
Het effect van galantamine op de ecg- geleidingstijden

Auteurs: Iris C. Jobse, Richard A. M. de Jonckheere

Samenvatting

Achtergrond

Galantamine, een acetylcholinesterase-remmer (AChE-remmer), is geregistreerd voor de symptomatische behandeling van lichte tot matig ernstige dementie van het Alzheimer-type. In de literatuur zijn associaties beschreven tussen het gebruik van AChE – remmers en het optreden van cardiovasculaire bijwerkingen. Het doel van deze prospectieve, observationele studie is om te onderzoeken of er een verband bestaat tussen het gebruik van galantamine en het optreden van cardiale geleidingsstoornissen.

Methode

In totaal werden 64 patiënten geïnccludeerd, bij wie gestart werd met een behandeling met galantamine nadat de diagnose waarschijnlijk Alzheimer-dementie was gesteld. De startdosering was 8 mg/ dag, welke dosering, indien er geen bijwerkingen optraden, per vier weken opgehoogd werd met 8 mg tot een einddosering van 24 mg/ dag.

Een electrocardiogram werd verricht voor aanvang en tijdens de therapie met galantamine. De waarden van de nulmeting werden vergeleken met die bij gebruik van 8, 16 en 24 mg galantamine.

Resultaten

Er werden geen significante veranderingen in de ecg- geleidingstijden gevonden tijdens het ophogen van galantamine tot de maximale dosering van 24 mg. Ook niet na correctie voor gebruik van negatief- chronotrope middelen en cardiale voorgeschiedenis.

The effect of galantamine on cardiac conduction time

Abstract

Background

Galantamine, one of the acetylcholinesterase inhibitors (AChEI), is used in the treatment of Alzheimer's disease. However AChEI have been associated with adverse events, including cardiac events. The objective of this prospective, observational study is to evaluate the association between galantamine and incident cardiac conduction abnormalities.

Methods

A total of 64 patients, who visited an out – patient clinic of a geriatric department were enrolled in the study. All patients were diagnosed with Alzheimer's disease and started with a capsule containing 8 mg of galantamine. Subsequently, if galantamine was well tolerated, the dosage was raised every 4 weeks, to an eventual dosage of 24 mg/ day. The mean follow – up period was 4 months. ECG parameters were evaluated at baseline and after start of galantamine at each galantamine dose level (8, 16, 24 mg / day).

Results

No significant differences in electrocardiographic measurements before and during treatment with galantamine were found.

Conclusion

No significant changes in ECG parameters relative to baseline were found with galantamine treatment. Also after adjustment

for concomitant cardioactive medications and cardiovascular comorbidity, no significant changes were found.

Kernwoorden: acetylcholinesterase remmer, electrocardiogram, galantamine, ziekte van Alzheimer

Keywords: Dementia, Electrocardiogram, Reminyl

Inleiding

De ziekte van Alzheimer is de meest voorkomende vorm van dementie. De prevalentie van de ziekte stijgt sterk met de leeftijd. Onder het 65e jaar komt de aandoening bij hooguit 1% van de bevolking voor, boven het 85e jaar ligt dit percentage rond de 40%.

In Nederland zijn de acetylcholinesterase – remmers (AChE-remmers) galantamine en rivastigmine geregistreerd voor de symptomatische behandeling van lichte tot matig ernstige dementie van het Alzheimer-type. Deze middelen hebben bij een deel van de patiënten een positief effect op cognitie, gedrag en het functioneren in algemene dagelijkse levensverrichtingen (ADL).¹ Ze verhogen de activiteit van acetylcholine in de synapsspleet door de inactivatie van de neurotransmitter te remmen.

Naast hun werking in het centrale zenuwstelsel produceren ze ook perifere effecten.

De meest voorkomende bijwerkingen van AChE-remmers zijn gastrointestinale bijwerkingen; zoals misselijkheid en braken. Ook kunnen de middelen het cardiovasculaire systeem beïnvloeden; in de literatuur worden zij onder andere geassocieerd met een verhoogde diastolische bloeddruk en een versterkte werking van de nervus vagus.² Verschillende *case reports* zijn gepubliceerd waarin een verband wordt genoemd tussen het gebruik van AChE-remmers en het optreden van cardiale geleidingsstoornissen zoals QTC tijd verlenging en AV blok.^{3,4,5} Andere studies vonden echter geen verband tussen het optreden van cardiale geleidingsstoornissen of syncope en het gebruik van deze middelen.^{6,7,8,9}

In een cochrane review werd een relatief risico op het optreden van syncope bij gebruik van een AChE-remmer van 1.9 (CI 1.09–3.33) gevonden.¹⁰ Dit risico is consistent met de bevindingen van een grootschalige cohortstudie; naast een verhoogd risico op syncope (RR = 1.76 (1,57–1,98)) werd in deze studie ook een toegenomen risico op bradycardie, pacemaker implantatie en valgerelateerde heupfracturen gevonden.¹¹ In deze studie werd echter niet het effect van de medicatie op de ecg- geleidingstijden bepaald, zodat geen uitspraken gedaan konden worden over het directe effect van de AChE-remmer op het geleidingssysteem. Een verhoogd risico op bradycardie bij het gebruik van een AChE-remmer, gepaard gaande met een verhoogd valrisico en een verhoogd risico op syncope, werd ook gevonden in een andere cohortstudie.¹²

Gegevens van een Australische database, waarin de bijwerkingen van nieuwe middelen worden geregistreerd, tonen dat van de AChE-remmers, galantamine het middel is waarvan het frequentst bradycardie, arrytmie en 'plotse dood' als bijwerking wordt gemeld.⁹ In deze prospectieve observationele studie werd bepaald of er tijdens het gebruik van oplopende doseringen galantamine een verandering optrad in de geleidingstijden. Met als doel te onderzoeken of er een verband bestaat tussen het gebruik van galantamine en het optreden van cardiale geleidingsstoornissen.

Methode

Studie-opzet en participanten

De studiegroep bestond uit patiënten, bij wie in de periode 2005–2008 een behandeling werd gestart met de AChE-remmer galantamine nadat de diagnose 'waarschijnlijk alzheimerdementie' werd gesteld. De diagnose waarschijnlijk ziekte van Alzheimer werd gesteld aan de hand van de DSM IV criteria. Exclusiecriteria waren eerder gebruik van een AChE-remmer en dementie in een vergevorderd stadium (MMSE ≤10). Een electrocardiogram werd verricht voor aanvang en tijdens de therapie met galantamine. Hartfrequentie, PR interval, QRS duur en QT interval waren de ecg-parameters, die werden geregistreerd. Er

werd een 12 afleidingen ECG gemaakt met een Hewlett Packard recorder, type 300 PI. De ecg-parameters werden automatisch berekend door het apparaat.

De startdosering van galantamine was 8 mg/ dag, welke dosering, indien er geen bijwerkingen optraden, per vier weken opgehoogd werd met 8 mg tot een einddosering van 24 mg/ dag. De waarden van de nulmeting werden vergeleken met die bij gebruik van 8, 16 en 24 mg galantamine. Ook werd het effect bepaald van de variabelen leeftijd, geslacht, cardiale voorgeschiedenis en het gelijktijdig gebruik van negatief- chronotrope middelen zoals bètablokkers en calciumantagonisten.

Statistische analyse

Na logaritmische transformatie van de variabelen werd gebruikt gemaakt van mixed model ANOVA, waarna er sprake was van een normale verdeling. De trendvariabele in het model was de onafhankelijke variabele 'dosering galantamine', die genummerd werd van 1 t/m 4. Waarbij nummer 1 stond voor het eerste bezoek; het bezoek voor start van galantamine. De co-variabelen waarvoor werd gecorrigeerd waren: leeftijd, geslacht, gebruik bètablokkers, gebruik van calciumantagonisten en cardiale voorgeschiedenis.

De gegevens van patiënten die voortijdig stopten met galantamine, maar bij wie wel een basis ECG en minstens 1 follow-up ecg waren verricht, werden ook opgenomen in de analyse. Voor elke co-variabele werd bepaald of er een verschil bestond in het beloop van de geleidingstijden bij oplopende doseringen van galantamine, tussen de groep waarin de co-variabele aanwezig is en de groep waarin deze afwezig is. De verandering bij ophoging van de dosering galantamine werd weergegeven als procentuele verandering. Een verandering was significant bij een p waarde <0.05.

Resultaten

De studiegroep bestond in totaal uit 64 patiënten. Tabel 1 toont de demografische – en ziektekenmerken van de patiënten. Twintig procent van de patiënten had een cardiale voorgeschiedenis en 44% gebruikte een bètablokker en / of een calciumantagonist. Het merendeel van de patiënten ($n = 49$) gebruikten de maximale dosering van 24 mg galantamine aan het eind van de studieperiode. Vijf patiënten waren lost to follow – up, bijvoorbeeld door opname in een verpleeghuis. Bij 3 patiënten werd de dosering verlaagd in verband met bijwerkingen. Daarnaast stopten zeven patiënten met galantamine tijdens de follow-up periode van 12 weken (Tabel 2).

Tabel 1 Patiëntenkenmerken

Geslacht	
Mannelijk; n (%)	22 (34)
Leeftijd in jaren, gemiddelde (spreiding)	78 (61–88)
Cardiale voorgeschiedenis; n (%)	13 (20)
Myocardinfarct; n (%)	5 (8)
CABG; n (%)	4 (4,7)
Hartfalen; n (%)	1 (1,6)
SVT; n (%)	4 (6)
Angina pectoris; n (%)	1 (1,6)
Negatief chronotrope medicatie; n (%)	28 (44)
Bètablokkers; n (%)	21 (33)
Calciumantagonisten; n (%)	7 (11)

CABG, Coronary artery bypass grafting; SVT, Supraventriculaire tachycardie

Tabel 2 Overzicht van bijwerkingen leidend tot staken/vermindering van galantamine en aantal patiënten 'lost to follow –up'

	Number

Lost to follow -up	5
Dosivermindering door bijwerkingen	3
Duizeligheid	2
Gewichtsverlies	1
Voortijdig staken galantamine (totaal)	7
Gewichtsverlies	2
Duizeligheid	2
Ritme/geleidingstoornissen	2
Eigen initiatief	1

Bij twee patiënten werd de AChE- remmer gestaakt in verband met het optreden van veranderingen op het ecg; bij 1 patiënt ontstond atriumfibrilleren bij gebruik van 8 mg galantamine. Opvallend in deze casus was, dat er pre-existent sprake was van een eerste graads AV blok. Bij de tweede patiënt werd gestopt met het medicament in verband met verlenging van de QT tijd en de QRS duur. Bij laatstgenoemde patiënt bedroegen de QRS duur en QT tijd respectievelijk 94 en 403 ms, welke tijden 4 weken na start van 8 mg galantamine respectievelijk 154 en 466 bedroegen. Deze patiënte gebruikte propranolol in verband met hartkloppingen.

Er werden geen significante veranderingen in de ecg- geleidingstijden gevonden tijdens het ophogen van galantamine tot de maximale dosering van 24 mg (Tabellen 3 en 4). Ook niet na correctie voor gebruik van negatief- chronotrope middelen en cardiale voorgeschiedenis. Er werd enkel een trend gevonden richting een lagere gemiddelde hartfrequentie bij mannen in vergelijking met vrouwen tijdens de studieperiode ($p = 0.067$). Ook werd bij vrouwen een trend gevonden voor een verandering in hartfrequentie tijdens gebruik van galantamine; na start van 8 mg galantamine werd bij vrouwen een stijging van de gemiddelde hartfrequentie vastgesteld ($p = 0.053$) (Tabel 4). Deze bevindingen zijn echter niet klinisch relevant en berusten mogelijk op toeval.

Tabel 3 Gemiddelden van de electrografische uitkomstvariabelen met 95% betrouwbaarheidsintervallen

Parameter (M ± SD)	Baseline (N = 64)	Galantamine 8mg/ dag (N = 64)	16 mg/ dag (N = 58)	24 mg / dag (N = 49)
QRS	98 (93.0–103.3)	97.7 (92.4–103.3)	97.1 (92.1–102.4)	96.1(90.9–101.6)
QTC	420.2 (411–429.7)	422.3 (413.2–431.7)	421.9 (415.4–428.6)	418.8 (411.0–426.7)
HR (m)	70.1 (64.7–76.0)	70.4 (65.6–75.6)	71.1 (65.8–76.7)	65.4 (60.3–71.0)
HR (v)	70.5 (66.6–74.7)	76.8 (73.0–80.8)	73.2 (69.3–77.4)	73.4 (69.4–77.6)
PR	170,9 (164.0–178,1)	172.1(165,6–178.9)	173,8 (167.6–180.1)	172.2 (166.0–178.6)

Geschat en gecorrigeerd voor de bekende covariabelen (geslacht, leeftijd, negatief chronotrope geneesmiddelen) middels de ANOVA voor herhaalde metingen

Tabel 4 Procentuele verandering ecg-geleidingstijden bij dosisverhoging

Hartfrequentie: procentuele verandering per bezoek	95% CI		p-waarde
0.6%	-0.1	1.4	0.216
PR interval: procentuele verandering per bezoek			

	95% CI		p-waarde
0.5%	-0.4	1.3	0.278
QRS duur: procentuele verandering per bezoek			
	95% CI		p-waarde
-0.6%	-1.3	0.1	0.114
QTC interval: procentuele verandering per bezoek			
	95% CI		p-waarde
0.1%	-0.6	0.8	0.717

Discussie

In deze prospectieve, observationele studie werden geen significante veranderingen in de ecg- geleidingstijden gevonden tijdens het ophogen van galantamine tot de maximale dosering van 24 mg. Ook eerdere studies vonden geen significante effecten van gebruik van AChE-remmers op ecg- geleidingstijden.^{13,14,15,16} In de studie waarbij Isik et al. het effect van galantamine op de ecg- geleidingstijden onderzochten, werden patiënten met een cardiovasculaire voorgeschiedenis geëxcludeerd evenals patiënten die chronotrope medicatie gebruikten (zoals bètablokkers en calciumantagonisten).¹⁴ Onze studie is voor zover bekend de enige studie naar veranderingen in de ecg- geleidingstijden bij gebruik van galantamine waarbij deze exclusiecriteria niet gehanteerd zijn. Naar onze mening zouden de bevindingen bij hanteren van deze exclusiecriteria minder generaliseerbaar zijn naar de algemene populatie, aangezien cardiovasculaire aandoeningen veel voorkomen bij ouderen.

Bij 16% van de patiënten in onze studie werd galantamine voortijdig gestaakt of werd de dosering verlaagd in verband met bijwerkingen. Dit hoge percentage is mogelijk te verklaren door het feit, dat galantamine relatief snel werd opgehoogd (per 4 weken). In de literatuur wordt beschreven, dat er bij langzamer ophogen van een AChE-remmer minder kans op bijwerkingen bestaat.¹⁰

Twee cohortstudies onder de algemene populatie vonden een verhoogd risico op onder meer bradycardie en syncope bij het gebruik van een AChE-remmer. Hoewel in onze studie galantamine op groepsniveau geen significant effect had op de geleidingstijden, werd bij twee patiënten het medicament voortijdig gestaakt in verband met ecg veranderingen. Bij de eerste patiënt ontstond atriumfibrilleren de novo bij gebruik van 8 mg galantamine.

Een verband met de medicatie is niet zeker aangezien (paroxismaal) atriumfibrilleren op oudere leeftijd frequent voorkomt. Het eerstegraads AV blok, dat pre-existent aanwezig was bij deze patiënt, is in de literatuur wel beschreven als een risicofactor voor het ontstaan van atriumfibrilleren.¹⁷ Bij de tweede patiënt ontstond een linker bundeltak blok en een verlenging van het QTC interval na start van galantamine. Deze patiënt was bekend met palpitatieklachten, waarvoor zij propranolol gebruikte.

Een potentiële beperking van de studie is de relatief korte follow – up duur van 12 weken waardoor er geen uitspraken kunnen worden gedaan over eventuele lange termijneffecten van galantamine. Een tweede mogelijke beperking is het feit dat de studiepopulatie bestond uit een klein aantal patiënten in relatief goede gezondheid; zo is de prevalentie van hartfalen in de studiepopulatie 1,6%, terwijl deze in de algemene (geriatrie) populatie 10–20% bedraagt. Een verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat er sprake is van selectiebias; vooral de gezondere ouderen worden door de huisarts doorverwezen naar onze geheugenpolikliniek

In de toekomst is meer onderzoek naar de veiligheid van galantamine bij patiënten met cardiovasculaire co-morbiditeit en gebruik van cardiale medicatie, wenselijk.

Dankbetuiging

De auteurs willen graag Astrid van den Bosch en Angèle Robinson, geriatrieverpleegkundigen in het Amphia ziekenhuis,

bedanken voor hun hulp bij het verzamelen van de data.

Auteurs

I. C. Jobse

arts in op leiding tot klinisch geriater, afdeling klinische geriatrie, Amphia Ziekenhuis, Struitenweg 24 c

AIO Klinische geriatrie, Amphia Ziekenhuis, Breda

Thans: Klinisch geriater, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven

Email: dulve@hotmail.com

R. A. M. de Jonckheere

klinisch geriater, afdeling klinische geriatrie, Amphia Ziekenhuis

klinisch geriater, afdeling klinische geriatrie, Amphia Ziekenhuis, Breda

Literatuurlijst

1. Cummings JL. Use of cholinesterase inhibitors in clinical practice. Evidence – based recommendations. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2003;11131-145. 10.1097/00019442-200303000-00004
2. Masuda Y, Kawamura. Acetylcholinesterase inhibitor (Donepezil Hydrochloride) reduces heart rate variability. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 41 (suppl.1): S67-S71
3. Leitch A, McGinness P, Wallbridge D. Calculate the QT interval in patients taking drugs for dementia. *BMJ*. 2007;335(7619):557-10.1136/bmj.39020.710602.47
4. Suleyman T, Tevfik P, Abdulkadir G. Complete atrioventricular block and ventricular tachyarrhythmia associated with donepezil. *Emerg Med J*. 2006;23(8):641-2. 10.1136/emj.2006.036251
5. Leentjens AF, Kragten JA. Complete atrioventricular block during galantamine therapy. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2006;150(10):563-6.
6. Bordier P, Garrigue S, Lanusse S. Cardiovascular effects and risk of syncope related to donepezil in patients with Alzheimer's disease. *CNS Drugs*. 2006;20(5):411-417. 10.2165/00023210-200620050-00005
7. Doody RS, Corey-Bloom J, Zhang R. Safety and tolerability of donepezil at doses up to 20 mg/ day. Results from a pilot study in patients with Alzheimer's disease. *Drugs Aging*. 2008;25(2):163-174. 10.2165/00002512-200825020-00008
8. Boada-Rovira M, Brodaty H, Cras P. Efficacy and safety of donepezil in Alzheimer's disease. *Drugs Aging*. 2004;21(1):43-53. 10.2165/00002512-200421010-00004
9. Fisher AA, Davis MW. Prolonged QT interval, syncope, and delirium with galantamine. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2008;42(2):278-83. 10.1345/aph.1K514
10. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane database syst. Rev.* 2006;1CD005593-
11. Gill SS, Anderson GM, Fischer HD. Syncope and its consequences in patients with dementia receiving cholinesterase inhibitors. A population-based cohort study. *Arch Intern Med.* 2009;169(9):867-73. 10.1001/archinternmed.2009.43
12. Hernandez RK, Farwell W, Cantor MD. Cholinesterase Inhibitors and incidence of bradycardia in patients with dementia in the veterans affairs New England healthcare system. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(11):1997-2003. 10.1111/j.1532-5415.2009.02488.x
13. Morganroth J, Graham S, Hartman R. Electrocardiographic effects of rivastigmine. *J Clin Pharmacol*. 2002;42(5):558-68. 10.1177/00912700222011490
14. Isik AT, Bozoglu E, Naharci MI. Evaluation of the effects of galantamine on cardiac function in elderly patients with Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2010;8(5):454-9. 10.1016/j.amjopharm.2010.09.001
15. Isik AT, Yildiz GB, Bozoglu E. Cardiac safety of donepezil in elderly patients with Alzheimer disease. *Intern Med*. 2012;51(6):575-8. 10.2169/internalmedicine.51.6671
16. Isik AT, Bozoglu E, Yay A. Which cholinesterase inhibitor is the safest for the heart in elderly patients with Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2012;27(3):171-4. 10.1177/1533317512442999
17. Cheng S, Keyes MY, Larson MG. Long term outcomes in individuals with prolonged PR interval or first degree atrioventricular block. *JAMA*. 2009;301(24):2571-7. 10.1001/jama.2009.888