

QTc-verlenging als gevolg van combinaties van geneesmiddelen

- een prospectief onderzoek met speciale aandacht voor farmacokinetische en farmacogenetische risicofactoren

Gepubliceerd: 01-11-2006 Laatste bijgewerkt: 20-05-2024

In dit onderzoek willen we bestuderen hoe vaak een klinisch significante verlenging van het QTc-interval voorkomt bij de verschillende combinaties van 2 of meer QTc-verlengende geneesmiddelen. Tevens wordt onderzocht of QTc-verlenging vaker voorkomt...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Hartritmestoornissen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON30361

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

QTc-verlenging als gevolg van combinaties van geneesmiddelen

Aandoening

- Hartritmestoornissen

Synoniemen aandoening

hartritmestoornissen, QTc-verlenging

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: medicatiebewaking, pharmacogenetica, pharmacokinetiek, QTc-verlenging

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Als primaire uitkomstmaat zal worden onderzocht hoe vaak een klinisch significante verlenging van het QTc-interval voorkomt bij de verschillende combinaties van 2 of meer QTc-verlengende geneesmiddelen.

Secundaire uitkomstmaten

1. Zijn geneesmiddelconcentraties bij de patiënten die klinisch significante verlenging van het QTc-interval hebben hoger zijn dan bij degenen die geen QTc verlenging hebben. Een dergelijke hogere concentratie zou het gevolg kunnen zijn van een gestoorde lever- of nierfunctie, maar ook van een genetisch polymorfisme in het relevante metaboliserende enzym (*trage metaboliseerder genotype*). Voor deze vergelijking wordt de geneesmiddelconcentratie als continue variabele vergeleken tussen beide groepen, met de t-test (independent samples).
2. Voor de farmacogenetische analyse zal dragerschap van variant allelen, als dichotome variabele, tussen beide groepen worden vergeleken met de *2-test.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het QTc-interval op het ECG representeert de duur van de actiepotentiaal in de ventrikel plus de repolarisatie-tijd. Personen met een verlengd QTc-interval hebben een verhoogd risico op levensbedreigende hartritmestoornissen en plotse hartdood. Inmiddels zijn er meer dan 50 geneesmiddelen bekend die het QTc-interval verlengen. Een aantal van die geneesmiddelen is om veiligheidsredenen reeds van de markt gehaald. Naar schatting overlijden in Nederland 300 mensen aan acute hartdood als gevolg van QTc-verlenging als gevolg van gebruik van niet-cardiale geneesmiddelen.

Hoe groot het risico op QTc-verlenging is bij gelijktijdig gebruik van 2 of meer QTc-verlengende geneesmiddelen is niet bekend. Dat maakt het bijzonder lastig om in te schatten of het al of niet verantwoord is de combinatie voort te zetten. Vrijwel al het gepubliceerde onderzoek betreft namelijk de risico's bij het gebruik van slechts één QTc-verlengend geneesmiddel. Mogelijkerwijs zijn er synergistische effecten, waardoor het risico van de combinatie groter is dan de som van het risico van de afzonderlijke middelen. Bovendien bestaan er genetische risicofactoren met betrekking tot de enzymfamilie cytochroom P450, die het gevaar van deze combinaties verder vergroten.

Dankzij de recente introductie van het elektronisch voorschrijfsysteem in het ErasmusMC worden vanuit de Apotheek alle patiënten, die een combinatie van 2 of meer QTc-verlengende geneesmiddelen gebruiken, geïdentificeerd. De arts wordt bij het voorschrijven van een dergelijke combinatie gewaarschuwd maar besluit vaak het recept toch voor te schrijven, bij gebrek aan wetenschappelijk bewijs voor de klinische relevantie van de waarschuwing. Ook voor de apotheker, die in het kader van medicatie-bewaking dergelijke recepten opnieuw ter beoordeling krijgt voorgelegd, ontbreken duidelijke richtlijnen voor de praktische afhandeling.

Doel van het onderzoek

In dit onderzoek willen we bestuderen hoe vaak een klinisch significante verlenging van het QTc-interval voorkomt bij de verschillende combinaties van 2 of meer QTc-verlengende geneesmiddelen. Tevens wordt onderzocht of QTc-verlenging vaker voorkomt bij patiënten, die relatief hoge geneesmiddelconcentraties in het bloed hebben, en of deze patiënten vaker zogenaamde *trage metaboliseerders* zijn.

Het uiteindelijke doel is om de praktische afhandeling van interactie-waarschuwingen beter te onderbouwen, door het risico van het voorschrijven van QTc-verlengende geneesmiddelen te kwantificeren. Uiteindelijk kan daarmee de veiligheid van patiënten in het Erasmus MC worden vergroot.

Onderzoeksopzet

Prospectieve cohort studie bij alle patiënten die een combinatie van 2 of meer QTc-interval verlengende geneesmiddelen voorgeschreven hebben gekregen. Dagelijks worden op de apotheek de geneesmiddel-interacties die leiden tot QTc-interval verlenging bekeken. De dienstdoende apotheker of klinisch

farmacoloog benadert na overleg met de voorschrijver(s) de patiënt voor dit onderzoek.

Nadat toestemming van de patiënt is verkregen, wordt bij alle deelnemende patienten een ECG gemaakt. Er wordt naar gestreefd het ECG te maken ten tijde van de piek-concentraties van de geneesmiddelen (dwz 2 uur na orale inname). Tevens worden op dat tijdstip bloedmonsters afgenomen voor het bepalen van de geneesmiddel-concentraties en voor farmacogenetische analyse.

Inschatting van belasting en risico

het betreft voor de patient slechts een enkele venapunctie en een ECG, derhalve zijn de belasting en het risico minimaal

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Postbus 2040
3000 CA Rotterdam
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Postbus 2040
3000 CA Rotterdam
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

4 - QTc-verlenging als gevolg van combinaties van geneesmiddelen - een prospectief ... 4-05-2025

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Alle patiënten die een combinatie van 2 of meer QTc-interval verlengende geneesmiddelen voorgeschreven hebben gekregen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Ontbreken van informed consent.

Patiënten met een beperkte levensverwachting of andere ernstige situatie die maakt dat een verhoogde kans op het optreden van hartritmestoornissen niet relevant is.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 16-01-2007

Aantal proefpersonen: 3000

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Soort: Eerste indiening

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL14327.078.06