

Opmerkingen

Publicatie (namens) Werkgroep QT-interacties: Becker ML ea. Geneesmiddelgeïnduceerde QT-verlenging: adviezen voor de praktijk. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2025;10:a1790. <https://www.knmp.nl/resolveuid/00a868da773c4c52b8939513c270deb6>.

Werkgroep QT-interacties 7-11-2023:

- Claritromycine ingedeeld in laag (was Niet ingedeeld)
- Oxaliplatine blijft niet ingedeeld; er zijn onvoldoende data (3 casus, 0 studies) om een goede afweging te kunnen maken. AZcert heeft nog wel post marketing data maar dit is heel beperkt.
- Risicofactoren indeling doorvoeren in adviezen G-standaard:
Hoog risico: Hypokaliëmie – Hypocalciëmie - Hartfalen / gebruik lisdiuretica / Voorgeschiedenis van ventriculaire aritmieën / Verlengd QTc-interval in voorgeschiedenis / Leeftijd >70 jaar.
Middelhoog risico: Vrouwelijk geslacht / Hypertensie / gebruik antihypertensiva
Laag risico: Verminderde nierfunctie (eGFR < 30 ml/min), los van farmacokinetische effect op betreffend geneesmiddel

Werkgroep QT-interacties 4-4-2023:

- Kinidine ingedeeld in hoog (was Niet ingedeeld)
- 'Nog' niet ingedeeld wordt Niet ingedeeld.

Werkgroep QT-interacties 8-11-2022:

- Advies: wijzigt (nog) niet.
- Ingedeelde stoffen: droperidol, levofloxacin, moxifloxacin ingedeeld bij Middelhoog; ondansetron oraal, rectaal ingedeeld naar Laag & ondansetron iv, grondstof blijft middelhoog. Zie Tabel 2. Procainamide naar QT-Klinische setting (high care omgeving), net zoals propofol, sevofluraan, terlipressine.

Werkgroep QT-interacties 11-3-19:

- Advies: kan het concreter? Nee, de term blijft 'overweeg' en is niet te concretiseren omdat de actie ook erg context-afhankelijk is en niet in regels te vangen (op IC andere afweging dan in bv verpleeghuis). In internationale richtlijnen staat ook de term 'consider'.
- Wat te doen bij combinatie 'Hoog+Laag': dit wordt zelfde advies als bij Middelhoog+Laag, "Overweeg of een ECG moet worden gemaakt, betrek hierbij de risicofactoren." (was " Vermijd combinatie, als dit niet kan: maak een ECG om het QTc-interval te controleren."). Zie Tabel 1. voor de adviezen.
- Weging risicofactoren mogelijk? Nee, de diverse methoden* zijn nog in testfase en niet gevalideerd. Het is nu nog te vroeg. Je gaat de dialoog aan met voorschrijver over de te beïnvloeden factoren. Er wordt een zin hierover toegevoegd aan de tekst: " Er zijn meerdere methodieken voor de inschatting van risicofactoren ontwikkeld, maar deze zijn nog in de testfase en niet gevalideerd."
- * Bindraban AN ea. Development of a risk model for predicting QTc interval prolongation in patients using QTc-prolonging drugs. Int J Clin Pharm 2018;40:1372-9. doi: 10.1007/s11096-018-0692-y.
Bemt van den PMLA. ea. Eindrapport project: Ontwikkeling en implementatie van een clinical rule ter ondersteuning van afhandeling van QT-verlengende interacties. 31 maart 2017.
Tisdale JE ea. Effectiveness of a clinical decision support system for reducing the risk of QT interval prolongation in hospitalized patients. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2014;7:381-90.
- Wat te doen bij meer dan 2 QT-verlengers: daar is geen uitspraak over te doen, grijs gebied. Het risico zal toenemen maar onduidelijk is met hoeveel (mogelijk additie, geen synergie), enorme bandbreedte en niet voorspelbaar. Er wordt een zin hierover toegevoegd aan de tekst: " Bij toevoeging van een derde QT-verlenger neemt het risico voor het ontstaan van QTc-verlenging verder toe, maar onduidelijk is met hoeveel. De som van het QT-verlengend potentieel van de drie middelen kan hiervoor een indicatie geven."
- Ingedeelde stoffen: azitromycine, flecainide, fluconazol in middelhoog. Zie Tabel 2.

Tabel 1. Advies bij QT-interacties

Interactie	Advies
middel/hoog + hoog	A: Vermijd combinatie, als dit niet kan: maak een ECG om het QTc-interval te controleren.
middel + middel	B1: Vermijd combinatie, als dit niet kan: overweeg of een ECG moet worden gemaakt, betrek hierbij de risicofactoren.
middel/hoog + laag	B2: Overweeg of een ECG moet worden gemaakt, betrek hierbij de risicofactoren.
laag + laag	C. Geen actie nodig.

Tabel 2. Doseergrenzen

Interactie	Interactie	Advies
Erytromycine > 1000 mg (= hoog)	+ hoog	A
	+ middel	A
	+ laag	B2
Erytromycine ≤ 1000 mg (= middel)	+ hoog	A
	+ middel	B1
	+ laag	B2
Haloperidol > 5 mg (= middel)	+ hoog	A
	+ middel	B1
	+ laag	B2
Haloperidol ≤ 5 mg (= laag)	+ hoog	B2
	+ middel	B2
	+ laag	C
Domperidon > 30 mg (= middel)	+ hoog	A
	+ middel	B1
	+ laag	B2
Domperidon ≤ 30 mg (= laag)	+ hoog	B2
	+ middel	B2
	+ laag	C

Interactie	Interactie	Advies
Erytromycine > 1000 mg (=hoog)	+ haloperidol > 5 mg (= middel)	A
	+ haloperidol ≤ 5 mg (= laag)	B2
	+ domperidon > 30 mg (= middel)	A
	+ domperidon ≤ 30 mg (= laag)	B2
Erytromycine ≤ 1000 mg (=middel)	+ haloperidol > 5 mg (= middel)	B1
	+ haloperidol ≤ 5 mg (= laag)	B2
	+ domperidon > 30 mg (= middel)	B1
	+ domperidon ≤ 30 mg (= laag)	B2
Haloperidol > 5 mg (=middel)	+ domperidon > 30 mg (= middel)	B1
	+ domperidon ≤ 30 mg (= laag)	B2
Haloperidol ≤ 5 mg (= laag)	+ domperidon > 30 mg (= middel)	B2
	+ domperidon ≤ 30 mg (= laag)	C

Tabel 3. Indeling naar QT-verlengend potentieel*

Categorie	Hoog	Middelhoog	Laag
↑QTc t.o.v. de uitgangswaarde	>60 ms	10-60 ms	<10 ms
	amiodaron	azitromycine	ciprofloxacine
	sotalol	domperidon >30 mg/dag	domperidon ≤ 30 mg
	erytromycine > 1000 mg/dag	erytromycine ≤ 1000 mg/dag	
	kinidine	(es)citalopram	claritromycine
		droperidol	
		flecainide	
		fluconazol	
		haloperidol > 5 mg/dag	haloperidol ≤ 5 mg/dag
		levofloxacine	
		methadon	
		moxifloxacine	
		ondansetron iv, grondstof	ondansetron oraal, rectaal
		Niet ingedeelde stoffen	

* indeling in ms op basis van de bovengrens van het 95%-betrouwbaarheidsinterval.

Werkgroep QT-interacties 27-11-2017: de Werkgroep QT-interacties heeft de bewaking op deze interactie herzien (Pharm Weekbl 30 maart 2018;153:16-7). Vijf nieuwe interacties vervangen de oude interactie "QT-verlengers (wel TdP) + QT-verlengers (wel TdP)". De Werkgroep QT-interacties heeft een aantal geneesmiddelen van de lijst 'QTDrug Lists - Known Risk of TdP' van Arizona Center for Education and Research on Therapeutics (AZCERT) ingedeeld naar QT-verlengend potentieel. Deze indeling is nog niet afgerond, nog niet ingedeelde stoffen worden beschouwd als middelhoog verlengend potentieel.

Deze indeling maakt een meer specifiek advies mogelijk. Bij combinatie van twee geneesmiddelen bepaalt de optelling van de potentiële QTc tijdverlenging van de twee middelen de actie. Indien deze som meer is dan 60 ms, dan moet de combinatie worden vermeden of een ECG worden gemaakt.

De Werkgroep QT-interacties heeft bepaalde factoren niet benoemd als risicofactor, waaronder hypomagnesiëmie. De magnesiumconcentratie in plasma zegt namelijk weinig over de intracellulaire concentratie.

Bij de interactiebewaking wordt uitgegaan van patiënten die niet bekend zijn met lang QT-interval syndroom (LQTS). Bij patiënten die wel bekend zijn met LQTS zijn QT-verlengers in principe gecontraïndiceerd, hierop wordt bewaakt via de contra-indicatie Lang QT-interval syndroom.

Risicofactoren voor het ontstaan van QTc-verlenging en hartritestoornissen	<p><u>Hoog risico:</u> Hypokaliëmie – Hypocalciëmie - Hartfalen / gebruik lisdiuretica / Voorgeschiedenis van ventriculaire aritmieën / Verlengd QTc-interval in voorgeschiedenis / Leeftijd >70 jaar.</p> <p><u>Middelhoog risico:</u> Vrouwelijk geslacht / Hypertensie / gebruik antihypertensiva</p> <p><u>Laag risico:</u> Verminderde nierfunctie (eGFR < 30 ml/min), los van farmacokinetische effect op betreffend geneesmiddel</p>
Mitigerende factoren	

Effect: farmacokinetisch

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Granowitz EV. Pacing Clin Electrophysiol 2000;23:1433-5. / Paar D. Lancet 1997;349:326-7. / Ragosta M. Am J Med 1989;86:465-6.	disopyramide + azitromycine + claritromycine + erytromycine	- malaise, urineretentie, QT-intervalverlenging, ventriculaire tachycardie, hartstilstand 11 dagen na start azitromycine. - ventriculaire aritmieën en toename disopyramide spiegel na toevoegen van o.a. claritromycine - nieuwe ventriculaire ritmestoornissen na toevoegen erytromycine (positieve rechallenge)	1F 1E-F 2E-F
Flockhart DA. J Clin Psychopharmacol 2000;20:317-24.	pimozide + claritromycine	- "head rush", heart racing en vallen, 4 dagen na start claritromycine 500 mg 2dd bij man (27) op pimozide 14-16 mg/dag vanwege Tourette; labwaarden normaal, QTc interval 0.506 seconds ('lang' bij hartslag 63 bpm). Dag later buiten bewustzijn en uiteindelijk overleden. Autopsie: pimozidespiegel > 50 ng/mL (ref. Cmax 4-20 ng/mL), verder geen afwijkingen. Conclusie: most likely cause of death cardiac arrhythmia resulting from an excessive concentration of pimozide. In FDA Spontaneous Reporting System een vergelijkbare casus gevonden. In vitro: clarithromycin is able to inhibit the metabolism of pimozide in human liver microsomal preparations (K(i) = 7.65 +/- 1.18 microM) and that pimozide, but not clarithromycin or its primary metabolite, is able to prolong the electrocardiac QT interval in a dose-dependent manner in the isolated perfused rabbit heart.	1-2 E-F
Desta Z. Clin Pharmacol Ther 1999;65:10-20.		- Kinetisch: toename pimozide Cmax 1.4x, AUC 2.1x, t1/2 1.3x en afname klaring met 46% door claritromycine - Dynamisch: toename QTc-interval bij gebruik pimozide icm: - placebo ΔQTcmax 13.3 +/- 5.3 ms, Tmax 16h; - claritromycine ΔQTcmax 15.7 +/- 9.5 ms, Tmax 6h; toename tov baseline, consistent met effect pimozide Regime: pimozide 6 mg 1x na 5 dagen claritromycine 500 mg 2dd of placebo; studie met 12 vrijwilligers (EM of PM CYP2D6.) Geen significant effect van CYP2D6 of geslacht.	3B
Lin JC. Pharmacotherapy 1997;17:626-30.	kinidine+ erytromycine	- TdP en hartstilstand, 5 dagen na start kinidine bij gebruik van erytromycine 500 mg 3dd bij een man (95) met boezemfibrilleren en pneumonie; kinidinespiegel 3.4 μg/ml ('within normal limits'); - toename kinidinespiegel 2.8→4.2 mg/l 2 dagen na start i.v. erytromycine 500 mg 4dd bij man met ICD; op dag 7 (5 dagen na verhogen ery tot 1 g 4dd), spiegel 5.8 mg/l; 1 episode van asymptomatische ventriculaire aritmie gedurende 20 sec (spiegel 4.3 mg/l); na staken erytromycine afname kinidinespiegel naar 2.2 mg/l op dag 21. - toename Cmax kinidine 1.8→2.5 μM, t1/2 7.1→7.7 uur, afname totale klaring 32→27 l/uur, renale klaring 4.6 → 4.5 l/uur; Regime: kinidine 1x 200 mg na 7 dagen erytromycine 250 mg 4dd; 6 vrijwilligers.	1E-F 1A 3A
Spinler SA. Clin Pharmacol Ther 1995;57:89-94.			
Dankier P. Br J Clin Pharmacol 1999;48:829-38.			

Overig	Stof	Effect
SPC Klacid + info fabrikant	kinidine + claritromycine	postmarketing meldingen van TdP bij gelijktijdig gebruik claritromycine en kinidine. De spiegels dienen gecontroleerd te worden. → WFG: vraag aan fabrikant: hoe vaak is de interactie met claritromycine gemeld en welke dosis is gebruikt (immers bij erytromycine is bekend dat hoge doses het QT-interval verlengen). Antwoord Abbott: claritromycine kan mogelijk de kinidinespiegel verhogen; echter dit is niet in een interactiestudie beoordeeld. Aanbeveling voor aanpassen van de claritromycinedosering worden niet gedaan. Gepubliceerde case reports betreffende de interactie zijn niet bekend." → WFG: monitoren kinidinespiegel is niet afdoende omdat het zowel om een kinetische als een dynamische interactie gaat; daarom altijd controle ECG op QTc-verlenging.
Faysoil A. Ann Cardiol Angeiol (Paris). 2011;60:165-8.	citalopram + amiodaron	opname wegens palpaties en duizeligheid, verlengd QTc-interval 526 ms en 'self-terminating TdP' bij vrouw (83) op amiodaron 200 mg/dag, en citalopram 20 mg/dag gedurende 3 weken, en hypokaliëmie 3 mmol/l, rest normaal. Herstel na staken beide middelen gestaakt.

Effect: dynamisch

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
--			

Overig	Stof	Effect
Woosley RL ea. www.CredibleMeds.org, Geraadpleegd jan. 2018.	algemeen	Torsades List - Drugs with known TdP risk.
Stockley	algemeen	"the consensus of opinion is that the concurrent use of two or more drugs that prolong the QT interval should be avoided because of the risk of additive effects, leading to the possible development of serious and potentially life-threatening torsade de pointes cardiac arrhythmia."
CHMP/ICH/2/04. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002879.pdf. Geraadpleegd februari 2018.	algemeen	Note for guidance on the clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs, pag.4: 2.1.2 Safety Monitoring, and Discontinuation Criteria: While increases in QT/QTc to >500 ms or of >60 ms over baseline are commonly used as thresholds for potential discontinuation, the exact criteria chosen for a given trial will depend on the risk-tolerance level considered appropriate for the indication and patient group in question.

<p>SPC Cipramil / Lundbeck B.V. 31 oktober 2011. www.cbg-meb.nl</p> <p>+ info fabrikant 17-11-2011</p> <p>Diverse referenties</p>	citalopram	<p>SPC noemt TdP bij overdosering. Oranje handbrief: in een ECG studie in gezonde vrijwilligers was de gemiddelde verandering tov placebo van baseline QTcF gezien van 7.5 ms bij een dosering van 20 mg/dag en 16.7 ms bij 60 mg/dag. TdP is gemeld, vooral bij vrouwen, hypokaliëmie of reeds bestaande verlenging van het QT-interval. Info fabrikant: in de periode van eerste marketing (1989) t/m Apr-2010 minder dan 40 meldingen van TdP. Voor ongeveer 25% van de meldingen is er te weinig informatie om een goede causaliteitsbeoordeling uit te voeren. Verder spelen bij de meeste meldingen ook andere zaken een rol, zoals: co-medicatie, co-morbiditeit en overdosering. Tussen 1989 – Apr-2010 zijn 130 miljoen patiënten (schatting) behandeld.</p> <p>Diverse casus van verlengd QTc-interval of TdP.</p>
<p>Lundbeck B.V. 5 december 2011. www.cbg-meb.nl</p> <p>+ info fabrikant 25-11-2011</p> <p>+ info fabrikant 17-11-2011</p> <p>Diverse referenties</p>	escitalopram	<p>oranje handbrief: in een ECG studie in gezonde vrijwilligers was de gemiddelde verandering tov placebo van baseline QTcF gezien van 4.3 ms bij een dosering van 10 mg/dag en 10.7 ms bij 30 mg/dag. TdP is gemeld, vooral bij vrouwen, hypokaliëmie of reeds bestaande verlenging van het QT-interval. De studieresultaten van Cipramil© zijn voor de EMA reden geweest tot een herevaluatie van de studiegegevens van Lexapro©. Is een ander verhaal dan bij citalopram, want de maximum dosering escitalopram was al lager dan de vergelijkbare dosis citalopram, nl 20 mg (~ 40 mg citalopram) omdat dit de optimale dosis bleek. Toch ook ECG-studie gedaan met vrijwilligers, zie SPC Lexapro.</p> <p>Diverse casus van verlengd QTc-interval of TdP, vooral bij overdosering.</p>
SPC Symoron	methadon	hoge doseringen zijn in verband gebracht met TdP.
<p>Aldariz AE. Pacing Clin Electrophysiol 1986;9:836- 41.</p> <p>Arfiero S. G Ital Cardiol 1990;20:869-72. [Article in Italian]. (niet in bezit GIC)</p>	ketanserine	<p>- kortademigheid, convulsie en bewusteloosheid bij man (65) sinds 4 maanden op ketanserine 80 mg/dag. Volgende 2 weken nog 2 aanvallen. ECG: QT and QTc intervals 0.50 and 0.59 s resp. Holter monitoring ingezet. ECG 15 min. na een aanval: high degree AV Block. Ketanserine gestopt, QT en QTc-interval binnen normaal waarden. Na herstart ketanserine 80 mg/dag weer QT-verlenging en abnormale QTc-waardes. Ketanserine gestaakt. Na 1 en 2 weken: normaal QT en QTc-interval.</p> <p>- QT interval verlenging en syncope bij man (84) sinds 3 maanden op ketanserine 40 mg/dag. Correlatie tussen ketanserine, QT verlenging en symptomen werd aangetoond door achtereenvolgens ketanserine te staken en te herstarten. Het ECG toonde QT verlenging en TdP ventricular tachycardia.</p>

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG QT-interacties	Ja	Ja	7 november 2023