



KİNOLON KULLANIMI ve QT ARALIĞI UZAMASI: RİSK DEĞERLENDİRMESİ ve KLİNİK ECZACININ OLASI ROLÜ



Büşra Akyol¹, Güle Çınar², İrem Akdemir², Ezgi Gülten², Elif Mukime Sarıcaoğlu², Nil Özyüncü³,
Utku Can Sarıca², Alpay Azap², Kemal Osman Memikoğlu², Arzu Onay Beşikçi⁴

¹Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Disiplinlerarası Klinik Eczacılık Anabilim Dalı, Ankara

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

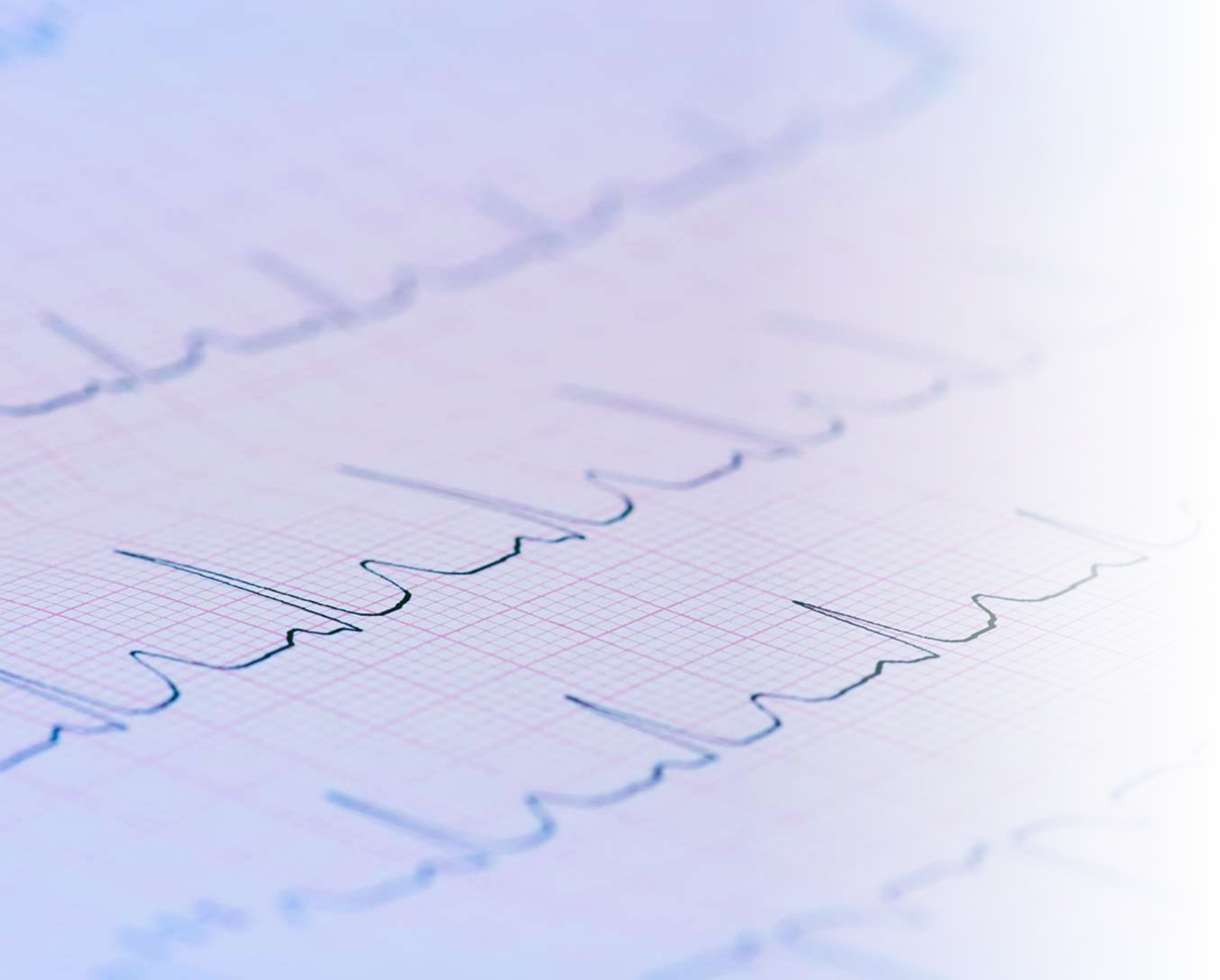
³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

⁴Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara

319S019 Numaralı TÜBİTAK Projesi ile desteklenmiştir

Yürütücü: AOB

08.03.2024



GİRİŞ



Kinolonlar

Gastrointestinal advers etkiler

Nörolojik advers etkiler

Fototoksisite

Kondrotoksisite/tendonopati

Oküler toksisite

Disglisemi

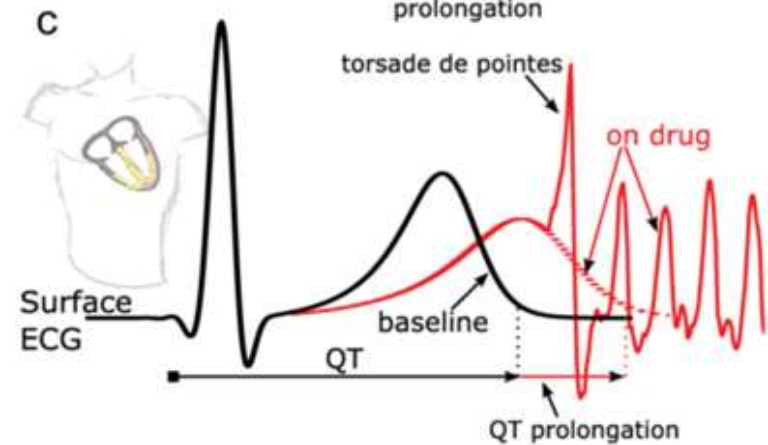
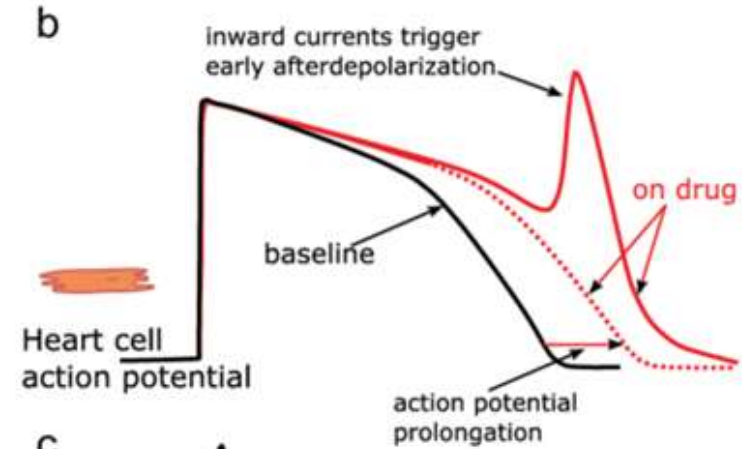
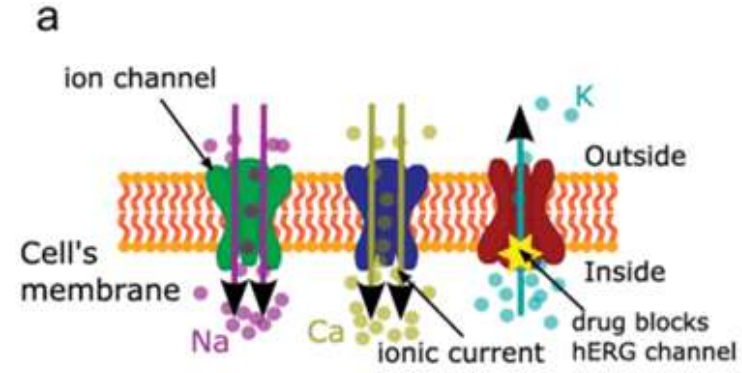
QT aralığı uzaması

Kinolonlar

Kardiyak aksiyon potansiyelinin

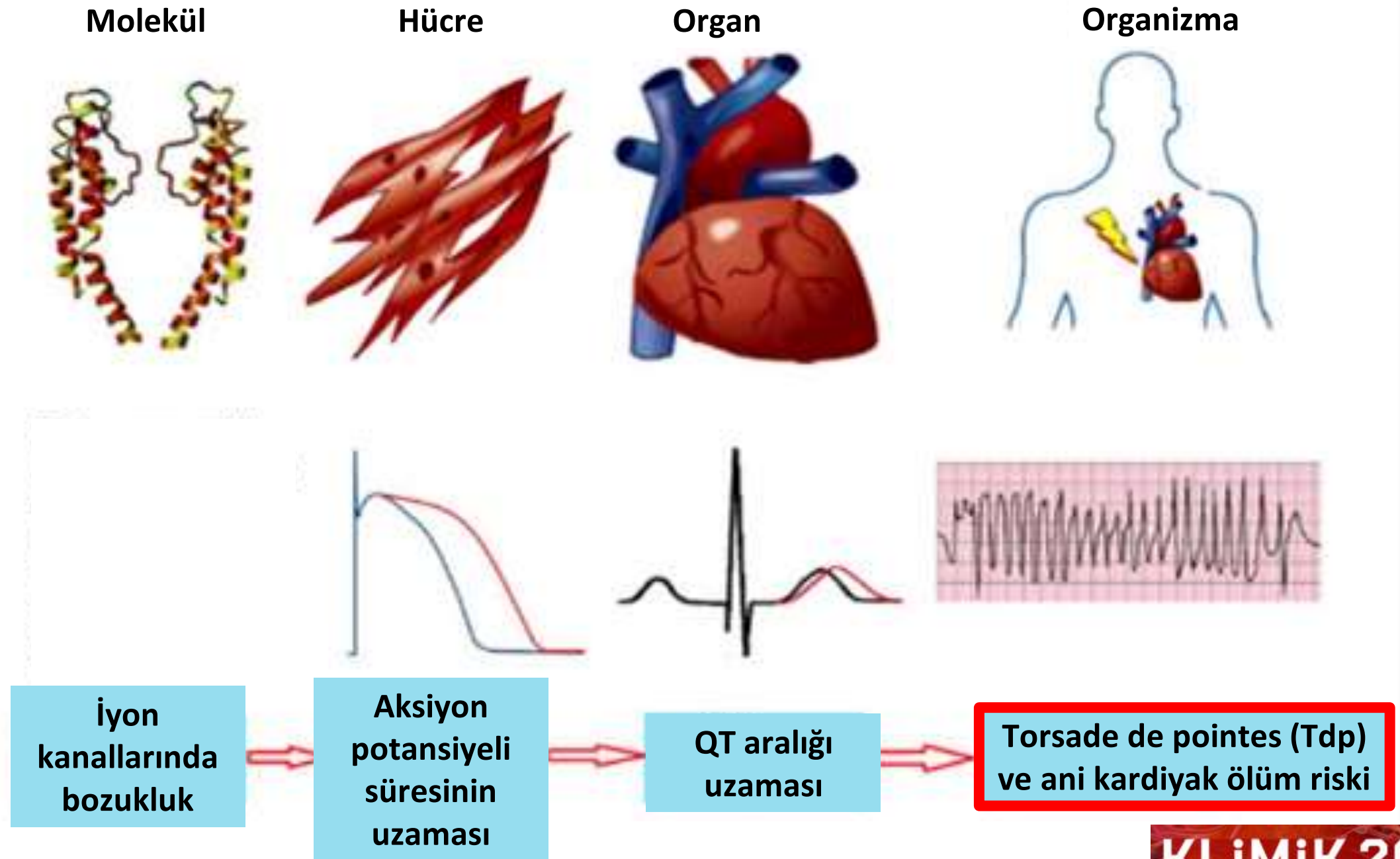
Faz 3 aşamasındaki

gecikmiş doğrultucu potasyum akımının hızlı bileşeninin (I_{Kr})
inhibisyonu

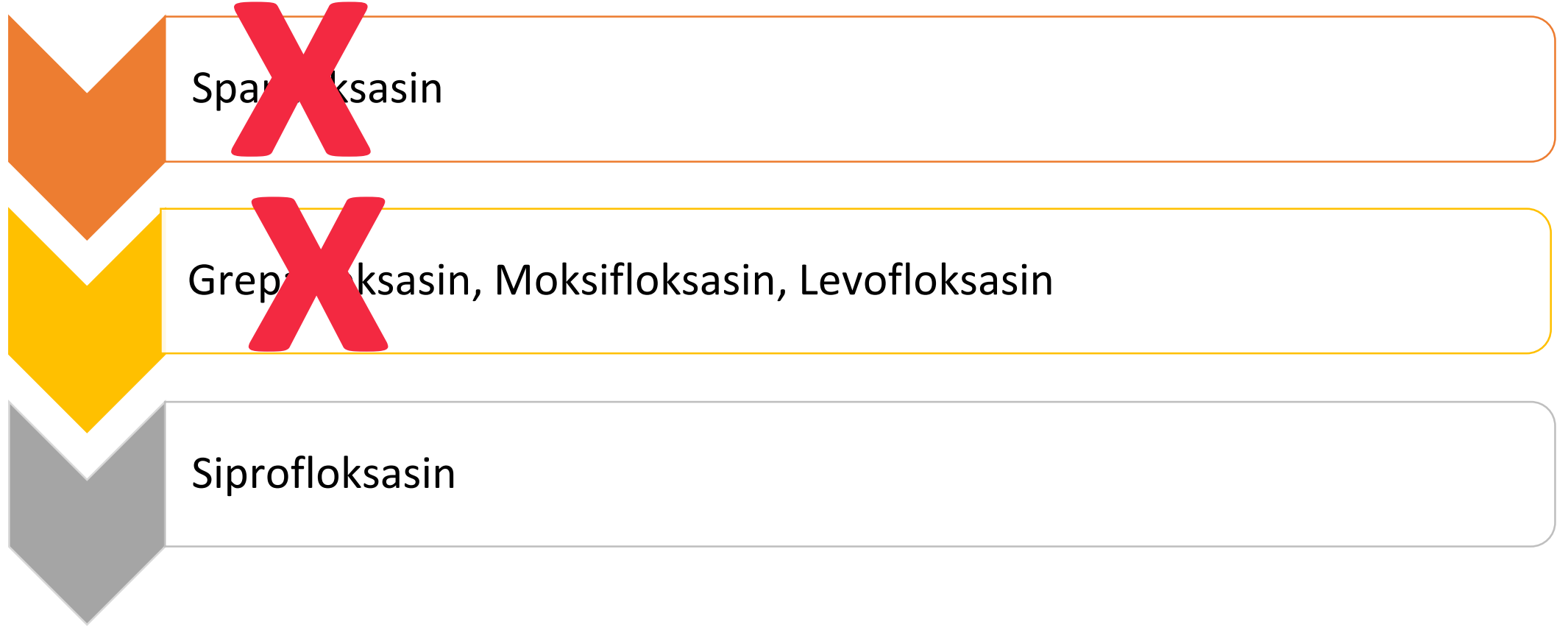


Kardiyak repolarizasyonun gecikmesi

QT aralığının uzaması



Kinolonların I_{Kr} 'yi bloke etme düzeyleri





*31 Mart 2023

Kinolon	Toplam Advers Olay Sayısı	Ciddi (ölümler dahil) Advers Olay Sayısı	Ölümlle Sonuçlanan Advers Olay Sayısı
Moksifloksasin	289	283	25
Levofloksasin	257	254	33
Siprofloksasin	123	122	4
Grepafloksasin	6	6	1
Ofloksasin	5	4	1
Sparfloksasin	5	5	0
Gemifloksasin	1	1	0

The background of the image is a blurred ECG (heart rate) tracing on a grid. The grid is light blue and the tracing is a dark blue line. The tracing shows a regular rhythm with distinct P waves, QRS complexes, and T waves. The text "YÖNTEM" is overlaid on the right side of the image.

YÖNTEM

**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı kliniğinde yatarak tedavi gören,
18 yaşından büyük ve kinolon tedavisi başlanacak hastalarda
yapılan bu çalışma
prospektif kohort çalışma olarak tasarlanmıştır**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır
(Karar No: İ3-99-19, 12 Eylül 2019)

Kinolon tedavisi öncesi;

- Hastaların serum elektrolit düzeyleri değerlendirilmiştir.
- Hastalardan EKG çekilerek QT aralığı değerleri manuel olarak ölçülmüş ve *MDCalc*® *Medical Calculator* programı kullanılarak *Bazett* Formülü'ne göre düzeltilerek (QTc) hesaplanmıştır.
- Elektronik hastane bilgi sistemi (*Avicenna*®) ve hasta dosyalarından alınan veriler de kullanılarak hastaların ***Tisdale Risk Skor Sistemi*** ile **QT aralığı uzama riski** belirlenmiştir.



Hasta bazında EKG ve elektrolit takip planları oluşturulmuştur

Tisdale Skor Sistemi

Age ≥ 68 years	No 0	Yes +1
Sex	Male 0	Female +1
Patient on loop diuretic	No 0	Yes +1
Potassium ≤ 3.5 mEq/L Potassium should be potassium determined closest to EKG timing	No 0	Yes +2
Admission QTc ≥ 450 msec Auto-calculated by EKG	No 0	Yes +2
Being admitted for acute myocardial infarction	No 0	Yes +2
Being admitted for sepsis	No 0	Yes +3
Being admitted for heart failure	No 0	Yes +3
Number of QTc-prolonging drugs given If receiving ≥ 2 drugs, patient receives 3 points for 1 QTc-prolonging drug as well as 3 additional points for ≥ 2	None 0	0
	1 QTc-prolonging drug	+3
	≥ 2 QTc-prolonging drugs	+6

Result:

Please fill out required fields.

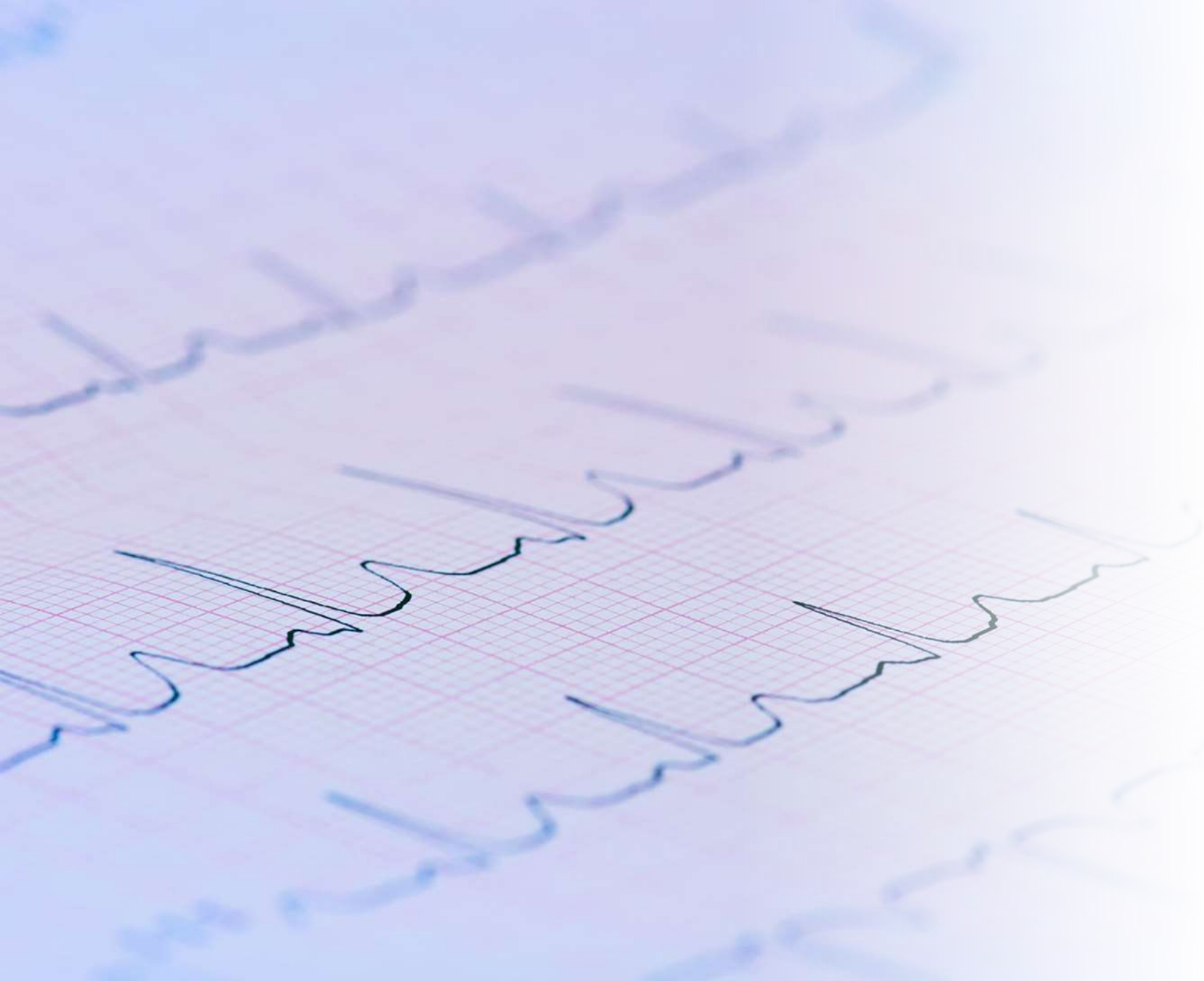
Tisdale Risk Skor Sistemi

Risk Faktörü	Puan
≥68 yaş	1
Kadın cinsiyet	1
Kıvrım diüretiği kullanımı	1
Bazal serum K ≤3,5 mmol/L	2
Bazal QTc aralığı değeri ≥450 ms	2
Akut miyokard infarktüsü	2
Azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği	3
QT uzatan 1 ilaç kullanımı (CredibleMeds®)	3
QT uzatan ≥2 ilaç kullanımı (CredibleMeds®)	3
Sepsis	3
Toplam	21

Risk Puanı	Risk Grubu
<7	Düşük
7-10	Orta
≥11	Yüksek

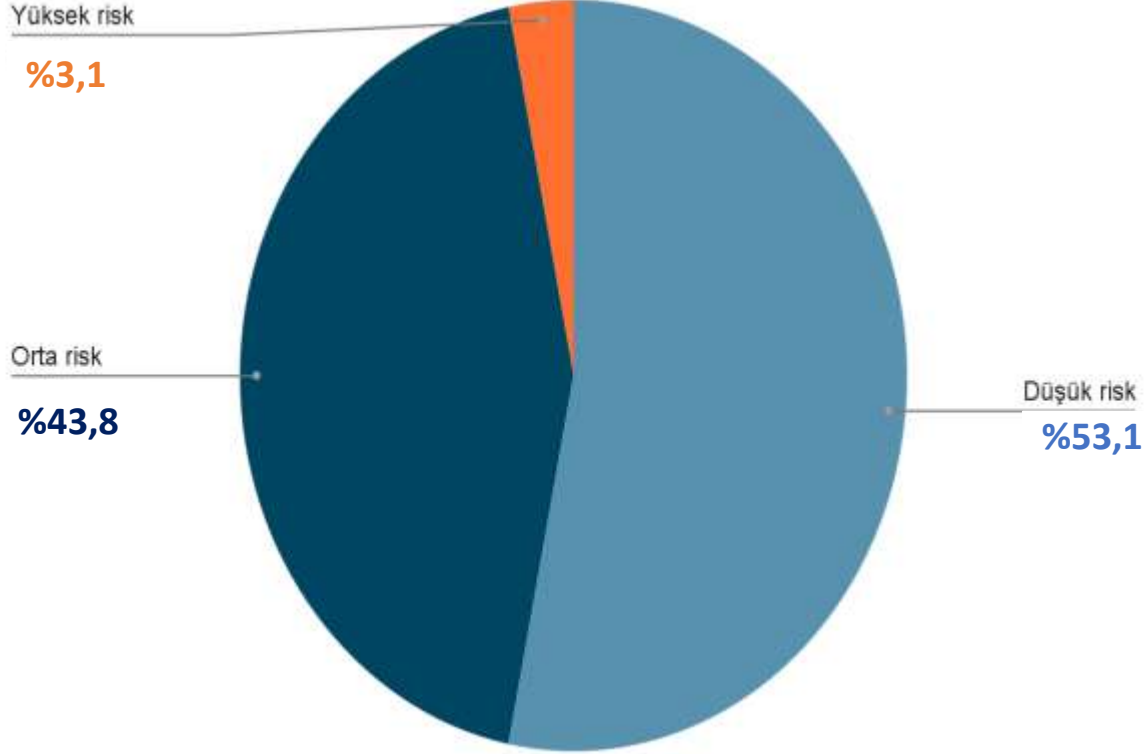
İstatistiksel analizler

GraphPad Prism 9.5.0 programı ile yapılmıştır



BULGULAR

32 hasta



Tisdale Skor Sistemi

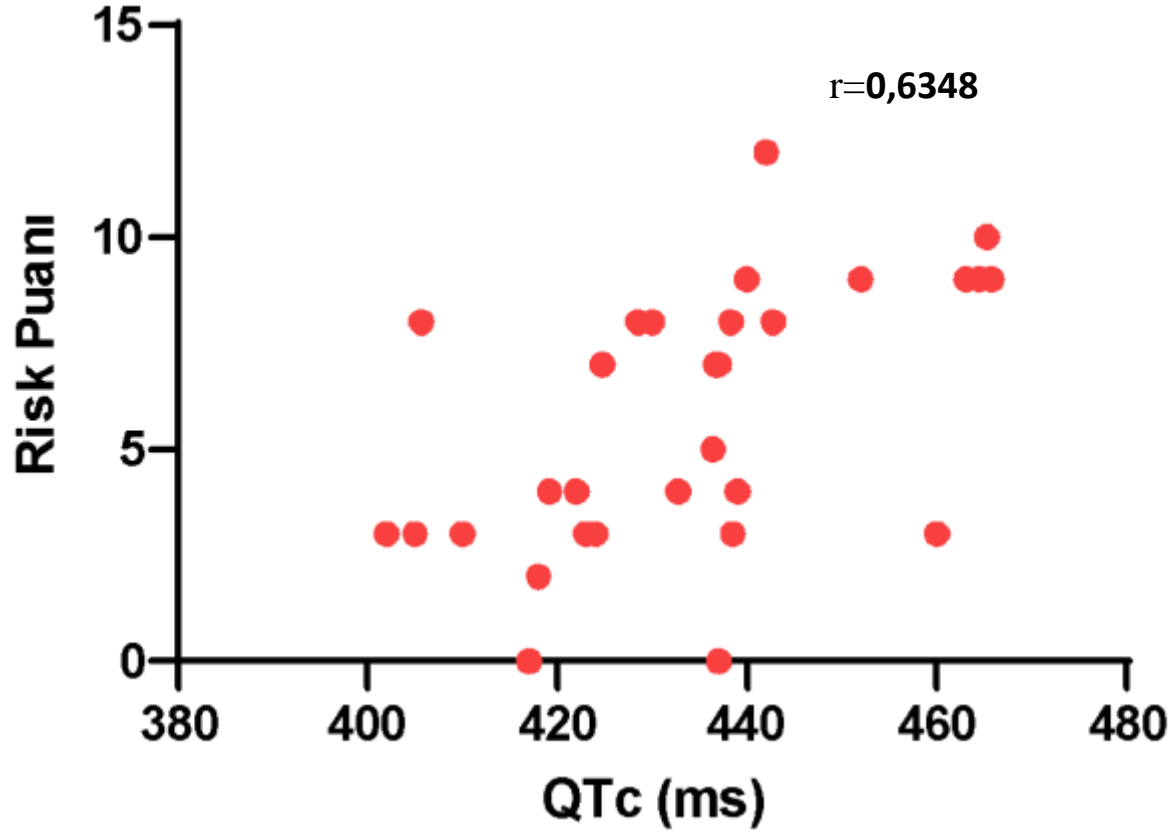
Risk Faktörü	n (%)
≥68 yaş	19 (59,38)
Kadın cinsiyet	13 (40,63)
Kıvrım diüretiği kullanımı	4 (12,5)
Bazal serum K ≤3,5 mmol/L	3 (9,38)
Bazal QTc değeri ≥450 ms	7 (21,88)
Akut miyokard infarktüsü	0 (0)
Azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği	0 (0)
QT uzatan 1 ilaç kullanımı	27 (84,38)
QT uzatan ≥2 ilaç kullanımı	14 (43,75)
Sepsis	0 (0)

Hastaların bazale göre ilk takip EKG'lerindeki QTc artışları

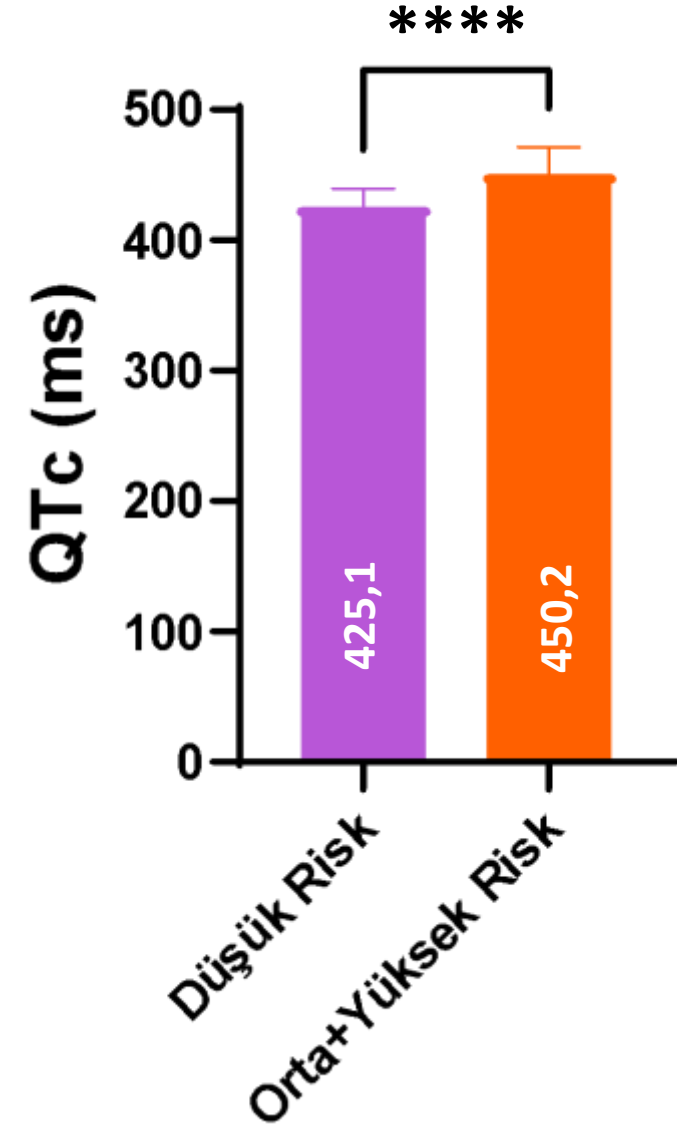
Risk Grubu	$\Delta QTc \leq 5$ ms, n	$6 \text{ ms} < \Delta QTc < 20$ ms, n	$21 < \Delta QTc \leq 60$ ms, n	$\Delta QTc > 60$, n
Düşük	12	2	1	0
Orta	6	8	0	0
Yüksek	1	0	0	0
Toplam	19	10	1	0

11 hastada günlük EKG takibi

QTc değerleri ile risk puanı ve risk grupları arasındaki ilişki

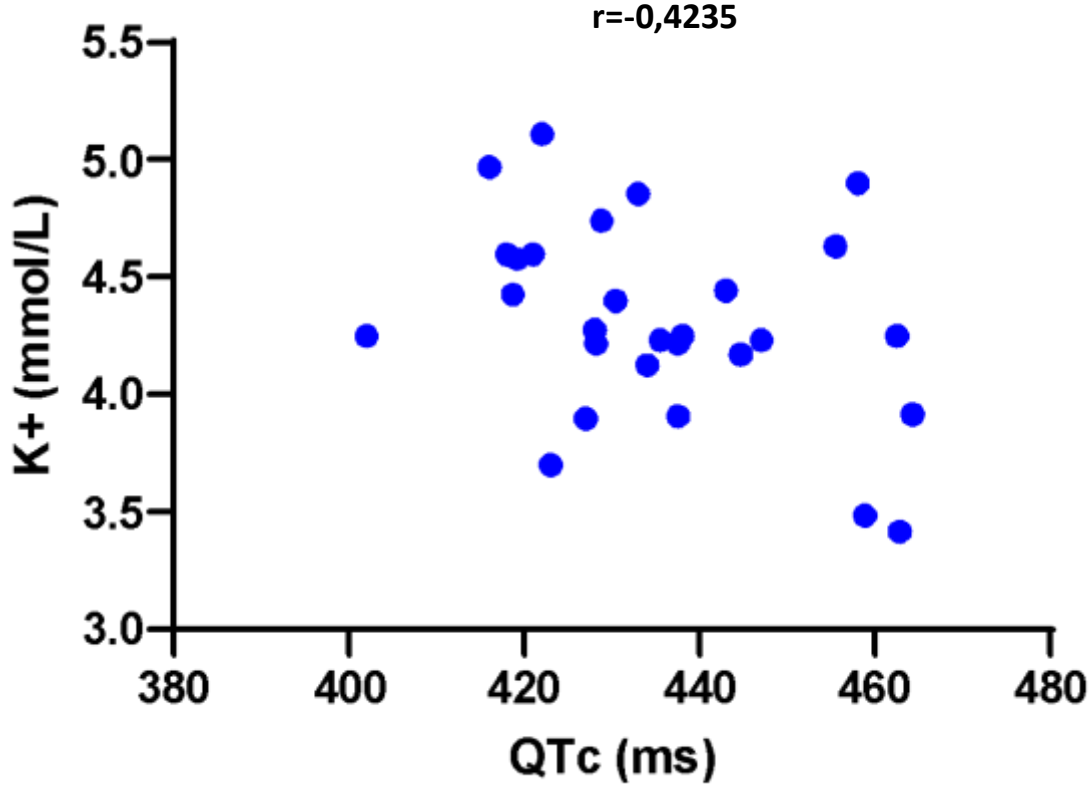


Spearman korelasyon testi

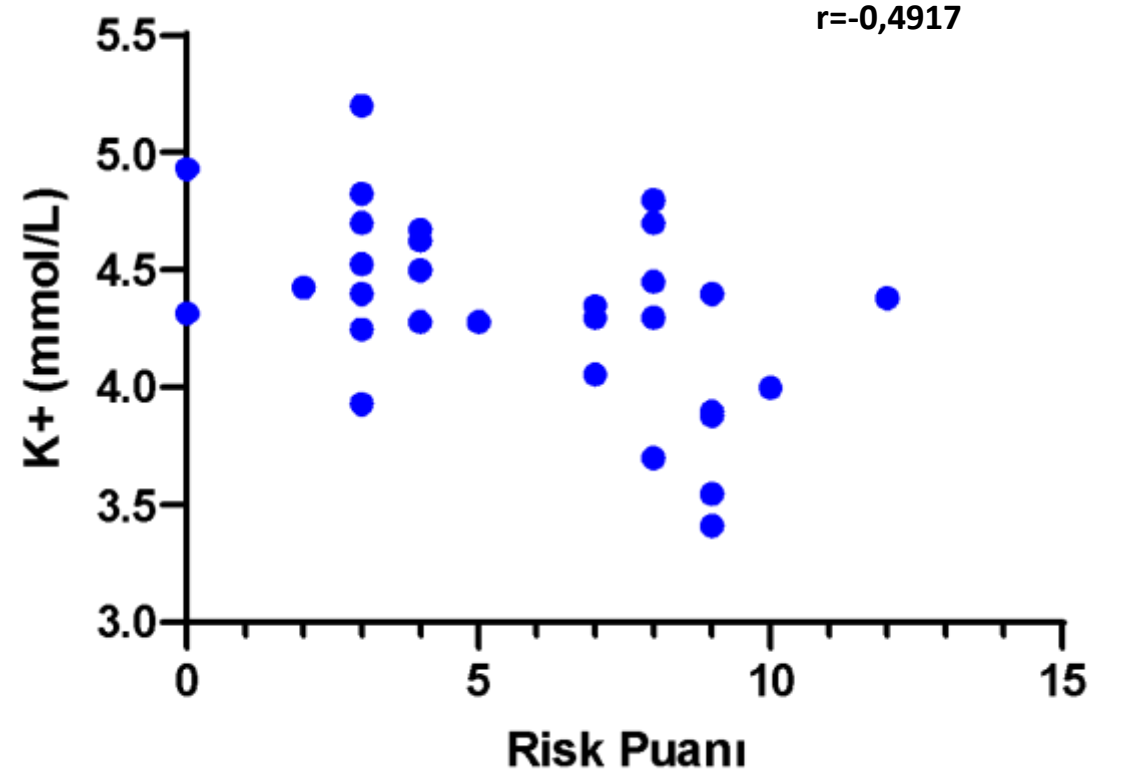


Unpaired t testi

Potasyum düzeyleri ile QTc değerleri ve risk puanı arasındaki ilişki

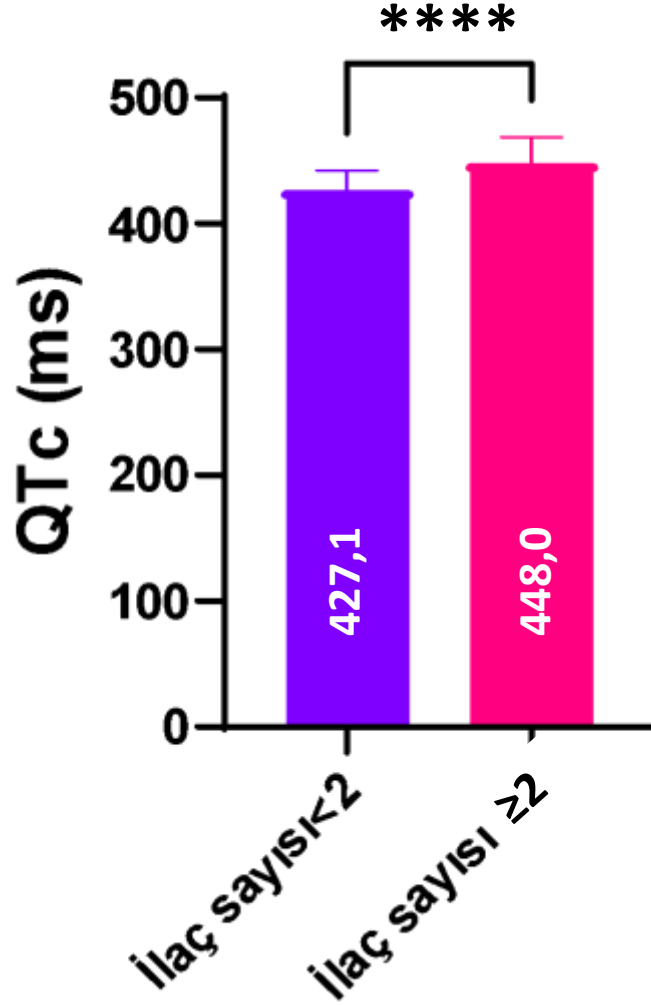


Spearman korelasyon testi

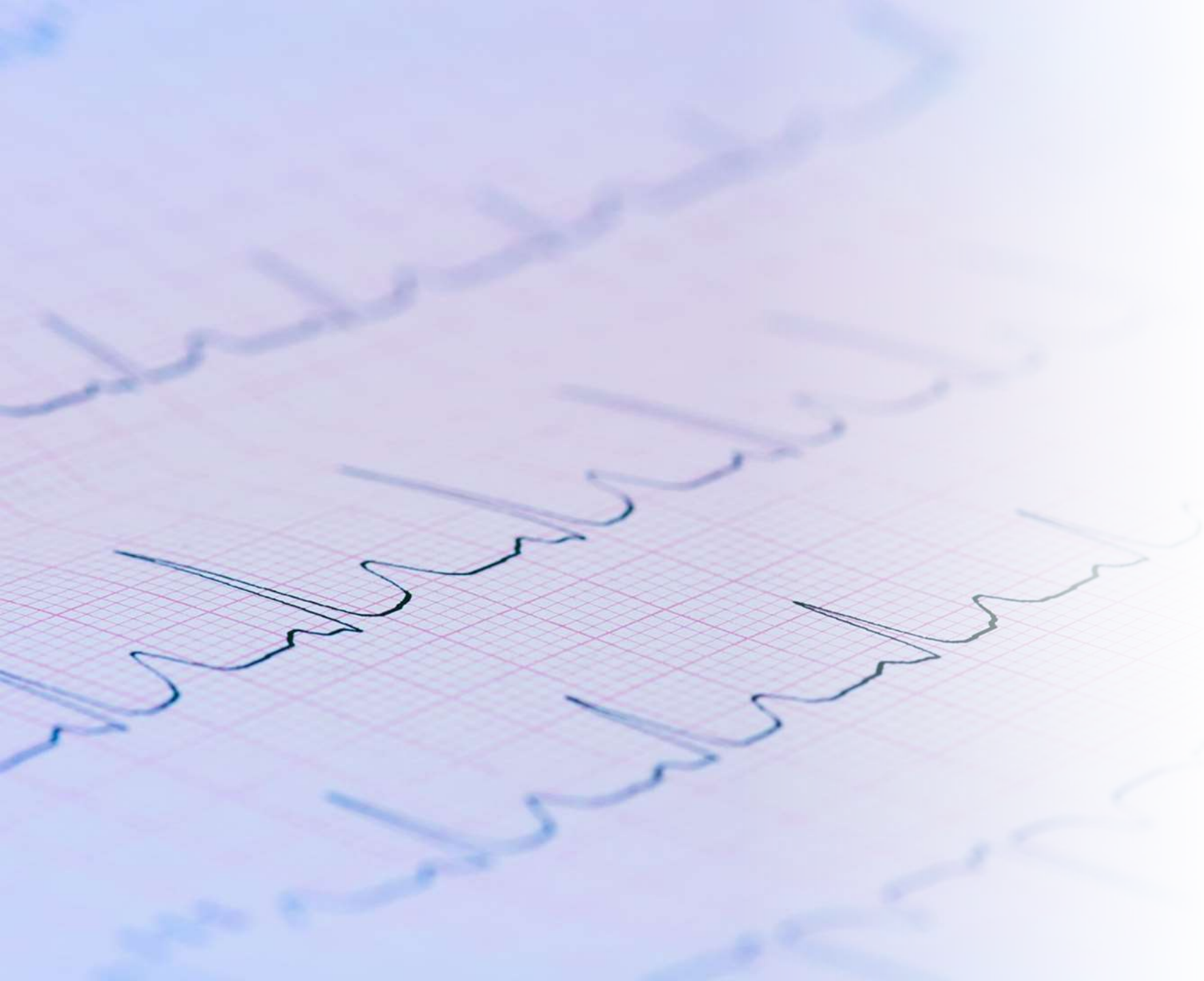


Spearman korelasyon testi

İlaç sayısına göre QTc değerlerinin karşılaştırılması



Unpaired t testi



TARTIŞMA

Çalışma ile kinolon tedavisi sırasında görülebilecek QT aralığı uzama riski ile ilgili tüm klinik çalışanlarında farkındalık oluşturulmuştur.

Çalışma sırasında ilaç etkileşimi, renal doz ayarı ve elektrolit replasmanı ilişkili önerilerin yaklaşık %70'inin kabul edilmesi sonucu gerçekleştirilen müdahalelerle hasta sonuçlarının iyileştirilmesine katkı sağlanmıştır.

QT aralığını uzatma riski olan ilaç kullanan hastalarda tedaviye başlamadan yapılan EKG izlemleri kabul edilebilir düzeylerde
ANCAK
tedavi sırasında yapılması gereken EKG izlemleri yetersiz!

Use of Electrocardiogram Monitoring in Adult Patients Taking High-Risk QT Interval Prolonging Medicines in Clinical Practice: Systematic Review and Meta-analysis, M. Putnikovic, Z. Jordan, Z. Munn, C. Borg and M. Ward, Drug Saf 2022

Kinolon tedavisi alacak hastalar için
klinik eczacı tarafından

***Tisdale Risk Skoru* kullanılarak hastaların QT aralığı uzama riski değerlendirilerek geliştirilen algoritma ile hastaya özgü EKG ve elektrolit takip planı oluşturulması**

QT aralığını uzatan ilaçlarla ilgili diğer çalışmalardan
farklı ve özgün

Ülkemizde
kinolonlarla ilgili QT aralığı uzamasının
Klinik eczacı öncülüğünde değerlendirildiği
başka bir çalışma yok



SONUÇ ve ÖNERİLER

İlaçların neden olduğu QT aralığı uzamasını yönetmede...



önemli bir kaynak

- Tedavinin yarar/zarar oranı değerlendirilmeli
- Tedavi sürecindeki takip parametreleri/yapılması gereken müdahaleler belirlenmeli

Klinik eczacının tedavi sürecini takip etmesi ve önerilerde bulunması klinisyenlerin bu konudaki farkındalığına katkı sağladı

Hastaların çoğunda ciddi düzeylerde QT aralığı uzaması görülmedi





8 MART DÜNYA EMEKÇİ KADINLAR GÜNÜ

Bilinmektedir ki dünya genelinde insan yaşamı için mücadelede en önde yer alan sağlık çalışanlarının %70'ini kadınlar oluşturmaktadır.

Yaşamı kurmakta ve kurtarmakta tüm dezavantajlara rağmen yerini alan kadınları

8 Mart Dünya Emekçi Kadınlar Günü'nde selamlıyoruz.