


Geneesmiddelen en QT-intervalverlenging*

*

Nr 3 | 2014 (48) | Pagina 27-33 | Thema-artikel

Tags

QT-interval lange-QT-intervalsyndroom torsade de pointes bijwerkingen geneesmiddelen electrocardiogram AzCERT

CME-toets.  image not found or type unknownBij dit artikel horen geaccrediteerde toetsvragen (i.s.m. NTvG CME).  or type unknown

Verlenging van het QT-interval kan ernstige en potentieel fatale ventriculaire aritmieën veroorzaken, zoals torsade de pointes. Diverse factoren, waaronder het gebruik van bepaalde geneesmiddelen, kunnen het risico hierop verhogen. Hier worden de geneesmiddelen besproken die in verband worden gebracht met deze zeldzame maar potentieel levensbedreigende bijwerking ([Gebu 2014; 48: 27-33](#)).

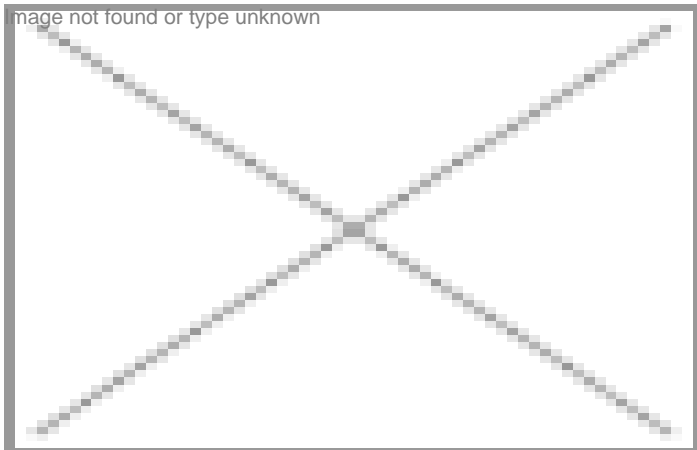
- [Inleiding](#)
- [Het electrocardiogram en het QT-interval](#)
- [Lange-QT-intervalsyndroom, torsade de pointes en r](#)
- [Geneesmiddelen](#)
- [Maatregelen en behandeling](#)
- [PlaatsbepalingHet QT-interval is de](#)
- [Literatuurreferenties](#)

Inleiding

In [Gebu 2002; 36: 27-32](#) is voor de laatste maal aandacht besteed aan geneesmiddelen die het QT-interval kunnen verlengen. Destijds werd aangegeven dat met name anti-aritmica deze bijwerking kunnen geven. In de afgelopen jaren zijn ook andere geneesmiddelen in verband gebracht met deze zeldzame maar potentieel levensbedreigende bijwerking. In het geval van cisapride bijvoorbeeld heeft dat ertoe geleid dat de productinformatie werd aangescherpt, de indicatie fors werd ingeperkt ([Gebu 2002; 36: 130](#)) en het middel vervolgens in bijna alle landen van de Europese Unie uit de handel is genomen.¹ Recent zijn ook waarschuwingen geuit over het cardiale risico van *domperidon* ([Gebu 2014; 48: 4](#)).

In dit artikel worden eerst het lange-QT-intervalsyndroom, torsade de pointes en de risicofactoren op QT-intervalverlenging nader toegelicht. Achtereenvolgens zullen de geneesmiddelen en groepen worden besproken waarvan in de literatuur gegevens bekend zijn over QT-intervalverlenging. Daarna komen de maatregelen en de behandeling aan bod. Ten slotte volgt een plaatsbepaling.

Het electrocardiogram en het QT-interval



Het electrocardiogram. De elektrische activiteit van het hart, die grafisch kan worden weergegeven op een electrocardiogram (ECG, zie fig. 1) is verdeeld in twee fasen: de depolarisatie- en repolarisatiefase. Depolarisatie is het resultaat van de instroom van positief geladen natrium- en calciumionen via natrium- en calciumkanalen door de celmembraan in de hartspiercel. Hierdoor wordt de contractie van de hartspier gestimuleerd. Op het ECG wordt de ventriculaire depolarisatie weergegeven door het QRS-complex. Repolarisatie is het gevolg van de uitstroom ofwel efflux van positief geladen ionen, voornamelijk kaliumionen via kaliumkanalen uit de hartspiercellen, waardoor deze kunnen herstellen naar de initiële ruststand. Repolarisatie wordt op het ECG aangegeven door het ST-segment, de T-golf en de U-golf. De kortstondige plaatselijke verandering van de elektrische lading over de celmembraan tijdens depolarisatie en repolarisatie wordt de actiepotentiaal genoemd [2 3](#)

QT-interval. Het QT-interval is de parameter op het ECG die de tijd vanaf de eerste tekenen van de depolarisatie (Q) tot aan het einde van de repolarisatie (T) weergeeft. Het reflecteert de duur van de actiepotentiaal in de hartspiercellen ([Gebu 2002; 36: 27-32](#)) [2 3](#)

De repolarisatieduur en de lengte van het QT-interval zijn afhankelijk van de hartfrequentie. In het geval van een bradycardie is het interval langer, bij een tachycardie is het korter. Correctie hiervoor maakt het mogelijk een uitspraak te doen over de repolarisatiesnelheid bij een andere hartfrequentie dan 60 slagen per minuut [4](#)

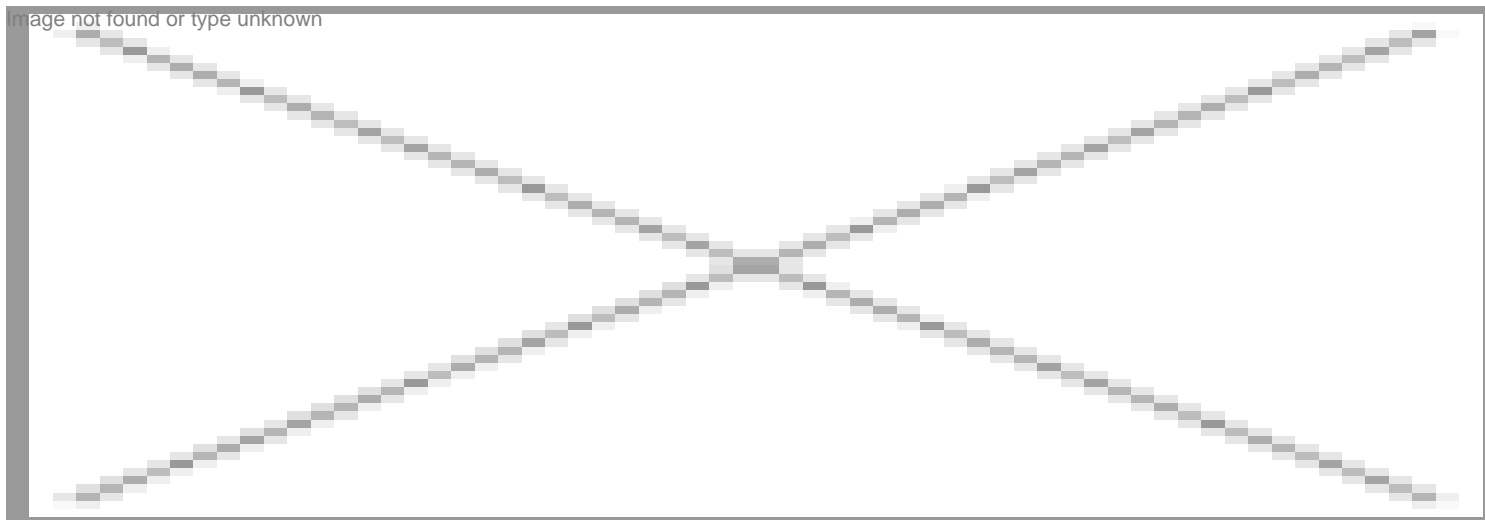
Lange-QT-intervalsyndroom, torsade de pointes en risicofactoren

Lange-QT-intervalsyndroom. Het lange-QT-intervalsyndroom is een erfelijke aandoening waarvan de oorzaak ligt in mutaties van genen die onder meer coderen voor natrium- en kaliumkanalen die zich in de celmembraan van de hartspiercellen bevinden. Het functionele gevolg van deze mutaties is bijvoorbeeld dat kaliumkanalen minder goed opengaan en het repolarisatieproces trager verloopt ([Gebu 2002; 36: 27-32](#)). Het lange-QT-intervalsyndroom is een zeldzame aandoening waarvan de prevalentie in de wetenschappelijke literatuur wordt geschat op één per 2.500 personen [5](#) Het syndroom wordt gekarakteriseerd door een verlengd QT-interval met of zonder T-golfveranderingen op het ECG. Een verlengd QT-interval wordt in verband gebracht met een risico op ventriculaire aritmieën en in sommige gevallen ventrikelfibrilleren dat kan leiden tot plotse hartdood [2 3 6-8](#) In een literatuuroverzicht zijn in totaal zeven cohortonderzoeken (>36.000 pat., vervolgduur 2-30 jr.) ingesloten waarin dit verband is onderzocht in de algemene populatie [9](#) De auteurs concludeerden dat er geen eenduidige relatie was tussen een verlengd QT-interval en cardiovasculaire en/of totale sterfte, behalve bij mannen of vrouwen met een cardiovasculaire aandoening in de

voorgeschiedenis.[9](#)

Torsade de pointes. Torsade de pointes is een ventriculaire tachycardie die het gevolg kan zijn van een verlengd QT-interval (zie fig. 2). Aangezien torsade de pointes een zeer lage incidentie heeft en een verlengd QT-interval vaker voorkomt, geldt een verlengd QT-interval als risicofactor voor torsade de pointes. Op het ECG heeft torsade de pointes als voornaamste kenmerk een omkering van de QRS-complexen om de basislijn ofwel elektrische hartas ([Gebu 2002; 36: 27-32](#)). Symptomen van torsade de pointes zijn syncope, duizeligheid of palpataties. Normaliter verdwijnt torsade de pointes vanzelf, maar in sommige gevallen kan het zich ontwikkelen tot ventrikelfibrilleren en kan het leiden tot plotse hartdood [2 3 6-8](#)

Risicofactoren. Diverse factoren verhogen het risico op een verlengd QT-interval, bijvoorbeeld een lage hartfrequentie, linkerventrikelhypertrofie, hartfalen, elektrolytstoornissen (bv. hypokaliëmie en hypomagnesiëmie) en het gebruik van bepaalde geneesmiddelen. Ook het geslacht is van belang vanwege een predispositie bij vrouwen ([Gebu 2002; 36: 27-32](#)). In een Amerikaans patiëntcontrole-onderzoek (529 pat., gekoppeld aan 8.317 controlepersonen) werd het verband tussen risicofactoren en verlenging van het gecorrigeerde QT-interval onderzocht.[10](#) De resultaten toonden dat naast de eerder genoemde factoren een hogere leeftijd, een schildklierandoening, hypertensie en een doorgemaakt myocardinfarct ook risicofactoren zijn.[10](#) Een groot aantal geneesmiddelen wordt in verband gebracht met QT-intervalverlenging. In het geval van nier- of leverfunctiestoornissen kan door een verminderde uitscheiding het risico op een toegenomen blootstelling en QT-intervalverlenging zijn vergroot. Hoge doses, een hoge infusiesnelheid en het gelijktijdige gebruik van meerdere geneesmiddelen die het QT-interval kunnen verlengen, kunnen in theorie eveneens dit risico verhogen ([Gebu 2002; 36: 27-32](#)).[11 12](#)



Typen bijwerkingen, oorzakelijk verband en categorieën van wetenschappelijk bewijs.

Typen bijwerkingen. Er worden twee typen bijwerkingen onderscheiden, namelijk de *type I-* (ook wel type A genoemd) en *type II-* bijwerkingen (ook wel type B genoemd). *Type I-bijwerkingen* zijn reacties die op grond van de farmacologische eigenschappen van het geneesmiddel zijn te verklaren. Ze zijn vaak dosisafhankelijk. *Type II-bijwerkingen* zijn ongewone (en onvoorspelbare) reacties die niet aan de hand van de farmacologische eigenschappen van het geneesmiddel kunnen worden verklaard ([Gebu 2001; 35: 133-137](#)).

Oorzakelijk verband. Het oorzakelijke verband is van belang om vast te stellen of een reactie daadwerkelijk door een geneesmiddel is veroorzaakt. Hierover kan onzekerheid bestaan bij casuïstische mededelingen of bij meldingen bij bijwerkingencentra. Het verband kan aannemelijk worden gemaakt als kan worden getoond dat de bijwerking verdwijnt als het geneesmiddel wordt gestaakt (dechallenge) en terugkomt als opnieuw met het geneesmiddel wordt begonnen (rechallenge). De Naranjo-score, een lijst van beoordelingscriteria waarmee de waarschijnlijkheid van een bijwerking kan worden vastgesteld, kan hierbij behulpzaam zijn ([Gebu 2011; 45: 132](#)).

Categorieën van wetenschappelijk bewijs. In [Gebu 2012; 46: 25-29](#) werden de categorieën van wetenschappelijk bewijs ten aanzien van bijwerkingen uiteengezet. De hoogste bewijscategorie (A) wordt vertegenwoordigd door het gerandomiseerde onderzoek (of meta-analysen daarvan). Een voorwaarde is wel dat dat gerandomiseerde onderzoek voldoende statistische

zeggingskracht heeft om verschillen in bijwerkingen te kunnen tonen. Observatieel onderzoek, bijvoorbeeld patiëntcontrole- en cohortonderzoek, is vaak geschikter om (zeldzame) bijwerkingen op te sporen (categorie B). De resultaten uit observationeel onderzoek kunnen echter zijn vertekend door het ontbreken van randomisatie. De andere categorieën zijn: uitgebreide meldingen bij bijwerkingenbureaus (C), gegevens uit de registratietekst (D), casuïstische mededelingen en meldingen bij nationale bijwerkingenbureaus (E). Dwarsdoorsnede-onderzoeken en patiëntenseries kunnen worden ingedeeld tussen categorie B en E. In dwarsdoorsnede-onderzoek worden de aan- en afwezigheid van een uitkomst (in dit geval QT-intervalverlenging) en blootstelling aan een geneesmiddel tegelijkertijd gemeten. Categorie F, bestaande uit de mening van deskundigen of gegevens ontleend aan leerboeken of overzichtsartikelen zonder duidelijke bronvermelding, blijft buiten beschouwing.

AzCERT.

Het 'Center of Education and Research in Therapeutics of the University of Arizona' (AzCERT) heeft geneesmiddelen die in verband zijn gebracht met torsade de pointes in kaart gebracht en ingedeeld in drie risicoklassen.¹³ Voordat een geneesmiddel in een risicoklasse wordt opgenomen, beoordeelt AzCERT het oorzakelijke verband en het risico op torsade de pointes aan de hand van de criteria van Bradford Hill (*Gebu 2009; 43: 3-4*). Enkele van deze criteria zijn de consistentie, de specificiteit, de tijdsrelatie en de aanwezigheid van een biologisch plausibel mechanisme. Voor een groot deel baseert AzCERT zich daarbij op de gegevens afkomstig uit het gegevensbestand van de Amerikaanse registratieautoriteit Food and Drug Administration (FDA) 'Adverse Event Reporting System' (FAERS) (categorie C) dat wordt gebruikt in het kader van postmarketingsurveillance ofwel fase IV-onderzoek. Er wordt ook in de wetenschappelijke literatuur naar bewijs gezocht.¹³ Het is niet duidelijk of AzCERT bij de risicobeoordeling en indeling soortgelijke categorieën van wetenschappelijk bewijs aanhoudt als in het kader hierboven is weergegeven.

1. Risico op torsade de pointes (known risk). Volgens de werkgroep van AzCERT is er bewijs dat deze geneesmiddelen het QT-interval verlengen en het risico op torsade de pointes vergroten. De in Nederland beschikbare middelen die in deze hoogste risicoklasse zijn ingedeeld, worden weergegeven in tabel 1. Bij de beoordeling van interacties en contra-indicaties door het Geneesmiddel Informatie Centrum (GIC) van de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP) is uitgegaan van deze lijst van AzCERT.

2. Mogelijk risico op torsade de pointes (possible risk). Volgens de werkgroep van AzCERT is er bewijs dat deze geneesmiddelen het QT-interval kunnen verlengen, maar er is onvoldoende bewijs dat ze ook torsade de pointes veroorzaken.

3. Voorwaardelijk risico op torsade de pointes (conditional risk). Volgens de werkgroep van AzCERT is er bewijs dat deze geneesmiddelen het QT-interval kunnen verlengen en het risico op torsade de pointes vergroten, maar alleen onder de voorwaarde dat er risicofactoren aanwezig zijn. Deze risicofactoren zijn bijvoorbeeld het lange-QT-intervalsyndroom, een hoge dosering, of een combinatie van geneesmiddelen die beide het QT-interval kunnen verlengen.

Te vermijden geneesmiddelen. De geneesmiddelen die in één van bovenstaande klassen zijn ingedeeld, zijn opgenomen in een lijst van middelen die, indien mogelijk, dienen te worden vermeden bij patiënten met het aangeboren lange-QT-intervalsyndroom.

[13](#)

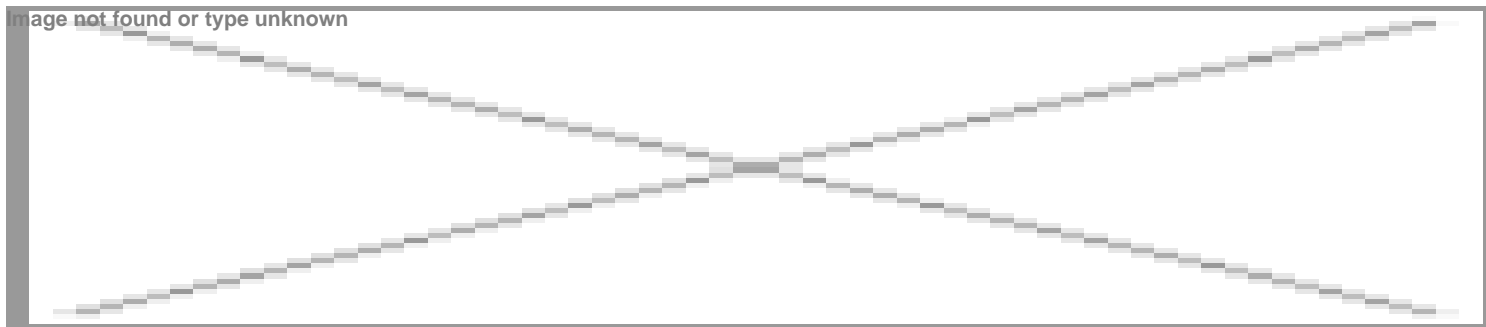
Geneesmiddelen

Een groot aantal geneesmiddelen wordt in verband gebracht met QT-intervalverlenging. Deze middelen zijn door het 'Center of Education and Research in Therapeutics of the University of Arizona' (AzCERT, zie kader) in kaart gebracht. De incidentie van torsade de pointes veroorzaakt door geneesmiddelen is niet exact vastgesteld, maar is vermoedelijk laag.^{11 12} Het berekenen van incidenties en prevalenties van de diverse geneesmiddelen is niet goed mogelijk, omdat vaak het aantal personen dat is blootgesteld niet bekend is. Hieronder worden de geneesmiddelen en groepen besproken waarvan in de wetenschappelijke literatuur bewijs is dat ze verlenging van het QT-interval kunnen veroorzaken, waarbij het hoogst mogelijke beschikbare bewijs wordt besproken.

Psychofarmaca. Antipsychotica. Nederlandse onderzoekers wilden weten welke antipsychotica en antidepressiva (zie hieronder) een verlenging van het QT-interval konden geven en daartoe voerden zij een cohortonderzoek uit.¹⁴ Tussen 1990 en 2005 werd een cohort samengesteld van personen ouder dan 55 jaar, afkomstig uit dezelfde regio, bij wie ten minste één en

maximaal vier ECG's werden gemaakt. Dit voornaamste insluitcriterium introduceert bias ofwel vertekening van de resultaten. Uitgesloten waren patiënten met linkerventrikelf hypertrofie, patiënten die cardiovasculaire geneesmiddelen gebruikten die mogelijk QT-intervalverlenging veroorzaken, en patiënten met een pacemaker. In totaal waren er 17.516 ECG's van 8.222 patiënten (gem. 66,7 jr., ca. 60% vrouw) beschikbaar. In een eerste analyse werden QT-intervalverlenging en het gelijktijdige gebruik van geneesmiddelen gemeten. In totaal ontwikkelden 813 patiënten (9,9%) een QT-intervalverlenging tijdens de vervolperiode van het onderzoek. Op het moment dat een ECG werd gemaakt, gebruikten 84 patiënten een antipsychoticum of *lithium*. Bij 5% van deze patiënten was sprake van QT-intervalverlenging. Een toename van het QT-interval werd ook gezien bij het gebruik van *olanzapine* (3 gebruikers), *lithium* (18 gebruikers) en het niet in Nederland beschikbare *thioridazine* (4 gebruikers) (categorie B-E). Bij het gebruik van *lithium* was de kans op een verlengd QT-interval statistisch significant verhoogd (odds ratio OR 1,07 [95%BI=1,01-1,15]) (categorie B).¹⁴

In het gegevensbestand FAERS gingen onderzoekers na wat het risico op verlenging van het QT-interval was bij het gebruik van antipsychotica.¹⁵ Zij zochten van het eerste kwartaal van 2004 tot en met 2010 in FAERS naar meldingen van torsade de pointes, afwijkingen van het QT-interval, ventrikelfibrilleren of ventriculaire tachycardie, en plotse hartdood. In zeven jaar werden 37 antipsychotica in verband gebracht met in totaal 4.794 meldingen. Dit waren 140 meldingen van torsade de pointes, 883 meldingen van een afwijkend QT-interval, 1.651 meldingen van ventrikelfibrilleren of ventriculaire tachycardie, en 2.210 van plotse hartdood. De bijwerkingen kwamen het vaakst voor bij vrouwen. *Quetiapine* was het middel waarvan de meeste meldingen (1.120) waren gedaan in FAERS, gevolgd door *clozapine* (1.078) en *olanzapine* (901). De meeste meldingen van torsade de pointes werden gedaan bij gebruikers van *haloperidol* (40), *ziprasidon* (29), *quetiapine* (25) en *risperidon* (21) (categorie C).¹⁵



Bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb zijn tevens meldingen bekend van een gecorrigeerd verlengd QT-interval op het ECG bij het gebruik van *haloperidol* (13 meldingen), een ventriculaire aritmie of tachycardie bij het gebruik van *haloperidol*, *olanzapine* en *quetiapine* (alle 1 melding), en torsade de pointes bij het gebruik van *haloperidol* en *pipamperon* (beide 1 melding) (categorie E).¹⁶

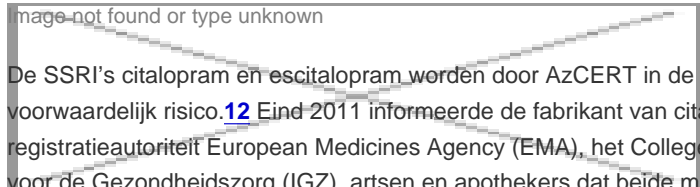
Door AzCERT worden de klassieke antipsychotica *haloperidol* en *pimozide* ingedeeld in de hoogste risicoklasse. De andere antipsychotica worden in de lagere risicoklassen ingedeeld.¹³ Ofschoon de beïnvloeding van kaliumkanalen door antipsychotica is onderzocht, is het exacte mechanisme van de bijwerking niet opgehelderd (type II/B-bijwerking).¹⁷

Antidepressiva. In het hierboven beschreven Nederlandse cohortonderzoek (8.222 pat.) gebruikten 408 van de 813 patiënten bij wie een ECG was gemaakt een antidepressivum, waarvan het grootste deel gebruikers van tricyclische antidepressiva (TCA's, 177 gebruikers) en selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's, 186 gebruikers) betrof.¹⁴ Een verlengd QT-interval werd gezien bij de TCA's *amitriptyline* (37 gebruikers), *maprotiline* (12 gebruikers) en *nortriptyline* (4 gebruikers) (categorie B-E). Een statistisch significant verhoogd risico werd gevonden bij *amitriptyline* (OR 1,05 [1,02-1,08]) en *maprotiline* (OR 1,13 [1,07-1,19]) (categorie B).¹⁴ Zoals hierboven is aangegeven zijn de resultaten mogelijk vertekend.

In een Amerikaans dwarsdoorsnede-onderzoek gingen onderzoekers de relatie na tussen het gebruik van antidepressiva en verlenging van het QT-interval.¹⁸ De onderzoekers selecteerden uit een elektronisch gegevensbestand 241.308 patiënten in en buiten het ziekenhuis die tussen februari 1990 en augustus 2011 ten minste één voorschrift voor een antidepressivum (*amitriptyline*, *bupropion*, *citalopram*, *duloxetine*, *escitalopram*, *fluoxetine*, *mirtazapine*, *nortriptyline*, *paroxetine*, *sertraline* en *venlafaxine*) of *methadon* (zie paragraaf Opioïden) hadden gekregen. Voor de primaire analyse werden 38.397 patiënten (gem. 58 jr., 60% vrouw) geselecteerd bij wie tevens een ECG was gemaakt. De onderzoekers stelden vast dat deze patiënten ouder waren en meer cardiovasculaire comorbiditeit hadden dan patiënten bij wie geen ECG was gemaakt (selectiebias). De geselecteerde patiënten gebruikten het frequentst *citalopram* (26%), *sertraline* (16%), *fluoxetine* (15%), *bupropion* (13%), of

amitriptyline en paroxetine (beide 11%). Na analyse van de gegevens, gecorrigeerd voor klinische en demografische versturende factoren (confounders), concludeerden de onderzoekers dat citalopram, escitalopram en amitriptyline een statistisch significante dosisgerelateerde QT-intervalverlenging geven (categorie B-E).[18](#)

Ook bij Lareb zijn in het bijwerkingengegevensbestand meldingen van een verlengd QT-interval op het ECG geregistreerd (vnl. citalopram (6), escitalopram (8) en venlafaxine (5)) (categorie E).[16](#)



De SSRI's citalopram en escitalopram worden door AzCERT in de hoogste risicocategorie ingedeeld, voor amitriptyline geldt een voorwaardelijk risico.[12](#) Eind 2011 informeerde de fabrikant van citalopram en escitalopram, in overleg met de Europese registratieautoriteit European Medicines Agency (EMA), het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ), artsen en apothekers dat beide middelen zijn geassocieerd met een dosisafhankelijke verlenging van het QT-interval. Dit heeft geleid tot aanscherping van de gebruiksvoorwaarden, zoals een verlaging van de maximale dosering (*Gebu 2012; 46: 1-8*).[19](#) [20](#) Het mechanisme waarmee antidepressiva het QT-interval kunnen beïnvloeden, is niet bekend (type II/B-bijwerking).

Cardiovasculaire geneesmiddelen. Anti-aritmica. In *Gebu 2002; 36: 27-32* werd aangegeven dat anti-aritmica het QT-interval kunnen verlengen. Anti-aritmica zijn middelen die de elektrofysiologische eigenschappen van het prikkelgeleidingssysteem en de hartspier beïnvloeden. Ze worden op basis van hun werkingsmechanisme ingedeeld in verschillende klassen, namelijk I (A, B of C) tot en met IV. *Digoxine* wordt niet volgens deze systematiek ingedeeld. De in Nederland frequentst gebruikte anti-aritmica zijn *flecainide* (klasse IC) en *amiodaron* (klasse III).[21](#) Anti-aritmica uit klasse IC kunnen de prikkelgeleiding vertragen door de instroom van natriumionen in de hartspiercel te remmen, de middelen uit klasse III verlengen de actiepotentiala en het QT-interval door de kaliumkanalen te blokkeren (type I/A-bijwerking).[22](#) [23](#)

In het eerder beschreven Amerikaanse gegevensbestand FAERS werden van 2004 tot en met 2007 in totaal 1.301.839 bijwerkingen gerapporteerd. 1.665 meldingen met 376 geneesmiddelen betroffen torsade de pointes.[24](#) Het frequentst was amiodaron het veroorzakende geneesmiddel (113 maal). *Sotalol*, een β -blokker die wordt gerekend tot de anti-aritmica van klasse III, werd 46 maal in verband gebracht met torsade de pointes (categorie C).[24](#)

Zweedse onderzoekers gingen in het nationale gegevensbestand 'Swedish Drug Information System' (SWEDIS), waarin bijwerkingen worden verzameld, na van welke middelen er meldingen waren van torsade de pointes.[25](#) Van 1991 tot en met februari 2006 werden 61.788 bijwerkingen geregistreerd waarvan 110 vermoedelijke gevallen van verlenging van het QT-interval. Als geneesmiddelen die niet meer in de handel waren of waar het mogelijk om een intoxicatie ging van de analyse werden uitgesloten, bleven nog 88 meldingen over. De mediane leeftijd van de patiënten die bij deze 88 meldingen hoorden, was 74 jaar. 70% van de patiënten was vrouw. 27 verschillende geneesmiddelen waren betrokken bij deze meldingen. De patiënten konden gelijktijdig meerdere geneesmiddelen gebruiken. De meeste meldingen werden gedaan met sotalol (58) en digoxine (10) (categorie C).[25](#)

Bij Lareb zijn voorts meldingen gedaan van torsade de pointes bij het gebruik van flecaïnide en sotalol (beide 6 meldingen), een verlengd QT-interval op het ECG bij flecaïnide (5) en sotalol (13), en een ventriculaire tachycardie bij flecaïnide (5) (categorie E).
[16](#)

Door AzCERT worden amiodaron, *disopyramide*, flecaïnide, kinidine (in Nederland amper nog gebruikt: in 2012 199 gebruikers)[21](#) en sotalol in de hoogste risicogroep ingedeeld.[13](#)

Antibiotica en antimycotica. In *Gebu 2013; 47: 21-22* werd een cohortonderzoek beschreven waarin de cardiovasculaire mortaliteit bij het gebruik van *azitromycine* werd onderzocht.[26](#) Het cohort bestond uit patiënten die azitromycine gebruikten (347.795 voorschriften) en patiënten die geen (1.391.180 controleperioden) of een ander antibioticum gebruikten (1.348.672 voorschriften). Er overleden 29 patiënten die azitromycine hadden gekregen (85,2 per miljoen) in vergelijking met 41 patiënten (29,8 per miljoen) die niet of met een ander middel werden behandeld. Het gebruik van azitromycine gedurende vijf dagen was geassocieerd met een gering maar statistisch significant verhoogd risico op cardiovasculaire sterfte (benaderd relatief risico RR 2,88 [1,79-4,63]) (categorie B).[26](#) Naar aanleiding daarvan publiceerde de FDA een waarschuwing waarin zij artsen en apothekers informeerde over het risico op QT-intervalverlenging en torsade de pointes bij het gebruik van azitromycine.[27](#)

In het gegevensbestand FAERS zochten onderzoekers naar antimicrobiële middelen die mogelijk betrokken waren bij meldingen van torsade de pointes.[28](#) Gedurende vijf jaar (2004-2008) werden in totaal 374 meldingen van torsade de pointes gedaan met 28 antibiotica, acht antimycotica, en één lepramiddel en 26 antivirale middelen (zie Overige middelen). Van de antibiotica hadden de

meeste meldingen betrekking op levofloxacin (55), moxifloxacin (37), ciprofloxacin (35) claritromycine (22) en azitromycine (16), van de antimycotica op fluconazol (47), voriconazol (17) en itraconazol (8) (categorie C) [28](#) Van moxifloxacin en levofloxacin werden in [Gebu 2003; 37: 71-72](#) en [Gebu 2006; 40: 141-142](#) casuïstische mededelingen van het risico op QT-intervalverlenging en torsade de pointes beschreven (categorie E). Voorts zijn bij het Lareb meldingen bekend van antimycotica, namelijk tien meldingen van torsade de pointes bij fluconazol, ventriculaire tachycardie bij fluconazol en voriconazol (beide 1), en een gecorrigeerd verlengd QT-interval en één melding van het lange-QT-intervalsyndroom bij fluconazol (resp. 1 en 2). [16](#)

Volgens AzCERT is het risico het hoogst bij het gebruik van azitromycine, claritromycine, erytromycine en moxifloxacin. [13](#) Levofloxacin, norfloxacin en ofloxacin worden beschouwd als middelen met een mogelijk risico op torsade de pointes, en ciprofloxacin en trimethoprim/sulfamethoxazol als middelen met een voorwaardelijk risico. [13](#) Van de antimycotica wordt voriconazol gezien als een middel met een mogelijk risico op torsade de pointes, de overige antimycotica hebben een voorwaardelijk risico. [13](#) Het mechanisme dat ten grondslag ligt aan de verlenging van het QT-interval is onbekend (type II/B-bijwerking).

Anti-emetica. Domperidon. In een patiëntcontrole-onderzoek werd de relatie tussen het gebruik van domperidon en ventriculaire aritmie en plotse hartdood onderzocht. [29](#) Daartoe werden de gegevens van een cohort van ruim 83.000 patiënten gebruikt. Er werden 1.608 patiënten (gem. 79,4 jr., 52,9% vrouw) gekoppeld ofwel gematcht aan 6.428 controlepersonen op basis van factoren die de auteurs beschouwden als mogelijke confounders, namelijk het geboortjaar, het geslacht en een diagnose van diabetes mellitus. De kans op het gebruik van domperidon was bij patiënten verhoogd (OR 1,59 [1,28-1,98]) (categorie B) [29](#) In [Gebu 2014; 48: 4](#) werd aangegeven dat er een Europese herbeoordeling zal plaatsvinden van dit middel, [30](#) dat in Nederland nog steeds zonder recept verkrijgbaar is. Er is niet overgegaan tot het uit de handel nemen van domperidon.

Het middel is door AzCERT ingedeeld in de hoogste risicoklasse voor wat betreft het risico op torsade de pointes. [13](#) Het onderliggende mechanisme van de bijwerking is onbekend (type II/B-bijwerking).

Ondansetron. In [Gebu 2012; 46: 3](#) is aangegeven dat de FDA voor ondansetron een waarschuwing heeft doen uitgaan over een verhoogd risico op hartritme stoornissen met verlenging van het QT-interval, waaronder torsade de pointes. Gebleken is dat het verhoogde risico dosisafhankelijk is en alleen voorkomt bij de intraveneuze dosis van 32 mg ([Gebu 2012; 46: 106](#)). Bij Lareb is één melding van aritmie bekend bij het gebruik van ondansetron (categorie E). [16](#)

Volgens AzCERT geeft ondansetron een mogelijk risico op torsade de pointes. [13](#) Het mechanisme van de bijwerking is onbekend (type II/B-bijwerking).

Opioiden. In het hierboven beschreven Amerikaanse dwarsdoorsnede-onderzoek werd gevonden dat methadon door 2.255 van ruim 38.000 patiënten (5,9%) werd gebruikt bij wie een ECG werd gemaakt. [18](#) Methadon werd in verband gebracht met dosisafhankelijke verlenging van het QT-interval (categorie B-E). [18](#) In het Amerikaanse gegevensbestand FAERS werden van 2004 tot en met 2007 na amiodaron het frequentst meldingen gedaan van torsade de pointes bij het gebruik van methadon, namelijk 83 maal (categorie C). [24](#)

Methadon wordt door AzCERT ingedeeld in de hoogste risicocategorie. [13](#) Het mechanisme dat ten grondslag ligt aan deze bijwerking is niet bekend (type II/B-bijwerking).

Overige middelen. In het gegevensbestand FAERS zijn van 2004 tot en met 2007 11 meldingen gedaan van torsade de pointes bij het gebruik van *donepezil*, 12 met de H₂-receptorantagonist *famotidine* en tien met het oncolyticum *mitoxantron* (categorie C). [24](#) In datzelfde gegevensbestand werden van 2004 tot 2008 respectievelijk acht en zes meldingen gedaan van torsade de pointes bij het gebruik van de antiretrovirale middelen *lamivudine* en *nelfinavir* (niet meer in de handel). [28](#) Voorts zijn er enkele meldingen van hartritme stoornissen van het antihistaminicum *fexofenadine* bekend bij Lareb ([Gebu 2010; 44: 32-33](#)) (categorie E).

Een aantal middelen dat hierboven nog niet aan de orde is geweest en in Nederland nog maar zelden worden voorgeschreven [21](#) wordt door AzCERT ingedeeld in de hoogste risicocategorie. *Anagrelide* dat wordt toegepast bij de behandeling van trombocytose, werd in een patiëntenserie van 35 gezonde vrijwilligers in verband gebracht met geringe effecten op de hartfrequentie en het ECG (categorie B-E). [31](#) In een patiëntenserie (99 pat.) met het oncolyticum *arseentrioxide* zijn eveneens aanwijzingen voor QT-intervalverlenging gevonden (categorie B-E). [32](#) Van de malariamiddelen *chloroquine* en *hydroxychloroquine* (de laatstgenoemde niet in de hoogste risicoklasse van AzCERT) zijn casuïstische mededelingen gepubliceerd in de wetenschappelijke literatuur (categorie E). [33](#) [34](#) Van *droperidol*, een middel dat wordt gegeven ter profylaxe van postoperatieve misselijkheid en braken, is in een observationeel onderzoek gevonden dat in de drie jaar voor de 'black box warning' van de FDA, de ernstigste waarschuwing die zij kan geven, 2.321 van bijna 140.000 patiënten (1,7%) QT-intervalverlenging of torsade de pointes had, of overleed binnen 48 uur na een chirurgische ingreep. Na de waarschuwing van de FDA waren dit 2.207 patiënten

(1,5%) (categorie B-E).[35](#) Voorts zijn er aanwijzingen uit kleine patiëntenseries (18 en 27 pat.) dat het antiprotozoïcum *pentamidine* en het anestheticum *sevofluraan* (36 vrouwen) QT-intervalverlenging kunnen veroorzaken (categorie B-E).[36-38](#) In een overzichtsartikel van drie kleine gerandomiseerde onderzoeken (tot. 331 pat.) werd QT-intervalverlenging vaker gezien bij *vandetanib* (14%) dan bij placebo (8%) (categorie A), maar onduidelijk is of dat verschil statistisch significant is.[39](#) De drie onderzoeken waren niet primair opgezet om verschillen in bijwerkingen te toetsen.[39](#)

Maatregelen en behandeling

In [Gebu 2002; 36: 27-32](#) werden aanbevelingen gedaan ten aanzien van het gebruik van geneesmiddelen die het QT-interval kunnen verlengen. Er werd afgeraden om geneesmiddelen te combineren waarvan bekend is dat ze het QT-interval kunnen verlengen. Tevens werd afgeraden om een geneesmiddel dat het QT-interval kan verlengen, te combineren met een middel dat het metabolisme van de eerstgenoemde kan remmen met als mogelijk gevolg een stijging van de plasmaconcentratie en een toegenomen risico op bijwerkingen. Ook de combinatie met een middel dat de serumkaliumconcentratie verlaagt (bv. diuretica) moet bij voorkeur worden vermeden.[40 41](#) Door de arts en de apotheker wordt hierop bewaakt. Het is daarbij van belang dat rekening wordt gehouden met risicofactoren. Een aantal risicofactoren is door de apotheker af te leiden uit de comedicaatie, bijvoorbeeld hartfalen bij het gebruik van digoxine of een ACE-remmer, of mogelijke hypokaliëmie bij het gebruik van een diureticum. Bij artsen zijn deze risicofactoren vaak meer in detail bekend. 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 adequate medicatieoverdracht door zorgverleners onderling zijn voorwaarden voor medicatiebewaking.



Het lange-QT-intervalsyndroom kan familiair voorkomen maar in de praktijk zal niet altijd bekend zijn of een patiënt dit syndroom heeft. Bij patiënten met dit syndroom is het gebruik van middelen die het QT-interval kunnen verlengen gecontraïndiceerd. Dat geldt ook voor het gebruik van dergelijke middelen bij patiënten die al eerder QT-intervalverlenging hebben gehad. Aan patiënten moet worden gevraagd of zij het lange-QT-intervalsyndroom hebben of dat er gevallen van plotse hartdood in de familie bekend zijn. Ook kan worden nagevraagd of zij of familieleden al eens eerder klachten van hartritmestoornissen (bv. syncope, palpitations) hebben ervaren. Deze gegevens moeten dan in het (huis)arts- en apotheekinformatiesysteem worden vastgelegd. In bovenstaande situaties is overleg tussen de apotheker en de arts vaak noodzakelijk. Er kan worden overwogen om een ander geneesmiddel te geven waarvan dezelfde werkzaamheid kan worden verwacht, maar dat geen QT-intervalverlenging geeft. Voor alledaagse klachten geldt dat behandeling met een middel dat een levensbedreigende ritmestoorning kan veroorzaken onacceptabel is ([Gebu 2002; 36: 27-32](#)). Als desondanks wordt besloten dat het absoluut noodzakelijk is om een middel of een combinatie te geven, moet een ECG worden gemaakt om een eventuele QT-intervalverlenging vast te stellen. Bovendien moeten patiënten dan worden voorgelicht over de symptomen die kunnen wijzen op hartritmestoornissen, zoals duizeligheid of palpitations, en zij moeten worden geïnstrueerd om dit aan de arts te melden.[40 41](#) Als symptomen ontstaan, moet de patiënt zo nodig worden opgenomen en moet het gebruik van het verdachte geneesmiddel in overleg met de voorschrijver worden gestaakt. Bijdragende factoren, zoals een lage serumkaliumconcentratie of een lage hartfrequentie, moeten worden gecontroleerd en zo nodig worden gecorrigeerd. In de tweede lijn geldt dat het nodig kan zijn om tijdelijk een pacemaker te plaatsen om lage hartfrequenties en QT-intervalverlenging te voorkomen ([Gebu 2002; 36: 27-32](#)).

Plaatsbepaling

Het QT-interval is de parameter op het ECG die de duur van de actiepotentiaal in de hartspiercellen weergeeft. Dit interval kan variëren afhankelijk van bijvoorbeeld de leeftijd of het geslacht. Verlenging van het QT-interval is geassocieerd met een risico op potentieel fatale ventriculaire aritmieën, zoals torsade de pointes.

Van een aantal geneesmiddelen zijn er in de wetenschappelijke literatuur aanwijzingen gevonden dat zij het QT-interval kunnen verlengen. Dit risico neemt toe in de aanwezigheid van risicofactoren, zoals hartfalen, linkerventrikelhypertrofie of elektrolytstoornissen. Met het beschikbare bewijs is het risico niet exact in maat en getal uit te drukken. Vermoedelijk is de prevalentie van geneesmiddelengeïnduceerde QT-intervalverlenging laag. Middelen die in verband worden gebracht met deze bijwerking zijn de anti-aritmica, antipsychotica en antidepressiva, antibiotica uit de groep van de chinolonen en macroliden, en domperidon. De wetenschappelijke onderbouwing hiervan is voor het grootste deel zwak, namelijk berustend op gegevens afkomstig uit cohortonderzoek of uit (uitgebreide) meldingen bij bijwerkingenbureaus.

Ondanks de lage incidentie en de zwakke onderbouwing van deze bijwerking zijn enkele praktische maatregelen van belang. Bij het voorschrijven en afleveren van geneesmiddelen waarvan het risico op QT-intervalverlenging bekend is, dient rekening te worden gehouden met risicofactoren. Deze kunnen worden nagevraagd bij de patiënt en zijn soms af te leiden uit de comedicaatie en comorbiditeit. Het gebruik van dergelijke middelen is gecontraïndiceerd bij patiënten met het lange-QT-intervalsyndroom of patiënten die al eerder QT-intervalverlenging hebben gehad. Ook combinaties van middelen die het QT-interval kunnen verlengen, moeten indien mogelijk worden vermeden vanwege een verhoogd risico. Over het algemeen geldt dat als er een risico op QT-verlenging en torsade de pointes is, zeker in het geval van niet-ernstige klachten, dit risico moet worden vermeden, bijvoorbeeld door de keuze van een alternatief middel. Als blijkt dat het absoluut noodzakelijk is om een middel of een combinatie te geven, moet een ECG worden gemaakt om een eventuele QT-intervalverlenging uit te sluiten. Patiënten moeten voorts worden geïnformeerd over de symptomen die kunnen wijzen op QT-intervalverlenging, zoals duizeligheid of palpitaties, en worden geïnstrueerd om dit aan de voorschrijver te melden.

Trefwoorden: QT-interval, lange-QT-intervalsyndroom, torsade de pointes, bijwerkingen, geneesmiddelen, electrocardiogram, AzCERT

image not found or type unknown



Literatuurreferenties | [terug naar boven](#) |

1. Cisapride [\[document op het internet\]](#). Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie.
2. Gorgels APM. Elektrocardiografie. In: Wall EE van der, Werf F van de, Zijlstra F (red.). Cardiologie. Houten: Bohn Stafleu van Loghum: 105-118.
3. Goldberger AL. Electrocardiography. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al. (red.). Harrison's principles of internal medicine. New York: McGraw-Hill, 2008: 1388-1396.
4. Vetter VL. Clues or miscues? How to make the right interpretation and correctly diagnose long-QT syndrome. *Circulation* 2007; 115: 2595-2598.
5. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, Pedrazzini M, Besana A, Bosi G, et al. Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2009; 120: 1761-1767.
6. Goldenberg I, Moss AJ. Long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 2291-2300.
7. Roden DM. Clinical practice. Long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2008; 358: 169-176.
8. Kass RS, Moss AJ. Long QT syndrome: novel insights into the mechanisms of cardiac arrhythmias. *J Clin Invest* 2003; 112: 810-815.
9. Montanez A, Ruskin JN, Hebert PR, Lamas GA, Hennekens CH. Prolonged QTc interval and risks of total and cardiovascular mortality and sudden death in the general population: a review and qualitative overview of the prospective cohort studies. *Arch Intern Med* 2004; 164: 943-948.
10. Benoit SR, Mendelsohn AB, Nourjah P, Staffa JA, Graham DJ. Risk factors for prolonged QTc among US adults: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005; 12: 363-368.
11. Kannankeril P, Roden DM, Darbar D. Drug-induced long QT syndrome. *Pharmacol Rev* 2010; 62: 760-781.
12. Yap YG, Camm AJ. Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. *Heart* 2003; 89: 1363-1372.
13. CredibleMeds® [\[internet\]](#). Center of Education and Research in Therapeutics of the University of Arizona (AzCERT).
14. Noord C van, Straus SM, Sturkenboom MC, Hofman A, Aarnoudse AJ, Bagnardi V, et al. Psychotropic drugs associated with corrected QT interval prolongation. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29: 9-15.
15. Poluzzi E, Raschi E, Koci A, Moretti U, Spina E, Behr ER, et al. Antipsychotics and torsadogenic risk: signals emerging from the US FDA Adverse Event Reporting System database. *Drug Saf* 2013; 36: 467-479.
16. [Bijwerkingendatabank. Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb.](#)
17. Aronson JK (red.). Meyler's side effects of psychiatric drugs. Amsterdam: Elsevier, 2009.
18. Castro VM, Clements CC, Murphy SN, Gainer VS, Fava M, Weilburg JB, et al. QT interval and antidepressant use: a cross sectional study of electronic health records. *BMJ* 2013; 346: f288.
19. [Lundbeck. Belangrijke veiligheidsinformatie: citalopram \(Cipramil®\) geassocieerd met een dosisafhankelijke verlenging van het QT-interval. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen.](#)
20. [Lundbeck. Belangrijke veiligheidsinformatie: escitalopram \(Lexapro®\) geassocieerd met een dosisafhankelijke verlenging van het Qt-interval. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen.](#)
21. [GIPdatabank.](#) College voor zorgverzekeringen.
22. Informatorium Medicamentorum. Den Haag: KNMP, 2014.
23. Sitsen JMA, Cohen AF, Franson KL, Smits P, Struijker Boudier HAJ, Bortel LM van (red.). Farmacologie. Maarsse: Elsevier gezondheidszorg, 2009.
24. Poluzzi E, Raschi E, Moretti U, De Ponti F. Drug-induced torsades de pointes: data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System (AERS). *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; 18: 512-518.
25. Aström-Lilja C, Odeberg JM, Ekman E, Hägg S. Drug-induced torsades de pointes: a review of the Swedish pharmacovigilance database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 17: 587-592.
26. Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med* 2012; 366: 1881-1890.
27. [FDA Drug Safety Communication: azithromycin \(Zithromax or Zmax\) and the risk of potentially fatal heart rhythms.](#) U.S. Food

and Drug Administration.

28. Poluzzi E, Raschi E, Motola D, Moretti U, Ponti F de. Antimicrobials and the risk of torsades de pointes: the contribution from data mining of the US FDA Adverse Event Reporting System. *Drug Saf* 2010; 33: 303-314.
29. Johannes CB, Varas-Lorenzo C, McQuay LJ, Midkiff KD, Fife D. Risk of serious ventricular arrhythmia and sudden cardiac death in a cohort of users of domperidone: a nested case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010; 19: 881-888.
30. [Start herbeoordeling domperidon bevattende geneesmiddelen](#). College ter Beoordeling van Geneesmiddelen.
31. Martínez-Sellés M, Datino T, Figueiras-Graillet L, Gama JG, Jones C, Franklin R, et al. Cardiovascular safety of anagrelide in healthy subjects: effects of caffeine and food intake on pharmacokinetics and adverse reactions. *Clin Drug Investig* 2013; 33: 45-54.
32. Barbey JT, Pezzullo JC, Soignet SL. Effect of arsenic trioxide on QT interval in patients with advanced malignancies. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3609-3615.
33. Vereckei A, Fazakas A, Baló T, Fekete B, Molnár MJ, Karádi I. Chloroquine cardiotoxicity mimicking connective tissue disease heart involvement. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2013; 35: 304-306.
34. Chen CY, Wang FL, Lin CC. Chronic hydroxychloroquine use associated with QT prolongation and refractory ventricular arrhythmia. *Clin Toxicol (Phila)* 2006; 44: 173-175.
35. Nuttall GA, Eckerman KM, Jacob KA, Pawlaski EM, Wigersma SK, Marienau ME, et al. Does low-dose droperidol administration increase the risk of drug-induced QT prolongation and torsade de pointes in the general surgical population? *Anesthesiology* 2007; 107: 531-536.
36. Girgis I, Gualberti J, Langan L, Malek S, Mustaciuolo V, Costantino T, et al. A prospective study of the effect of I.V. pentamidine therapy on ventricular arrhythmias and QTc prolongation in HIV-infected patients. *Chest* 1997; 112: 646-653.
37. Eisenhauer MD, Eliasson AH, Taylor AJ, Coyne PE Jr, Wortham DC. Incidence of cardiac arrhythmias during intravenous pentamidine therapy in HIV-infected patients. *Chest* 1994; 105: 389-395.
38. Kuenszberg E, Loeckinger A, Kleinsasser A, Lindner KH, Puehringer F, Hoermann C. Sevoflurane progressively prolongs the QT interval in unpremedicated female adults. *Eur J Anaesthesiol* 2000; 17: 662-664.
39. Cooper MR, Yi SY, Alghamdi W, Shaheen DJ, Steinberg M. Vandetanib for the Treatment of Medullary Thyroid Carcinoma. *Ann Pharmacother* 2014; 48: 387-394.
40. Commentaren Medicatiebewaking 2012/2013. Houten: Health Base, 2012.
41. [KNMP Kennisbank](#). Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie.

Gerelateerde artikelen

- [Te mijden geneesmiddelen II](#)
01-10-2018 | mw drs M.A.E. Nieuwhof
- [Geneesmiddelen en bijwerkingen](#)
29-07-2017 | Prof. dr. EP van Puijenbroek
- [Wat heeft 2016 ons gebracht?](#)
29-06-2017
- [Geneesmiddelengeïnduceerde depressie en suïcidaliteit*](#)
30-06-2015
- [Geneesmiddelengeïnduceerde draaiduizeligheid](#)
04-06-2015
- [Wat heeft 2014 ons gebracht? Nieuwe geneesmiddelen, ontwikkelingen en bijwerkingen](#)
29-01-2015 | Dit artikel is onder medeverantwoordelijkheid van de redactiecommissie tot stand gekomen.
- [Geneesmiddelengeïnduceerde perifere neuropathie](#)
24-04-2014
- [Antipsychotica bij probleemgedrag bij dementie in verpleeg- en verzorgingshuizen](#)

29-03-2013

- [Wat heeft 2012 ons gebracht? Nieuwe geneesmiddelen, ontwikkelingen en bijwerkingen](#)
25-01-2013 | dr D. Bijl
- [Geneesmiddelen bij aandoeningen in de tandheelkunde](#)
26-10-2012 | prof. dr A.J. Vissink
- [Geneesmiddelengeïnduceerde gingivazwelling*](#)
16-03-2012
- [Wat heeft 2011 ons gebracht? Nieuwe geneesmiddelen, ontwikkelingen en bijwerkingen](#)
27-01-2012 | dr D. Bijl
- [Werkzaamheid en effectiviteit van influenzavaccinatie](#)
14-10-2011 | dr D. Bijl
- [II. Registratie van bijwerkingen van vaccins tegen de Mexicaanse griep](#)
18-11-2010 | dr E.P. van Puijenbroek, prof. dr A.C. van Grootheest
- [Geneesmiddelengeïnduceerde fotodermatosen](#)
01-04-2010
- [Wat heeft 2009 ons gebracht? Nieuwe geneesmiddelen, ontwikkelingen en bijwerkingen](#)
01-01-2010 | dr D. Bijl
- [Erytropoëtische groeifactoren](#)
01-03-2009 | dr M.W. van der Linden
- [Wat heeft 2008 ons gebracht?](#)
01-01-2009 | dr D. Bijl
- [Monoklonale antilichamen](#)
01-02-2008
- [Wat heeft 2007 ons gebracht?](#)
01-01-2008 | dr D. Bijl
- [Wat heeft 2005 ons gebracht? Nieuwe geneesmiddelen, ontwikkelingen en bijwerkingen](#)
01-01-2006 | drs D. Bijl
- [Antipsychotica. II. Bijwerkingen, interacties en plaatsbepaling](#)
01-11-2003 | drs K.P. Grootens, dr R.J. Verkes, drs D. Bijl
- [Anti-epileptica: therapiekeuze sinds de komst van nieuwe middelen](#)
01-07-2003 | dr C.L.P. Deckers, prof. dr H. Meinardi
- [Wat heeft 2002 ons gebracht? Nieuwe geneesmiddelen, ontwikkelingen en bijwerkingen](#)
01-01-2003 | drs D. Bijl
- [Antidepressiva bij depressie: een kritische beschouwing](#)
01-05-2002 | prof. dr W.M.A. Verhoeven, drs D. Bijl
- [Geneesmiddelen en het lange QT-interval](#)
01-03-2002 | prof. dr A.A.M. Wilde
- [Geneesmiddelen bij aandoeningen van mond, gebit en kaak](#)
01-11-2001 | dr A. Vissink, dr F.K.L. Spijkervet, dr B. Stegenga
- [Wat heeft 2000 ons gebracht? Nieuwe geneesmiddelen, ontwikkelingen en bijwerkingen](#)
01-01-2001 | drs D. Bijl

- [Wat heeft 1999 ons gebracht? Nieuwe geneesmiddelen, variaties en bijwerkingen](#)
01-01-2000 | drs D. Bijl
- [Het innemen van geneesmiddelen in relatie tot de maaltijd / Invloed van alcohol op de werking van geneesmiddelen](#)
07-06-1986
- [Bijwerkingen van natriumvalproaat/valproïnezuur](#)
19-01-1985
- [Isotretinoïne bij ernstige acne conglobata](#)
25-08-1984
- [Geneesmiddelenonderzoek in de huisartsenpraktijk](#)
21-03-1980
- [Maligne aandoeningen medicamenteuze behandeling en begeleiding](#)
24-11-1978
- ['Lichttherapie' bij psoriasis](#)
29-09-1978
- [Angina pectoris: nitraten of bètablokkers](#)
28-10-1977
- [Influenzavirusvaccins van 1977](#)
02-09-1977
- [?-receptorblokkerende stoffen bij hypertensie](#)
04-07-1975
- [Cefalosporinen: wanneer en welke?](#)
23-05-1975
- [Diazepam intraveneus / Farmacotherapie bij varicosis cruris \(spataderen\)](#)
18-10-1974
- [Beter dan krabben? / Tweemaal geneesmiddelen-icterus](#)
12-07-1974
- [Alcohol bij geneesmiddelen - geneesmiddelen bij alcohol / Nogmaals: corticosteroiden ter inhalatie](#)
05-04-1974
- [Anthelmintica tegen inheemse wormen](#)
22-02-1974
- [Geneesmiddelen laat in de zwangerschap](#)
21-12-1973
- [Oestrogenen rond de menopauze](#)
30-11-1973
- [Depotneuroleptica: waar ligt de winst? / Neuroleptica](#)
05-10-1973
- [Geneesmiddelen, chromosomen, nageslacht](#)
01-06-1973
- [Ampicilline-varianten / Trombosepreventie met heparine](#)
23-03-1973
- [Lokale toepassing van corticosteroiden / Het combinatiepreparaat trimethoprim/sulfamethoxazol](#)
23-02-1973

- [Oogdruppels \(1\)](#)
16-06-1972
- [Lithium](#)
10-03-1972
- [Trimethoprim + sulfamethoxazol](#)
28-01-1972
- [Vaccins 1971 \(2\) rubella, mazelen](#)
19-11-1971
- [Vaccins 1971 \(1\) influenza](#)
05-11-1971
- [Milder maagsap \(2\)](#)
07-05-1971
- [Orale remedia laxantes](#)
26-03-1971
- [Percutane resorptie van fluorcorticosteroïden / De 'inerte' hulpstof / L-dopa in de praktijk](#)
12-03-1971
- [Amantadine](#)
28-02-1969
- [Doxycycline / Antimicrobiële therapie IV](#)
26-04-1968
- [Signalering van schadelijke bijwerkingen van geneesmiddelen](#)
03-08-1967
- [Antimicrobiële therapie III](#)
25-05-1967