

## VERLENGING VAN HET QT-INTERVAL EN TORSADES DE POINTES DOOR GENEESMIDDELEN

*Torsades de pointes* is een mogelijk fataal verlopende ventrikeltachycardie, meestal geassocieerd aan een lange QT-tijd op electrocardiogram (ECG). Omwille daarvan is er veel aandacht voor de QT-verlenging door geneesmiddelen. Of de QT-verlenging op ECG aanleiding geeft tot aritmie is echter een complex proces en aritmie treedt meestal slechts op bij een combinatie van risicofactoren. Het verband tussen QT-verlenging en optreden van *torsades de pointes* is meest duidelijk voor de antiaritmica van klasse IA (disopyramide, kinidine) en voor sotalol; amiodaron daarentegen veroorzaakt, niettegenstaande de duidelijke QT-verlenging, zelden *torsades de pointes*. Ook sommige niet-cardiale geneesmiddelen kunnen het QT-interval verlengen; *torsades de pointes* treden met deze middelen echter zelden op en meestal enkel in aanwezigheid van bijkomende risicofactoren (bv. congenitaal lang QT-syndroom, hartlijden, hypokaliëmie, farmacokinetische interacties of inname van meerdere geneesmiddelen met QT-verlengend effect). In dit artikel wordt aandacht besteed aan (1) het ontstaan van QT-verlenging en het verband met *torsades de pointes*, (2) de risicofactoren voor QT-verlenging en *torsades de pointes*, (3) de geneesmiddelen die QT-verlenging en kunnen veroorzaken, en (4) de voorzorgsmaatregelen om het risico van *torsades de pointes* te reduceren.

### Ontstaan van QT-verlenging en verband met *torsades de pointes*

Het QT-interval is de electrocardiografische weergave van de ventriculaire depolarisatie en de daaropvolgende repolarisatie. Gezien de repolarisatieduur afhankelijk is van de hartfrequentie, moet het QT-interval gecorrigeerd worden voor de hartfrequentie (gecorrigeerd QT = QT<sub>c</sub>). Bij vrouwen is de normaalwaarde QT<sub>c</sub> < 450 msec, bij mannen < 440 msec.

Verlenging van het QT-interval op ECG is meestal het gevolg van een vertraagde repolarisatie van de myocardiocellen, meest frequent veroorzaakt door een inadequate uitstroom van K<sup>+</sup>-ionen (bv. door een congenitaal defect ter hoogte van de K<sup>+</sup>-kanalen of door blokkering van de K<sup>+</sup>-kanalen door geneesmiddelen). De vertraagde repolarisatie kan aanleiding geven tot

vroegtijdige depolarisaties en extrasystolen. Dit proces speelt zich niet homogeen af in de verschillende cellagen van het myocard; wanneer de regionale verschillen groot zijn, kunnen de extrasystolen leiden tot *torsades de pointes*, een polymorfe ventrikeltachycardie die zich klinisch uit als duizeligheid, syncope en convulsies. *Torsades de pointes* zijn meestal zelflimiterend maar kunnen evolueren tot ventrikelfibrillatie en plotse dood. Of de QT-verlenging uiteindelijk aanleiding geeft tot aritmie, is een complex proces waarbij meestal een combinatie van ongunstige factoren noodzakelijk is.

Men neemt aan dat er een significant risico van *torsades de pointes* bestaat wanneer het QT<sub>c</sub>-interval > 500 msec. bedraagt; toch is er geen grenswaarde voor het QT<sub>c</sub>-interval waaronder er geen risico is.

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

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

- Leeftijd > 65 jaar.
- Vrouwelijk geslacht.
- Hartlijden: hartfalen, ischemie, myocardhypertrofie, bradycardie, tweede- en derdegraads atrioventriculair blok.
- Elektrolytenstoornissen (vooral hypokaliëmie en hypomagnesiëmie).

Er bestaat ook een congenitaal lang QT-syndroom waarvan de prevalentie geschat wordt op 1 op 2.000 à 2.500 levend geboren kinderen. Er zijn meerdere vormen van congenitaal lang QT-syndroom die verschillen in het type genetisch defect en risico van overlijden. Men vermoedt daarenboven dat patiënten die *torsades de pointes* ontwikkelen op QT-verlengende geneesmiddelen, eveneens een of andere genetische predispositie hebben en dat zij mogelijk heterozygote drager zijn van dezelfde mutaties die bij homozygote patiënten leiden tot congenitaal lang QT-syndroom.

Deze risicofactoren kunnen “spontaan” aanleiding geven tot problemen, maar verhogen vooral het risico van QT-verlenging en *torsades de pointes* door geneesmiddelen.

## Welke geneesmiddelen?

- Voor meerdere geneesmiddelen zijn er argumenten voor QT-verlenging. In de tabel op bladzijde 85 is een selectie gemaakt van de geneesmiddelen waarvoor het risico van QT-verlenging goed bekend is.

- Voor de *antiaritmica* is de verlenging van het QT-interval gebonden aan hun werkingsmechanisme. De QT-verlenging is meest uitgesproken voor de *antiaritmica* van de Vaughan Williams klasse IA (disopyramide, kinidine) en klasse III (sotalol, amiodaron), en is minder groot voor de *antiaritmica* van

klasse IC (bv. flecaïnide). Er is voor de meeste *antiaritmica* een duidelijk verband tussen de mate van QT-verlenging en het optreden van *torsades de pointes*. De incidentie van *torsades de pointes* bij therapeutische doses wordt voor meerdere *antiaritmica* geschat op meer dan 1%. Uitzondering is amiodaron dat het QT-interval duidelijk verlengt, maar slechts zeer zelden *torsades de pointes* veroorzaakt.

- De meeste *niet-cardiale geneesmiddelen* die QT-verlenging kunnen geven, veroorzaken slechts zelden *torsades de pointes*, en men neemt aan dat de incidentie van *torsades de pointes* veel lager ligt dan voor de *antiaritmica*. *Torsades de pointes* treden in principe slechts op bij een combinatie van risicofactoren. Toch kan de impact van een zeldzaam ongewenst effect belangrijk zijn wanneer het gaat om een frequent gebruikt geneesmiddel.

- Het risico van QT-verlenging en *torsades de pointes* is in principe dosisafhankelijk; met de klasse IA-*antiaritmica* (disopyramide, kinidine) zijn *torsades de pointes* beschreven bij lage doses.

- Polyfarmacie kan het risico van QT-verlenging en *torsades de pointes* verder verhogen. Dit is het geval wanneer meerdere QT-verlengende geneesmiddelen samen worden genomen, of wanneer een QT-verlengend geneesmiddel samen genomen wordt met een geneesmiddel dat diens metabolisme inhibeert en zo diens plasmaconcentraties verhoogt. Voor de interacties verwijzen we naar het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium; in deze context is het toch nuttig te herinneren aan het inhiberend effect van pompelmoessap op CYP3A4, het enzym dat tussenkomt in de afbraak van meerdere geneesmiddelen met QT-verlengend effect (o.a. clarithromycine, disopyramide, domperidon, erythromycine, kinidine). Ook inname samen met geneesmiddelen die elektrolytenstoornissen kunnen veroorzaken (bv. kaliumverliezende diuretica) of samen met bradycardiserende ge-

neesmiddelen (bv. ivabradine, cholinesterase-inhibitoren zoals bijvoorbeeld gebruikt bij alzheimerdementie) kan het risico verder verhogen. De  $\beta$ -blokkers (uitgezonderd sotalol) en de bradycardiserende calciumantagonisten diltiazem en verapamil stellen, niettegenstaande hun bradycardiserend effect, waarschijnlijk geen probleem omdat ze ook een inhiberend effect hebben op het optreden van extrasystolen.

- Meerdere geneesmiddelen zijn de voorbije jaren uit de handel genomen omwille van verlenging van het QT-interval en optreden van *torsades de pointes*: o.a. de  $H_1$ -antihistaminica terfenadine en astemizol, het antipsychoticum thioridazine en het gastroprokineticum cisapride.

### Voorzorgsmaatregelen

Een aantal voorzorgsmaatregelen helpen om het risico van QT-verlenging en *torsades de pointes* zo laag mogelijk te houden.

- Bij patiënten met een congenitaal lang QT-syndroom en bij patiënten met antecedenten van QT-verlenging door medicamenteuze behandeling, dienen QT-verlengende geneesmiddelen vermeden te worden; bij bepaalde vormen van congenitaal lang QT-syndroom maken  $\beta$ -blokkers (maar niet sotalol!) deel uit van de behandeling.

- Bij eerstegraadsverwanten van mensen bij wie op jonge leeftijd (< 40 jaar) plotse dood is opgetreden, is het aanbevolen om een ECG uit te voeren alvorens een QT-verlengend geneesmiddel voor te schrijven en, voor antiaritmica, het ECG enkele dagen na het starten te herhalen.

- Systematische ECG-monitoring bij starten van een QT-verlengend geneesmiddel is niet realistisch. Wel is het belangrijk na te gaan of er onderliggende risicofactoren voor QT-verlenging en *torsades de pointes* (zie hoger) aanwezig zijn. Volgende risicosi-

tuaties vragen extra aandacht: combinaties van meerdere QT-verlengende geneesmiddelen, combinatie van een QT-verlengend geneesmiddel met een middel dat diens metabolisme inhibeert, combinatie van een QT-verlengend geneesmiddel met een kaliumverliezend diureticum.

- Wat de antiaritmica betreft, zeker deze van klasse IA (disopyramide, kinidine) en sotalol, is volgens sommigen het risico van *torsades de pointes* dermate belangrijk dat, zeker bij patiënten met de hogervermelde risicofactoren, het starten van het antiaritmicum best gebeurt onder cardiale monitoring in hospitaalmilieu. Volgens anderen kunnen de antiaritmica wel ambulantly worden opgestart, maar dit moet gebeuren na zorgvuldige interpretatie van het ECG en evaluatie van risicofactoren. Voor sotalol dient daarenboven de dosis te worden aangepast volgens de nierfunctie.

- Zeker vanaf een QTc-interval > 500 msec. dient de noodzaak voor het voortzetten van de behandeling kritisch te worden geëvalueerd, en wordt het verdachte geneesmiddel best gestopt. Er dient te worden gezocht naar onderliggende factoren zoals hypokaliëmie of geneesmiddeleninteracties.

- Een patiënt die een QT-verlengend geneesmiddel neemt, moet worden gewaarschuwd voor symptomen die kunnen wijzen op hartritme stoornissen (palpatie, duizeligheid, syncope). Bij optreden van dergelijke symptomen moet het verdachte geneesmiddel worden gestopt, het ECG moet worden gecontroleerd en eventuele onderliggende factoren (hypokaliëmie, bradycardie) moeten worden gecorrigeerd.

### Nota

De referenties zijn te vinden bij het artikel op onze website.

## Geneesmiddelen waarvoor het risico van QT-verlenging goed bekend is

Antiaritmica: <ul style="list-style-type: none"><li>- Vooral klasse IA-antiarritmica (disopyramide, kinidine) en klasse III-antiarritmica (amiodaron, sotalol) [amiodaron geeft slechts zelden aanleiding tot <i>torsades de pointes</i>]</li><li>- Minder frequent klasse IC-antiarritmica (bv. flecaïneide)</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Het anti-emeticum domperidon (zie ook Folia november 2011; voorzichtigheid bij doses &gt; 30 mg per dag)</li><li>- Het anti-emeticum ondansetron (vooral in hoge intraveneuze doses; de gezondheidsinstanties in o.a. het Verenigd Koninkrijk en de Verenigde Staten beslisten onlangs dat de eenmalig toegediende intraveneuze dosis vóór chemotherapie maximaal 16 mg mag bedragen, via <a href="http://www.mhra.gov.uk">www.mhra.gov.uk</a>, bericht van 02/08/12)</li></ul>
De selectieve oestrogenreceptormodulator toremifen
Het narcotisch analgeticum methadon
<ul style="list-style-type: none"><li>- Antipsychotica (waarschijnlijk vooral droperidol, pimozide, sertindol en hoge doses haloperidol)</li><li>- Antidepressiva<ul style="list-style-type: none"><li>• Tricyclische antidepressiva (vooral bij overdosering)</li><li>• Citalopram en escitalopram<ul style="list-style-type: none"><li>- Voor citalopram besliste het EMA onlangs om de maximale dosis te verlagen tot 40 mg per dag bij volwassenen tot 65 jaar, en tot 20 mg per dag bij patiënten ouder dan 65 jaar</li><li>- Voor escitalopram besliste het EMA onlangs om de maximale dosis bij volwassenen tot 65 jaar (20 mg per dag) te behouden, maar de maximale dosis bij volwassenen ouder dan 65 jaar te verlagen tot 10 mg per dag.</li></ul></li></ul></li><li>- Het centrale stimulans atomoxetine</li></ul>
Anti-infectieuze middelen: <ul style="list-style-type: none"><li>- Erythromycine (vooral i.v.), clarithromycine, telithromycine, azithromycine (met azithromycine is recent risico van plotse dood beschreven; zie bericht in de rubriek “Goed om te weten” op onze website van 24/06/12)</li><li>- Moxifloxacin (in mindere mate ook levofloxacin en ofloxacin)</li><li>- Amfotericine B (vooral bij hoge doses en snelle infusie)</li><li>- Chloroquine</li><li>- Artemether + lumefantrine en artemisinolol + piperaquine</li><li>- Pentamidin</li><li>- Sommige protease-inhibitoren (atazanavir, lopinavir, saquinavir)</li></ul>
Antitumorale middelen: <ul style="list-style-type: none"><li>- Arseentrioxide</li><li>- De tyrosinekinase-inhibitoren (dasatinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, sorafenib, sunitinib)</li></ul>