicofactoren voor QT-verlenging zijn een leeftijd ouder dan 65 jaar, het vrouwelijk geslacht, hartlijden (hartfalen, ischemische cardiomyopathie, bradycardie, tweede- en derdegraads atrioventriculair blok) en elektrolytstoornissen (hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, hypocalciëmie)(2).

Bij elk voorschrift van een QT-verlengend geneesmiddel moet de arts een risico-inschatting maken voor de individuele patiënt. Dit is niet eenvoudig. Ten eerste is de lijst van QTc-verlengende geneesmiddelen lang en moeilijk te memoriseren. Ten tweede zijn er in de literatuur tegenstrijdige gegevens over de meetmethode en grenswaarden van de QTc-tijd, de klinische risicofactoren voor QT-verlenging en het QT-verlengend risico van bepaalde geneesmiddelen. Ten derde zijn er geen richtlijnen beschikbaar voor de eerste lijn over hoe de risico-inschatting moet gebeuren (klinisch of elektrocardiografisch). Eline Vandael toonde reeds aan dat de ‘awareness’ van QT-verlenging door geneesmiddelen beperkt is bij Belgische apothekers, in psychiatrische ziekenhuizen en in het UZ Leuven.(1) In deze studie onderzoeken we de kennis en risicomanagement van Vlaamse huisartsen over het risico van QTc-verlenging en TdP. Daarnaast wordt een ‘steekkaart QT-verlenging voor de huisarts’ opgesteld.

**Tabel 1: QT-verlengende geneesmiddelen van de CredibleMeds lijsten die beschikbaar zijn in België (juni 2017).** Antiaritmica werden aangeduid met een *, anti-infectieuze middelen met een +, psychofarmaca met een °. (crediblemeds.org)

| **Lijst 1: Aangetoond risico voor TdP** (voldoende evidentie voor TdP) | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Amiodarone* | Citalopram° | Escitalopram° | Methadone | Pimozide* |
| Anagrelide | Clarithromycin+ | Flecainide* | Moxifloxacine+ | Propofol |
| Arsenic trioxide | Disopyramide* | Fluconazole+ | Ondansetron | Roxithromycin |
| Azithromycin+ | Domperidone | Haloperidol° | Oxaliplatin | Sotalol* |
| Chloroquine° | Donepezil | Levofloxacin+ | Papaverine | Sulpiride° |
| Chlorpromazine° | Droperidol° | Levomepromazine | Pentamidine° | Vandetanib |
| Ciprofloxacine+ | Erythromycin+ | | | |
| **Lijst 2: Mogelijk risico voor TdP** (voldoende evidentie voor QTc-verlenging, onvoldoende evidentie voor TdP) | | | | |
| Alfuzosin | Clozapine ° | Isradipine | Paliperidone ° | Tacrolimus |
| Apomorphine | Crizotinib | Lapatinib | Panobinostat | Tamoxifen |
| Aripiprazole° | Dabrafenib | Lithium ° | Pazopanib | Telithromycin + |
| Artenimol/piperaquine + | Dasatinib | Mifepristone | Pipamperone | Terlipressin |
| Asenapine | Degarelix | Mirabegron | Promethazine | Tetrabenazine |
| Atomoxetine ° | Dexmedetomidine | Mirtazapine ° | Prothipendyl | Tiapride |
| Bedaquiline | Eribulin mesylate | Nicardipine | Rilpivirine | Tizanidine |
| Bortezomib | Felbamate | Nilotinib | Risperidone ° | Tolterodine |
| Bosutinib | Fingolimod | Norfloxacin + | Saquinavir | Tropisetron |
| Buprenorphine | Flupentixol° | Nortriptyline ° | Sertindole ° | Vardenafil |
| Capecitabine | Foscarnet | Ofloxacin + | Sorafenib | Vemurafenib |
| Ceritinib | Granisetron | Osimertinib | Sunitinib | Venlafaxine ° |
| Clomipramine° | Imipramine° | Oxytocin | | |
| **Lijst 3: Conditioneel risico voor Tdp** (risico voor QT-verlenging en/of TdP in bepaalde omstandigheden,vb overdosis, congenitaal QT-syndroom, geneesmiddeleninteracties…) | | | | |
| Amisulpride ° | Fluoxetine° | Itraconazole+ | Olanzapine° | Ritonavir |
| Amitriptyline ° | Fluvoxamine° | Ivabradine | Omeprazole | Sertraline ° |
| Amphotericin B + | Furosemide | Ketoconazole + | Pantoprazole | Solifenacin |
| Atazanavir | Galantamine | Lansoprazole | Paroxetine | Telaprevir |
| Chloral hydrate | Hydrochlorothiazide | Loperamide | Posaconazole+ | Torasemide |
| Diphenhydramine | Hydroxychloroquine + | Metoclopramide | Quetiapine° | Trazodone ° |
| Doxepin ° | Hydroxyzine | Metronidazole + | Quinine sulfate | Voriconazole + |
| Esomeprazole | Indapamide | | | |

## Methodologie

We stelden zelf een enquête op die polst naar de kennis van QT-verlengende geneesmiddelen en klinische risicofactoren, en naar de risico-inschatting (klinisch, elektrocardiografisch) bij het opstarten van QT-verlengende medicatie.(bijlage 1) Goedkeuring van de Ethische Commissie werd verkregen op 30 maart 2017. Voor het invullen van de enquête werden verschillende LOK-groepen (Lokale Kwaliteitsgroepen) in Zuid-West-Vlaanderen telefonisch gecontacteerd. 13 LOK-groepen waren bereid de schriftelijke enquête in te vullen. In de periode mei-juni 2017 werden deze LOK-groepen kort bezocht net voor of na hun

vergadering, waarbij de enquêtes rondgedeeld werden en schriftelijk ingevuld door de aanwezige artsen, zonder onderling overleg. Er was geen voorafgaande uitleg over het thema.

## Resultaten

### Demografie van de deelnemers

Bijlage 2 toont de resultaten van de enquête. Tijdens 13 LOK-vergaderingen werden 141 enquêtes volledig ingevuld. 6 onvolledige enquêtes werden uitgesloten voor analyse. Van de deelnemers was 57% man en 43% vrouw,  32% was jonger dan 45jaar, 58% tussen 45 en 65 jaar, en 10% ouder dan 65jaar. 79% studeerde af aan de KULeuven, 15% aan UGent, 5% aan de VUB en 1% aan de UA. 41% werkt als solo-arts, 21% in duoverband, 36% in groep en 1% in een wijkgezondheidscentrum. Onder de deelnemers waren er 10 haio's (huisarts in opleiding) en 12 CRA-artsen (Coördinerend en Raadgevend Arts van een woonzorgcentrum).

### QTc-tijd

Slechts 43% van de deelnemers duidt op een ECG met 4 getekende lijnen het correcte QT-interval aan. 65% weet dat de grens van QTc-verlenging bij 450 à 470 ms ligt.

### QTc-verlengende geneesmiddelen

Figuur 1 toont een overzicht van de resultaten. Antiaritmica hebben het grootste risico op TdP, omdat dit inherent is aan hun werkingsmechanisme. Voor sotalol, flecaïnide en amiodarone zijn respectievelijk 42%, 49% en 66% van de deelnemers op de hoogte van dit risico. Slechts een derde van de deelnemers is zich bewust van de grootte van het risico, namelijk dat 1% van de patiënten onder QT-verlengende antiaritmica TdP ontwikkelen. 67% van de artsen onderscheidt correct dat bisoprolol geen QT-verlenging geeft.

Onder de anti-infectieuze middelen is de grote helft van de deelnemende artsen zich bewust van het risico van moxifloxacine (61%), azithromycine (53%) en fluconazol (60%). Ze worden goed onderscheiden van amoxicilline die geen QT-verlenging geeft, slechts 5% meent dat deze laatste QT-verlenging geeft.

Domperidone (®Motilium) is het enige geneesmiddel dat door bijna alle artsen gekend is, vermoedelijk dankzij de vele berichtgeving over het risico op QT-verlenging en plotse dood de voorbije jaren. (5)(6) Het risico van metoclopramide (®Primperan) is gekend bij 39%.

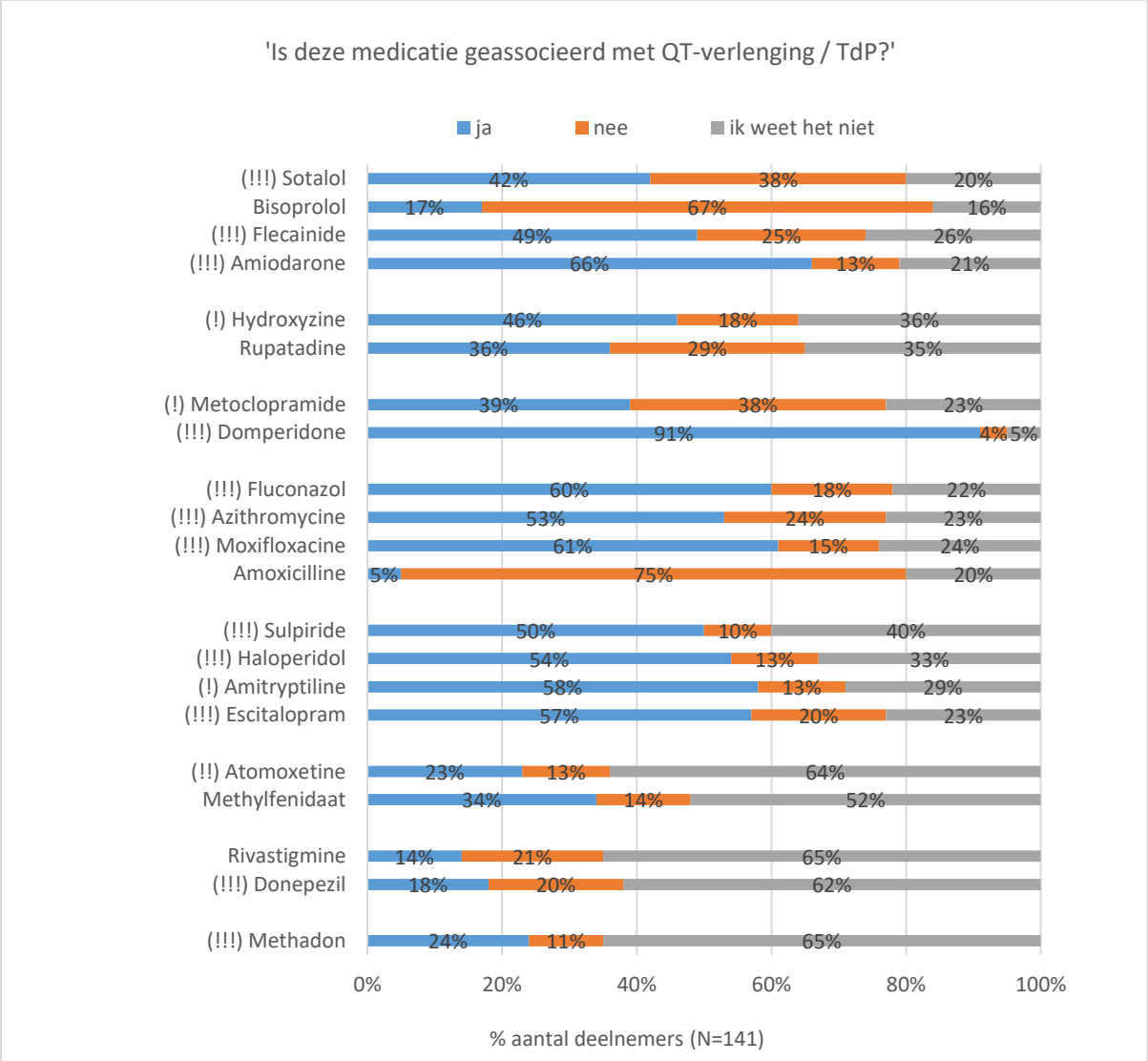
De lijst antidepressiva en antipsychotica die QT-verlenging kunnen geven is uitgebreid. Iets meer dan de helft van de deelnemende artsen erkent het risico van escitalopram (57%), amitryptiline (58%), haloperidol (54%) en sulpiride (50%).

Van de antihistaminica beschikbaar in België is hydroxyzine (®Atarax) de enige met risico op QT-verlenging. 46% van de deelnemers geeft dit correct aan. Echter, 36% meent dat ook rupatadine QT-verlenging geeft.

Bij de acetylcholinesterase-inhibitoren, medicatie voor ADHD en methadon wordt het slechtst gescoord, mogelijks omdat deze vaker door een specialist opgestart worden. 50 à 60% van de deelnemers kruist bij deze geneesmiddelen 'ik weet het niet' aan. Bij de behandeling van ADHD is het risico op QT-verlenging van atomoxetine (®Strattera) slechts door 23% van de artsen gekend. Het risico wordt hoger geschat voor methylfenidaat (®Rilatine), die nochtans geen QT-verlenging geeft. Slechts 24% van de artsen weet dat methadon TdP kan geven. Van donepezil (®Aricept) is het QT-verlengend risico door 18% van de deelnemers gekend. Voor rivastigmine (®Exelon) is er geen risico, 14% van de deelnemers meent van wel.

De minderheid van de artsen (43%) is zich ervan bewust dat het optreden van TdP door geneesmiddelen dosisafhankelijk is.

**Figuur 1. Kennis van QT-verlengende geneesmiddelen door de deelnemende huisartsen (N=141).** Bij elk geneesmiddel werd aangeduid of er een gekend risico is op TdP (!!!) (CredibleMeds lijst 1), een mogelijk risico (!!)(CredibleMeds lijst 2) of een conditioneel risico (!)(CredibleMeds lijst 3). (crediblemeds.org)



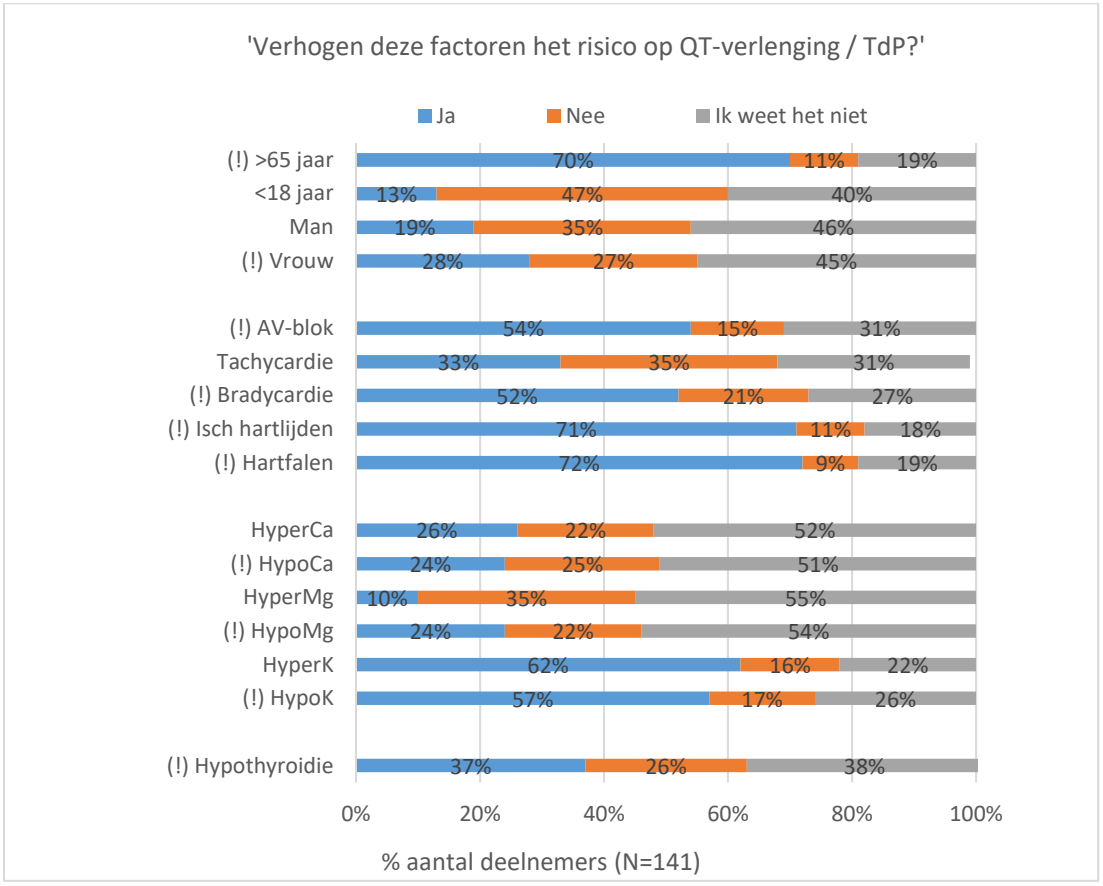
## Klinische risicofactoren

Figuur 2 toont een overzicht van de resultaten. Van de demografische risicofactoren voor TdP is een leeftijd ouder dan 65 jaar gekend bij 70% van de deelnemende artsen, het vrouwelijk geslacht slechts bij 30 %. De helft van de artsen is zich ervan bewust dat eerstegraadsverwanten van patiënten met medicatie-geïnduceerde QT-verlenging een verhoogd risico hebben op QT-verlenging.

Van de cardiovasculaire risicofactoren voor TdP zijn ischemisch hartlijden en hartfalen goed gekend (respectievelijk 71% en 72% van de deelnemers). Bradycardie en tweede-of derdegraads AV-blok zijn gekend bij de helft van de artsen, hypothyroïdie bij 37%. Tachycardie, geen risicofactor voor TdP, wordt door eenderde van artsen wel als risicofactor beschouwd.

Hypokaliëmie, hypocalciëmie en hypomagnesiëmie zijn risicofactoren voor QT-verlenging, omdat ze de actiepotentiaal verlengen via invloed op de ionenkanalen. Hypocalciëmie en hypomagnesiëmie zijn slechts door een vierde van de artsen gekend. Hypokaliëmie wordt door 57% van de artsen herkend als risicofactor, echter een even grote groep duidt ook hyperkaliëmie aan als risicofactor terwijl deze laatste geen risico op TdP geeft.

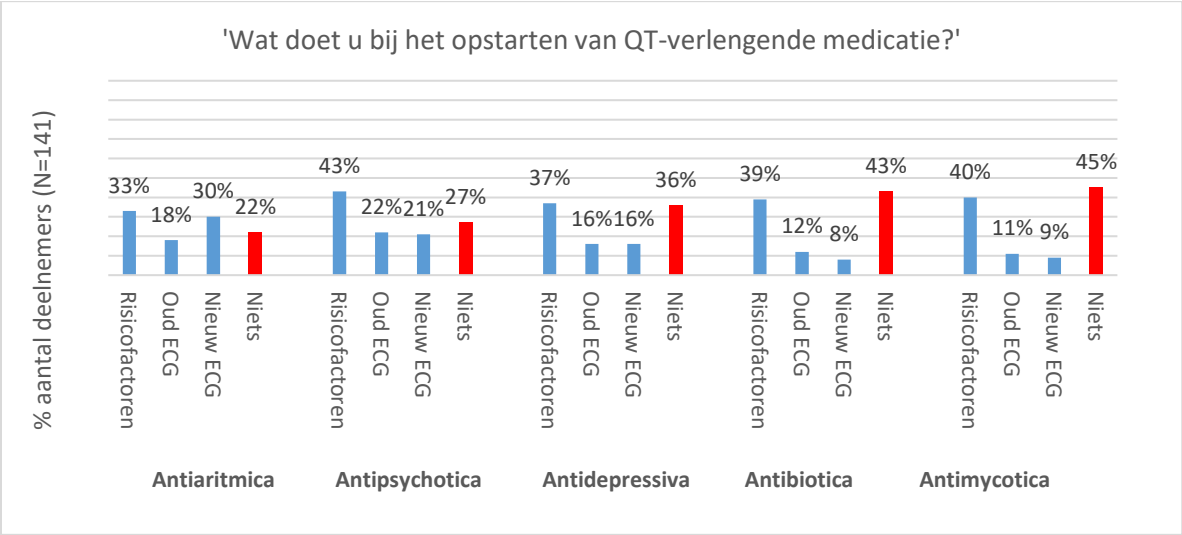
**Figuur 2. Kennis van klinische risicofactoren voor QT-verlenging/TdP door de deelnemende huisartsen (N=141).** De risicofactoren die het risico op QT-verlenging / TdP verhogen werden aangeduid met (!)



## Risico-inschatting

In de enquête werd gevraagd welke maatregelen de artsen treffen bij het opstarten van een QT-verlengend geneesmiddel, ze konden meerdere opties aanduiden (figuur 3). Bij het opstarten van een QT-verlengend antiaritmicum controleert 33% of er andere risicofactoren zijn voor QT-verlenging, 30% neemt een nieuw ECG, 18% gaat op zoek naar een oud ECG, en 22% neemt geen maatregelen. Bij QT-verlengende antipsychotica controleert 43% de risicofactoren, 22% zoekt een oud ECG, 21% neemt een nieuw ECG, 27% doet niets. Bij QT-verlengende antidepressiva controleert 37% de risicofactoren, 16% zoekt een oud ECG, 16% neemt een nieuw ECG en 36% neemt geen maatregelen. Bij QT-verlengende antibiotica en antimycotica controleert ongeveer 40% de risicofactoren, 10% zoekt een oud ECG en zo'n 10% neemt een nieuw ECG.

**Figuur 3. Welke maatregelen nemen de deelnemende huisartsen (N=141) bij het opstarten van een QT-verlengend geneesmiddel?** De deelnemers konden meerdere opties aankruisen: nagaan van patiëntgebonden klinische risicofactoren voor QT-verlenging – het opzoeken van een vroeger ECG van de patiënt – het nemen van een nieuw ECG – geen bijkomende maatregelen.




## Awareness

72% van de deelnemende artsen vindt zichzelf onvoldoende bewust van het risico van QT-verlenging en TdP, 80% zegt hierover ook onvoldoende kennis te hebben. 37% gebruikt een medicatiebewaking tool in zijn medisch dossier, en 65% hiervan probeert rekening te houden met de aangegeven waarschuwingen bij het voorschrijven van een geneesmiddel. Van de 63% artsen die geen medicatiebewaking tool heeft, zou 90% dat wel willen gebruiken.

## Discussie

### Repolarisatie reserve

QT-verlenging en TdP ontstaan door een samenspel van genetische factoren, QT-verlengende geneesmiddelen en andere risicofactoren. Dit wordt uitgelegd door het concept van de 'verminderde repolarisatie reserve'.(1)(4) Dit stelt dat de cardiale repolarisatie door verschillende fysiologische mechanismen in stand gehouden wordt, waardoor kleine afwijkingen (bijvoorbeeld een genetische mutatie in een ionenkanaal) klinisch niet tot uiting komen. Echter, bijkomende stressoren zoals QT-verlengende geneesmiddelen kunnen de repolarisatie verder vertragen en aritmieën veroorzaken. Men vermoedt dat patiënten met medicatie-geïnduceerde QT-verlenging een onderliggende genetische predispositie hebben.(7)

Hoe meer risicofactoren er aanwezig zijn, hoe gevoeliger een persoon wordt om TdP te ontwikkelen. Hoewel niet alle risicofactoren altijd gekend zijn, moet een arts deze 'repolarisatie reserve' trachten in te schatten bij het voorschrijven van een QT-verlengend geneesmiddel. Kennis van de QT-verlengende medicatie, alsook van de klinische risicofactoren zijn hiervoor van belang. Een (seriële) ECG afname kan aangewezen zijn om het risico beter in te schatten.

### QTc-verlengende geneesmiddelen

De kennis van QT-verlengende geneesmiddelen onder de deelnemende artsen is voor verbetering vatbaar. De bevraagde QT-verlengende geneesmiddelen worden door 40 à 60% van de artsen herkend, en 20 à 25% geeft telkens aan niet te weten of er risico is op QT-verlenging. Dit kan beter, vooral voor de geneesmiddelen die tot het basisarsenaal van de huisarts behoren zoals macroliden, fluoroquinolones, antimycotica en psychofarmaca, die allen een duidelijk bewezen risico hebben op TdP. Het risico is trouwens niet te verwaarlozen, zo heeft clarithromycine een number needed to harm (NNH) van 8 à11 bij een oude populatie wat betreft cardiovasculaire aandoeningen.(8)

Het louter kénnen van de lijst QT-verlengende geneesmiddelen is bovendien niet voldoende, farmacologische interacties kunnen het risico verder verhogen. Vooral de farmacokinetische interacties, waarbij een QT-verlengend geneesmiddel geassocieerd wordt met een geneesmiddel dat diens metabolisme inhibeert (vb escitalopram en omeprazole), zijn moeilijk te memoriseren.(2) Medicatiebewaking in het elektronisch medisch dossier (EMD) kan hulp bieden.

### Klinische risicofactoren

Ook de klinische risicofactoren zijn niet allen goed gekend. Hoge leeftijd, hartfalen en ischemisch hartlijden zijn goed gekend. De 'bradycardiserende' risicofactoren zoals bradycardie (<50slagen/min), tweede-of derdegraads AV-blok en hypothyroïdie zijn slechter gekend, evenals het vrouwelijk geslacht en elektrolytstoornissen.

## Risicomanagement

Hoewel duidelijke richtlijnen voor huisartsen ontbreken, kunnen een aantal voorzorgsmaatregelen helpen om het risico op TdP in de klinische praktijk zo laag mogelijk te houden. Een routinematige ECG-afname bij het opstarten van een QT-verlengend geneesmiddel is in de eerste lijn niet aangewezen, gezien de lange lijst QT-verlengende geneesmiddelen en het groot aantal patiënten aan wie deze medicatie voorgeschreven wordt. (1) ECG dient voorbehouden te worden voor de 'risicopatiënten' na positieve klinische risico-inschatting. Die risico-inschatting gebeurt door te screenen naar de aanwezigheid van andere QT-verlengende geneesmiddelen, geneesmiddelen die diens metabolisatie inhiberen of klinische risicofactoren voor TdP (leeftijd, hartlijden, bradycardie, hypothyroïdie, elektrolytstoornissen, familiale plotse dood). Indien positief, moet een alternatief geneesmiddel overwogen worden of moeten de corrigeerbare risicofactoren aangepast worden (vb bradycardie, elektrolytstoornissen). Indien dit niet mogelijk is, dient een ECG afgenomen te worden voor en na de opstart. Bij een verlengd baseline QTc-interval (>450-470msec) wordt het geneesmiddel beter niet opgestart. Bij toename van het QTc-interval met meer dan 60msec na de opstart dient het geneesmiddel te worden stopgezet. Ook bij dosiswijzigingen kan een ECG-afname aangewezen zijn. QT-verlenging door geneesmiddelen is immers dosisafhankelijk. (1)(2)

Het opstarten van antiarrhytmica zoals amiodarone, flecaïnide en sotalol laat men beter over aan de specialist, gezien het grote risico op TdP (1-5% van de blootgestelde patiënten), voornamelijk de eerste dagen na opstart. ECG-opvolging is steeds aangewezen, alsook opvolging van de kalium-, magnesium- en calciumspiegels.(2)(3)

In de enquête zien we dat slechts 30 à 40% van de deelnemende artsen een klinische risico-inschatting maakt bij het opstarten van een QT-verlengende geneesmiddel, dit zou nochtans door alle artsen moeten gebeuren. Een mogelijke verklaring is de beperkte kennis van de QT-verlengende geneesmiddelen en klinische risicofactoren, beiden een vereiste voor het maken van de klinische risico-inschatting. Een elektrocardiografische risico-inschatting (nieuwe ECG afname of opzoeken van een oud ECG) wordt in vergelijking met de klinische risico-inschatting relatief vaker toegepast. Hierbij dienen we te bemerken dat meer dan de helft van de deelnemende artsen het QT-interval niet weet liggen op ECG, en een derde van de artsen de grens voor QT-verlenging te hoog of te laag inschat.

Het optreden van medicatie-geïnduceerde QT-verlenging heeft niet alleen implicaties voor de patiënt, maar ook voor de familieleden. In 10 tot 20% van patiënten met medicatie-geïnduceerde QT-verlenging vindt men mutaties gelinkt met het 'congenitaal lang QT syndroom'. De 'European Heart Rhythm Association' (EHRA) adviseert genetische testen naar het congenitaal lang QT syndroom bij patiënten met medicatie-geïnduceerde QT-verlenging, gezien de relevantie voor prognose en familiale screening. Daarnaast wordt een ECG aanbevolen bij alle eerstegraadsverwanten omdat zij eveneens een verhoogd risico hebben op QT-verlenging. Bij twijfel kan specialistisch advies ingewonnen worden.

### Naar een betere 'awareness'

75% van de deelnemende huisartsen geeft zelf aan onvoldoende kennis te hebben over medicatie-geïnduceerde QT-verlenging en TdP. Om de 'awareness' te vergroten zou een opleidingsmodule over medicatie-geïnduceerde QT-verlenging gemaakt kunnen worden, die geïntegreerd kan worden in de huisartsenopleiding, in de opleiding voor CRA-artsen (Coördinerend en Raadgevend Arts van een woonzorgcentrum) of die als navormingspakket ter beschikking gesteld kan worden voor huisartsenkringen en LOK-groepen. Figuur 4 toont een 'steekkaart QT-verlenging voor de huisarts'.

Daarnaast kan medicatiebewaking in het elektronisch medisch dossier hulp bieden bij het maken van een 'complete' risico-inschatting voor TdP. Zo houdt de medicatiebewakingsmodule van CareConnect, een EMD softwarepakket voor huisartsen, niet enkel rekening met de actieve medicatie van de patiënt (medicamenteuze interacties), maar ook met de gecodeerde zorgelementen en labowaarden van de patiënt (klinische risicofactoren). 37% van de deelnemende artsen gebruikt reeds medicatiebewaking, en 90% van de artsen die geen medicatiebewaking gebruikt staat hier wel voor open. Op dit moment bieden slechts enkele softwarepakketten een medicatiebewakingsmodule aan, vaak tegen een meerprijs. Medicatiebewaking is ook geen verplicht criterium om goedgekeurd te worden als EMD softwarepakket. Hopelijk zal geïntegreerde medicatiebewaking in het EMD in de toekomst nog toegankelijker worden voor huisartsen.

### Limitaties van de studie

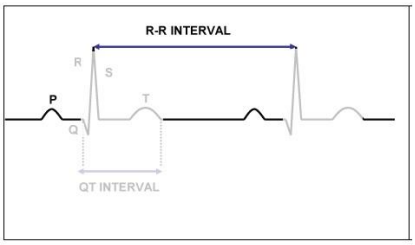
De enquête werd afgenomen bij een eerder beperkte groep huisartsen (N=141) in Zuid-West-Vlaanderen, en is dus niet per se veralgemeenbaar voor Vlaanderen of België. De enquête werd niet gevalideerd en er werd niet gecorrigeerd voor sociaal wenselijke antwoorden.

## Besluit

Huisartsen zijn zich slechts beperkt bewust van de geneesmiddelen en klinische risicofactoren die QT-verlenging kunnen geven, hetgeen een goede risico-inschatting bij het voorschrijven van een QT-verlengend geneesmiddel in de weg staat. Een geïntegreerde medicatiebewakingsmodule in het EMD lijkt dan ook een ideale hulp voor het maken van een 'totale' risico-inschatting. Tot slot kan een opleidingsmodule over QT-verlenging voor toekomstige huisartsen, LOK-groepen en/of CRA-artsen helpen om de 'awareness' bij huisartsen te verhogen.

## Figuur 4. Steekkaart QT-verlenging voor de huisarts.

- **Het QT-interval op ECG** wordt gecorrigeerd voor het hartritme ($QT_c$-interval=gecorrigeerd QT)




  - $Bazett: QT_c = \frac{QT\ (ms)}{\sqrt{RR}\ (s)}$ (standaard formule)
  - $Fridericia: QT_c = \frac{QT\ (ms)}{\sqrt[3]{RR}\ (s)}$ (bij zeer hoge of zeer lage hartritmes)

- **QT-verlenging op het ECG** kan leiden tot TdP en plotse dood.
  - Man: QTc > 450msec
  - Vrouw: QTc > 470msec
  - QTc > 500msec → sterk verhoogd risico!
- **Wees alert voor QT-verlenging bij deze geneesmiddelen** (dosisafhankelijk risico!):

| ANTI-INFECTIEUS | PSYCHOTROPICA | ANDERE |
|---|---|---|
| Fluoroquinolones | Antidepressiva, o.a. | Domperidone |
| Macroliden | - (Es)citalopram | Primperan |
| Antimycotica | - Tricyclische AD | Methadon |
| Protease inhibitoren | Antipsychotica, o.a. | Hydroxyzine /®Atarax |
| **ANTIARITMICA** | - Haloperidol | Donepezil/®Aricept |
| Sotalol | - Lithium | |
| Flecainide | - Risperidone | |
| Amiodarone | Atomoxetine/®Strattera | |

- **Deze klinische factoren** verhogen het risico op QT-verlenging.

| |
|---|
| > 65 jaar |
| vrouw |
| hartlijden |
| bradycardie <50spm |
| hypoK, hypoMg, hypoCa |
| Hypothyroïdie |

- **TdP treden slechts op bij een combinatie van risicofactoren.** Routinematige ECG afname is niet aangewezen. Controleer bij het opstarten van een QT-verlengend geneesmiddel wel steeds of er andere risicofactoren zijn:
  - Neemt de patiënt andere QT-verlengende geneesmiddelen?
  - Neemt de patiënt geneesmiddelen die diens metabolisatie inhiberen?
  - Heeft de patiënt klinische risicofactoren voor TdP?

  → zoja:
    - Overweeg een alternatief geneesmiddel..
    - Overweeg correctie van de risicofactoren (vb K,Mg,Ca, bradycardie)
    - Overweeg ECG monitoring voor en na de start.
      - Start niet bij $QT_c$ > 450-470msec
      - Stop bij $\Delta QT_{voor\text{-}na}$ > 60msec

# Deel 2. Een onderzoek naar het gebruik van QT-verlengende geneesmiddelen bij rusthuisbewoners.


## Abstract

**Achtergrond** Zo'n 130 geneesmiddelen kunnen QT-verlenging veroorzaken op het elektrocardiogram (ECG), met mogelijks Torsades de Pointes (TdP) en plotse dood tot gevolg. TdP treden meestal enkel op bij een combinatie van QT-verlengende geneesmiddelen of in aanwezigheid van klinische risicofactoren. In deze studie gaan we het gebruik van QT-verlengende geneesmiddelen na bij rusthuisbewoners, een hoogrisicogroep voor QT-verlenging op basis van het hoge medicatiegebruik, de hoge leeftijd en de comorbiditeit.

**Methode** De medicatielijsten van 72 patiënten uit twee woonzorgcentra (WZC) in Zuid-West-Vlaanderen werden nagekeken op de aanwezigheid van QT-verlengende geneesmiddelen en medicamenteuze interacties. De klinische risicofactoren voor TdP werden opgelijst.

**Resultaten** De 72 rusthuisbewoners nemen samen dagelijks 535 geneesmiddelen, waarvan 120 QT-verlengende geneesmiddelen (22,4%). 17% van deze QT-verlengende geneesmiddelen behoren tot de CredibleMeds lijst 1, waarvoor het risico op TdP duidelijk bewezen is. 76% van de bewoners neemt dagelijks één of meer QT-verlengende geneesmiddelen. Qua klinische risicofactoren voor TdP is 74% van de WZC-bewoners vrouw en 92% ouder dan 65 jaar. 68% heeft cardiovasculaire risicofactoren, 14% schildklierstoornissen, 8% elektrolytstoornissen, 4% nierinsufficiëntie en 35% neemt een kaliumverliezend diureticum.

**Besluit** QT-verlengende geneesmiddelen worden frequent voorgeschreven en gecombineerd bij WZC-bewoners. Bovendien hebben rusthuisbewoners net een verhoogd risico op TdP door de aanwezigheid van heel wat klinische risicofactoren.


## Inleiding

### QT-verlenging door geneesmiddelen

Het opstarten van welbepaalde medicatie kan QT-verlenging veroorzaken op het ECG. Dit kan leiden tot TdP en plotse dood. TdP treden meestal enkel op bij een combinatie van QT-verlengende geneesmiddelen of in aanwezigheid van klinische risicofactoren. Klinische risicofactoren voor QT-verlenging en TdP zijn een leeftijd ouder dan 65 jaar, het vrouwelijk geslacht, schildklierstoornissen, hartlijden (hartfalen, ischemische cardiomyopathie, aritmieën, bradycardie, tweede- en derdegraads atrioventriculair blok) en elektrolytstoornissen (hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, hypocalciëmie).(3)(1) Ook een verminderde nier-of leverfunctie kan het risico op TdP verhogen door verminderde excretie van QT-verlengende geneesmiddelen.(1) Medicamenteuze interacties kunnen het risico op TdP verder verhogen, hetzij farmacodynamisch (cumulatief effect van meerdere QT-verlengende geneesmiddelen), hetzij farmacokinetisch (wanneer de metabolisatie van het QT-verlengend geneesmiddel geïnhibeerd wordt).(tabel 2) (3)

De geneesmiddelen geassocieerd met QT-verlenging worden door de Amerikaanse organisatie CredibleMeds opgelijst, en regelmatig geüpdatet volgens de wetenschappelijke literatuur.(crediblemeds.org) De lijst bevat meer dan 170 geneesmiddelen, waarvan er 132 beschikbaar zijn in België.(zie tabel 1)  Er wordt een onderscheid gemaakt tussen geneesmiddelen met een bewezen risico op TdP (lijst 1), een mogelijk risico op TdP (voldoende bewijs voor QT-verlenging, maar niet voor TdP)(lijst 2) en een conditioneel risico op TdP (risico op QT-verlenging of TdP in bepaalde omstandigheden)(lijst 3). Veel van deze geneesmiddelen worden ook door huisartsen gebruikt, zoals verschillende antibiotica, antimycotica, antidepressiva en antipsychotica. Nochtans is de 'awareness' over het risico van QT-verlenging bij huisartsen eerder beperkt(cf supra).

## Rusthuisbewoners: een risicogroep voor QT-verlenging

In België worden ouderen bij ernstige zorgafhankelijkheid opgevangen in woonzorgcentra (WZC). Bewoners van WZC vormen een risicogroep voor QT-verlenging. Ten eerste gaat het om een oudere en grotendeels vrouwelijke populatie, beiden gekende risicofactoren voor TdP. De gemiddelde leeftijd van WZC-bewoners in België wordt op 83,6 jaar geschat, en maar liefst drie vierden van de rusthuisbewoners zijn vrouwen. (10) Ten tweede is het een populatie met verhoogde comorbiditeit. Comorbiditeiten zoals hartlijden, bradycardie, schildklierlijden en elektrolytstoornissen verhogen het risico op TdP. Ten derde is het een populatie met verhoogd medicatiegebruik. Dit vergroot het risico op medicamenteuze interacties, zowel farmacodynamisch als farmacokinetisch. De PHEBE-studie (2006) toont dat 46% van de rusthuisbewoners chronisch antidepressiva gebruikt en 68% psycholeptica (benzodiazepines of antipsychotica), twee medicatieklassen waarin verschillende geneesmiddelen een bewezen risico hebben op QT-verlenging en TdP. (11) Onderzoek van de Socialistische Mutualiteiten toonde gelijkaardige resultaten met gebruik van antidepressiva bij 49% van de WZC-bewoners en antipsychotica bij 24%.(12) Ten slotte toonde Leten L. in zijn thesis in 2015 aan dat 20-30% van de WZC-bewoners die één of meerdere antipsychotica of antidepressiva namen, ook daadwerkelijk QT-verlenging hadden op ECG.

## Gebruik van QT-verlengende geneesmiddelen in WZC

Uit onderzoek blijkt dat QT-verlengende geneesmiddelen vaak voorgeschreven en gecombineerd worden in de Belgische psychiatrie en in het UZ Leuven, ook bij patiënten met een hoog risico op QTc-verlenging.(1) Gelijkaardig onderzoek in de huisartsensetting ontbreekt. In deze studie gaan we het gebruik van QT-verlengende geneesmiddelen na bij patiënten in de huisartsensetting. Als onderzoeksgroep werden de woonzorgcentrumbewoners van onze huisartsenpraktijk in Menen (Zuid-West-Vlaanderen) genomen, gezien de beschikbaarheid van een up-to-date medicatielijst, labowaarden en voorgeschiedenis, en het verhoogde risico op QT-verlenging bij deze populatie.

### Onderzoeksvraag

**Hoe frequent is het gebruik van QT-verlengende geneesmiddelen bij bewoners van WZC?**

Subvragen:

- Hoeveel QT-verlengende geneesmiddelen (zoals opgelijst in de CredibleMeds lijsten 1,2 en 3) komen voor in de onderhoudsmedicatie van de bewoners?(crediblemeds.org)
- Hoeveel medicamenteuze interacties zijn er aanwezig in de onderhoudsmedicatie die het risico op QT-verlenging en TdP verder verhogen?
- In welke mate zijn er andere klinische risicofactoren aanwezig voor QT-verlenging en TdP?

## Methodologie

### Onderzoeksgroep

De onderzoeksgroep omvat alle patiënten van onze groepspraktijk in Menen die in de WZC Andante en Ter Walle in Menen verblijven (Zuid-West-Vlaanderen). Onze groepspraktijk bestaat uit drie vaste artsen en één huisarts in opleiding (haio). Het overgrote deel van onze patiënten die in een WZC verblijven, verblijven in de twee bovengenoemde WZC.

### Informed consent

De drie artsen van onze groepspraktijk gaven toestemming om de dossiers in te kijken van hun patiënten die in het WZC Andante of Ter Walle in Menen verblijven. Er werd eveneens toestemming gevraagd aan het bestuur van beide rusthuizen. Ook de CRA-artsen van beide rusthuizen werden opgebeld en gaven toestemming om de dossiers in te kijken. Goedkeuring van de Ethische Commissie werd verkregen op 30 maart 2017.

### Verzamelen van de gegevens

In de periode april-mei 2017 werd via de administratieve diensten van beide WZC een lijst opgesteld van de bewoners die patiënt zijn bij onze groepspraktijk. Patiënten in langverblijf en kortverblijf werden geïncludeerd, patiënten in dagopvang niet. Vervolgens werden de verschillende verpleegafdelingen bezocht voor het verzamelen van de gegevens. Zowel het schriftelijk dossier van het WZC als het elektronisch medisch dossier (EMD) werden geraadpleegd. Onderstaande gegevens werden opgelijst:

- Huidige medicatielijst.
- Klinische risicofactoren voor TdP: (1)
    - Geslacht
    - Leeftijd
    - Cardiovasculaire comorbiditeit
        - Hartfalen

        - (Ischemische) cardiomyopathie
        - Hypertensie (bloeddruk >140/90mmHg OF het gebruik van antihypertensieve medicatie OF vermelding ‘hypertensie’ of ‘hoge bloeddruk’ in het medisch dossier of in de briefwisseling)
        - Bradycardie (<45 slagen per minuut)
        - Tweede- of derdegraads AV-blok
        - Aritmieën
    - Elektrolytstoornissen (het recentste laboresultaat werd gebruikt, tot maximum drie jaar geleden)
        - Hypokaliemie <3.5mmol/l
        - Hypomagnesiemie <0.65 mmol/l
        - Hypocalciemie <2.15 mmol/l
        - Huidig gebruik van kaliumverliezende diuretica
            - Thiaziden
            - Lisdiuretica
    - Schildklierfunctiestoornissen (medicatie voor schildklierlijden OF de vermelding van schildklierlijden in het medisch dossier of briefwisseling OF schildklierstoornissen in een laboresultaat tot maximum drie jaar geleden)
    - Leverlijden (verhoging van ALT, AST of gamma GT tot drie maal boven de normaalwaarde of bilirubine tot twee maal boven de normaalwaarde in een laboresultaat tot maximum drie jaar geleden)
    - Nierinsufficiëntie (Glomerular Filtration Range (GFR) <30 mL/min in een laboresultaat tot maximum drie jaar geleden)

### Analyse van de resultaten

Alle gegevens werden opgelijst en verwerkt in Excell. De onderhoudsmedicatie van de bewoners werd nagekeken op de aanwezigheid van QT-verlengende geneesmiddelen zoals opgelijst door de Amerikaanse organisatie CredibleMeds.(tabel 1)(crediblemeds.org) De medicatielijsten die een QT-verlengend geneesmiddel bevatten werden vervolgens verder gescreend op de aanwezigheid van farmacokinetische interacties met dit QT-verlengend geneesmiddel. Voor elk QT-verlengend geneesmiddel in de medicatielijst, werd via de website van het Belgisch Centrum Voor Farmacotherapeutische Informatie (bcfi) nagegaan of het voor zijn metabolisatie afhankelijk is van CYP-isoenzymen. (www.bcfi.be) Zoja, werd de medicatielijst gescreend naar de aanwezigheid van inhibitoren van het betreffend CYP-isoenzym (omdat die de concentratie van het QT-verlengd geneesmiddel verhogen en zo ook het risico op TdP). Tabel 2 toont een overzicht van de belangrijkste farmacokinetische interacties met QT-verlengende geneesmiddelen. Ten slotte werd nagegaan in welke mate de bewoners klinische risicofactoren voor TdP hebben.

**Tabel 2: Overzicht van QT-verlengende geneesmiddelen die voor hun metabolisatie afhankelijk zijn van CYP-isoenzymen.** De tabel toont de (voor de huisarts) belangrijkste CYP-inhibitoren, die de afbraak van de opgelijste QT-verlengende medicatie inhiberen, met stijging van de plasmaconcentratie tot gevolg. De substraten en inhibitoren waarvan men verwacht dat ze de klinisch meest relevante interacties zullen geven, zijn vetgedrukt. (www.bcfi.be)

| **QT-verlengende geneesmiddelen die CYP3A4 substraat zijn** | **CYP3A4 inhibitoren** | **QT-verlengende geneesmiddelen die CYP2D6 substraat zijn** | **CYP2D6 inhibitoren** |
|---|---|---|---|
| - **Amiodarone**<br>**Disopyramide**<br>Kinidine<br>- Clarithromycine<br>Erythromycine<br>- Itraconazol<br>- Domperidone<br>- Buprenorfine<br>- Donepezil<br>- Trazodon<br>- Aripiprazol<br>Haloperidol<br>Pimozide<br>Quetiapine<br>Sertindol<br>- Mirabegron<br>- Atazanivir<br>Lopinavir<br>Saquinavir<br>- Tamoxifen | - Amiodarone<br>- Verapamil<br>Diltiazem<br>- **Clarithromycine**<br>**Erythromycine**<br>**Telithromycine**<br>Roxithromycine<br>- Fluconazole<br>**Ketoconazole**<br>**Itraconazole**<br>**Posaconazole**<br>**Voriconazole**<br>- Fluoxetine<br>Fluvoxamine<br>- Cimetidine<br>- Atazanivir<br>Lopinavir<br>Saquinavir<br>- **Pompelmoessap** | - **Flecainide**<br>- Amitryptiline<br>Clomipramine<br>Doxepine<br>Fluoxetine<br>Imipramine<br>Nortriptyline<br>Paroxetine<br>Venlafaxine<br>- Aripiprazol<br>Haloperidol<br>Risperidon<br>Sertindol<br>- Atomoxetine<br>- Tamoxifen | - Amiodarone<br>- **Terbinafine**<br>- **Bupropion**<br>Citalopram<br>Duloxetine<br>Escitalopram<br>**Fluoxetine**<br>Fluvoxamine<br>**Paroxetine**<br>Sertraline<br>Venlafaxine<br>Moclobemide<br>- Haloperidol<br>Methadon<br>- Celecoxib<br>- Cimetidine<br>Difenhydramine |
| **QT-verlengende geneesmiddelen die CYP1A2 substraat zijn** | **CYP1A2 inhibitoren** | **QT-verlengende geneesmiddelen die CYP2C19substraat zijn** | **CYP2C19 inhibitoren** |
| - **Clozapine**<br>Imipramine<br>Olanzapine | - Cimetidine<br>- Ciprofloxacine<br>Norfloxacine<br>- **Fluvoxamine**<br>- Oestrogenen<br>Oestroprogestagenen | - Citalopram<br>Escitalopram<br>- Pantoprazole<br>Esomeprazole<br>Omeprazole | - Fluoxetine<br>**Fluvoxamine**<br>- Esomeprazole<br>Omeprazole<br>Cimetidine<br>- **Fluconazol**<br>**Voriconazol**<br>- Topiramaat |
| **QT-verlengende geneesmiddelen die CYP2B6 substraat zijn** | **CYP2B6 inhibitoren** | | |
| - Methadon | - Clopidogrel<br>- Ticlopidine | | |

## Resultaten

### Onderzoeksgroep

In totaal werden 72 rusthuisbewoners geïncludeerd, 38 uit het WZC Andante en 34 uit Ter Walle. De gemiddelde leeftijd van deze bewoners is 82 jaar. 74% van hen zijn vrouwen, 26% mannen. Deze cijfers komen overeen met de Rusthuisbarometer van de Socialistische Mutualiteiten in België (2016). Die toonde een gemiddelde leeftijd van 83,6 jaar, en een meerderheid van vrouwelijke rusthuisbewoners (76%). (10)

### QT-verlengende geneesmiddelen

Het aantal chronische geneesmiddelen in de medicatielijst van de WZC-bewoners varieert van 0 tot 22 geneesmiddelen, met een gemiddelde van 7,33 per patiënt. 78% heeft 5 of meer geneesmiddelen in de medicatielijst, hetgeen valt onder de definitie polyfarmacie. Deze cijfers komen overeen met de PHEBE-studie, waaruit bleek dat WZC-bewoners tussen de 0 en 22 geneesmiddelen krijgen per dag, met een gemiddelde van 8,1 per patiënt. (11)

De 72 rusthuisbewoners nemen samen dagelijks 535 geneesmiddelen, waarvan 120 QT-verlengende geneesmiddelen (22,4%). (tabel 3) Meer dan de helft (58%) van die 120 QT-verlengende geneesmiddelen behoren tot de CredibleMeds lijst 3, waaronder vooral pantoprazole, olanzapine, trazodone en quetiapine. 26% van de 120 QT-verlengende geneesmiddelen vallen onder de CredibleMeds lijst 2, waaronder vooral risperdal, mirtazapine, clozapine en tamoxifen. De overige 17% QT-verlengende geneesmiddelen behoren tot de CredibleMeds lijst 1, met uitspringers voor escitalopram en haloperidol. Kijken we op het niveau van de patiënt dan zien we dat 24% van de WZC-bewoners geen enkel QT-verlengend geneesmiddel neemt, 26% neemt één QT-verlengend geneesmiddel en 50% neemt er 2 of meer. (tabel 4)

In totaal werden er 7 farmacokinetische interacties gevonden met een QT-verlengend geneesmiddel, verspreid over de medicatielijsten van 4 patiënten. (tabel 5) Anders gezegd vinden we dus bij 7,3% van de medicatielijsten met een QT-verlengend geneesmiddel een potentieel gevaarlijke farmacokinetische interactie. De gevonden interacties waren tussen de CYP-2D6 inhibitor duloxetine en de QT-verlengende geneesmiddelen aripiprazole, haloperidol en amitriptyline, alsook tussen de CYP-2C19 inhibitor fluoxetine enerzijds en de QT-verlengende geneesmiddelen pantoprazole en risperidon anderzijds, en ten slotte tussen de CYP-2D6 inhibitor bupropion en het QT-verlengend geneesmiddel amitryptiline

**Tabel 3: Overzicht van de QT-verlengende geneesmiddelen in de medicatielijsten van de woonzorgcentrumbewoners (N=72).** (crediblemeds.org)

| **Geneesmiddelen van CredibleMeds lijst 1** *Aangetoond risico voor TdP* | **Aantal** | **Geneesmiddelen van CredibleMeds lijst 2** *Mogelijk risico voor TdP* | **Aantal** | **Geneesmiddelen van CredibleMeds lijst 3** *Conditioneel risico voor Tdp* | **Aantal** |
|---|---|---|---|---|---|
| escitalopram | 11 | risperdal | 6 | pantoprazole | 28 |
| haloperidol | 4 | mirtazapine | 5 | olanzapine | 10 |
| donepezil | 2 | clozapine | 4 | trazodone | 9 |
| sotalol | 2 | tamoxifen | 3 | quetiapine | 6 |
| pimozide | 1 | aripiprazole | 2 | hydrochloorthiazide | 4 |
| | | mirabegron | 2 | furosemide | 2 |
| | | flupentixol | 2 | indapamide | 2 |
| | | venlafaxine | 1 | omeprazole | 2 |
| | | nortiptyline | 1 | loperamide | 2 |
| | | anafranil | 1 | sertraline | 1 |
| | | prothipendyl | 1 | fluoxetine | 1 |
| | | paliperidon | 1 | paroxetine | 1 |
| | | pipamperon | 1 | amitriptyline | 1 |
| | | buprenorfine | 1 | | |
| SUBTOTAAL | 20 | SUBTOTAAL | 31 | SUBTOTAAL | 69 |
| TOTAAL | 120 | | | | |

**Tabel 4. Overzicht van het aantal woonzorgcentrum bewoners die 0, 1, 2 of meerdere QT-verlengende geneesmiddelen hebben in hun chronische medicatielijst.**

| **Aantal QT-verlengende geneesmiddelen in de medicatielijst** | **Aantal WZC-bewoners (N=72)** |
|---|---|
| 0 geneesmiddelen | 17 (24%) |
| 1 geneesmiddel | 19 (26%) |
| 2 of meer geneesmiddelen | 36 (50%) |
| 2 geneesmiddelen | 18 (25%) |
| 3 geneesmiddelen | 11 (15%) |
| 4 geneesmiddelen | 3 (4%) |
| 5 geneesmiddelen | 4 (6%) |

**Tabel 5. Overzicht van de farmacokinetische CYP-interacties met een QT-verlengend geneesmiddel in de medicatielijsten van de woonzorgcentrumbewoners (N=72).** Bij 4 patiënten werden CYP-interacties gevonden met een QT-verlengend geneesmiddel, waarbij de metabolisatie van het QT-verlengend geneesmiddel door het desbetreffende CYP-coenzym geïnhibeerd werd door een CYP-inhibitor.

| | **QT-verlengend geneesmiddel (CYP-substraat)** | **CYP-inhibitor** | **CYP-coenzym** |
|---|---|---|---|
| **Patiënt 1** | Aripiprazole (Abilify®) | Duloxetine | CYP-2D6 |
| | Haloperidol (Haldol®) | Duloxetine | CYP-2D6 |
| **Patiënt 2** | Pantoprazole (Pantomed®) | Fluoxetine | CYP-2C19 |
| | Risperidon (Risperdal®) | Fluoxetine | CYP-2D6 |
| **Patiënt 3** | Amitriptyline (Redomex® ) | Duloxetine | CYP-2D6 |
| | Amitriptyline (Redomex® ) | Bupropion | CYP-2D6 |
| **Patiënt 4** | Aripiprazole (Abilify®) | Duloxetine | CYP-2D6 |

## Klinische risicofactoren

Tabel 6 geeft een overzicht van de klinische risicofactoren bij de onderzochte populatie. 92% van de WZC-bewoners heeft een leeftijd boven de 65 jaar en 74% is vrouw. 14% heeft een schildklierstoornis. Verder hebben 68% van de WZC-bewoners 1 of meerdere cardiovasculaire risicofactoren voor TdP. Hypertensie is aanwezig bij 60% van de patiënten, aritmie bij 26% , hartfalen bij 22%, (ischemische) cardiomyopathie bij 11%, bradycardie bij 1% en tweede- of derdegraads AV-blok bij 3%.

Bij 8% van de WZC-bewoners zijn één of meerdere elektrolytstoornissen aanwezig. Hypomagnesiëmie vinden we bij 4% van de patiënten, hypocalciëmie ook bij 4% en hypokaliëmie bij 1%. Bovendien neemt 35% van de patiënten één of meerdere kaliumverliezende diuretica. Thiazides worden door 14% van de WZC-bewoners genomen, lisdiuretica door 24%.

Van de WZC-bewoners heeft 4% nierinsufficiëntie graad 4 (GFR<30ml/min). Geen enkele patiënt viel binnen de vooropgestelde criteria van leverlijden. Tot slot valt op te merken dat 29% van de geïncludeerde patiënten een psychiatrische comorbiditeit heeft.

**Tabel 6. Overzicht van de klinische risicofactoren voor QT-verlenging en TdP bij de woonzorgcentrumbewoners (N=72).**

| **Klinsiche risicofactoren voor TdP** | **Aantal WZC-bewoners (N=72)** |
|---|---|
| Demografische risicofactoren | |
| Vrouwelijk geslacht | 53 (74%) |
| Leeftijd > 65 | 66 (92%) |
| Cardiovasculaire risicofactoren | |
| Hypertensie | 43 (60%) |
| Aritmieën | 19 (26%) |
| Hartfalen | 16 (22%) |
| (Ischemische) cardiomyopathie | 8 (11%) |
| AV-blok (2°/3°graad) | 2 (3%) |
| Bradycardie | 1 (1%) |
| 1 of meerdere cardiovasc risicofactoren | 68% |
| Schildklierstoornis | |
| Schildklierstoornis | 10 (14%) |
| Elektrolytenstoornissen/ K-verliezende diuretica | |
| Hypomagnesiëmie | 3 (4%) |
| Hypocalciëmie | 3 (4%) |
| Hypokaliëmie | 1 (1%) |
| 1 of meerdere elektrolietenstoornissen | 6 (8%) |
| Thiazide | 10 (14%) |
| Lisdiuretica | 17 (24%) |
| 1 of meerdere diuretica | 25 (35%) |
| Nier / Leverlijden | |
| Nierinsufficiëntie (GFR<30 ml/min) | 3 (4%) |
| Leverlijden | 0 (0%) |

## Discussie

### Onderzoekspopulatie

De gemiddelde leeftijd en geslacht van onze onderzoekspopulatie komt overeen met de algemene Belgische cijfers van rusthuisbewoners. (10) Wel dienen we op te merken dat onze populatie vertekend is op twee vlakken. Ten eerste gaat het om patiënten van slechts 3 artsen, die bovendien behoren tot eenzelfde huisartsenpraktijk. De resultaten van deze studie kunnen dus moeilijk veralgemeend of geëxtrapoleerd worden. Ten tweede gaat het om een populatie rusthuisbewoners waarvan één derde een psychiatrische comorbiditeit heeft. Dit is te verklaren doordat het WZC Ter Walle, waaruit 34 patiënten geïncludeerd werden, een speciale afdeling heeft voor psychiatrische patiënten, waarvan een groot deel patiënt is bij onze groepspraktijk. Bovendien is er in Menen een psychiatrisch ziekenhuis (Psychiatrisch Centrum Menen) van waaruit chronische patiënten bij verouderen en toenemende zorgnood doorstromen naar de WZC in Menen. Deze psychiatrische comorbiditeit kan de cijfers vertekenen, aangezien heel wat antidepressiva en antipsychotica geassocieerd zijn met QT-verlenging en TdP.

### QT-verlengende geneesmiddelen

We kunnen besluiten dat QT-verlengende geneesmiddelen vaak voorkomen in de medicatielijsten van WZC-bewoners en ook vaak gecombineerd worden. 75% van de WZC-bewoners nemen één of meerdere QT-verlengende geneesmiddelen. Globaal genomen is 22% van de chronische geneesmiddelen in de medicatielijsten geassocieerd met QT-verlenging, met een belangrijk aandeel antipsychotica en antidepressiva. Opnieuw moeten we hier wel in rekening brengen dat zo'n 30% van de onderzoekspopulatie een psychiatrische comorbiditeit heeft, wat het aandeel antidepressiva en antipsychotica en dus ook het aandeel QT-verlengende geneesmiddelen in het algemeen kan verhogen. Anderzijds toonde de PHEBE-studie eveneens dat rusthuisbewoners een hoog gebruik van antidepressiva (49% van de bewoners) en antipsycbotica hebben (24% van de bewoners). (11)(12)

Het is belangrijk op te merken dat het grootste deel van de voorgeschreven QT-verlengende geneesmiddelen uit de CredibleMeds lijsten 2 en 3 komen, dus niet de meest risicovolle. Voor de geneesmiddelen van de CredibleMeds lijst 2 is er evidentie voor QT-verlenging, maar onvoldoende evidentie voor TdP. Voor de geneesmiddelen van lijst 3 is er een conditioneel risico op TdP, er treedt dan enkel QT-verlenging of TdP op in aanwezigheid van bijkomende risicofactoren zoals overdosis, congenitaal QT-syndroom, geneesmiddeleninteracties, enz. 17% van de QT-verlengende geneesmiddelen komt uit lijst 1, en heeft dus op zichzelf een bewezen risico voor TdP. Een systematische review naar de risicofactoren voor QT-verlenging toonde sterke evidentie voor de geneesmiddelen van lijst 1, en minder evidentie voor de geneesmiddelen van lijst 2 en 3.(1)

Toch is het risico ook bij de geneesmiddelen van lijst 2 en 3 niet te verwaarlozen in aanwezigheid van bijkomende medicamenteuze of klinische risicofactoren, zoals het geval is in onze onderzoekspopulatie. Ten eerste zien we dat QT-verlengende geneesmiddelen

frequent gecombineerd worden. Zo neemt 50% van de onderzochte patiënten 2 of meer QT-verlengende geneesmiddelen, en vinden we bij 7% van de medicatielijsten met een QT-verlengend geneesmiddel potentieel gevaarlijke farmacokinetische interacties. Ten tweede zien we dat een groot deel van de onderzoekspopulatie bijkomende klinische risicofactoren heeft voor TdP zoals hoge leeftijd, vrouwelijk geslacht, schildklierlijden en cardiale comorbiditeit (cf infra).

Tot slot werd in deze studie enkel de onderhoudsmedicatie van de patiënten onderzocht. Er zijn echter heel wat QT-verlengende geneesmiddelen die grotendeels -of zelfs uitsluitend- in een acute setting voorgeschreven worden, zoals domperidone, primperan, macroliden, fluoroquinolones en antimycotica. Het voorschrijven van deze geneesmiddelen bij een rusthuispopulatie waarvan 50% reeds meerdere QT-verlengende geneesmiddelen neemt en waar er heel wat klinische risicofactoren aanwezig zijn voor TdP, vormt dus een belangrijk risico.

### Klinische risicofactoren

De resultaten tonen dat WZC-bewoners op vlak van klinische risicofactoren een kwetsbare groep vormen voor TdP. De klinische risicofactoren op zich geven geen TdP, maar kunnen het risico op TdP door geneesmiddelen verhogen. Hoe meer risicofactoren, hoe groter het risico. (1)

Op demografisch vlak zijn WZC-bewoners per definitie een risicogroep voor TdP aangezien het om een oudere en overwegend vrouwelijke populatie gaat. Hoge leeftijd en het vrouwelijk geslacht zijn twee aangetoonde risicofactoren voor TdP.

Verder heeft twee derde van de bewoners één of meerdere cardiovasculaire risicofactoren, waaronder vooral hypertensie, aritmieën en hartfalen. 14% heeft een schildklierstoornis, 8% een elektrolytstoornis en 4% nierinsufficiëntie graad 4. Geen enkele patiënt heeft leverlijden. Één derde van de patiënten neemt bovendien een kaliumverliezend diureticum (thiazide of lisdiureticum), dat het risico op TdP verhoogt door het in de hand werken van hypokaliëmie. Het lisdiureticum furosemide en de thiaziden hydrochloorthiazide en indapamide zijn bovendien opgenomen in de CredibleMeds lijst 3 (conditioneel risico op TdP).

## Besluit

We kunnen besluiten dat QT-verlengende geneesmiddelen frequent voorgeschreven en gecombineerd worden bij WZC-bewoners, die bovendien een kwetsbare groep vormen voor TdP door het belangrijk aandeel klinische risicofactoren en de polymedicatie. Waakzaamheid is dus geboden bij het voorschrijven van een QT-verlengend geneesmiddel in deze populatie, zowel in de chronische als acute setting. De arts dient steeds te controleren op medicamenteuze interacties, relevante comorbiditeit en elektrolyt-, lever-, nier- of schildklierstoornissen in een recent labo. Indien dit positief blijkt, moet in de eerste plaats een alternatief geneesmiddel overwogen worden, of moeten de klinische risicofactoren

gecorrigeerd worden. Als dit niet mogelijks is, is een seriële ECG-controle aangewezen voor en na de start van het QT-verlengend geneesmiddel.

# Algemeen besluit

De laatste jaren is QT-verlenging door geneesmiddelen een belangrijke topic van geneesmiddelenbewaking. Zo'n 130 geneesmiddelen op de Belgische markt zijn geassocieerd met QT-verlenging, wat kan leiden tot TdP en plotse dood. Door het wijdverspreide gebruik van deze geneesmiddelen is het risico op TdP op populatieniveau niet te onderschatten. In deze studie onderzochten we in het eerste deel hoe huisartsen omgaan met het risico van QT-verlenging in de dagelijkse praktijk. In het tweede deel werd het gebruik van QT-verlengende geneesmiddelen bij rusthuisbewoners onderzocht, een hoogrisicogroep voor TdP.

Ten eerste kunnen we besluiten dat huisartsen zich slechts beperkt bewust zijn van de geneesmiddelen en klinische risicofactoren die QT-verlenging geven, hetgeen een goede risico-inschatting in de weg staat. Ten tweede zien we dat QT-verlengende geneesmiddelen frequent voorgeschreven en gecombineerd worden bij WZC-bewoners, die bovendien een verhoogd risico hebben op TdP door het groot aandeel klinische risicofactoren en de polyfarmacie.

De beperkte 'awareness' en risicomanagement bij huisartsen is begrijpelijk gezien de lange lijst QT-verlengende geneesmiddelen, de vele mogelijke interacties en de vele andere nevenwerkingen en/of contra-indicaties waar een huisarts rekening mee moet houden. Bovendien zijn er geen duidelijke richtlijnen beschikbaar voor de eerste lijn. Niemand weet ook precies hoe groot het risico van medicatie-geïnduceerde TdP eigenlijk is. Enkele studies maakten wel een schatting, zo werd het risico over alle Belgische ziekenhuizen geschat op 173 geneesmiddelen-geïnduceerde TdP per jaar. Echter, deze cijfers zijn vermoedelijk een onderschatting omdat patiënten met TdP het ziekenhuis vaak niet levend bereiken en er dus geen ECG registratie is.(1)

Er zijn verschillende mogelijkheden voor het bereiken van een grotere 'awareness' bij huisartsen. Zo zou er een opleidingsmodule over medicatie-geïnduceerde QT-verlenging gemaakt kunnen worden voor huisartsen in opleiding, voor CRA-artsen, of voor gebruik op kringvergaderingen en/of LOK-vergaderingen van huisartsen. Een dergelijke opleidingsmodule kan eventueel kaderend in een breder opleidingspakket over het rationeel voorschrijven van medicatie, rekening houdend met contra-indicaties, nevenwerkingen, medicamenteuze interacties en patiëntgebonden klinische factoren.

Tot slot kan een geïntegreerde medicatiebewakingsmodule in het EMD helpen bij het maken van een 'totale' risico-inschatting bij het voorschrijven van een QT-verlengend geneesmiddel, die zowel rekening houdt met de medicamenteuze interacties, als met de gecodeerde zorgelementen en labowaarden (klinische risicofactoren). De meeste artsen staan open voor medicatiebewaking in het EMD. Jammer genoeg bieden op dit moment slechts enkele softwarepakketten een medicatiebewakingsmodule aan, vaak tegen een meerprijs. Medicatiebewaking is ook geen verplicht criterium om goedgekeurd te worden als EMD softwarepakket. In een medische wereld waar het concept geneesmiddelenbewaking steeds

belangrijker wordt, zal medicatiebewaking in het EMD in de toekomst hopelijk nog toegankelijker worden voor huisartsen.

# Bronnen


1. Vandael E, Foulon V. The risk of QTc-prolongation and torsade de pointes in clinical practice. [dissertation]. KU Leuven; 2016.
2. Roden DM. Predicting drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. J Physiol. 2016;594(9):2459–68.
3. Bcfi. Verlenging van het QT-interval en Torsades de Pointes door geneesmiddelen. Folia Pharmacother. 2012;39(10):82–5.
4. Al-Khatib S, LaPointe N, Kramer J, Califf R. What Clinicians Should Know About the QT Interval. JAMA. 2003;289(16):2120–7.
5. Kannankeril P, Roden D, Darbar D. Drug-Induced Long QT Syndrome. Pharmacol Rev. 2010;62(4):760–81.
6. PlanCAD Artsen 2004-2012, Cel Planning van het Aanbod van de Gezondheidszorgberoepen, Dienst Gezondheidszorgberoepen en Beroepsuitoefening, Directoraat-generaal Gezondheidszorg, FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu. De Huisart.
7. Bcfi. Goed om te weten: Recente aandacht voor het mogelijke verband tussen domperidone en plotse dood. Folia Pharmacother. 2011;38(11):97.
8. Bcfi. Domperidone en hartritmestoornissen. Folia Pharmacother. 2013;40(6):53–4.
9. Guo D, Cai Y, Chai D, Liang B, Bai N, Wang R. The cardiotoxicity of macrolides: A systematic review. Pharmazie. 2010;65(9):631–40.
10. Studiedienst van de Socialistische Mutualiteiten. Rusthuisbarometer: Analyse van bewonersfacturen in woonzorgcentra. 2016.
11. De Cock J. Dienst voor geneeskundige verzorging van het RIZIV. Infospot - Polypharmacy in older adults. 2014.
12. Boutsen M, Laasman J, Maron L, Vrancken J. Studiedienst van de Socialistische Mutualiteiten. Geneesmiddelengebruik in rusthuizen: een longitudinale analyse. 2013.

# Bijlagen

## Bijlage 1: Enquête

**Risico van QT- verlenging bij het opstarten van medicatie.**

Beste collega-huisarts,

Het opstarten van bepaalde medicatie kan leiden tot QT-verlenging op het ECG, met Torsades de Pointes en plotse dood tot gevolg. Voor mijn manama-thesis ga ik de awareness bij huisartsen omtrent dit thema na

De enquête duurt vijf minuten. De antwoorden zijn volledig anoniem.
Alvast bedankt voor uw medewerking !

Herlinde Van Eecke

1e jaar HAIO (KULeuven)

Prof. Dr. Jan De Lepeleire, KU Leuven

**Achtergrondgegevens**

1) Geslacht

- Man
- Vrouw

2) Leeftijd

- 21-29 jaar
- 30-39 jaar
- 40-49 jaar
- 50-59 jaar
- 60-64 jaar
- >65 jaar

3) Universiteit van afstuderen

- Katholieke Universiteit Leuven (KULeuven)
- Universiteit Antwerpen (UA)
- Universiteit Gent (UGent)
- Vrije Universiteit Brussel (VUB)
- Andere: ……

4) In welk type praktijk bent u actief als huisarts?

- Solopraktijk / Solo in netwerk
- Duopraktijk / Duo in netwerk
- Groepspraktijk (vanaf 3 artsen)
- Wijkgezondheidscentrum

5) Bent u HAIO?

- Ja
- Nee

6) Bent u CRA-arts?

- Ja
- Nee

7) Bent u als huisarts verbonden met een psychiatrisch ziekenhuis / centrum of psychiatrische thuiszorg?

- Ja
- Nee

8) Hoeveel patiënten met een psychiatrische stoornis verzorgt u? (ruime schatting)

- <10
- 10-19
- 20-29
- 30-39
- 40-49
- >50

9) Hoeveel patiënten verblijvend in een woonzorgcentrum verzorgt u? (ruime schatting)

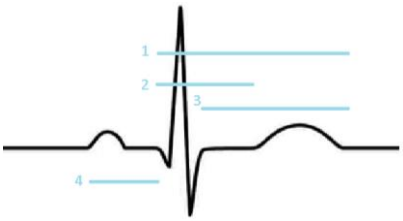
- <10
- 10-19
- 20-29
- 30-39
- 40-49
- >50

**Enquête**

10) Torsades de pointes zijn mogelijk fataal verlopende ventrikeltachycardieën, voorafgegaan door een verlengde QT-tijd op het elektrocardiogram (ECG).

A) Welke lijn op de afbeelding komt overeen met het QT-interval?

- **1**
- **2**
- **3**
- **4**




B) Vanaf hoeveel msec spreken we van een verlengde QTc-tijd (QTc-tijd = QT-tijd gecorrigeerd volgens het hartritme)?

Mannen

- 430 msec
- 450 msec
- 470 msec
- 490 msec
- 500 msec

Vrouwen

- 430 msec
- 450 msec
- 470 msec
- 490 msec
- 500 msec

11) Verlenging van het QT-interval is in de meeste gevallen geassocieerd met medicatiegebruik.

| | JA | NEE | IK WEET HET |
|---|---|---|---|
| **Verhogen onderstaande geneesmiddelen het risico op QT-verlenging?** | | | |
| A) Amiodarone / Cordarone ® (anti-aritmicum) | | | |
| B) Flecainide / Tambocor, Apocard ® (anti-aritmicum) | | | |
| C) Bisoprolol / Emconcor® (beta-blokker) | | | |
| D) Sotalol / Sotalex ® (beta-blokker) | | | |
| E) Rupatadine / Rupatall ® (H1-antihistaminicum) | | | |
| F) Hydroxyzine / Atarax® (H1-antihistaminicum) | | | |
| G) Motilium / Domperidone ® (gastroprokineticum) | | | |
| H) Metoclopramide / Primperan® (gastroprokineticum) | | | |
| I) Moxifloxacine / Avelox ® (antibioticum) | | | |
| J) Amoxicilline / Clamoxyl ® (antibioticum) | | | |
| K) Azithromycine / Zitromax® (antibioticum) | | | |
| L) Fluconazol/Diflucan® (antimycoticum) | | | |
| M) Methadon / Mephenon® (narcotisch analgeticum) | | | |
| N) Haloperidol / Haldol® (antipsychoticum) | | | |
| O) Sulpiride / Dogmatil® (antipsychoticum) | | | |
| P) Amitriptyline / Redomex® (tricyclisch antidepressivum) | | | |
| Q) Escitalopram / Sipralexa ® (SSRI) | | | |
| R) Atomoxetine / Strattera® (ADHD) | | | |
| S) Methylfenidaat / Rilatine® (ADHD) | | | |
| T) Donepezil / Aricept® (dementie) | | | |
| U) Rivastigmine / Exelon ® (dementie) | | | |

12) QT-verlenging op het ECG geeft niet altijd aanleiding tot Torsades de Pointes. Aritmie treedt meestal slechts op bij een combinatie van risicofactoren.

| | JA | NEE | IK WEET HET NIET |
|---|---|---|---|
| **Verhogen onderstaande factoren het risico op Torsades de Pointes?** | | | |
| A) Vrouwelijk geslacht | | | |
| B) Mannelijk geslacht | | | |
| C) Leeftijd <18 jaar | | | |
| D) Leeftijd > 65 jaar | | | |
| E) Hartfalen | | | |
| F) Ischemisch hartlijden | | | |
| G) Bradycardie | | | |
| H) Tachycardie | | | |
| I) 2°-3° graads AV-blok | | | |
| J) Hypothyroidie | | | |
| K) Hypokaliemie | | | |
| L) Hyperkaliemie | | | |
| M) Hypomagnesiemie | | | |
| N) Hypermagnesiemie | | | |
| O) Hypocalciemie | | | |
| P) Hypercalciemie | | | |

13) Er zijn geen richtlijnen voor de eerste lijn beschikbaar omtrent medicatie-geïnduceerde QT-verlenging. Wat doet u in de dagelijkse praktijk bij het opstarten van QT-verlengende medicatie? (u mag meerdere antwoorden per rij aanduiden)

| **Bij het opstarten van:** | Controleer ik op andere risicofactoren voor QT-verlenging | Zoek ik of er een oud ECG beschikbaar is | Neem ik een ECG | Tref ik geen bijkomende maatregelen | Niet van toepassing |
|---|---|---|---|---|---|
| A) QT-verlengende antipsychotica | | | | | |
| B) QT-verlengende antidepressiva | | | | | |
| C) QT-verlengende antiaritmica | | | | | |
| D) QT-verlengende antibiotica | | | | | |
| E) QT-verlengende antimycotica | | | | | |

14) Duidt aan of u akkoord gaat met onderstaande stellingen.

| | AKKOORD | NIET AKKOORD | GEEN MENING |
|---|---|---|---|
| **STELLINGEN** | | | |
| A) Eerstegraadsverwanten van patiënten met medicatie-geïnduceerde QT-verlenging hebben een verhoogd risico op QT-verlenging. | | | |
| B) 1 op 100 patiënten behandeld met QT-verlengende antiaritmica ontwikkelen Torsades de Pointes. | | | |
| C) Het optreden van QT-verlenging door medicatie is dosisafhankelijk | | | |
| D) Ik ben mij voldoende bewust van het risico van QT-verlenging en TdP bij het voorschrijven van medicatie. | | | |
| E) Ik heb voldoende kennis over het risico van QT-verlenging en TdP. | | | |
| F) Ik gebruik in mijn medisch dossier een tool die waarschuwt voor interacties bij het voorschrijven van medicatie. | | | |
| • G) Zo ja: Wanneer deze tool een risico aanduidt, hou ik hier doorgaans rekening mee (aanpassen medicatie, alternatief zoeken) | | | |
| • H) Zo nee: Ik zou een dergelijke tool wel willen gebruiken | | | |

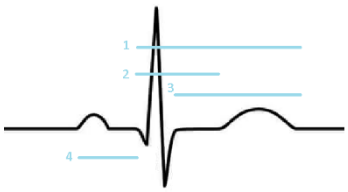
## Bijlage 2: Resultaten enquête

### 1. Demografie

| | Aantal artsen (%) (N=141) | Aantal artsen (absoluut) (N=141) |
|---|---|---|
| Geslacht | | |
| Man | 57% | 81 |
| Vrouw | 43% | 60 |
| Leeftijd | | |
| 21-29 | 20% | 28 |
| 30-39 | 12% | 17 |
| 40-49 | 21% | 29 |
| 50-59 | 23% | 32 |
| 60-64 | 15% | 21 |
| >65 | 10% | 14 |
| Universiteit | | |
| KUL | 79% | 112 |
| Ugent | 15% | 21 |
| VUB | 5% | 7 |
| UA | 1% | 1 |
| Praktijktype | | |
| Solo | 41% | 58 |
| Duo | 21% | 30 |
| Groep | 36% | 51 |
| Wijkgezondheidscentrum | 1% | 2 |
| HAIO (huisarts in opleiding) | | |
| Ja | 0,07 | 10 |
| Aantal WZC patiënten | | |
| <10 | 14% | 20 |
| 10-19 | 30% | 43 |
| 20-29 | 33% | 46 |
| 30-39 | 14% | 20 |
| 40-49 | 5% | 7 |
| >50 | 4% | 5 |
| CRA arts | | |
| Ja | 9% | 12 |
| Aantal psychiatrische patiënten | | |
| <10 | 16% | 23 |
| 10-19 | 34% | 48 |
| 20-29 | 26% | 36 |
| 30-39 | 13% | 19 |
| 40-49 | 5% | 7 |
| >50 | 6% | 8 |
| Arts verbonden met psychiatrische instelling | | |
| Ja | 2% | 3 |

## 2. QTc-tijd

| | Aantal artsen (%) (N=141) | Aantal artsen (absoluut) (N=141) |
|---|---|---|
| QT-interval aanduiden op ECG (zie afbeelding) | | |
| Lijn 1 | 43% | 61 |
| Lijn 2 | 47% | 66 |
| Lijn 3 | 7% | 10 |
| Lijn 4 | 3% | 4 |
| QTc-tijd man (ms) | | |
| 430 | 16% | 23 |
| 450 | 33% | 47 |
| 470 | 36% | 51 |
| 490 | 9% | 13 |
| 500 | 5% | 7 |
| QTc-tijd vrouw (ms) | | |
| 430 | 23% | 33 |
| 450 | 30% | 43 |
| 470 | 34% | 48 |
| 490 | 8% | 11 |
| 500 | 4% | 6 |




## 3. QT-verlengende geneesmiddelen

| | Aantal artsen % (absoluut) (N=141) | | |
|---|---|---|---|
| | Ja | Nee | Ik weet het niet |
| Cardiale medicatie | | | |
| Amiodarone | 66% (93) | 13% (18) | 21% (30) |
| Flecainide | 49% (69) | 25% (35) | 26% (37) |
| Bisoprolol | 17% (24) | 67% (95) | 16% (22) |
| Sotalol | 42% (60) | 38% (53) | 20% (28) |
| Antihistaminica | | | |
| Rupatadine | 36% (51) | 29% (41) | 35% (49) |
| Hydroxyzine | 46% (65) | 18% (25) | 36% (51) |
| Gastroprokinetica | | | |
| Domperidone | 91% (129) | 4% (5) | 5% (7) |
| Metoclopramide | 39% (55) | 38% (53) | 23% (33) |
| Antibiotica/antimycotica | | | |
| Amoxicilline | 5% (7) | 75% (106) | 20% (28) |
| Moxifloxacine | 61% (86) | 15% (21) | 24% (34) |
| Azithromycine | 53% (74) | 24% (34) | 23% (33) |
| Fluconazol | 60% (84) | 18% (26) | 22% (31) |
| Antipsychotica/antidepressiva | | | |
| Haloperidol | 54% (76) | 13% (19) | 33% (46) |
| Sulpiride | 50% (70) | 10% (15) | 40%(56) |
| Escitalopram | 57% (82) | 20% (28) | 23% (32) |
| Amitryptiline | 58% (82) | 13% (18) | 29% (41) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| ADHD | | | |
| Methylfenidaat | 34% (48) | 14% (20) | 52% (73) |
| Atomoxetine | 23% (32) | 13% (18) | 64% (91) |
| Dementie | | | |
| Donepezil | 18% (26) | 20% (28) | 62% (87) |
| Rivastigmine | 14% (19) | 21% (30) | 65% (92) |
| Andere | | | |
| Methadon | 24% (33) | 11% (16) | 65% (92) |

## 4. Klinische risicofactoren

| | Aantal artsen % (absoluut) (N=141) | | |
|---|---|---|---|
| | Ja | Nee | Ik weet het niet |
| Demografisch | | | |
| Vrouwellijk geslacht | 28% (39) | 27% (38) | 45% (64) |
| Mannelijk geslacht | 19% (27) | 35% (49) | 46% (65) |
| <18 jaar | 13% (19) | 47% (66) | 40% (56) |
| >65 jaar | 70% (98) | 11% (16) | 19% (27) |
| Cardiovasculair | | | |
| Hartfalen | 72% (102) | 9% (12) | 19% (27) |
| Ischemisch hartlijden | 71% (100) | 11% (16) | 18% (25) |
| Bradycardie | 52% (74) | 21% (29) | 27% (38) |
| Tachycardie | 33% (47) | 35% (50) | 31% (44) |
| 2°-3° graads AV-blok | 54% (76) | 15% (21) | 31% (44) |
| Elektrolytstoornissen | | | |
| HypoK | 57% (80) | 17% (24) | 26% (37) |
| HyperK | 62% (88) | 16% (22) | 22% (31) |
| HypoMg | 24% (34) | 22% (31) | 54% (76) |
| HyperMg | 10% (14) | 35% (50) | 55% (77) |
| HypoCa | 24% (34) | 25% (35) | 51% (72) |
| HyperCa | 26% (37) | 22% (31) | 52% (73) |
| Schildklierstoornissen | | | |
| Hypothyroidie | 37% (52) | 26%(56) | 38% (53) |

## 5. Risicomanagement bij opstarten van QT-verlengende medicatie

| | Aantal artsen % (absoluut) (N=141) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Bij het opstarten van QT-verlengende:** | Controleer ik op andere risicofactoren voor QT-verlenging | Zoek ik of er een oud ECG beschikbaar is | Neem ik een nieuw ECG | Tref ik geen bijkomende maatregelen | Niet van toepassing |
| **Antipsychotica** | 43% (61) | 22% (31) | 21% (29) | 27% (38) | 3% (4) |
| **Antidepressiva** | 37% (52) | 16% (22) | 16% (23) | 36% (51) | 1% (2) |
| **Antiaritmica** | 33% (47) | 18% (25) | 30% (42) | 22% (31) | 10% (14) |
| **Antibiotica** | 39% (55) | 12% (17) | 8% (11) | 43% (61) | 4% (6) |
| **Antimycotica** | 40% (56) | 11% (16) | 9% (12) | 45% (64) | 1% (2) |

6. **Stellingen**

| | Aantal artsen % (absoluut) (N=141) | | |
|---|---|---|---|
| STELLINGEN | Akkoord | Niet akkoord | Geen mening |
| Eerstegraadsverwanten van patiënten met medicatie-geïnduceerde QT-verlenging hebben een verhoogd risico op QT-verlenging. | 50% (70) | 20% (28) | 30% (43) |
| 1 op 100 patiënten behandeld met QT-verlengende antiaritmica ontwikkelen Torsades de Pointes. | 32% (45) | 26% (37) | 42% (59) |
| Het optreden van QT-verlenging door medicatie is dosisafhankelijk | 43% (61) | 43% (61) | 13% (19) |
| Ik ben mij voldoende bewust van het risico van QT-verlenging en TdP bij het voorschrijven van medicatie. | 20% (28) | 72% (102) | 8% (11) |
| Ik heb voldoende kennis over het risico van QT-verlenging en TdP. | 12% (17) | 80% (113) | 8% (11) |

| STELLINGEN | Akkoord | Niet akkoord |
|---|---|---|
| Ik gebruik in mijn medisch dossier een tool die waarschuwt voor interacties bij het voorschrijven van medicatie. | 37% (52) | 63% (89) |
| • Zo ja: Wanneer deze tool een risico aanduidt, hou ik hier doorgaans rekening mee (aanpassen medicatie, alternatief zoeken) | 65% (34) (N=52) | 35% (18) (N=52) |
| • Zo nee: Ik zou een dergelijke tool wel willen gebruiken | 90% (80) (N=89) | 10% (9) (N=89) |

## Bijlage 3: Goedkeuring Ethische Commissie

Geachte Heer/Mevrouw

De Opleidingspecifieke Ethische Begeleidingscommissie van de opleiding "Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)" heeft uw voorstel tot Masterproef "Het risico van medicatie-geïnduceerde QT-verlenging. Onderzoek naar de awareness bij huisartsen en de frequentie van QT-verlengende medicatie bij rusthuisbewoners. " onderzocht en gunstig geadviseerd. Dit betekent dat de commissie van oordeel is dat de studie, zoals beschreven in het protocol, wetenschappelijk relevant en ethisch verantwoord is. Dit gunstig advies van de commissie houdt niet in dat zij de verantwoordelijkheid voor de geplande studie op zich neemt. U blijft hiervoor zelf verantwoordelijk. Indien u van plan bent uw masterproef te publiceren kan deze e-mail dienen als bewijs van goedkeuring.

Dear Mr/Ms

The Supervisory Committee on Medical ethics of the "Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)" programme has reviewed your master's thesis project proposal "Het risico van medicatie-geïnduceerde QT-verlenging. Onderzoek naar de awareness bij huisartsen en de frequentie van QT-verlengende medicatie bij rusthuisbewoners. " and advises in its favour. This means that the committee has acknowledged that your project, as described in the protocol, is scientifically relevant and in line with prevailing ethical standards. This favourable advice does not entail the committee's responsibility for the planned project, however. You remain solely responsible. If you intend to publish your master's thesis, this e-mail may be used as proof of the committee's consent.

Met vriendelijke groeten

Opleidingsspecifieke begeleidingscommissie van de opleiding Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)

## Bijlage 4: Goedgekeurd protocol voor Ethische Commissie

**Aanvraag Ethische begeleiding masterproeven " Het risico van medicatie-geïnduceerde QT-verlenging. Onderzoek naar de awareness bij huisartsen en de frequentie van QT-verlengende medicatie bij rusthuisbewoners." (mp19168)**

**Samenvatting aanvraag**

Student(en):
Herlinde Van Eecke

Promotor:
Jan De Lepeleire (jan.delepeleire@kuleuven.be - u0007721 - Acad. Centr. Voor Huisartsgeneeskunde)

Hoofdonderzoeker:
Herlinde Van Eecke (herlinde.vaneecke@student.kuleuven.be - s0215547 - )

Faculteit:
Geneeskunde

Opleiding:
Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)

Het onderzoek is:
monocentrisch

De opdrachtgever is:
academisch (universiteit,...)

Het onderzoek is:
Het onderzoek is (gedeeltelijk) prospectief.

Het onderzoek is:
Prospectief observationeel onderzoek

Gebruikte methode:
prospectief onderzoek waarbij interviews of vragenlijsten worden gebruikt

**Bijkomende gegevens:**

### Achtergrond

Het opstarten van bepaalde medicatie kan leiden tot QT-verlenging op het ECG, met Torsades de Pointes en plotse dood tot gevolg. De incidentie van medicatie-geïnduceerde QTc-verlenging leidend tot aritmieën en plotse hartdood wordt in Frankrijk geschat op 10.9/miljoen/jaar, hoewel dit vermoedelijk een onderschatting is. (Molokhia et al., 2008)

Naar aanleiding van enkele fatale casussen de voorbije jaren, is de awareness van medicatie-geïnduceerde QT-verlenging sterk toegenomen. Het risico op QT-verlenging en Torsades de Pointes is het hoogst voor antiarritmica, maar kan ook optreden bij niet-cardiale medicatie (antibiotica, antipsychotica, antidepressiva…) Bij deze laatste treden Torsades de Pointes meestal enkel op als er bijkomende risicofactoren aanwezig zijn zoals elektrolietenstoornissen, demografische factoren (leeftijd>65 jaar, vrouw, roken…) en comorbiditeiten. Bij het opstarten van QT-verlengende medicatie dient steeds een risico-inschatting gemaakt te worden op basis van deze klinische factoren. (Bcfi, 2012)(Vandael & Foulon, 2016)

Dit laatste vereist dat de huisarts voldoende kennis heeft van de QT-verlengende geneesmiddelen en hun medicamenteuze interacties, alsook kennis van de predisponerende klinische factoren. In haar PhD toonde Eline Vandael dat QTc-verlengende medicatie vaak voorgeschreven en gecombineerd worden in verschillende settings in België (psychiatrie, UZleuven, apothekers) ,ook bij patiënten met een hoog risico op QTc-verlenging, terwijl de awareness en risico management beperkt is. 80-90% van de apothekers geeft bijvoorbeeld aan onvoldoende kennis te hebben over het risico van QTc-verlenging.(Vandael & Foulon, 2016)

In mijn thesis wil ik dit verder exploreren in de huisartsensetting.

1. Hoe vaak worden QT-verlengende geneesmiddelen voorgeschreven door huisartsen, meerbepaald bij rusthuispatiënten?
2. Hoe is de awareness van het risico van medicatie-geïnduceerde QT-verlenging bij Vlaamse huisartsen?

## Vraagstelling

1) **Awareness van het risico van QT-verlenging bij opstarten van medicatie. Enquête bij West-Vlaamse huisartsen.**
   a. Onderzoeksvraag:
      i. Zijn huisartsen zich bewust van het risico van QT-verlenging en TdP bij het opstarten van bepaalde medicatie?
      ii. Hebben huisartsen voldoende kennis over medicatie die QT-verlenging kan induceren?
      iii. Zijn huisartsen op de hoogte van andere risicofactoren voor QT-verlenging en TdP?
      iv. Hoe gaan huisartsen in de dagelijkse praktijk om met het risico van QT-verlenging?
2) **Gebruik van QT-verlengende medicatie in de eerste lijn: epidemiologisch onderzoek bij woonzorgcentra in Menen.**
   a. Als onderzoekspopulatie voor het epidemiologisch onderzoek werd er gekozen voor rusthuisbewoners omwille van het verhoogde risico op QT-verlenging en TdP in deze populatie (cf leeftijd, comorbiditeit..) en de beschikbaarheid van een up-to-date medicatielijst. Bovendien worden QT- verlengende medicatie zoals psychofarmaca frequent voorgeschreven in deze groep, en toonde veldonderzoek in woonzorgcentra in 2015 QT-verlenging bij 20-30% van de rusthuisbewoners onder één of meerdere antipsychotica of antidepressiva. De doelgroep werd verder beperkt tot patiënten van de eigen patiëntenpopulatie

omdat gegevens over de voorgeschiedenis en labowaarden beschikbaar zijn via het elektronisch dossier.

b. Onderzoeksvraag:
    i. Hoe frequent komen QT-verlengende geneesmiddelen voor op de medicatielijst van rusthuisbewoners?
    ii. Bij patiënten met QT-verlengende medicatie in hun medicatielijst: zijn er andere geneesmiddelen in de medicatielijst die interageren met deze medicatie, en zo het risico op QT-verlenging en TdP verhogen?
    iii. Bij patiënten met QT-verlengende medicatie in hun medicatielijst: zijn er andere risicofactoren aanwezig die het risico op QT-verlenging en TdP verder verhogen?

## Methodologie

1) **Awareness van het risico van QT-verlenging bij opstarten van medicatie. Enquête bij West-Vlaamse huisartsen**.
    a. Onderzoeksgroep:
        i. Voor het invullen van de enquête proberen we zoveel mogelijk huisartsen in West-Vlaanderen te bereiken, via verschillende kanalen (schriftelijke en online versie).
            1. huisartsen ingeschreven in de wachtpost ‘de meander’ in Menen (samenwerking Wervik – Geluwe – Rekkem – Menen) = 35 artsen.
            2. huisartsen ingeschreven bij HZW (Huisartsenkring Zuid-West-Vlaanderen ), HAMWL (Huisartsen Midden-West-Vlaanderen), HAOWVL (Huisartsen van ’t Oosten van West-Vlaanderen) , HAKI (Huisartsenkring Ingelmunster Izegem Lendelede), HWH (huisarten Westhoek), HIJW (Huisartsen van IJzerstreek en Westkust)
    b. Werkwijze:
        i. Literatuurstudie over medicatie-geïnduceerde QT verlenging
            De PhD van Eline Vandael vormde mijn uitgangspunt om mijn onderzoeksvraag op te stellen. Daarnaast raadpleegde ik de Folia Pharmacotheurapeutica 2012 (uitgegeven door het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie), waarin een overzichtsartikel over medicatie-geïnduceerde QT-verlenging verscheen. Ik ging ook de referentielijst van beide artikels na op interessante artikels. Verder zocht ik op Pubmed naar reviews en systematic reviews voor de termen ‘drug-induced QT prolongation’ (209 resultaten) en de termen ‘drug-induced torsades de pointes’ (192 resultaten) en de combinatie met de term ‘general practice’.De meest relevante artikels werden geselecteerd.
        ii. Opstellen van de enquête.
            1. Er wordt gepolst naar de kennis van QT-verlengende medicatie en mogelijke interacties, naar de kennis van andere risicofactoren voor Tdp en naar de maatregelen die de

huisartsen in de dagelijkse praktijk toepassen bij het opstarten van QT-verlengende medicatie.

iii. Verzamelen van de gegevens.
    1. huisartsen ingeschreven in de wachtpost 'de meander' in Menen (samenwerking Wervik – Geluwe – Rekkem – Menen) = 35 artsen
        - van alle artsen in de wachtpost is een e-mailadres beschikbaar. Een online enquête zal via e-mail verstuurd worden. Voor de artsen die de enquête liever schriftelijk invullen, zullen papieren enquêtes op de wachtpost (bemand op zaterdag en zondag volgens beurtrol) gelegd worden. De secretaresse is op de hoogte van het onderzoek en zal de ingevulde enquêtes verzamelen.
    2. huisartsen ingeschreven bij HZW, HAMWL, HAOWVL, HAKI, HWH, HIJW
        - de verantwoordelijke van de huisartsenkringen zullen opgebeld of gemaild worden om te vragen of ze de link van de enquête via hun e-mail nieuwsbrief willen versturen. Er werd reeds contact genomen met HZW, die bereid is de link van de enquête mee te versturen. De andere kringen moeten nog gecontacteerd worden

iv. Analyse van de resultaten via excell

**2) Gebruik van QT-verlengende medicatie in de eerste lijn: epidemiologisch onderzoek bij woonzorgcentra in Menen.**

a. Onderzoeksgroep: Alle patiënten van de eigen patiëntenpopulatie (Centrumartsen menen: dokter Comyn, dokter De Meulder, dokter Lamon) die in Andante of Ter Walle (woonzorgcentra in Menen) verblijven.
    i. Informed consent.
        1. Dokter Lamon, dokter Comyn en dokter De Meulder gaven reeds toestemming om de dossiers in te kijken van hun patiënten verblijvend in de woonzorgcentra Ter Walle (Menen) en Andante (Menen).
        2. De CRA-artsen van beide instellingen werden opgebeld en gaven toestemming om de dossiers in te kijken.
    ii. Werkwijze: Op de administratieve dienst van de woonzorgcentra Ter Walle en Andante werd een lijst opgevraagd van de patiënten met als huisarts dokter Lamon, dokter Comyn en dokter De Meulder. De lijsten zijn niet volledig up-to-date (vb overleden patiënten, nieuwe patiënten, patiënten in kortverblijf enz…). Patiënten in langverblijf en kortverblijf worden geïncludeerd, patiënten in dagopvang niet.
        1. Resultaat Andante: 39 patiënten
        2. Resultaat Ter Walle: 39 patiënten
    iii. De lijsten zullen op de verschillende afdelingen van de woonzorgcentra nog eens overlopen worden met de hoofdverpleger/verpleegster zodat de lijsten up-to-date zijn en alle patiënten van de drie dokters geïncludeerd worden.

b. Verzamelen van de gegevens. Voor alle patiënten wordt de aanwezigheid van QT-verlengende medicatie in de onderhoudsmedicatie nagegaan, alsook de aanwezigheid van andere risicofactoren voor QT-verlenging en TdP. Volgende gegevens worden hierbij verzameld in Excell:
    i. demografische gegevens (geslacht, leeftijd)
    ii. aanwezigheid van QT-verlengende medicatie (zoals opgelijst in de CredibleMeds lijsten 1, 2 en 3) in de vaste medicatielijst
    iii. aanwezigheid van medicamenteuze interacties met deze QT-verlengende medicatie.
        1. FARMACOKINETISCHE INTERACTIES: voor elk QT-verlengend geneesmiddel dat in de medicatielijst gevonden wordt, wordt nagegaan via de website van het bcfi (www.bcfi.be) of het voor zijn metabolisatie afhankelijk is van CYP-isoenzymen. Indien ja, wordt in de medicatielijst verder gescreend naar de aanwezigheid van inhibitoren van het betreffend CYP-isoenzym (omdat die de concentratie van het QT-verlengd geneesmiddel kunnen verhogen).
        2. FARMACODYNAMISCHE INTERACTIES: aanwezigheid van meerdere QT-verlengende geneesmiddelen wordt bijgehouden (cf puntje ii.)
    iv. Aanwezigheid van andere risicofactoren voor QT-verlenging en TdP.
        1. Geslacht (vrouw)
        2. Leeftijd (>65jaar)
        3. Rookstatus (huidige status), BMI (>30)
        4. Cardiovasculaire comorbiditeit
            - Hartfalen
            - (Ischemische) cardiomyopathie
            - Hypertensie (BD>140/90 of antihypertensieve medicatie of vermelding ‘arteriële hypertensie’ in dossier of briefwisseling)
            - Bradycardie <45 spm
            - 2e en 3e graads AV-blok
            - Arritmieen
        5. Elektrolietenstoornissen (labo resultaten <1 jaar geleden, indien niet beschikbaar wordt ook gezocht in vroegere labo’s)
            - Hypokaliemie <3.5mmol/l
            - Hypomagnesiemie <0.65 mmol/l
            - Hypocalcemie <2.15 mmol/l
            - Gebruik van kaliumverliezende diuretica
                i. Thiaziden
                ii. Lisdiuretica
        6. Schildklierfunctiestoornissen (medicatie voor schildklierlijden, vermelding schildklierlijden in dossier of op briefwisseling, labo resultaten <1 jaar geleden, indien niet beschikbaar wordt ook gezocht in vroegere labo’s)
        7. Leverfalen (nog verder te definiëren)

8. Nierfalen (GFR<30)
9. Verlengde QT-tijd op een eventueel vroeger afgenomen ECG (>450 ms voor mannen, >470ms voor vrouwen)

c. Analyse van de resultaten. Hoe frequent is het gebruik van (één of meerdere) QT-verlengende medicatie, hoe frequent worden daarbij interagerende medicatie ingenomen, en hebben deze patiënten nog andere risicofactoren voor QT-verlenging en TdP?
d. Bij patiënten met een sterk verhoogd risico op QT-verlenging op basis van medicatie en/of andere risicofactoren, zal met de huisarts besproken worden of eventuele risicofactoren gecorrigeerd kunnen worden of de medicatie aangepast.

## Referenties


Bcfi. (2012). Verlenging van het QT-interval en Torsades de Pointes door geneesmiddelen. *Folia Pharmacotherapeutica*, *39*(10), 82–85. Retrieved from http://www.bcfi.be/nl/articles/query?number=F39N11B

Lukas, L., & Gent, U. (2015). Psychofarmaca in de woonzorgcentra : Een kwalitatieve analyse van het langdurig gebruik van psychofarmaca op basis.

Molokhia, M., Pathak, A., Lapeyre-Mestre, M., Caturla, L., Montastruc, J., & McKeigue, P. (2008). Case ascertainment and estimated incidence of drug-induced long-QT syndrome: Study in Southwest France. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *66*(3), 386–395. https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2008.03229.x

Vandael, E., & Foulon, V. (2016). *The risk of QTc-prolongation and torsade de pointes in clinical practice.* KU Leuven.