

Erasmus MC

University Medical Center Rotterdam



Ventriculaire hartritmestoornissen ten gevolge van medicatiegebruik

Dr. M. Eijgelsheim

16 april 2015

ZonMW Congres Goed Gebruik Geneesmiddelen

Disclosures

- Belangenverstrengeling: geen
- Internist (-nefroloog) in opleiding, thans werkzaam in het UMCG
- ZonMW project “Risk factors for ventricular arrhythmia and sudden cardiac death as an adverse reaction of commonly used drugs in the elderly.”
- Nevenfuncties (onbetaald):
 - Junior Associate Editor, Netherlands Journal of Medicine

Inhoud

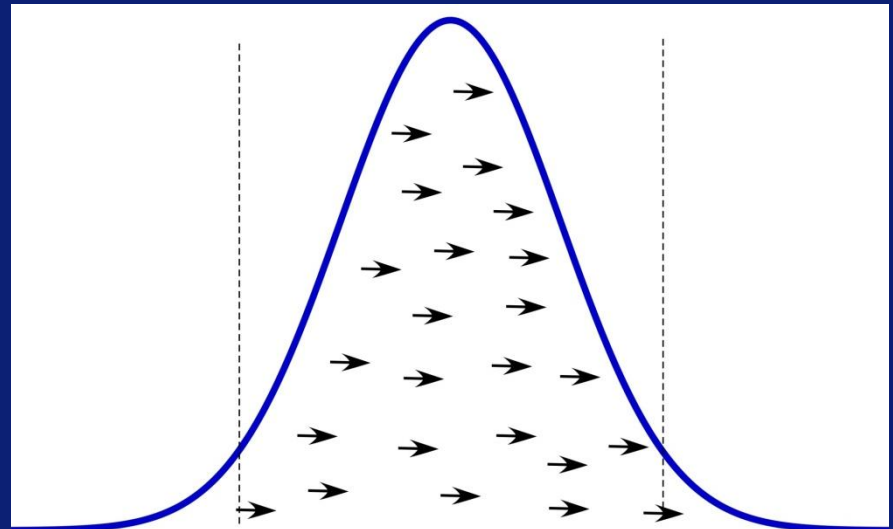
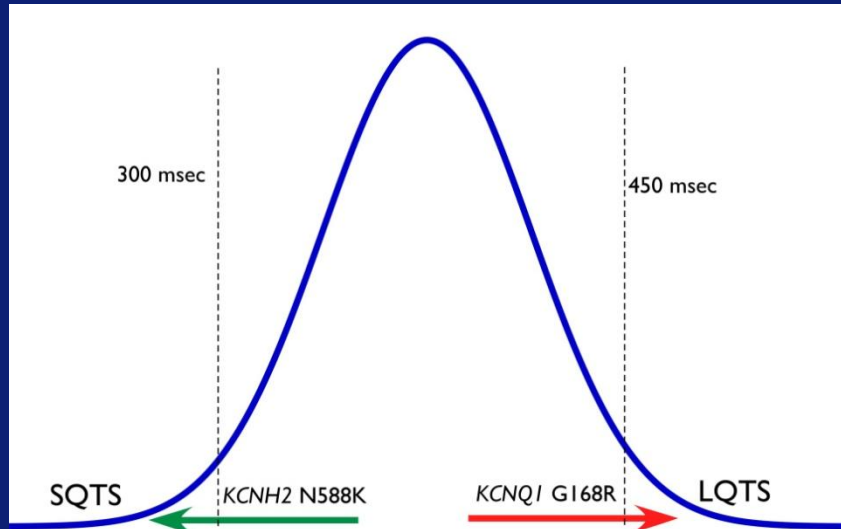
- Introductie
- Resultaten (selectie)
 - **Electrocardiogram:**
 - Consistentie QT duur verlenging
 - QT polyfarmacie
 - **Endocrinologie:** Schildklierfunctie
 - **Pharmacogenetica:**
 - Digoxine en P- glycoproteine
 - Genoomwijde screening
- Implicaties voor de praktijk

Algemene Introductie

“Risk factors for ventricular arrhythmia and sudden cardiac death as an adverse reaction of commonly used drugs in the elderly.”

- Gevolg van ‘repolarisatie’ stoornissen
- Klassiek: hERG kalium kanaal
- QT interval op het ECG als parameter, gecorrigeerd voor hartfrequentie
- SCD ~ 1:1000 patiënt jaren, niet cardiale QT > medicatie RR 2.7
- “Thorough QT study” gedurende klinische medicatie ontwikkeling*

QT verlenging



Monogenetisch vs. Complex
 QT is niet alleen repolarisatie (depolarisatie, impuls propagatie)

Consistentie van QT verlenging

All		Bazett		Fridericia	
participants		2 nd ECG			
n=3,484		Normal	Prolonged	Normal	Prolonged
1 st ECG	Normal	3,118 (95.9%)	132 (4.1%)	3,347 (98.4%)	56 (1.6%)
	Prolonged	152 (65.0%)	82 (35.0%)	59 (72.8%)	22 (27.2%)
Men		2 nd ECG			
n=1,440		Normal	Prolonged	Normal	Prolonged
1 st ECG	Normal	1,214 (94.1%)	76 (5.9%)	1,356 (97.8%)	31 (2.2%)
	Prolonged	87 (58.0%)	63 (42.0%)	37 (69.8%)	16 (30.2%)
Women		2 nd ECG			
n=2,044		Normal	Prolonged	Normal	Prolonged
1 st ECG	Normal	1,904 (97.1%)	56 (2.9%)	1,991 (98.8%)	25 (1.2%)
	Prolonged	65 (77.4%)	19 (22.6%)	22 (78.6%)	6 (21.4%)

Consistentie van QT verlenging

ECG	QTc prolongation consistency	QTc, mean (SD)		Heart rate, mean (SD)		QRS, mean (SD)		History of diabetes mellitus, n (%)		History of CHD, n (%)		History of heart failure, n (%)	
		Men	Women	Men	Women	Men	Women	Men	Women	Men	Women	Men	Women
1 st 2 nd	n=3,118 Normal-normal	415 (19)	429 (19)	67 (11)	71 (11)	102 (11)	94 (10)	100 (8)	177 (9)	120 (10)	50 (3)	12 (1)	29 (2)
		414 (18)	427 (19)	66 (11)	70 (11)	101 (12)	93 (11)	102 (8)	182 (10)	134 (11)	56 (3)	18 (1)	41 (2)
1 st 2 nd	n=152 Prolonged-normal	461 (13)	480 (9)	82 (17)	81 (16)	106 (13)	101 (12)	16 (18)	7 (11)	15 (17)	4 (6)	4 (5)	3 (5)
		430 (16)	446 (19)	70 (13)	71 (12)	105 (14)	99 (11)	17 (20)	8 (12)	16 (18)	4 (6)	5 (6)	4 (6)
1 st 2 nd	n=132 Normal-prolonged	431 (15)	444 (18)	70 (10)	74 (13)	108 (13)	97 (13)	9 (12)	6 (11)	10 (13)	5 (9)	2 (3)	4 (7)
		462 (14)	486 (14)	77 (14)	81 (17)	109 (19)	99 (22)	9 (12)	6 (11)	11 (14)	5 (9)	5 (7)	4 (7)
1 st 2 nd	n=82 Prolonged-prolonged	468 (21)	484 (10)	80 (16)	79 (16)	113 (21)	113 (24)	8 (13)	2 (11)	19 (30)	1 (5)	9 (14)	1 (5)
		465 (14)	483 (10)	79 (15)	76 (15)	113 (22)	110 (27)	8 (13)	2 (11)	20 (32)	1 (5)	12 (19)	2 (11)

Associatie met SCD: hoogst voor groep met consistent verlengde QT duur, onafhankelijk van klinisch hartlijden, hartfrequentie, QRS duur

Gebruik van meerdere QT verlengende middelen

Figuur QTc effecten aantal QT middelen

Metabool - schildklier

- Schildklierremming geassocieerd met SCD (van Noord 2009)
- Hoge FT4 waarden, QTc verlenging in mannen (van Noord 2008)
- Geen associatie tussen TSH en SCD
- FT4 geassocieerd met SCD
- Hoogste tertiel binnen euthyreoidie groep: HR 1.4

Figuur FT4-scd

Pharmacogenetica: digoxine – P-glycoproteïne

- QT *verkortend* antiarrhytmicum met arrhythmogene bijwerkingen
- Digoxine spiegel onder invloed van P-glycoproteïne functie
- Polymorfismen in *MDR1* gen geassocieerd met functie / spiegels

resultaten

Farmacogenetica - GWAS

- Internationaal consortium, n=33781
- 4 expositie groepen: thiazide diuretica (13.0%), tri/tetracyclische antidepressiva (2.6%), sulfonylurea derivaten (2.9%) and QT-verlengende medicatie conform University of Arizona Center for Education and Research on Therapeutics classificatie (4.4%).
- Geen significante associaties.
- Cave: drug expositie definitie.

Praktische implicaties

- Identificatie van tekortkomingen huidige risico indicatoren beschikbaar voor risicoweging
- (een enkele) QTc zegt (n)iets
 - Praktijk: QT duur regelmatig herevalueren, en gebruik de meest toegewezen methode. Absolute waarde of cut off?
- QT is niet alleen bepaald door repolarisatie (en meer dan kalium stromen)
 - Hoe is het QT opgebouwd en hoe bepaald dat het risico?
- Implementatie van systeemoordeel voor risico stratificatie

- Pharmacogenetica
 - Personalized medicine mogelijk?
 - GWA: Betere uitkomstdefinities
 - Kandidaat gen: Voorbij aan LQTS, transporter en CYP genen
 - Alternatief: proefbehandeling en monitoring

- Implementatie in de praktijk?
 - Ervaring uit de praktijk: awareness? op welk nivo implementeren?
 - Verbetering risicostratificatie: complex gezien multifactorieel karakter

Met dank aan:

Met name:

Dr. Ir. Peter Rijnbeek

Dr. Ir. Jan Kors

Drs. Marten van de Berg

Drs. Marieke den Besten – Niemeijer

Dr. Jaap Deckers

Prof. Dr. Bruno Stricker

Internationale partners (Cohorts for Heart and Aging Research in
Genomic Epidemiology – CHARGE consortium)

ZonMW Priority Medicines Elderly 113102005