Verworven lang QT-interval bij 80-plussers

Dr. Sarah Geerts, KU Leuven

Promotor: Prof. Dr. Jean-Marie Degryse, KU Leuven

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde

Academiejaar 2016-2018

Abstract

Context

In de huidige huisartensenpraktijk is er weinig aandacht voor de QT-tijd en medicatie die er een verlengende werking op heeft, bewijze het gebrek aan wetenschappelijke data omtrent dit onderwerp. Dit staat in schril contrast met de potentieel levensbedreigende aritmieën die een verlengde QT-tijd met zich meebrengt. Vooral ouderen lijken vatbaar te zijn voor een verworven lange QT-tijd aangezien de aanwezigheid van polypathologie en polyfarmacie in deze populatie niet ongewoon is. Daarenboven zijn er bijkomende risicofactoren waaraan ouderen onderhevig zijn die een faciliterende rol spelen in het ontstaan van medicatie-geïnduceerde Torsades de Pointes.

Onderzoeksvraag

In deze studie werd onderzocht wat de prevalentie van een verlengde QT-tijd bij een populatie van 80-plussers is, alsook welke risicofactoren er in verband kunnen gebracht worden met een toegenomen QT-interval. Er werd ook nagegaan of de aanwezigheid van een verlengde QT-tijd geassocieerd is met een grotere kans op ongeplande hospitalisatie en/of mortaliteit.

Methode

De data van een representatief staal van 455 studiepersonen uit de BELFRAIL-studie, een observationele prospectieve populatie-gebaseerde cohortstudie bij personen van 80 jaar of ouder, werden geanalyseerd. Aan de hand van de medische voorgeschiedenis, bloedwaarden, ECG, medicatielijst, gegevens over hospitalisatie en mortaliteit van deze studiepersonen werd een analyse opgezet die antwoorden zou geven op bovenstaande onderzoeksvragen. Verlengde QTc-tijd werd berekend met behulp van de Bazett-formule en werd bevestigd als de QTc-tijd >450ms bedroeg voor mannelijke studiepersonen en >470ms voor vrouwelijke studiepersonen. De data werden verzameld in Excel en nadien geanalyseerd door statistisch programma SPSS.

Resultaten

In een representatief cohort van Belgische studiepersonen met een leeftijd van 80 jaar of ouder werd een prevalentie van een verlengde QTc-tijd 21,80% gevonden. Er konden echter geen onafhankelijke risicofactoren voor verlengde QTc-tijd worden aangetoond. Daarnaast werden er geen significante verschillen gevonden in het tijdstip tot ongeplande hospitalisatie en overlijden tussen de beide groepen. Vermoedelijk kunnen deze resultaten verklaard worden door een overlevingseffect.

Conclusie

In dit cohort van oudste ouderen werd géén associatie gevonden tussen een verlengde QT-tijd en verhoogd risico op mortaliteit of ongeplande hospitalisatie. Verder onderzoek in grotere studies bij de alleroudsten is nodig om de klinische impact van een verlengd QT-interval te preciseren en om onze hypothese te bevestigen dat er sprake is van een survivaleffect.

Inhoudsopgave

1. Inleiding……4

2. Literatuuronderzoek……

2.1 Methode/zoekstrategie……5

2.2 Fysiologie en meting van het QT-interval……5

2.3 Prevalentie……7

2.4 Verlengd QT en lang QT-syndroom ……7

2.5 Risicofactoren……8

2.5.1 Demografische factoren……8

2.5.2 Comorbiditeiten……8

2.5.3 Geneesmiddelen……9

2.6 Monitoring van medicatie-geïnduceerde QT-verlenging……11

2.7 Preventie en behandeling van Torsade de Pointes……11

3. Klinische studie……

3.1 Inleiding……14

3.2 Doelstelling……14

3.3 Studieprotocol……14

3.4 Data analyse……15

3.5 Ethisch comité……15

3.6 Informed consent……15

3.7 Resultaten……16

3.8 Discussie……16

3.9 Mededeling ……17

4. Besluit……18

5. Dankwoord……18

6. Lijst van afkortingen……19

7. Referenties……20

Bijlagen

1. Inleiding

Het lang QT-syndroom (LQTS) wordt gekarakteriseerd door een verlengd QT-interval op elektrocardiogram (ECG) en wordt geassocieerd met een verhoogde kans op levensbedreigende ventriculaire tachyaritmieën, ook gekend als Torsade de Pointes (TdP). TdP kunnen vervolgens ontaarden in ventrikelfibrillatie (VF) en leiden niet zelden tot plotse dood. (1) De gebruikelijke klinische presentatie van het LQTS is de aanwezigheid van palpitaties, presyncope, syncope en cardiaal arrest. De meeste patiënten zijn echter asymptomatisch. Klinisch onderzoek en echocardiografie tonen veelal geen abnormaliteiten. Een afwijkend ECG is het belangrijkste instrument in het stellen van de diagnose van LQTS. (2) Een verlenging van de QT-tijd kan aangeboren zijn, maar daarnaast is er ook een verworven variant. Deze laatste vorm komt het vaakst voor. De verworven QT-verlenging kan veroorzaakt worden door elektrolytstoornissen en/of cardiale aandoeningen, doch frequenter geeft het gebruik van bepaalde geneesmiddelen aanleiding tot deze potentieel dodelijke ECG-afwijking. (3) In deze masterproef wordt eerst de fysiologie van het QT-interval en TdP, alsook de risicofactoren voor QT-intervalverlenging nader toegelicht. Achtereenvolgens zullen de geneesmiddelen worden besproken waarvan wetenschappelijke gegevens bekend zijn over hun associatie met QT-verlenging. Daarna komen de maatregelen en de behandeling van verlengd QT-interval aan bod. Tenslotte werden de data van de hoogbejaarde studiepopulatie uit de BELFRAIL-studie geanalyseerd.

2. Literatuuronderzoek

2.1 Methode/zoekstrategie

De databases van Pubmed en CEBAM werden onderzocht op artikels gebruikmakend van volgende zoektermen: long QT, QT-interval, drug induced QT, QT prolongation, ventricular arrythmia, torsade de pointes, geriatrics. Voornamelijk cardiologische en geriatrische journals met hoge impactfactor genoten de voorkeur. Guidelines, systematische reviews en gerandomiseerde gecontroleerde studies in beide subdisciplines werden geraadpleegd. Gezien de weinig relevante en beschikbare studies werden zowel prospectieve als retrospectieve artikels geselecteerd. Enkel recente literatuur (<10 jaar oud) is relevant om aanpassingen in de kliniek te staven. De referentielijst van alle beschikbare artikelen werd nagegaan op aanvullende relevante artikelen. Alle niet-Engelstalige of niet-vertaalde artikelen werden geëxcludeerd.

2.2 Fysiologie en meting van het QT-interval

De elektrische activiteit van het hart, die grafisch kan worden weergegeven op een ECG, wordt verdeeld in twee fasen: de depolarisatiefase en de repolarisatiefase. De cardiale depolarisatie is het resultaat van de instroom van natrium- en calciumionen (I_{Na} en I_{Ca}) doorheen celmembraan in de hartspiercel. Hierdoor wordt de contractie van de hartspier gestimuleerd. Op een ECG wordt de ventriculaire depolarisatie weergegeven door het QRS-complex. De cardiale repolarisatie is het gevolg van de uitstroom van kaliumionen (I_K)uit de hartspiercellen, waardoor ze kunnen herstellen naar hun initiële ruststand. De repolarisatie van het myocard wordt op een ECG weergegeven door het ST-segment, de T-golf en de U-golf. Het QT-interval representeert de som van de actiepotentialen van de ventriculaire myocyten. (4)(5) (**Figuur 1**)

De cardiale repolarisatie geeft de balans weer van de inwaartse en de uitwaartse stromen doorheen de celmembraan. Hierbij kunnen 3 soorten componenten van vertraagde rectificerende kaliumstromen onderscheiden worden: een zeer snelle/ultra rapid (I_{Kur}), een snelle/rapid (I_{Kr}) en een trage/slow (I_{Ks}) component. In het laatste, snelle deel van de repolarisatie is vooral de inwaartse kaliumstroom (I_{Ki}) belangrijk. Het blokkeren van I_{Kr}-kaliumkanalen, die gecodeerd worden door het HERG-gen, is het primair mechanisme waarlangs medicatie individuele actiepotentialen kan verlengen. (6) Verlengde repolarisatie kan nadepolarisaties veroorzaken. Wanneer deze nadepolarisaties in voltage een bepaalde grens overschrijden, resulteert dit in ventriculaire extrasystolen. Repetitieve extrasystolen kunnen op hun beurt leiden tot re-entry en TdP. TdP kenmerken zich door een verandering in amplitude en morfologie van het QRS-complex rond de basislijn. (**Figuur 2)** Langdurige aanwezigheid van TdP kan ontaarden in VF en op deze manier aanleiding geven tot een cardiaal arrest. (7)

Op een ECG met twaalf afleidingen wordt het QT-interval -uitgedrukt in milliseconden (ms)-gemeten van aan het begin van het QRS-complex tot aan het einde van de T-golf, wanneer deze gelijk valt met de basislijn. Prominente U-golven worden geïncludeerd in de meting als ze samenvallen met de T-golf. Een gemiddelde waarde dient afgeleid te worden van ten minste drie tot vijf hartcycli om een adequate benadering van de QT-tijd te bekomen. (4)(5) Het QT-interval wordt best gemeten in afleiding II of V5, gezien metingen in deze afleidingen de beste positieve en negatieve predictieve waarden hebben in het detecteren van abnormale QT-intervallen (met name PPV 78% en NPV 77% voor afleiding II, PPV 81% en NPV 74% voor afleiding V5). (8)

Het QT-interval wordt in belangrijke mate beïnvloed door de hartfrequentie. De hartfrequentie wordt weergegeven als RR-interval en geeft de tijd -uitgedrukt in seconden (sec)- weer tussen twee opeenvolgende R-toppen op het ECG. Wanneer de hartslag daalt zal het QT-interval vergroten, en vice versa. Om QT-intervallen met elkaar te kunnen vergelijken bij verschillende hartfrequenties is het belangrijk hiervoor te corrigeren. Verschillende correctiemethoden werden in de literatuur reeds naar voren gebracht, elk met zijn eigen voor-en nadelen. Tot op heden is er geen consensus welke methode het meest effectief is als meetinstrument voor een abnormaal verlengd QT-interval. De Bazett-formule ($QTc = QT/\sqrt{RR}$ in seconden) is een universeel gebruikte formule en biedt een adequate correctie voor hartfrequenties tussen de zestig en honderd slagen per minuut. Niettemin wordt het QT-interval op deze manier onderschat bij een trage hartslag en overschat bij een snelle hartslag. Voor hartfrequenties die buiten het normale bestek vallen kunnen andere methoden gebruikt worden, zoals de Fridericia-formule ($QTc = QT/ (RR)\ 1/3$) of de Framingham-formule ($QTc = QT + 0.154\ (1-RR)$). (4) Recente studies wijzen op een betere predictie van mortaliteit na dertig dagen en na één jaar, alsook een betere correctie van de hartfrequentie wanneer er gebruik gemaakt wordt van de Fridericia-formule of de Framingham-formule. Op basis van klinische data wordt gesuggereerd dat de Bazett-formule een overschatting maakt van het aantal patiënten met gevaarlijke QTc-verlenging, wat kan leiden tot onnodige veiligheidsmaatregelen zoals het weerhouden van bepaalde eerstekeusmedicatie. (9) Gebaseerd op de Bazett-formule voor gecorrigeerde QT-tijd, wordt bij een volwassen man een QTc-interval boven 450 ms als verlengd beschouwd en een QTc-interval tussen 430ms en 450 ms als borderline verlengd. Voor volwassen vrouwen ligt de grens op 470 ms voor een verlengd QTc-interval en tussen 450ms en 470 ms voor borderline verlengd. (10) Algemeen genomen treden aritmieën pas op bij QT-tijden van 500ms of meer. (5) Een alternatief voor de Bazett-formule is het QT-nomogram, dewelke een plot van de QT-tijd en het hartfrequentie weergeeft (**Figuur 3**). QT-hartfrequentieparen die de aangewezen grenslijn overschrijden, lopen een groter risico op TdP. De bovengrens van het QT-nomogram is sensitiever (99%) en specifieker (97%) dan de Bazett-Formule met een sensitiviteit van 99% en 94%, en een specificiteit van 67% en 97% voor een QTc van respectievelijk 440ms en 500ms. (11)(12)(13) In de pilootstudie van Hinterseer et al. werd de 'short term variability QT (STV-QT)' gebruikt als een parameter ter identificatie van pro-aritmische patiënten door latente repolarisatiestoornissen in medicatieloze situaties te ontmaskeren. (14)

Rautaharju et al. toonden aan dat naast de hartfrequentie ook de QRS-duur bij patiënten met ventriculaire conductiedefecten (bvb bundeltakblok) het QT-interval significant beïnvloedde. De onderzoekers concludeerden dat het nodig is om de QT-tijd te corrigeren voor een QRS-duur indien deze langer is dan 120ms. (15) Ventriculaire stimulatie door het gebruik van een pacemaker kan resulteren in een verlenging van het QT-interval door verlenging van de QRS-duur. Pacemakers zonder implanteerbare cardioverter-defibrillator (ICD) beschermen niet volledig tegen TdP. Pacemakers die geprogrammeerd zijn om een voldoende hoge hartslagfrequentie in rust te garanderen zouden protectief kunnen zijn voor TdP omdat er geen mogelijkheid is voor het optreden van pauzes die kenmerkend zijn tijdens het optreden van TdP. (16) De bepaling van het QT-interval bij patiënten met voorkamerfibrillatie (VKF) is niet evident gezien het QT-interval kan wisselen door de variërende RR-intervallen. Er is weinig onderzoek gedaan naar welke formule de meest geschikte correctie geeft van het QT-interval bij patiënten met VKF. Aangezien een hoge hartslagfrequentie vaak verbonden is aan VKF, wordt er theoretisch gezien verwacht dat de Bazett-formule in dit geval een overschatting van het QT-interval geeft. Musat et al. konden deze bevinding inderdaad bekrachtigen en stellen de Fridericia-formule als alternatief voor om het QTc-interval te berekenen, onafhankelijk van de hartslagfrequentie of het hartritme. (17)

2.3 Prevalentie

Er zijn uiteenlopende data aangaande de prevalentie van verlengd QT-interval bij *gehospitaliseerde* patiënten. Lubart et al. rapporteerde dat QT-verlenging aanwezig was bij 32% van de 422 patiënten opgenomen op een acute geriatrische afdeling. (18) In een populatie van 76 geronto-psychiatrische patiënten was de incidentie van verlengd QT-interval 25%, meer bepaald 29,4% bij de mannen en 21,4% bij de vrouwen. (19) In de studie van Seftchick et al. presenteerde 35% van de 1558 patiënten zich op de dienst spoedgevallen met een verlengde QT-tijd. De prevalentie een QT-tijd groter dan 500ms was 8%. (20) In de studie van Golzari et al. waarin 258 patiënten werden opgenomen op een algemene afdeling had 25,3% een verlengd QT-interval. 3,5% van de patiënten had een QT-tijd boven de 500ms. (21) Pasquier et al. meldt een prevalentie van verlengde QT-tijd van 22,3% bij 537 patiënten op interne afdelingen. Extreme QT-verlenging van meer dan 500ms was aanwezig bij 2,6% van de patiënten. (22) Van de 900 patiënten die opgenomen werden op een cardiale eenheid presenteerde 27,9% zich met verlengde QT-tijd. Bij 18,2% van de patiënten zagen de onderzoekers een QT-tijd die 500ms overschreed. (23) De gemiddelde prevalentie van verlengd QT-interval in een ziekenhuissetting varieert tussen 20%-32%, afhankelijk van het studieopzet. Gegevens uit huisartsenpraktijken vormen een belangrijk hiaat in de wetenschappelijke artikels.

2.4 Verlengd QT en het lang QT-syndroom

Een verlengd QT-interval is kenmerkend voor het LQTS en kan zich in 2 vormen uiten: enerzijds het aangeboren of congenitaal lang QT-syndroom (cLQTS) en anderzijds het verworven of acquired lang QT-syndroom (aLQTS).

De congenitale vorm van LQTS is een genetische aandoening die aanleiding kan geven tot dodelijke aritmieën. De prevalentie van de verantwoordelijke mutaties is 1 op 2000 gevallen, maar duidelijke klinische tekenen zijn minder voorkomend. Tot 88% van patiënten met cLQTS hebben een verlengd QT-interval in basale omstandigheden. Belangrijk om te weten is dat 5 à 10% van de patiënten die geneesmiddelengeïnduceerde TdP ontwikkelen silentieuze dragers van genmutaties gerelateerd aan LQTS zijn. (24)

In tegenstelling tot cLQTS wordt het verworven LQTS uitgelokt door verschillende factoren zoals comorbiditeiten, elektrolytstoornissen, medicatie en geneesmiddeleninteracties. Een stille mutatie doet zich in welbepaalde genen voor en komt pas tot uiting wanneer de patiënt wordt blootgesteld aan meerdere uitlokkende factoren. Dit fenomeen is te verklaren door een 'verminderd repolarisatiereserve'. Een normaal werkend hart berust op meerdere mechanismen die de repolarisatie in stand houden en als het ware een reserve inbouwen. Hiertoe dragen voornamelijk de I_{Ks} – en de I_{Kr} -component van de kaliumstroom bij. Eén ernstige modificatie in de genen zal een afwijkend fenotype tot uiting brengen zoals bij cLQTS het geval is. Waar anderzijds een polymorfisme in het gen leidt tot een veelvoorkomend subklinisch fenotype waarbij een klein verlies aan I_{Ks}-component kan optreden. Dit komt echter pas tot expressie wanneer de patiënt onderhevig is aan meerdere risicofactoren. Onder andere bij inname van meerdere QT-verlengende geneesmiddelen die de I_{Kr}- component inhiberen, waardoor deze niet meer kan compenseren voor het verlies van I_{Ks} en er zich een verlenging van het QT-interval voordoet. (25)(26) Algemeen genomen neemt het risico op TdP toe naarmate het QT-interval toeneemt. Elke stijging van 10ms in het QTc-interval doet het risico op TdP exponentieel toenemen met 5 tot 7%. (15) Een absoluut gemeten QT-interval van ≥500ms of een relatieve toename van ≥60ms tegenover vorige metingen worden beschouwd als een grote risicofactor voor het ontwikkelen van TdP. De gerapporteerde prevalentie voor plotse hartdood te wijten aan TdP is vermoedelijk lager dan het reëel voorkomen gezien veel patiënten niet cardiaal gemonitord worden. Dit maakt het onmogelijk om na te gaan of net voor de cardiale sterfte TdP optraden. (27)

2.5 Risicofactoren

2.5.1 Demografische factoren

De studie van Niemeijer et al. toonde aan dat mensen van het blanke ras gevoeliger zijn voor geneesmiddelengeïnduceerde QT-verlenging dan andere etniciteiten. Er dient opgemerkt te worden dat de etnische verschillen waarschijnlijk het meest van belang zijn bij gebruik van medicatie met milde QT-verlenging. (1)(3)

Het vrouwelijk geslacht is geassocieerd met een langer QT-interval van ongeveer 20ms in vergelijking met patiënten van het mannelijk geslacht. (28)(29)(30) Het verschil tussen mannen en vrouwen wordt kleiner bij toenemende leeftijd. Deze bevinding suggereert dat geslachthormonen een rol spelen bij de cardiale repolarisatie. (19)(28)(31) Testosteron vermindert de QT-tijd door I_{Kr} te verhogen, waardoor er wordt veronderstelt dat de aanwezigheid van testosteron de grootste factor ter bescherming tegen TdP vormt. (5) De onderliggende redenen voor de ongelijkheid in QT-interval tussen mannen en vrouwen, alsook het belang van de balans tussen de verschillende hormonen tussen beide geslachten dienen echter verder onderzocht te worden. (32)(33)

Toenemende leeftijd is een onafhankelijke factor geassocieerd met verlengde QT-tijd. Ouderen zijn daarom kwetsbaarder voor situaties en geneesmiddelen die de QT-tijd verlengen. (34) Leeftijdsgebonden verlenging van de QT-tijd komt tot stand door een aantal factoren. Veroudering tast de moleculaire determinanten van het QT-interval aan door wijzigingen aan het myocardium door fibrose. Daarnaast verandert ook de balans tussen sympathische en parasympatische tonus waardoor de myocardiale repolarisatie verandert en de QT-tijd toeneemt. (35)

Bijkomend is er een diurne variatie in QT-interval waardoor het tijdstip van beoordeling een belangrijke overweging vormt. Op 24-uurs holtermonitoring blijkt het QT-interval langer te zijn tijdens de nacht, vermoedelijk door een relatieve toename van parasympathische tonus tijdens de slaap. Ook wordt er een piek in QT-tijd gezien kort na het ontwaken omdat de sympathische tonus de bovenhand neemt. Mogelijks is dit een van de mechanismen die kan verklaren waarom er meer cardiale sterfte voorkomt in de vroege ochtenduren. (29)(36)

2.5.2 Comorbiditeit

Een verstoring van de plasmaspiegels van kalium, magnesium of calcium wordt aanzien als een risicofactor voor verlengd QT-interval. Een extracellulair kaliumgehalte lager dan 3.5mmol/L reduceert paradoxaal de I_{Kr}-stroom door versterkte inactivatie en overdreven competitie met natriumionen waardoor een verlenging van de QT-tijd ontstaat. (5) Hypomagnesiëmie geeft aanleiding tot vroege nadepolarisaties en treedt vaak gelijktijdig op met hypokaliëmie. In de systematische review van Vandael et al. blijkt er echter geen evidentie te zijn voor hypomagnesiëmie als risicofactor voor lang QT-interval. (37) Hypocalciëmie lokt een langere plateaufase van de actiepotentiaal uit. Allen dragen dus bij tot een langere repolarisatie, maar hypokaliëmie blijkt de grootste invloed te hebben op het QT-interval en is daardoor ook één van de belangrijkste risicofactoren. (4)

Recente studies wijzen uit dat verlengd QT meer voorkomt bij patiënten met cardiovasculaire risicofactoren, zo is er een bewezen risico bij patiënten met (ischemische) cardiomyopathie, arteriële hypertensie en/of aritmieën. Daarenboven is een abnormaal verlengd QT-interval geassocieerd met een tot driemaal verhoogd risico op plotse cardiale dood. (38) Het QT-interval kan om die reden een additionele prognostische merker voor cardiovasculaire dood voor individuele patiënten vormen, rekening houdend met de conventionele risicomodellen. (39) (40)

Anderzijds zijn er tal van niet-cardiale ziektes zoals diabetes, schildklieraandoeningen, neurologische aandoeningen, lever-en nierlijden die in verband gebracht kunnen worden met een verlengd QT-interval. Naast het feit dat diabetes een prominente risicofactor voor hart-en vaatziekten is, heeft de aanwezigheid van diabetes een aanzienlijke invloed op verschillende cardiale ionenstromen. (41)(42)

Ongeacht de vele associaties tussen QT-interval en demografische gegevens alsook ziektebeelden is het gebrek aan kwantiteit van harde evidentie groot en dient er in de toekomst nog verder onderzoek te gebeuren. Een overzicht van de meest voorkomende risicofactoren voor QT-verlenging wordt gegeven in **Tabel 1.**

2.5.3 Geneesmiddelen

Algemeen blijken geneesmiddelen de belangrijkste oorzaak van QT-intervalverlenging. Het mechanisme van de meeste geneesmiddelen die QT-verlenging induceren berust op het feit dat ze de I_{Kr}-kanalen blokkeren. Dit resulteert in inhibitie van de I_{Kr}-component van de vertraagde rectificerende kaliumstroom waardoor de initiatie van de repolarisatie vertraagd wordt en het QT-interval verlengd wordt. (5) De verhouding tussen de werking van medicatie en het klinisch effect is niet steeds concordant en daarom onvoorspelbaar in elk individu. Zo kan bepaalde medicatie het QT-interval verlengen bij patiënten met een normale QT-tijd in basale omstandigheden, maar zelden tot TdP leiden. Daarentegen zijn er geneesmiddelen die bij hun gebruik frequent leiden tot het ontstaan van TdP maar gelijktijdig slechts een minimale verlenging van de QT-tijd veroorzaken. (4) Verschillende geneesmiddelen worden geassocieerd met QT-verlenging en werden daarom reeds uit de handel genomen of onderworpen aan strenge restricties. Een lijst met QT-verlengende medicatie verschilt van bron tot bron, afhankelijk van hoe de causaliteit is vastgesteld. (12)

CredibleMeds© is een valide Amerikaanse bron die geraadpleegd kan worden om het QT-verlengend risico van geneesmiddelen in te schatten en deelt deze medicatie op in vier lijsten. Deze lijsten werden gebaseerd op de relevant onderzoek en worden continu bijgewerkt met behulp van de criteria voor causaliteit. Lijst 1 geeft geneesmiddelen weer met een *gekend* risico voor TdP. Voor deze geneesmiddelen is er duidelijke evidentie dat ze het QT-interval verlengen. Lijst 2 geeft de geneesmiddelen weer met een *mogelijk* risico op TdP. Van deze geneesmiddelen is gekend dat ze het QT-interval kunnen verlengen, maar een risico op TdP is niet aanwezig indien ze gebruikt worden volgens de aanbevelingen in de wetenschappelijke bijsluiter. Lijst 3 geeft weer welke geneesmiddelen een *voorwaardelijk* risico hebben voor TdP, zoals bij onderliggende elektrolytstoornissen, bradycardie, een verhoogde dosis of de aanwezigheid van andere geneesmiddelen die het QT-interval verlengen. Lijst 4 geeft een opsomming van de geneesmiddelen die te vermijden zijn bij patiënten die lijden aan *cLQTS*. Een aangepaste lijst met geneesmiddelen met een gekend risico op verlengd QT-interval die beschikbaar zijn op de Belgische markt wordt weergegeven in **Tabel 2**. (43)

QT-verlenging kan zowel het resultaat zijn van farmacokinetische als farmacodynamische interacties. Op farmacokinetisch vlak is van belang dat het risico op QT-verlenging dosisafhankelijk wordt geacht. Intraveneuze toediening van medicatie zorgt voor een hogere plasmaconcentratie van het QT-verlengend geneesmiddel. Ook een wijziging in distributie van het geneesmiddel door allerhande ziektebeelden kan een verhoogde plasmaconcentratie veroorzaken. (7)(44) De meeste interacties worden uitgelokt door inductie of inhibitie van cytochroom P450-enzymen (CYP450) in de lever. Zo worden er veel QT-verlengende geneesmiddelen gemetaboliseerd door CYP2D6, CYP3A4/5 of CYP2C9. Enerzijds zal bij inname van een geneesmiddel gemetaboliseerd door de betreffende CYP-enzymen en gelijktijdige inname van een CYP450-inhibitor het metabolisme onderdrukt worden en op die manier

aanleiding geven tot toegenomen plasmaconcentraties. Anderzijds kan via inductie van CYP450-enzymen een grotere hoeveelheid QT-verlengend metaboliet gegenereerd worden. Bovendien kan een single nucleotide polymorfisme in een bepaald CYP450-enzym er voor zorgen dat een patiënt voor een gegeven geneesmiddel een 'slow/poor of (ultra)rapid metabolizer' is. Ongeveer 5 tot 10% van de Kaukasische populatie blijkt een slechtere metabolisatie door CYP2D6 te hebben. (45)(46)(47) Nier-of leverinsufficiëntie en simultane inname van geneesmiddelen die toxisch zijn voor deze organen kan een belangrijke invloed hebben op de eliminatie waardoor een verhoogd risico op QT-verlenging ontstaat. Farmacodynamische interacties komen tot stand door gelijktijdige inname van twee of meerdere QT-verlengende geneesmiddelen wat resulteert in een additief of synergistisch effect. Daarnaast kan concomitante toediening van QT-verlengende medicatie en een geneesmiddel dat elektrolytstoornissen veroorzaakt, leiden tot een verhoogd risico op TdP. Intensief gebruik van protonpompinhibitoren kan aanleiding geven tot een verstoring van kalium- en/of magnesiumspiegels. Ook braken en diarree kunnen resulteren in dehydratatie waardoor QT-verlengende effecten van anti-emetica en antibiotica geïnduceerd worden. (44)(46)(48) Sommige geneesmiddelen zoals macroliden en azolen bezitten de eigenschap zowel inhibitie van de I_{Kr}-kanalen als van de CYP450-enzymen te veroorzaken. (44)

Een grote Duitse studie wees uit dat 58,7% van de geriatrische patiënten minstens 1 QT-verlengend geneesmiddel innam. 22,1% van deze patiënten nam gelijktijdig 2 of meer QT-verlengende geneesmiddelen. (49) Deze percentages liggen een stuk hoger dan de observaties die gemaakt werden tijdens een studie met 5 miljoen ambulante patiënten ouder dan 18 jaar. Respectievelijk 22,8% van deze patiënten verkreeg 1 QT-verlengend geneesmiddel en 2,1% bevestigde 2 of meer QT-verlengende geneesmiddelen in te nemen. (50)

- Anti-aritmica beïnvloeden de elektrofysiologische eigenschappen van het prikkelgeleidingssysteem van de hartspier en hun werking berust op het wijzigen van het hartritme. Ze worden op basis van hun werkingsmechanisme opgedeeld in verschillende klassen, namelijk I (A,B en C) tot en met IV. Digoxine (Lanoxin®) wordt niet volgens deze systematiek ingedeeld. De geneesmiddelen uit klasse I vertragen de prikkelgeleiding in het hart door hun effect op de natriumkanalen. Voornamelijk disopyramide (Rytmodan®) uit klasse IA, alsook flecaïnide (Apocard®, Tambocor®) en propafenon (Rytmonorm®) uit klasse IC worden geassocieerd met verlenging van het QT-interval. De middelen uit klasse III verlengen de actiepotentiaal door een potente blokkering van de I_{Kr}-kanalen. Het effect van Amiodarone (Cordarone®) en sotalol (Sotalex®) is sterk dosisafhankelijk en het grootste risico op verlenging wordt gezien wanneer inname gepaard gaat met sinusbradycardie. Amiodarone verlengt het QT-interval het meest van alle anti-aritmica, met gemiddeld 25ms. Deze QT-verlenging leidt evenwel zelden tot TdP. (7)(51)(52)(53)

- Er zijn data bekend van verlengd QT-interval bij het gebruik van typische antipsychotica zoals droperidol (Dehydrobenzperidol®), haloperidol (Haldol®), pimozide (Orap®) en sulpiride (Dogmatil®). (54) Haloperidol wordt wereldwijd gebruikt ter behandeling van delier, voornamelijk in ziekenhuissetting. Intraveneus gebruik van haloperidol en/of het aanwenden van hoge doseringen resulteren in verhoogde risico op TdP. (55) Ook het gebruik van lithium (Camcolit®, Maniprex®) kan het QT-interval verlengen. De atypische antipsychotica zoals quetiapine (Seroquel®), clozapine (Leponex®), olanzapine (Zyprexa®),risperidon (Risperdal®) en sertindol (Serdolect®) blijven niet gespaard van QT-verlengende eigenschappen maar zijn veiliger dan de typische antipsychotica. (56)

- Het risico op TdP is het grootst bij tricyclische antidepressiva zoals amitriptyline (Redomex®) en nortriptyline (Nortrilen®). Hun werkingsmechanisme berust op het

blokkeren van zowel de natrium- als calciumkanalen waardoor het QRS-complex breder wordt. (24) In 2011 gaf de Amerikaanse Food en Drug Administration (FDA) een rapport vrij waaruit bleek dat selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's) zoals citalopram (Cipramil®) en escitalopram (Sipralexa®) geassocieerd werden met dosisafhankelijke QT-verlenging. Deze bevinding heeft geleid tot aanscherping van de gebruiksvoorwaarden, zoals de verlaging van de maximale dosering tot 40mg per dag bij gebruik door volwassenen en 20mg per dag bij gebruik door ouderen in geval van citalopram. Voor escitalopram geldt een maximale dosis van 20mg per dag voor volwassenen en 10mg per dag voor ouderen. (56)(57) Gemiddeld gaat het om een QT-verlenging van 10ms bij het gebruik van citalopram.(52) In andere studies is het QT-interval 15ms langer, maar maakt men de bedenking dat het klinisch belang van dosisreductie onder vuur ligt gezien er geen toegenomen plotse dood werd geobserveerd. (58) Over de overige antidepressiva is er minder duidelijkheid. Niettegenstaande worden fluoxetine (Prozac®), paroxetine (Seroxat®) en sertraline (Serlain®) in verband gebracht met mogelijke risico's op het ontwikkelen van TdP. (56) In de groep van serotonine en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's) blijkt vooral venlafaxine (Efexor®) verantwoordelijk voor QT-verlengende nevenwerkingen. Mirtazapine (Remergon®) dat rechtstreeks op de neuroreceptoren werkt, en bupropion (Wellbutrin®) dat gebruikt wordt bij rookstop, hebben ook QT-verlengende eigenschappen die voornamelijk tot uiting komen bij overdosage. (59)

- Van alle antimicrobiële middelen wordt het meest melding gedaan van TdP bij gebruik van quinolonen en macroliden. Voornamelijk ciprofloxacine (Ciproxine®), levofloxacine (Tavanic®) en moxifloxacine (Avelox®) uit de klasse van quinolonen worden beschouwd als potentieel risicovol voor QT-verlenging. Het minder gebruikte erythromycine (Erythrocine®, Erythroforte®), alsook clarithromycine (Biclar®) en azithromycine (Zitromax®) vervolledigen het rijtje. Ze veroorzaken een verlenging van de derde fase in de actiepotentiaal en leiden alzo tot vroege napolarisaties die TdP voorafgaan. Het gebruik van deze antibiotica in een passende infectieuze setting zou niet gewijzigd mogen worden omwille van de zeldzame kans op TdP, met uitzondering van de aanwezigheid van hoog-risicofactoren. (60) Ook antifungale middelen zoals fluconazol (Diflucan®) leiden mogelijks tot TdP. Men dient hier ook op bedacht zijn bij gebruik van itraconazol (Sporanox®), posaconazol (Noxafil®) en voriconazol (Vfend®). (53)(61)

- Het veelgebruikte gastroprokineticum domperidone (Motilium®) wordt ingedeeld in de hoogte risicoklasse wat betreft het risico op TdP. Desalniettemin werd het middel niet uit de handel genomen. Het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en gezondheidsproducten (FAGG) besliste in 2013 dat het geneesmiddel enkel op voorschrift verkrijgbaar werd. Ook het gebruik van ondansetron (Zofran®) blijkt geassocieerd met verhoogde hartritmestoornissen en verlenging van QT-interval. Toch is dit effect dosisafhankelijk en bijna uitsluitend voorkomend bij intraveneus gebruik. (53)

Polyfarmacie is niet ongewoon bij ouderen. Het gebruik van potentieel ongeschikte geneesmiddelen bij ouderen vormt een omvangrijk probleem. Het implementeren van START- en STOPP-criteria voor het optimaliseren van farmacotherapie bij ouderen vermindert het aantal geneesmiddelbijwerkingen en medicatiefouten. Volgende QT-verlengende medicatie is opgenomen in de in 2015 herziene versie van de STOPP- criteria: amiodarone en tricyclische antidepressiva. (62) Amiodarone wordt in de Beers Criteria van 2015 evenzeer aanzien als schadelijke medicatie en het gebruik wordt best vermeden in de oudere populatie. (63) Bovenstaande geneesmiddelen en hun merknamen werden nagekeken met behulp van het compendium van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI). (64)

2.6 Monitoring van medicatie-geïnduceerde QT-verlenging

QT-verlengende medicatie moet vermeden worden bij patiënten met vooraf bestaand hartlijden, voorgeschiedenis van ventriculaire aritmieën of metabole afwijkingen. Gehospitaliseerde patiënten hebben een hoger risico op het ontwikkelen van TdP dan patiënten met dezelfde QT-tijd buiten het ziekenhuis. Gehospitaliseerde patiënten zijn vaak oudere mensen met onderliggend cardiaal lijden, nier-of leverlijden, elektrolytstoornissen, bradycardie of bij wie medicatie sneller via intraveneuze weg toegediend wordt. (27) Het is tevens afgeraden om een geneesmiddel dat het QT-interval kan verlengen te combineren met een middel dat het metabolisme van de patiënt kan remmen met als mogelijk gevolg een stijging van de plasmaconcentratie en een toegenomen risico op bijwerkingen. Ook de combinatie met een middel dat het kaliumgehalte verlaagt (bv. diuretica) moet bij voorkeur worden vermeden. In de praktijk komt het voor dat een patiënt onder behandeling is bij verschillende artsen, zoals de cardioloog, de psychiater en/of de huisarts. Het bijhouden van het medicatieoverzicht door de apotheker en de huisarts en nauwgezette medicatieoverdracht onder zorgverleners onderling zijn voorwaarden voor adequate medicatiebewaking.

Er zijn een aantal scoresystemen ontwikkeld om het risico op TdP van de individuele patiënt in te schatten op basis van bovenstaande risicofactoren. Een voorbeeld hiervan is de Pro-QTc-score, dewelke gebruikt wordt om de mortaliteit in te schatten bij gehospitaliseerde patiënten met een QTc ≥500ms. Hoe hoger de score, hoe groter het risico op mortaliteit. Bij patiënten met een QTc ≥500ms die meer dan vier QT-verlengende geneesmiddelen namen was de mortaliteit 40%. (65) Deze scoresystemen zijn meestal ziekenhuisgebonden en houden rekening met meerdere variabelen. Ze kunnen gebruikt worden door intelligente software om de gebruiker te ondersteunen bij het gebruik van QT-verlengende medicatie. Momenteel is er onderzoek gaande om soortgelijke scoresystemen te vertalen naar een eenvoudig algoritme dat bruikbaar is voor zorgverleners in de eerste lijn, waarbij niet al de risicofactoren eenvoudig beschikbaar zijn. De recent ontwikkelde RISQ-PATH-score opent op deze manier mogelijkheden om het QT-verlengend potentieel van geneesmiddelen op een genuanceerde manier in te schatten. (66)

2.7 Preventie en behandeling van Torsade de Pointes

TdP is een polymorfe ventriculaire aritmie geassocieerd met vertraagde ventriculaire repolarisatie zoals bevestigd op ECG met een verlenging van het QT-interval. Typisch is het een zelflimiterend fenomeen maar occasioneel kan TdP aanleiding geven tot VF en zelfs plotse dood. Episodes van TdP kunnen voorkomen worden door het rationeel voorschrijven en monitoring bij het gebruik van QT-verlengende medicatie. De voordelen van opstarten van deze medicatie moeten opwegen tegen de risico's en men moet deze in overweging nemen op individuele basis. Hierbij dient men de medische voorgeschiedenis, een baseline ECG en labowaarden van de patiënt in acht nemen. Het is belangrijk om zeker actie te ondernemen indien het QTc-interval ≥500ms bedraagt of toegenomen is met ≥60ms. Wanneer het aanwenden van QT-verlengende medicatie toch nodig blijkt dient de laagst effectieve dosis toegediend te worden en de medicatie moet gestopt worden zodra deze niet meer nodig is. Geneesmiddeleninteracties dienen vermeden te worden en QT-verlengende medicatie die renaal geklaard wordt dient correct in dosis verlaagd te worden. Preventie van TdP bestaat uit het verwijderen of correctie van risicofactoren (zoals hierboven beschreven) en cardiale monitoring. Hypoxie, bradycardie en elektrolytstoornissen moeten aangepakt worden. Hierbij wordt een kaliumconcentratie in hoognormale waarden beoogt. Tisdale et al. stelt voor om bij hoog-risicopatiënten waarbij QT-verlengende medicatie gestart wordt een ECG te nemen op steady state, dit is 5 halfwaardetijden na het instellen van een QT-verlengend geneesmiddel. Voor gehospitaliseerde patiënten met een verhoogd risico wordt aangeraden om een ECG te nemen voorafgaand aan de therapie en 8 tot 12 uur na de opstart, bij dosisverhoging of overdosis van QT-verlengend geneesmiddel. (67)(68)

De acute behandeling van TdP bestaat uit het intraveneus toedienen van magnesiumsulfaat (Magnesium sulfate Sterop®) ter stabilisatie van het myocardium. Voor langer bestaande episoden van TdP met hemodynamische instabiliteit kan elektrische cardioversie overwogen worden. In refractaire gevallen met recurrente TdP kan de aritmie ten einde gebracht worden door de onderliggende hartfrequentie te doen toenemen en als dusdanig de repolarisatieduur in te korten met behulp van isoprenaline (Isuprel®) of met transveneuze pacing. Soms worden ook anti-aritmica aangewend, hoewel sommige -vooral de klasse IA en de klasse III- de aritmieën paradoxaal genoeg doen verslechteren. Deze interventies zijn uiteraard voorbehouden aan een ziekenhuissetting. (69)(70)

3. Klinische studie

3.1 Inleiding

In de huidige huisartsenpraktijk is er weinig aandacht voor de QT-tijd en medicatie die er een verlengende werking op heeft, bewijze het gebrek aan wetenschappelijke data omtrent dit onderwerp. Dit staat in schril contrast met de potentieel levensbedreigende aritmieën die een verlengde QT-tijd met zich meebrengt. Vooral ouderen lijken vatbaar te zijn voor verworven lange QT-tijd aangezien de aanwezigheid van polypathologie en polyfarmacie in deze populatie niet ongewoon is. Daarenboven zijn er bijkomende risicofactoren waaraan ouderen onderhevig zijn die een faciliterende rol spelen in het ontstaan van medicatie-geïnduceerde TdP.

3.2 Doelstelling

In deze studie werd de prevalentie van verlengde QT-tijd in een populatie van 80-plussers onderzocht. Daarnaast werd getracht de risicofactoren voor toegenomen QT-tijd te identificeren. Er werd eveneens nagegaan of de aanwezigheid van een verlengde QT-tijd geassocieerd kan worden met een grotere kans op ongeplande hospitalisatie en/of mortaliteit.

3.3 Studieprotocol

De gegevens van de BELFRAIL-studie, een observationele prospectieve cohortstudie, werden geanalyseerd. Deze studie omvat 567 studiepersonen van 80 jaar of ouder, die geïncludeerd werden door artsen uit 29 huisartsenpraktijken uit drie verschillende streken in België tijdens de periode van 2 november 2008 tot 15 september 2009. Slechts drie exclusiecriteria werden gebruikt: ernstige dementie (MMSE < 15/30), palliatieve zorgen en medische urgenties. (71)

Aan de hand van hun medische voorgeschiedenis, labogegevens, ECG's, medicatielijst en gegevens over (ongeplande) hospitalisatie en mortaliteit werd een analyse opgezet die antwoorden zou geven op de bovenstaande onderzoeksvragen.

Een ECG met twaalf afleidingen werd afgenomen via een universeel gebruikt ECG-toestel (QRS diagnostic, Plymouth, USA). Het toestel was goedgekeurd door de FDA en gemerkt met een CE-label. Een automatisch protocol werd gegenereerd door de QRS diagnostic software, gebaseerd op het Leuvense diagnostisch algoritme. Elk ECG werd nadien elektronisch bewaard en offline geanalyseerd door een ervaren cardioloog , overeenkomstig met de Minnesota Code Classification System for Elektrocardiographic Findings. Als laatste controle werden de ECG's eigenhandig door mezelf herbekeken, de QT-tijden werden manueel nagemeten en gecorrigeerd met behulp van de Bazett-formule. ECG's met pacemakerritmes en/of VKF werden geëxcludeerd. Een verlengde QTc-tijd werd bevestigd als de QTc-tijd > 450ms bedroeg voor mannelijke studiepersonen en > 470ms voor vrouwelijke studiepersonen.

De bloedtesten werden 's morgens in nuchtere omstandigheden uitgevoerd en daarna onmiddellijk bewaard in een gekoelde container tot de stalen toekwamen in het centraal labo van het Universitair Ziekenhuis Saint-Luc te Brussel. Ze werden aldaar meteen ingevroren op min 80°C tot verdere analyses plaatsvonden. Hypothyroïdie werd vastgesteld indien het TSH > 4,2mU/L en vrij T4 < 12pmol/L. Er is sprake van hyperthyroïdie wanneer het TSH <0,27mU/L

en vrij T4 > 22pmol/L. Er werd besloten tot verminderde nierfunctie indien het creatinine > 1,17mg/dL voor mannen en > 0,95mg/dL voor vrouwen bedroeg.

Cardiovasculaire comorbiditeiten werden gedefinieerd als de aanwezigheid van een of meerdere van de volgende factoren: arteriële hypertensie, diabetes mellitus, hyperlipidemie, voorgeschiedenis van angor pectoris of myocardinfarct, gekende cardiomyopathie, voorgeschiedenis van CVA, perifeer arterieel vaatlijden, voorgeschiedenis van gedecompenseerd hartfalen, VKF en hartkleplijden.

De huisarts beschreef het huidig medicatiegebruik van de studiepersonen. Een lijst van medicatie die QT-verlenging veroorzaakt werd bekomen via de website https://crediblemeds.org/. Enkel medicatie die in risicoklasse 1 geïncludeerd werd, werd gebruikt voor analyse. Deze medicatie wordt door het ACERT (Arizona Center for Education and Research on Therapeutics) beschouwd als medicatie met een gekend risico op QT-verlenging en subsequente TdP.

Na een follow-up periode van respectievelijk 18 en 36 maanden werd een gedetailleerde vragenlijst naar de artsen uit de huisartspraktijken gestuurd. De huisartsen werd gevraagd de huidige gezondheidstoestand van de studiepersonen te beschrijven. Deze vragenlijst bestond uit vragen over mortaliteit en oorzaak van mortaliteit, episodes van ongeplande hospitalisatie (> 1 dag) en oorzaak van hospitalisatie, veranderingen in woonsituatie/familiale situatie en ontstaan van nieuwe comorbiditeiten. Ook veranderingen in medicatie dienden op dat moment gerapporteerd te worden. In mei en september 2010 werden de deelnemende patiënten gecontacteerd voor een follow-up onderzoek, waarbij de eerder uitgevoerde testen werden herhaald.

3.4 Data analyse

Continue variabelen werden gepresenteerd als gemiddelden ± standaarddeviatie (SD). De p-waarde werd berekend met behulp van de student t-test. Categorieke variabelen werden gepresenteerd als frequenties en proporties. Ze werden vergeleken met behulp van de X^2-test. Kaplan-Meiercurves voor mortaliteit en ongeplande hospitalisatie werden geplot. P-waarden < 0.01 werden statistisch significant bevonden. Alle data werden verzameld in Excel en geanalyseerd door statistisch programma SPSS versie 25.

3.5 Ethisch comité

De BELFRAIL-studie werd goedgekeurd door het Biomedisch Ethisch Comité Geneeskunde Katholieke Universiteit Leuven te Brussel, België. Voor deze ManaMa-thesis werd de studie voorgelegd aan de opleidingsspecifieke begeleidingscommissie van de opleiding Master in de Huisartsgeneeskunde. Goedkeuring werd verkregen van de betreffende commissie.

3.6 Informed consent

Alle deelnemers van bovenvermelde studie gaven schriftelijk akkoord.

3.7 Resultaten

Van de 567 patiënten uit de BELFRAIL-studie konden er 455 patiënten worden geïncludeerd in deze studie (**Figuur 4**). 27 patiënten werden geëxcludeerd omdat er geen ECG beschikbaar was. 24 patiënten voldeden niet aan de inclusiecriteria omwille van de aanwezigheid van een pacemaker en nog eens 61 patiënten werden uitgesloten omwille van de aanwezigheid van VKF op ECG.

De gemiddelde leeftijd in deze studie was 84,75 jaar (SD±3,78). 65,50% van de patiënten waren vrouwen (n=298). Een verlengde QTc-tijd kwam voor bij 99 patiënten (21,80%). 46 van de 157 mannen (29,30%) en 53 van de 298 vrouwen (17,80%) hadden een verlengde QTc-tijd. 25 patiënten (5,50%) hadden een extreem verlengde QTc-tijd van meer dan 500ms. De gemiddelde QTc-tijd bedroeg 441ms (SD±33,32). De gemiddelde QTc-tijd bij de mannen was 435ms (SD±33,74) en bij de vrouwen 444ms (SD±32,75). De incidentie van een verlengde QTc-tijd was significant hoger bij mannen (P-waarde=0,005). **Tabel 3** geeft de demografische gegevens van de studiepopulatie weer met inbegrip van de verschillen tussen de studiepersonen met een normale QTc-tijd en een verlengde QTc-tijd.

Volgende onderzochte risicofactoren waren niet significant geassocieerd met een verhoogd risico op verlengde QTc-tijd: een voorgeschiedenis of aanwezigheid van verminderde nierfunctie, schildklierlijden, arteriële hypertensie, hyperlipidemie, CVA, perifeer arterieel vaatlijden, diabetes, acuut myocardinfarct en cardiomyopathie. Er was evenmin een associatie tussen toegenomen QTc-tijd en frailty of ADL-score. Ook het aantal comorbiditeiten en de aanwezigheid van cardiale comorbiditeit toonden geen significant verschil tussen beide groepen.

De tijd tot algemene mortaliteit en eerste ongeplande hospitalisatie werden als uitkomstmaat beschouwd. Tijdens een opvolgperiode van 18 maanden hadden 134 patiënten (29,45%) tenminste één ongeplande hospitalisatie doorgemaakt. Na drie jaar follow-up liep dit aantal op tot 389 patiënten (85,49%). Tijdens een periode van vijf jaar waren 238 patiënten (52,30%) overleden. Kaplan-Meier overlevingscurves in **Tabel 4** tonen dat de incidentie van ongeplande hospitalisatie en overlijden niet significant hoger was bij de patiëntengroep met een verlengde QTc-tijd. Zelfs bij extreem verhoogde QTc-tijd >500ms kon er geen toegenomen mortaliteit of hospitalisatienood gedocumenteerd worden in vergelijking met de patiënten die een QTc-tijd ≤500ms hadden.

3.8 Discussie

In een representatief cohort van 455 Belgische studiepersonen met een leeftijd van 80 jaar of ouder was het voorkomen van een verlengde QTc-tijd 21,80%. Procentueel gezien waren er meer mannen met een verlengd QT-interval. Er konden echter geen onafhankelijke risicofactoren voor verlengde QTc-tijd worden aantonen. Daarnaast werden er geen significante verschillen gevonden in het tijdstip tot ongeplande hospitalisatie en overlijden tussen de beide onderzoeksgroepen.

De resultaten die bekomen werden lijken op het eerste zicht in contrast met de bevindingen van eerdere studies (18-23). De studiepersonen in vorige beschreven studies waren beduidend jonger, alsook waren de studiepersonen allen gehospitaliseerd. Dit maakt een vergelijkende

studie moeilijk, daar de prevalentie van voorbeschikkende aandoeningen en risicofactoren kan verschillen in deze populatie. Een van de sterktes van deze studie is het studie-opzet, met name een prospectieve cohortstudie met uitgebreide en gestandaardiseerde medische vragenlijsten, alsook volledige data van follow-up betreffende mortaliteit en hospitalisatie van hoogbejaarde patiënten. Dit is eveneens de eerste studie die de associatie tussen risicofactoren, hospitalisatie, overlijden en QT-interval onderzocht bij de alleroudste patiënten in een ambulante setting. Er waren ook enkele beperkingen aan deze studie. Een van de eerste limitaties was de exclusie van patiënten met pacemaker en/of VKF. Van deze factoren is geweten dat ze interfereren met een accurate meting van de QT-tijd. Deze patiënten zijn tevens vatbaarder voor cardiale risicofactoren, alsook nemen ze meer anti-aritmica (die gekend zijn voor hun QT-verlengende eigenschappen). Ten tweede werd in deze studie de QTc-tijd berekend met behulp van de Bazett-formule, hoewel recente studies aantonen dat deze formule vaak een overschatting maakt van het aantal patiënten met afwijkende QTc-tijd.(9) In de literatuur is er een verschil in QT-tijd tussen beide seksen beschreven, doch dat verschil lijkt te vervagen naarmate de proefpersonen ouder worden. We kunnen ons om die reden de vraag stellen of de cut-off waarden voor QT-verlenging van toepassing zijn bij geriatrische patiënten. Het QT-interval is daarnaast een parameter die varieert in de tijd. Een bekomen waarde over de QTc-tijd bij de start van de BELFRAIL-studie kan voor het optreden van een hospitalisatie of cardiaal event reeds veranderd zijn. De data van de BELFRAIL-studie werden bekomen tussen 2008 en 2009, de voorzorgen en follow-up van verlengde QT-tijd kunnen verbeterd zijn sindsdien. Bovendien zou het voorschrijfgedrag van artsen sedertdien reeds aangepast kunnen zijn.

Elke interpretatie van deze studie moet het survivaleffect in acht nemen. De bevinding dat een toename in diagnostische risicofactoren niet leidt tot een significante stijging in QT-interval, doet de hypothese rijzen dat in een geriatrische populatie deze risicofactoren in mindere mate een cumulatief effect hebben op de QTc-tijd en daarom minder van belang zijn bij deze subgroep van patiënten.

Desalniettemin geloven we dat onze boodschap en discussie omtrent dit thema nog steeds actueel zijn. Bovendien realiseren we ons dat QT-verlenging een imperfecte marker van aritmogeen risico vormt. Anderzijds blijkt de aanwezigheid van een verlengd QT-interval de meest gebruikte marker van TdP en zijn er op heden geen andere gevalideerde indicatoren beschikbaar die het risico op ventriculaire aritmieën en plotse dood kunnen voorspellen. Verder onderzoek in grotere prospectieve studies bij de alleroudsten is nodig om de klinische impact van een verlengd QT-interval te preciseren.

3.9 Mededeling

De BELFRAIL-studie (B40320084685) werd gefinancierd door een onvoorwaardelijke bijdrage van het Leuvens Universitair Fonds dat verantwoordelijk is voor het ontwikkelen van educatieve projecten en onderzoeksprojecten voor de universiteit door het verzamelen van giften van corporaties, fondsen en alumni.

4. Besluit

Het ontstaan van TdP is een belangrijk klinisch probleem in de context van plotse cardiale dood. Het QT-interval is een sterke predictor van cardiovasculair risico, hoewel het een imperfecte parameter voor TdP blijkt te zijn. Geneesmiddelencombinaties met QT-verlengende eigenschappen worden frequent toegepast bij de oudere patiëntenpopulatie. Polyfarmacie houdt echter een groot risico op bijwerkingen in. Hoewel er in dit cohort van oudste ouderen géén associatie gevonden werd tussen een verlengde QT-tijd en verhoogd risico op mortaliteit of ongeplande hospitalisatie is het van cruciaal belang oudere patiënten die QT-verlengende medicatie voorgeschreven krijgen te identificeren en op te volgen. De implementatie van educatieve maatregelen om de kennis van de behandelend arts te verhogen betreffende risicofactoren en detectie van QT-verlenging in de individuele patiënt zijn nodig. Verder onderzoek in grotere studies bij de alleroudsten is vereist om de klinische impact van een verlengd QT-interval te preciseren en om onze hypothese te bevestigen dat er sprake is van een survivaleffect.

5. Dankwoord

Deze thesis is de afsluiting van mijn master-na-master huisartsenopleiding. Dit werk zou niet tot stand gekomen zijn zonder de hulp en steun van meerdere personen. Daarom neem ik graag van deze gelegenheid gebruik om hen te bedanken.

Allereerst wil ik mijn promotor Prof. Dr. Jean-Marie Degryse bedanken voor zijn enthousiasme over dit onderwerp, zijn aanwijzingen bij het schrijven, zijn deskundig advies bij de statistische verwerking van data en alle tijd die hij voor mij vrijhield. Daarnaast verdienen ook Dr. Anne Beyen en Dr. Karin Govaerts een woord van dank bij het geven van tips en ondersteuning bij het schrijven van deze thesis.

In het bijzonder wil ik ook mijn ouders bedanken omdat ze mij de kans en de mogelijkheden hebben geboden deze opleiding te volgen. Hun onvoorwaardelijke steun in de vele jaren als student was een onmisbaar element om deze studies tot een goed einde te brengen.

6. Lijst van afkortingen

ACERT: Arizona Center for Education and Research on Therapeutics
aLQTS: verworven/acquired lang QT-syndroom
BCFI: Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie
cLQTS: aangeboren/congenitaal lang QT-syndroom
CVA: cerebrovasculair accident
CYP 450: cytochroom P450 enzymen
ECG: electrocardiogram
FAGG: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
FDA: (US) Food and Drug Administration
I_{Ca}: calciumstroom
I_{Ki}: inwaartse kaliumstroom
I_{Kr}: snelle (rapid) component van de vertraagde rectificerende kaliumstroom
I_{Ks}: trage (slow) component van de vertraagde rectificerende kaliumstroom
I_{Kur}: zeer snelle (ultra rapid) component van de vertraagde rectificerende kaliumstroom
I_{Na}: natriumstroom
ICD: implanteerbare cardioverter-defibrillator
LTQS: lang QT-syndroom
MMSE: mini-mental state examination
ms: milliseconde(n)
NPV: negatieve predictieve waarde
PPV: positieve predictieve waarde
QTc: gecorrigeerd QT-interval
SD: standaarddeviatie
SNRI: selectieve serotonine-en-noradrenaline heropnameremmer
SSRI: selectieve serotonine-heropnameremmer
START: Screening Tool to Alert doctors of Right Treatment
STOPP: Screening Tool of Older Person's Prescriptions
STV-QT: short term variability QT
TIA: transiënt ischemische attack
TdP: Torsade de Pointes
TSH: thyroïd stimulerend hormoon
VF: ventrikelfibrillatie
VKF: voorkamerfibrillatie

7. Referenties

1. Shah RR. Drug-induced QT interval prolongation: Does ethnicity of the thorough QT study population matter? Br J Clin Pharmacol. 2013;75(2):347–58.

2. Roden DM. Long-QT Syndrome. N Engl J Med. 2008;358:169–76.

3. Niemeijer MN, van den Berg ME, Eijgelsheim M et al. Pharmacogenetics of Drug-Induced QT Interval Prolongation: An Update. Drug Saf. 2015;38(10):855–67.

4. Nachimuthu S, Manish DA, Schussler JM. Drug-induced QT interval prolongation: mechanisms and clinical management. Ther Adv drug Saf. 2012;3(5):241–53.

5. Kallergis EM, Goudis CA, Simantirakis EN et al. Mechanisms, Risk Factors, and Management of Acquired Long QT Syndrome: A Comprehensive Review. Sci World J. 2012;1–8.

6. Roden DM. Predicting drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. J Physiol. 2016;594(9):2459–68.

7. Gupta A, Lawrence AT, Krishnan K et al. Current concepts in the mechanisms and management of drug-induced QT prolongation and torsade de pointes. Am Heart J. 2007;153(6):891–9.

8. Mönnig G, Eckardt L, Wedekind H et al. Electrocardiographic risk stratification in families with congenital long QT syndrome. Eur Heart J. 2006;27:2074–80.

9. Vandenberk B, Vandael E, Robyns T et al. Which QT Correction Formulae to Use for QT Monitoring? J Am Hear Assoc. 2016;5:1–15.

10. Goldenberg I, Moss AJ, Zareba W. QT interval: How to Measure It and What Is “Normal.” J Cardiovasc Electrophysiol. 2006;17(3):333–6.

11. Chan A, Isbister GK, Kirkpatrick CMJ et al. Drug-induced QT prolongation and torsades de pointes: evaluation of a QT nomogram. Q J Med. 2007;100:609–15.

12. Isbister GK, Page CB. Drug induced QT prolongation: The measurement and assessment of the QT interval in clinical practice. Br J Clin Pharmacol. 2012;76:48–57.

13. Isbister GK. Risk assessment of drug-induced QT prolongation. Aust Prescr. 2015;38:20–4.

14. Hinterseer M, Thomsen M, Beckmann BM et al. Beat-to-beat variability of QT intervals is increased in patients with drug-induced long-QT syndrome: a case control pilot study. Eur Heart J. 2008;29(2):185–90.

15. Hias J, Van der Linden L, Willems R et al. Omgaan met QT-verlenging in de dagdagelijkse praktijk. Tijdschr Geneeskd. 2017;73(7):399–406.

16. Brojmohun A, Lou J, Zardkoohi O et al. Protected from Torsades de Pointes ? What Psychiatrists Need to Know About Pacemakers and Defibrillators. Psychosomatics. 2013;54(5):407–17.

17. Musat D, Adhaduk M, Preminger M et al. Correlation of QT Interval Correction Methods During Atrial Fibrillation and Sinus Rhythm. Am J Cardiol. 2013;112(9):1379–83.

18. Lubart E, Segal R, Yearovoi A et al. QT Interval Disturbances in Hospitalized Elderly Patients. Isr Med Assoc J. 2009;11:147–50.

19. Dumontet J, Malyuk R, Kiang G et al. Corrected QT Intervals in Newly Admitted Geriatric Psychiatric Patients: An Examination of Risk Factors. Can J Psychiatry. 2006;51(6):371–6.

20. Seftchick MW, Adler PH, Hsieh M et al. The Prevalence and Factors Associated With QTc Prolongation Among Emergency Department Patients. Ann Emerg Med. 2009;54(6):763–8.

21. Golzari H, Dawson NV, Speroff T et al. Prolonged QTc intervals on admission electrocardiograms: prevalence and correspondence with admission electrolyte abnormalities. Conn Med. 2007;71(7):389–97.

22. Pasquier M, Pantet O, Hugli O et al. Prevalence and determinants of QT interval prolongation in medical inpatients. Intern Med J. 2012;42(8):933–40.

23. Tisdale JE, Wroblewski HA, Overholser BR et al. Prevalence of QT Interval Prolongation in Patients Admitted to Cardiac Care Units and Frequency of Subsequent Administration of QT Interval-Prolonging Drugs: A Prospective, Observational Study in a Large Urban Academic Medical Center in the US. Drug Saf. 2012;35(6):459–70.

24. Beach SR, Celano CM, Noseworthy PA et al. QTc Prolongation, Torsades de Pointes, and Psychotropic Medications. Psychosomatics. 2013;54(1):1–13.

25. Kannankeril PJ, Roden DM, Darbar D. Drug-Induced Long QT Syndrome. Pharmacol Rev. 2010;62(4):760–81.

26. Kannankeril PJ, Roden DM. Drug-induced long QT and torsade de pointes : recent advances. Curr Opin Cardiol. 2007;22:39–43.

27. Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M et al. AHA/ACCF Scientific Statement. Prevention of Torsade de Pointes in Hospital Settings: A ScientificSstatement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. Circulation. 2010;121:1047–60.

28. Rabkin SW. Impact of Age and Sex on QT Prolongation in Patients Receiving Psychotropics. Can J Psychiatry. 2015;60(5):206–14.

29. Sredniawa B, Musialik-Lydka A, Jarski P et al. Circadian and Sex-Dependent QT Dynamics. Pace. 2005;28:211–6.

30. Stramba-Badiale M, Locati EH, Martinelli A et al. Gender and the relationship between ventricular repolarization and cardiac cycle length during 24-h Holter recordings. Eur Heart J. 1997;18:1000–6.

31. Rautaharju PM, Mason JW, Akiyama T. New age- and sex-specific criteria for QT prolongation based on rate correction formulas that minimize bias at the upper normal limits. Int J Cardiol. 2014;174(3):535–40.

32. Coker SJ. Drugs for men and women - How important is gender as a risk factor for TdP? Pharmacol Ther. 2008;119(2):186–94.

33. Kurokawa J, Kodama M, Clancy CE et al. Sex hormonal regulation of cardiac ion channels in drug-induced QT syndromes. Pharmacol Ther. 2016;168:23–8.

34. Rabkin SW. Aging effects on QT interval: Implications for cardiac safety of antipsychotic drugs. J Geriatr Cardiol. 2014;11:20–5.

35. Rabkin SW, Cheng XBJ, Tompson DJS. Detailed analysis of the impact of age on the QT interval. J Geriatr Cardiol. 2016;13:740–8.

36. Molnar J, Zhang F, Weiss J et al. Diurnal Pattern of QTc Interval: How Long is Prolonged? Possible Relation to Circadian Triggers of Cardiovascular Events. J Am Coll Cardiol. 1996;27:76–83.

37. Vandael E, Vandenberk B, Vandenberghe J et al. Risk factors for QTc-prolongation : systematic review of the evidence. Int J Clin Pharm. 2017;39(1):16–25.

38. Straus SMJM, Kors JA, De Bruin ML et al. Prolonged QTc Interval and Risk of Sudden Cardiac Death in a Population of Older Adults. J Am Coll Cardiol. 2006;47:362–7.

39. Nielsen JB, Graff C, Rasmussen PV et al. Risk prediction of cardiovascular death based on the QTc interva : evaluating age and gender differences in a large primary care population. Eur Heart J. 2014;35:1335–44.

40. Zhang Y, Post WS, Blasco-Colmenares E et al. Electrocardiographic QT interval and mortality: a meta-analysis. Epidemiology. 2011;22(5):660–70.

41. Ninkovic VM, Ninkovic SM, Miloradovic V et al. Prevalence and risk factors for prolonged QT interval and QT dispersion in patients with type 2 diabetes. Acta Diabetol. 2016;53(5):737–44.

42. Lu Z, Jiang YP, Wu CYC et al. Increased Persistent Sodium Current Due to Decreased PI3K Signaling Contributes to QT-Prolongation in the Diabetic Heart. 2013;62:4257–65.

43. Woosley R, Heise C, Romero K. QTdrug List [Internet]. Available from: https://www.crediblemeds.org/ (laatst geraadpleegd op 28 maart 2018).

44. Ponte ML, Keller GA, Di Girolamo G. Mechanisms of Drug Induced QT Interval Prolongation. Curr Drug Saf. 2010;5:44–53.

45. Van Noord C, Eijgelsheim M, Sticker BHC. Drug- and non-drug-associated QT interval prolongation. Br J Clin Pharmacol. 2010;70:16–23.

46. Vervaeke L. QT-verlenging: retrospectieve analyse van farmaceutische adviezen en implementatie van een gevalideerde risicoscore. Masterproef Farmaceutische Zorg, UGent. 2017.

47. Wiśniowska B, Tylutki Z, Wyszogrodzka G et al. Drug-drug interactions and QT prolongation as a commonly assessed cardiac effect - comprehensive overview of clinical trials. BMC Pharmacol Toxicol. 2016;17:12.

48. Schwarts PJ, Woosley RL. Predicting the Unpredictable. Drug-Induced QT Prolongation and Torsade de Pointes. JACC. 2016;67(13):1639–50.

49. Schächtele S, Tümena T, Gaßmann KG et al. Co-prescription of QT-interval Prolonging Drugs: An analysis in a Large Cohort of Geriatric Patients. PLOS One. 2016;11(5):1–19.

50. Curtis LH, Ostbye T, Sendersky V et al. Prescription of QT-Polonging Drugs in a Cohort of About 5 million Outpatients. Am J Med. 2003;114:135–41.

51. Sauer AJ, Newton-Cheh C. Clinical and genetic determinants of torsade de pointes risk. Circulation. 2012;125(13):1684–94.

52. Iribarren C, Round AD, Peng JA et al. Validation of a population-based method to assess drug-induced alterations in the QT interval : a self-controlled crossover study. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2013;22:1222–32.

53. Geneesmiddelen en QT-intervalverlenging [Internet]. 2014. Available from: http://geneesmiddelenbulletin.com/artikel/geneesmiddelen-en-qtintervalverlenging/ (laatst geraadpleegd op 8 januari 2018).

54. Vandael E, Marynissen T, Reyntens J et al. Frequency of use of QT-interval prolonging drugs in psychiatry in Belgium. Int J Clin Pharm. 2014;36(4):757–65.

55. Vandael E, Vandenberk B, Vandenberghe J et al. Risk management of QTc-prolongation in patients receiving haloperidol : an epidemiological study in a University hospital in Belgium. Int J Clin Pharm. 2016;38(2):310–20.

56. Danielsson B, Collin J, Bergman GJ et al. Antidepressants and antipsychotics classified with torsades de pointes arrhythmia risk and mortality in older adults - a Swedish nationwide study. Br J Clin Pharmacol. 2015;81(4):773–83.

57. Trinkley K, Page RL, Lien H et al. QT interval prolongation and the risk of torsades de pointes : essentials for clinicians. Curr Med Res Opin. 2013;29(12):1719–26.

58. Maljuric NM, Noordam R, Aarts N et al. Use of selective serotonin re-uptake inhibitors and the heart rate corrected QT interval in a real-life setting : the population-based Rotterdam Study. 2015;80(4):698-705.

59. Jasiak NM, Bostwick JR. Risk of QT/QTc Prolongation Among Newer Non-SSRI Antidepressants. Ann Pharmacother. 2014;48(12):1620–8.

60. Abo-Salem E, Fowler JC, Attari M et al. Antibiotic-induced Cardiac Arrhythmias. Cardiovasc Ther. 2014;32:19–25.

61. Cubeddu LX. Iatrogenic QT Abnormalities and Fatal Arrhythmias: Mechanisms and Clinical Significance. Curr Cardiol Rev. 2009;5:166–76.

62. Knol W, Verduijn MM, Lelie-van der Zande ACAM et al. Onjuist geneesmiddelgebruik bij ouderen opsporen. De herziene STOPP- en START-criteria. Ned Tijdschr Geneeskd. 2015;159: 1–10.

63. Samuel MJ. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. J Am Geriatr Soc. 2015;63(11):2227–46.

64. Compendium Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie [Internet]. Available from: http://www.bcfi.be/nl/start (laatst geraadpleegd op 14 april 2018).

65. Haugaa KH, Bos JM, Tarrell RF et al. Institution-wide QT alert system identifies patients with a high risk of mortality. Mayo Clin Proc. 2013;88:315–25.

66. Vandael E, Vandenberk B, Vandenberghe J et al. Development of a risk score for QTc-prolongation: the RISQ-PATH study. Int J Clin Pharm. 2017;39(2):424–32.

67. Tisdale JE. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes : Role of the pharmacist in risk assessment , prevention and management. Can Pharm J. 2016;149:139–52.

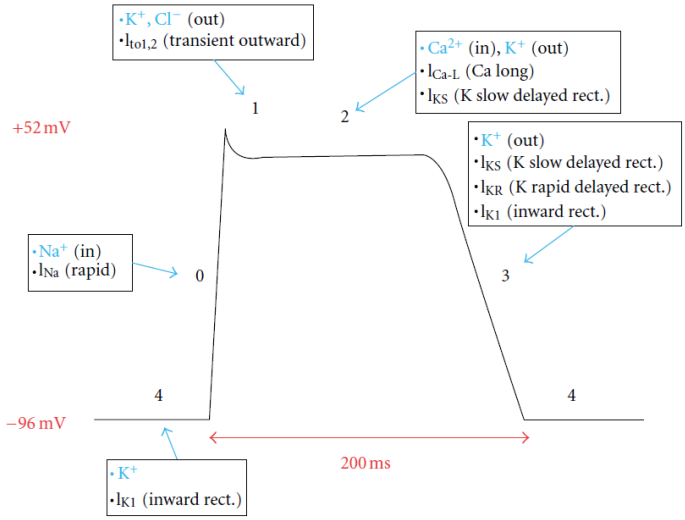
68. Barra S, Agarwal A, Begley D et al. Post-acute management of the acquired long QT syndrome. Postgrad Med J. 2014;90:348–58.

69. Thomas SHL, Behr ER. Pharmacological treatment of acquired QT prolongation and torsades de pointes. Br J Clin Pharmacol. 2016;81(3):420–7.

70. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). 2015;2793–867.

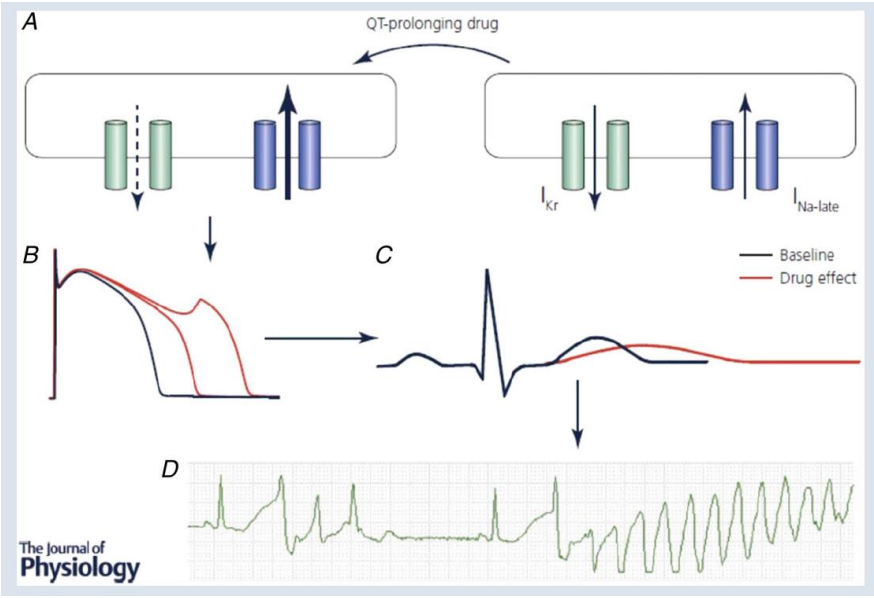
71. Vaes B, Pasquet A, Wallemacq P et al. The BELFRAIL (BF C80 +) study : a population-based prospective cohort study of the very elderly in Belgium. BMC Geriatr. 2010;10(39):1–15.

Bijlagen: Tabellen en Figuren



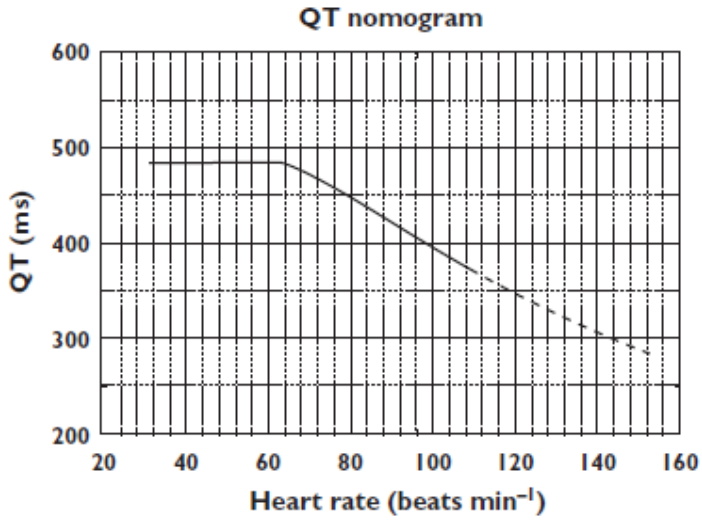
***Figuur 1**: De myocardiale actiepotentiaal. Fase 0: Een snelle depolarisatie wordt gemedieerd door een instroom van natrium (I_{Na}) in de cellen. Fase 1 en 3: De repolarisatie is het resultaat van een stroom van kalium uit de cellen (I_{Kr} en I_{Ks}). Een trage instroom van calcium (I_{Ca}) en uitstroom van kalium (I_{ks}) zorgen voor het plateau in fase 2. Tijdens de refractaire periode in fase 4 is er een uitwaartse stroom van natrium en een inwaartse stroom van kalium (I_{Ki}).*

Adapted from Kallergis EM, Goudis CA, Simantirakis EN et al. Mechanisms, Risk Factors, and Management of Acquired Long QT Syndrome: A Comprehensive Review. Sci World J. 2012;1–8.



***Figuur 2**: De keten van moleculaire en cellulaire events die cumuleren tot medicatie-geïnduceerde TdP. Het eerste event (A) is het medicamenteuze blok van het HERG-kanaal dat resulteert in verminderde I_{Kr}. Recente studies suggereren tevens een rol voor verhoging van de natriumstromen (I_{Na}). Deze gebeurtenissen leiden tot een verlenging van de actiepotentiaal en genereren vroege nadepolarisaties (B), QT-interval verlenging (C) en TdP (D).*

Adapted from Roden DM. Predicting drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. J Physiol. 2016;594(9):2459–68.



Figuur 3*: Het QT-nomogram. De nomogram-lijn verdeelt de hartfrequenties. Een QT-tijd boven de aangeduide lijn is geassocieerd met verhoogd risico op TdP.*

Adapted from Isbister GK, Page CB. Drug induced QT prolongation: The measurement and assessment of the QT interval in clinical practice. Br J Clin Pharmacol. 2012;76:48–57.

Tabel 1*: Risicofactoren voor Torsade de Pointes bij QT-verlengende medicatie.*

Adapted from Nachimuthu S, Manish DA, Schussler JM. Drug-induced QT interval prolongation: mechanisms and clinical management. Ther Adv drug Saf. 2012;3(5):241–53.

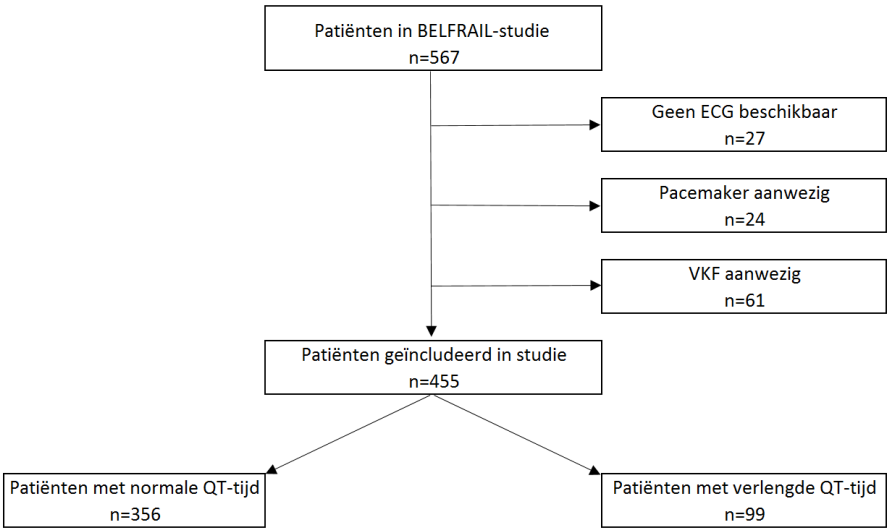
- Vrouwelijk geslacht
- Leeftijd
- Recente reconversie van voorkamerfibrillatie met QT-verlengende medicatie
- Gelijktijdig gebruik van meer dan 1 QT-verlengende medicatie
- Verstoorde elektrolytenstatus (hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, hypocalciëmie)
- Gebruik van diuretica
- Lever- of nierdysfunctie
- Bradycardie
- Occult congenitaal long QT-syndroom of silentieuze mutaties in LQTS-genen
- Onderliggend hartlijden (hartfalen, linkerventrikelhypertrofie, myocardinfarct)
- Baseline QT-verlenging
- Snelle intraveneuze toediening van QT-verlengende medicatie
- Hoge dosering van QT-verlengende medicatie
- Therapie met digitalis

***Tabel 2**: QT-verlengende geneesmiddelen op de Belgische markt uit lijst 1 van CredibleMeds©.*

Adapted from Woosley R, Heise C, Romero K. QTdrug List [Internet]. https://www.crediblemeds.org/ (laatst geraadpleegd op 28 maart 2018).

Lijst 1: Geaccepteerd/gekend risico op TdP (KR)		
Geneesmiddelen in deze categorie verlengen het QT-interval EN worden duidelijk geassocieerd met gekend risico op TdP		
Generische naam	**Merknaam**	**GM Klasse**
Amiodarone	Cordarone	Antiaritmica
Anagrelide	Xagrid	Fosfodiesterase-3-inhibitor
Arseentrioxide*	Trisenox	Antitumorale middelen
Azithromycine	Zitromax	Antibiotica
Ciprofloxacine	Ciloxan (oculair), Ciproxine	Antibiotica
Citalopram	Cipramil	Antidepressiva, SSRI
Clarithromycine	Biclar, Heliclar, Maclar, Monoclarium	Antibiotica
Disopyramide	Rythmodan	Antiaritmica
Domperidone	Motilium, Oroperidys, Zilium	Anti-emetica
Donepezil	Aricept	Cholinesterase-inhibitor
Droperidol*	Dehydrobenzoperidol	Antipsychotica / Anti-emetica
Erythromycine	Erythrocine, Erycine (derm), Inderm (derm), Zineryt (derm), Benzadermine (derm)	Antibiotica
Escitalopram	Escidivule, Sipralexa	Antidepressiva, SSRI
Flecaïnide	Apocard, Flecateva, Tombocor	Antiaritmica
Fluconazole	Diflucan	Antifungale middelen
Haloperidol	Haldol	Antipsychotica
Levofloxacine	Tavanic	Antibiotica
Levomepromazine	Nozinan	Antipsychotica
Methadone	Mephenon	Opioid agonist
Moxifloxacine	Avelox, Kanavig (oculair)	Antibiotica
Ondansetron	Avessaron, Zofran, Zofsetron	Anti-emetica
Oxaliplatin*	Eloxatin	Antitumorale middelen
Papaverine HCl* (Intracoronair)	Papaverine	Vasodilator, Coronair
Pentamidine*	Pentacarinat	Antifungale middelen
Pimozide	Orap	Antipsychotica
Propofol*	Diprivan, Propolipid	Anestheticum
Roxithromycine		Antibiotica
Sotalol	Sotalex	Antiaritmica
Sulpiride	Dogmatil	Atypisch Antipsychotica
Terlipressine*	Glypressin, Variquel	Vasoconstrictor
Vandetanib	Caprelsa	Antitumorale middelen

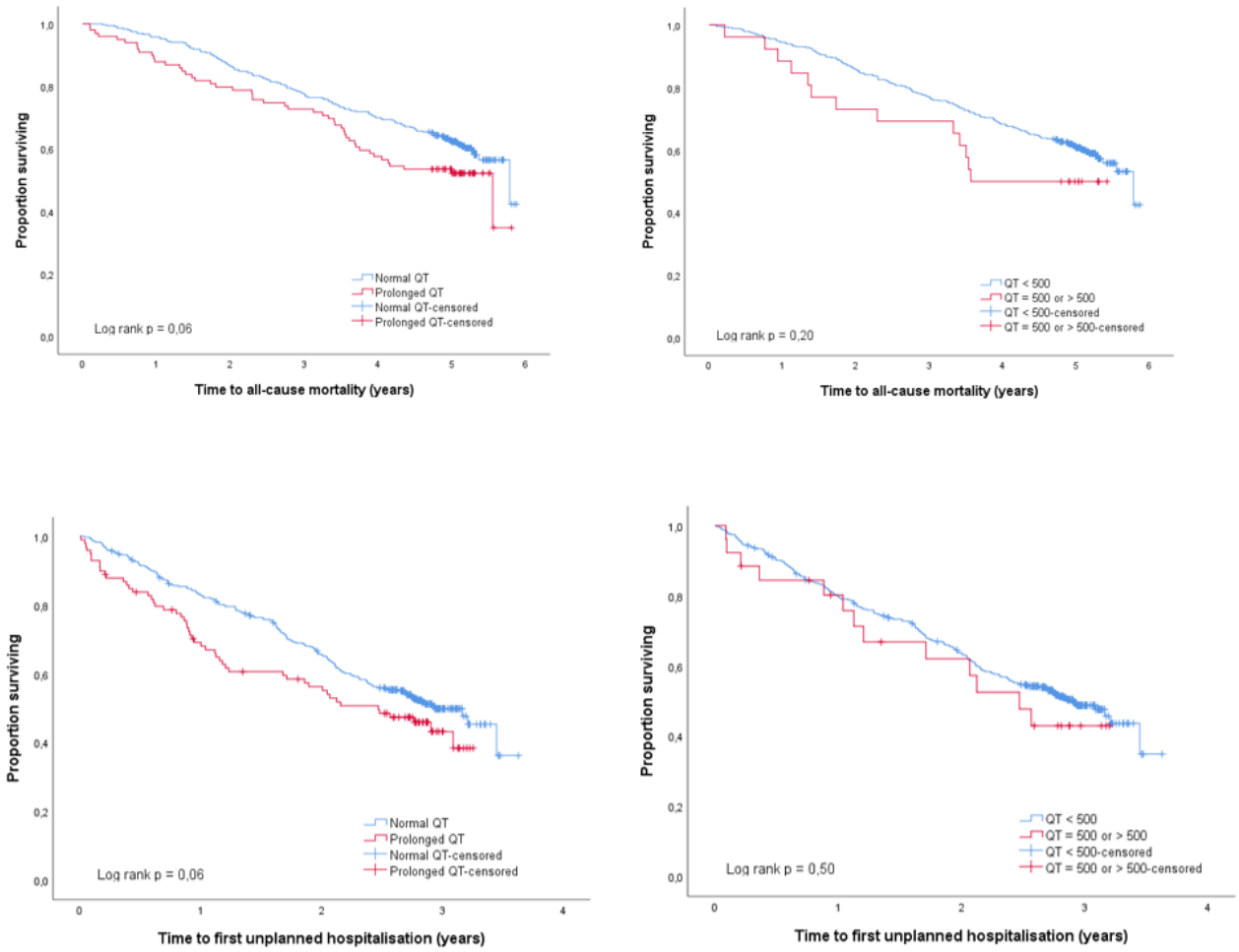
* zelden of niet gebruikt buiten het ziekenhuis



***Figuur 4**: Selectieproces van de studiepopulatie uit de BELFRAIL-studie.*

	Totale populatie (n=455)	*Verlengde QTc-tijd (n=99)*	*Normale QTc-tijd (n=356)*	*P-waarde*
Leeftijd	84,75 (±3,78SD)	84,83 (±3,62 SD)	84,73 (±3,84SD)	0,81
Mannelijk geslacht	157 (34,50%)	46 (29,30%)	111 (70,70%)	0,005*
Verminderde nierfunctie	95 (20,88%)	18 (18,90%)	77 (81,10%)	0,45
Schildklierlijden	57 (12,53%)	12 (21,05%)	45 (78,95%)	0,89
Arteriële hypertensie	319 (70,11%)	71 (22,26%)	248 (77,74%)	0,69
Hyperlipidemie	200 (43,96%)	49 (24,50%)	151 (75,50%)	0,21
Cerebrovasculair accident	34 (7,47%)	8 (23,53%)	26 (76,47%)	0,80
Perifeer arterieel vaatlijden	36 (7,91%)	9 (25,00%)	27 (75,00%)	0,62
Diabetes	81 (17,80%)	16 (19,75%)	65 (80,25%)	0,63
Acuut myocardinfarct	44 (9,67%)	14 (31,82%)	30 (68,18%)	0,09
Cardiomyopathie	35 (7,69%)	13 (37,14%)	22 (62,86%)	0,02
Cardiale co-morbiditeit	389 (85,49%)	85 (21,85%)	304 (78,15%)	0,91
Aantal co-morbiditeiten < 3	122 (26,81%)	20 (16,39%)	102 (83,61%)	0,52
Aantal co-morbiditeiten 3 ≤ 6	287 (63,08%)	64 (22,30%)	223 (77,70%)	0,67
Aantal co-morbiditeiten > 6	46 (10,11%)	15 (32,61%)	31 (67,39%)	0,43
Frailty	28 (6,15%)	7 (25,00%)	21 (75,00%)	0,57
ADL-score	25 [19-31]	25 [18-32]	25 [19-31]	0,48

***Tabel 3**: Demografische gegevens van de geselecteerde BELFRAIL-studiepopulatie (n=455). De data worden weergegeven als absolute waarde (n), percentage (%), gemiddelde met standaarddeviatie (SD) of als mediaan met interkwartiel range ([ ]). Verlengde QTc-tijd wordt gedefinieerd als een QTc-tijd >450ms voor mannen en >470ms voor vrouwen. P-waarden < 0,01 werden significant bevonden*.*



***Tabel 4**: Kaplan-Meier overlevingscurves voor mortaliteit gedurende 5 jaar follow-up en eerste ongeplande hospitalisatie gedurende 3 jaar follow-up. De bovenste grafieken tonen het verschil in mortaliteit bij de studiepersonen met een normale/mild verlengde QTc-tijd (<500ms) en een extreem verlengde QTc-tijd (≥500ms). De onderste grafieken tonen het verschil in eerste ongeplande hospitalisatie bij de studiepersonen met een normale/mild verlengde QTc-tijd (<500ms) en een extreem verlegnde QTc-tijd (≥500ms).*

Bijlagen: Goedkeuring Ethische Commissie

De Opleidingspecifieke Ethische Begeleidingscommissie van de opleiding "Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)" heeft uw voorstel tot Masterproef "Verworven lang QT bij geriatrische patiënten" 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 "Verworven lang QT bij geriatrische patiënten" 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.)

1-8-2017

Bijlagen: Goedgekeurd Protocol

Aanvraag Ethische begeleiding masterproeven "Verworven lang QT bij geriatrische patiënten" (mp20173)

Gelieve in te loggen op http://gbiomed.kuleuven.be/apps/ec om deze aanvraag te controleren.

Samenvatting aanvraag

Verworven lang QT bij geriatrische patiënten

Student(en): Sarah Geerts
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 uitsluitend retrospectief.

Bijkomende gegevens:

Achtergrond:
In de huidige praktijk is er weinig aandacht voor de QT-tijd en medicatie die er een verlengende werking op heeft. Dit staat in schril contrast met de potentieel levensbedreigende aritmieën die een verlengde QT-tijd met zich meebrengt. Vooral ouderen lijken vatbaar te zijn voor verworven lange QT-tijd, gezien polyfarmacie in deze populatie niet ongewoon is. Daarenboven zijn er bijkomende risicofactoren waaraan ouderen onderhevig zijn, en die bovendien een faciliterende rol spelen in het ontstaan van medicatie-geïnduceerde Torsades de Pointes.

Vraagstelling:
- Wat is de prevalentie van verlengde QT-tijd bij 80-plussers?

- Wat is het verschil in prevalentie van aanwezigheid van niet-medicamenteuze risicofactoren in de groep met verlengde QT-tijd en in de groep zonder verlengde QT-tijd?

- Wat is het verschil in prevalentie van gebruik van QT-verlengende medicatie in de groep met verlengde QT-tijde en in de groep zonder verlengde QT-tijd?

- Hebben patiënten met verlengde QT-tijd meer kans om gehospitaliseerd te worden ten gevolge van cardiale events in vergelijking met patiënten met normale QT-tijd?

- Is er verhoogde mortaliteit in de groep met verlengde QT-tijd in vergelijking met patiënten met normale QT-tijd?

Methodologie:
De gegevens van de BELFRAIL-studie, een observationele prospectieve cohortstudie, werden geanalyseerd. Deze studie omvat 567 studiepersonen van 80 jaar of ouder, gerecruteerd door 29 huisartsenpraktijken in 3 verschillende streken in België. Aan de hand van voorgeschiedenis, labogegevens, ECG, medicatielijst, gegevens over hospitalisatie en mortaliteit van deze patiënten werd een multivariate analyse opgezet die antwoorden zou geven op de bovenstaande onderzoeksvragen. De data werden verzameld in Excel en geanalyseerd door statistisch programma SPSS. Verlengde QTc-tijd werd gedefinieerd als meer dan 450ms voor mannen en meer dan 470ms voor vrouwen.

The BELFRAIL study protocol was approved by the Biomedical Ethics Committee of the Medical School of the Université Catholique de Louvain (UCL) of Brussels, Belgium (B40320084685).

Referenties:
Belfrail protocol: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20565795

http://www.belfrail.be/home/1

Informed consent / vragenlijsten / interviewprotocols:

Promotor:
Jean-Marie Degryse (jan.degryse@kuleuven.be - u0005966 - Acad. Centr. voor Huisartsgeneeskunde)
Registratienummer:
mp20173

29-06-2017