

INTERACTIES: QT-verlengende geneesmiddelen

Apr. Carolien Bogaerts

Dit artikel verscheen eerder in Farmazine , AFT en Officinalia in het kader van een webinar georganiseerd door BAF, KAVA, KLAV en KOVAG (2019).

De webinars rond interacties waren in september al aan het 4^{de} thema toe. Ditmaal kwamen de QT-verlengende geneesmiddelen aan bod. In dit artikel bespreken we aan de hand van een casus het mechanisme en de afhandeling van deze interacties in de apotheek.

Voorschrift Avelox® + Sipralaxa®

Situatieschets

Sofie komt naar de apotheek met een voorschrift voor haar vader Jan (75 jaar). Ze vertelt dat haar vader zich de laatste dagen niet goed voelt. Hij is heel kortademig en heeft koorts. De huisdokter is langsgesproken en stelde vast dat het om een opstoot van zijn COPD gaat. Hij heeft hiervoor Avelox® (moxifloxacin) voorgeschreven. Bij het afleveren geeft Delphi een interactiemelding met Sipralaxa® (escitalopram) weer : 'Ernstige gevolgen mogelijk – Uit voorzorg gecontra-indiceerd'; 'Verhoogd risico op ventriculaire tachycardie (torsades de pointes)'.

Wat is QT-verlenging? Een opfrissing.

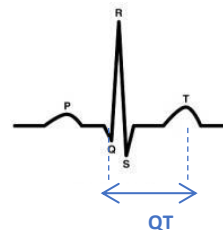
De laatste jaren kregen het risico op QTc-verlenging en Torsade de Pointes heel wat aandacht. Verschillende geneesmiddelen zijn intussen geschrapt van de markt (bv. cisapride) of werden beperkt in gebruik (bvb. domperidone en (es)citalopram) omwille van dit risico, dat soms gelinkt wordt aan plotse dood.

Tabel 1 geeft beknopt de achtergrondinformatie rond QT-verlenging weer.



Achtergrondinformatie over QT-verlenging²

- QT-interval = fase in een ECG, gebruikt als **merker** voor de **repolarisatietijd van de ventrikels**



- QTc = gecorrigeerd voor het hartritme
- Verlengd QTc-interval: ≥ 450 milliseconden (ms) bij ♂ en ≥ 470 ms bij ♀
Sterk verlengd QTc-interval: ≥ 500 ms
- Gelinkt met een verhoogd risico (2-3x) op Torsade de Pointes (**TdP**) en plotse cardiale dood
- Symptomen TdP: **hartkloppingen, duizeligheid, plots flauwvallen**
- Congenitaal $\leftrightarrow$ Verworven lang QT-syndroom
- QT-verlengende geneesmiddelen $\rightarrow$ **CredibleMeds (www.crediblemeds.org)**¹
 - lijst 1 = duidelijk risico op TdP
 - lijst 2 = mogelijk risico op TdP
 - lijst 3 = conditioneel risico op TdP
 - lijst 4 = te vermijden door patiënten met het congenitaal lang QT-syndroom
- **Andere risicofactoren:** vrouw, leeftijd ≥ 65 jaar, gebruik van kaliumverliezende diuretica, gebruik van anti-aritmica, cardiovasculaire comorbiditeiten, diabetes, schildklierstoornissen

Tabel 1

Afhandeling : stappenplan

Het maken van een risicoinschatting bij een interactie met QT-verlengende geneesmiddelen is niet evident. Daarom werd er, specifiek voor officina-apothekers, een stappenplan² opgesteld dat toelaat het risico in te schatten en de noodzaak tot actie te bepalen. We bespreken dit stappenplan en passen het toe op de voorbeeldsituatie.

Stap 1

Neemt mijn patiënt geneesmiddelen met ernstig risico op QT-verlenging en TdP?

Om dit te bepalen baseert men zich best op de lijsten van CredibleMeds(1). CredibleMeds is een Amerikaanse organisatie die op basis van de beschikbare evidentie in de literatuur lijsten van QT-verlengende geneesmiddelen heeft opgesteld. Deze lijsten worden 3-maandelijks geüpdatet en zijn aangepast voor geneesmiddelen beschikbaar in België. Iedereen kan de website of app gratis raadplegen na registratie.

Zoals blijkt uit tabel 1 hebben geneesmiddelen uit lijst 1 de meeste evidentie voor TdP. Daarnaast stijgt ook het risico naarmate er meerdere geneesmiddelen met een risico op TdP samen worden ingenomen.

Voorbeeldcasus : zowel Avelox als Sipralaxa behoren tot CredibleMeds lijst 1 en hebben dus beiden een duidelijk risico op TdP.

Stap 2

Heeft mijn patiënt nog andere risicofactoren voor QT-verlenging?

Naast QT-verlengende geneesmiddelen spelen ook andere risicofactoren een rol bij een verhoogd risico op QT-verlenging en TdP. Om deze risicofactoren te kunnen inschatten is er een QT-risicoscore² voor apothekers ontwikkeld (zie tabel 2) Vanaf een score van 5 punten is er een hoog risico op QT-verlenging en TdP.

Risicofactoren voor QT-verlenging	Punten
Gebruik van ≥ 1 kaliumverliezend diureticum *	3 punten
Gebruik van ≥ 1 anti-aritmica	3 punten
Leeftijd ≥ 65 jaar	2 punten
Vrouwelijk geslacht	2 punten
Schildklierstoornis	2 punten
Cardiovasculaire comorbiditeiten/ geneesmiddelen **	1 punt
Diabetes mellitus	1 punt
TOTALE RISICOSCORE	Max. 14 punten

* Bij combinaties met kaliumsparende diuretica niet meetellen

** Inclusief antihypertensiva, nitraten, bètablokkers, Ca-antagonisten, ACE-inhibitoren, RAAS-remmers, hypolipemiërende middelen (kaliumverliezende diuretica en anti-aritmica apart tellen)

Tabel 2: QT-risicoscore voor apothekers

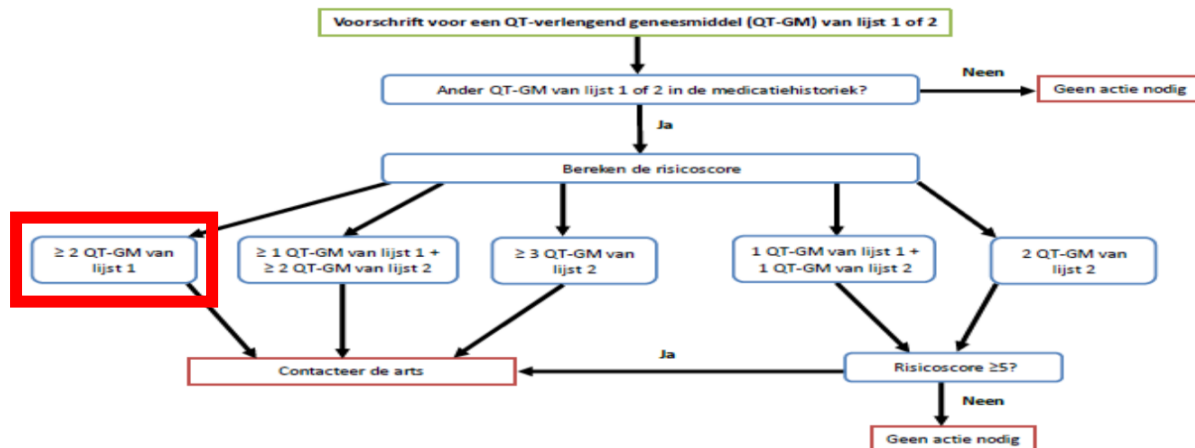
Voorbeeldcasus : Uit de historie van Jan kunnen we afleiden dat hij ouder is dan 65 jaar en een kaliumverliezend diureticum, een geneesmiddel voor de schildklier, voor de bloeddruk en voor diabetes neemt. Samen is dit een risicoscore van 9 punten, wat ruim boven de cut-off waarde van 5 punten ligt. Het gaat hier dus om een hoog risico op QT-verlenging.

Stap 3

Moet ik actie ondernemen?

Naast de QT-risicoscore is er ook een eenvoudig algoritme² ontwikkeld (figuur 1). Deze houdt zowel rekening met lijst 1 en lijst 2 QT-verlengende geneesmiddelen, als met de risicoscore en geeft weer wanneer de arts te contacteren. Het voorstel tot actie kan het stoppen van het geneesmiddel zijn, het kiezen voor een alternatief geneesmiddel, het nauw opvolgen van de patiënt door de arts (ECG) of het waarschuwen van de patiënt voor de symptomen van TdP.

Figuur 1 : Algoritme voor apothekers voor de afhandeling van interacties met een risico op QT-verlenging.



Voorbeeldcasus : het algoritme vertelt ons contact op te nemen met de arts (2 GM uit lijst 1) ongeacht de risicoscore van Jan. Opgelet : artsen kennen de risicoscore en het algoritme vaak niet. Vermeld dus steeds de risicofactoren en niet de risicoscore.

Stap 4

Zoek een alternatief geneesmiddel

Volgende tips helpen bij het zoeken naar een alternatief geneesmiddel :

- 1) Kijk in eerste instantie naar het acuut opgestart geneesmiddel
 - Raadpleeg de **BAPCOC-richtlijnen** indien het acuut opgestart geneesmiddel een antibioticum of antimycoticum betreft.
 - Zoek een alternatief dat niet in de CredibleMeds lijsten staat
- 2) Geen alternatief dat niet in de CredibleMeds lijsten staat
 - Overweeg om door een lijst 3 of een lijst 2 geneesmiddel te vervangen
- 3) Nog steeds geen alternatief gevonden
 - stel voor dat de patiënt wordt opgevolgd met een ECG en/of overleg met de arts of de patiënt gewaarschuwd mag worden voor de symptomen van TdP

Voorbeeldcasus : Bij het raadplegen van de BAPCOC-richtlijnen zien we dat niet moxifloxacin, maar wel amoxicilline de eerste keuze is bij acute exacerbaties van COPD. Met dit voorstel contacteren we de arts.

Stap 5

Finale afhandeling

- 1) Neem contact op met de voorschrijvende arts of huisarts en vermeld
 - type van interactie + geneesmiddelen
 - de aanwezige risicofactoren
 - een alternatief geneesmiddel
 - recent ECG?
- 2) Geef uitleg aan de patiënt
 - a. Bespreek potentiële risico en stel veiliger alternatief voor, OF
 - b. Waarschuw de patiënt voor symptomen van TdP (zie tabel 3)
 - c. Geef aan dat dit in samenspraak is met de arts

- 3) Registreer de afhandeling in het farmaceutisch dossier van de patiënt. Zo kan er worden aangetoond welke stappen de apotheker heeft genomen om de interactie te voorkomen.

Tabel 3

Tips om de patiënt te waarschuwen voor het risico op TdP:
Benadruk dat het om een zeer zeldzaam risico gaat.
Vermeld de belangrijkste symptomen: plotse duizeligheid, plots flauwvallen, hartkloppingen.
Geef aan dat de patiënt bij deze symptomen zo snel mogelijk contact moet opnemen met de arts.
Benadruk dat ze ook altijd de apotheker kunnen contacteren bij verdere vragen of ongerustheid.

Voorbeeldcasus : de apotheker neemt contact op met de huisarts van Jan en stelt voor om moxifloxacin te vervangen door amoxicilline. Afhankelijk van de reactie van de huisarts zijn er volgende opties :

- a. De huisarts gaat akkoord waarna de apotheker Sofie inlicht.*
- b. De huisarts gaat niet akkoord en de apotheker vraagt of er een recent ECG is.*
 - *Ja (recent ECG)*
 - ❖ *QTc-waarde $\leq 450\text{ms}$: moxifloxacin kan worden opgestart. Overleg met de arts of de patiënt gewaarschuwd moet worden voor de symptomen van TdP. Plan eventueel een opvolg ECG op dag 3 van de behandeling (steady state).*
 - ❖ *$450\text{ms} \leq \text{QTc-waarde} \leq 500\text{ms}$: alternatief zoeken. Als er geen alternatief gevonden wordt, dan moet de patiënt gewaarschuwd worden voor de symptomen en moet hij strikt opgevolgd worden met een ECG.*
 - ❖ *QTc-waarde $\geq 500\text{ms}$: absolute contra-indicatie om moxifloxacin op te starten, totdat er een nieuw ECG wordt afgenomen met een normale QTc-waarde. De huisarts kan overwegen om contact op te nemen met de cardioloog van de patiënt.*
 - *Neen (geen recent ECG)*
 - ❖ *Optie dat de huisarts de patiënt terugziet en een baseline ECG afneemt voor de start van de behandeling.*
 - ❖ *Arts zegt dat patiënt eerder Avelox heeft genomen en dat er toen geen problemen waren. Deze redenering geldt echter enkel als de toestand van de patiënt sindsdien stabiel is gebleven, dus als er geen andere risicofactoren voor QT-verlenging zijn bijgekomen en als er sindsdien geen veranderingen meer zijn geweest in de therapie van de patiënt.*

Take home messages :

- Volg het stappenplan en bepaal door middel van de risicoscore en het algoritme of er actie dient ondernomen te worden.
- Starten met de aanpak van QT-interacties in de apotheek? Advies is om bij opstart te focussen op interacties met QT-verlengende antibiotica en antimycotica. Dit is gebaseerd op het principe dat deze geneesmiddelen altijd acuut worden opgestart en actie altijd nodig is (lijst 1 geneesmiddelen).
- Wat als de patiënt deze geneesmiddelen chronisch neemt en er schijnbaar geen problemen zijn? Pols bij de patiënt of er symptomen zijn van duizeligheid en/of hartkloppingen. Wees waakzaam bij wijzingen van medicatie of nieuwe aandoeningen. Bespreek de interactie zeker tijdens een medication review met de arts.

Bronnen

- (1) Woosley RL, Romero KA. QTdrugs List, September 2016, AZCERT, Inc. 1822 Innovation Park Dr., Oro Valley, AZ 85755. www.crediblemeds.org.
- (2) Vandael E. The risk of QTc-prolongation and Torsade de Pointes in clinical practice. 2016. KU Leuven.

