

Relatie tussen farmacokinetiek van ajmaline en ST-elevatie bij de diagnostiek van het Brugada-syndroom

R. Tahmassian ^{a*}, H.L. Tan ^b, A.C. Linnenbank ^b,
A.D.R. Huitema ^c, R.W. Sparidans ^d, H. Yu ^c,
J.H. Beijnen ^{cd} en P.N.J. Langendijk ^a

^a Apotheek, Reinier de Graaf Gasthuis, Delft.

^b Cardiologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.

^c Apotheek, Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam.

^d Farmaceutische Wetenschappen, Universiteit Utrecht.

* Thans: Ziekenhuisapotheek Maasstad Ziekenhuis, Rotterdam

Correspondentie: rtahmassian@gmail.com.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van R. Tahmassian.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Citeer als: Tahmassian R, Tan HL, Linnenbank AC, Huitema
ADR, Sparidans RW, Yu H, Beijnen JH, Langendijk PNJ.

Relatie tussen farmacokinetiek van ajmaline en ST-elevatie
bij de diagnostiek van het Brugada-syndroom. Nederlands
Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2016;1:a1603.

Kernpunten

- Bij patiënten met verdenking van het Brugada-syndroom (BS) die een ajmalinetest ondergaan, wordt de farmacokinetiek het beste beschreven met een tweecompartimentenmodel met lineaire eliminatie.
- De ajmalineserumconcentratie is gerelateerd aan veranderingen in het ST-segment op het electrocardiogram (ECG) van BS-positieve patiënten.
- Bij BS-negatieve patiënten wordt het ST-segment niet hoger bij toename van de ajmalineserumconcentratie.
- Het ontwikkelde farmacokinetische model kan gebruikt worden om de relatie tussen ajmalineserumconcentratie en andere ECG-parameters te onderzoeken.

Inleiding

Het Brugada-syndroom (BS) wordt gekenmerkt door acute hartdood ten gevolge van ventriculaire ritme stoornissen. Het heeft een hoge prevalentie in sommige regio's, waaronder Zuidoost-Azië [1-3]. Bij 20-30% van alle patiënten kan een afwijking worden vastgesteld van het gen dat codeert voor het cardiale natriumkanal (*SCN5A*). Luxerende factoren zoals koorts en bepaalde geneesmiddelen kunnen het syndroom manifest maken. BS wordt gekarakteriseerd door een kenmerkend

ABSTRACT

Association between pharmacokinetics of ajmaline and ST elevation in diagnostics of Brugada syndrome

OBJECTIVE

To investigate the relationship between ajmaline serum levels (pharmacokinetics, PK) and changes in the ST segment on the electrocardiogram (pharmacodynamics, PD) in patients with suspected Brugada syndrome (BS).

DESIGN AND METHODS

We determined the PK profile of ajmaline in 34 patients referred to the cardiology clinic for diagnosis of Brugada syndrome. The PD profile was derived from the ST elevations on the electrocardiograms of 26 patients during the diagnostics of BS. The PK and PD data were examined and fitted into non-linear mixed effect modelling (NONMEM 7). The final PK model was evaluated with data from 8 newly included patients.

RESULTS

Pharmacokinetics of ajmaline was best described with a two compartment model and the PK/PD data as a direct effect with a linear relationship between ajmaline serum levels and ST segment elevation. In BS-positive patients the baseline ST segment was 0.06 mV (rsd 35%) with a slope of 0.03 mV·mL/μg (rsd 94%). In BS-negative patients no association was found between ajmaline serum levels and ST segment elevation.

CONCLUSION

Pharmacokinetics of ajmaline in patients with suspected BS is best described with a two compartment model with linear elimination. A direct association between ajmaline serum levels and ST segment elevation in BS-positive patients was found. No association was found between ajmaline serum levels and ST segment elevation in BS-negative patients. In future studies this model can be used to examine the effects of co-variates in order to optimize the use of ajmaline in the diagnosis of BS.

electrocardiogram (BS-ECG). Het bevat een ongewone ST-segmentelevatie (> 0,2 mV) in het rechter precordiale gedeelte (V₁ tot V₃). Daarnaast komen tekenen van geleidingsvertraging voor.

Het BS-ECG kan spontaan aanwezig zijn. Indien dit

niet zo is, kan het worden opgewekt in een farmacologische provocatietest met een natriumkanaalblokkerend middel. Het efficiëntste middel hiervoor is ajmaline, voornamelijk vanwege de korte halfwaardetijd (vergeleken met flecaïnone). Ajmaline is een klasse-1A-antiarrhythmicum, dat veilig is gebleken bij het stellen van de diagnose van BS [2].

Tot op heden is de relatie tussen de farmacokinetiek van ajmaline en de farmacodynamiek in de vorm van waargenomen ECG-afwijkingen niet bestudeerd. Deze studie onderzoekt de relatie tussen de concentratie van ajmaline in serum en veranderingen van het ST-segment in het ECG bij de diagnostiek van BS.

Methoden

Het onderzoek werd uitgevoerd in het Reinier de Graaf Gasthuis in Delft, het Academisch Medisch Centrum (AMC) in Amsterdam en het Antoni van Leeuwenhoek in Amsterdam. De onderzoekspopulatie bestond enerzijds uit een retrospectief cohort van patiënten die in de periode 2005–2007 in het AMC een diagnostische ajmalinetest ondergingen wegens verdenking van BS, en anderzijds een prospectief cohort van patiënten die werden geïncludeerd in 2013. Voor het onderzoek werd toestemming van de lokale METC verkregen en alle patiënten gaven schriftelijke toestemming voor deelname.

Bij de ajmalinetest worden, onder continue ECG-controle, opeenvolgende bolussen van 10 mg ajmaline toegediend tot het karakteristieke BS-ECG wordt waargenomen. Voor de bepaling van de farmacokinetiek van ajmaline werden bij iedere patiënt 10–12 bloedmonsters afgenomen tot 120 minuten na de laatste bolusinjectie ajmaline. Als farmacodynamische parameter werd de ST-segmentelevatie in ECG-afleiding V_1 vastgelegd. Ajmalineserumconcentraties werden bepaald met een eerder door ons gevalideerde en gepubliceerde vloeistofchromatografische methode [4].

De farmacokinetische en farmacodynamische gegevens werden verwerkt met een populatieanalyse met behulp van *non-linear mixed effect modeling* (NONMEM 7). Farmacokinetische gegevens van het retrospectieve cohort werden beschreven met multicompartmentele modellen met lineaire of niet-lineaire eliminatie. Vervolgens werden de gegevens van het prospectieve cohort gebruikt voor modevaluatie. Hierbij werden de parameters van het finale model dat was ontwikkeld aan de hand van de retrospectieve gegevens, opnieuw geschat op basis van de prospectieve gegevens.

Het farmacokinetische model werd vervolgens via een directeffectmodel gekoppeld aan de farmacodynamische uitkomsten. Het verband tussen ajmalineserumconcentratie en verhoging van het ST-segment werd beschreven met lineaire of E_{\max} -modellen. Ontwikkeling van het farmaco-

Tabel 1 Patiëntkarakteristieken onderzoekspopulatie en farmacokinetische parameters uit het farmacokinetische model van ajmaline

Parameter	Retrospectief		Prospectief	
	farmacokinetiek	farmacodynamiek	farmacokinetiek	
Patiënten (N)	34	26	8	
Leeftijd (jaren)*	43 ± 14	43 ± 15	47 ± 12	
Geslacht (% man)	71	73	25	
Gewicht (kg)*	75 ± 13	75 ± 13	76 ± 11	
Gemiddelde ajmalinedosis (mg)*	74 ± 16	76 ± 17	76 ± 14	
Brugada-syndroom (% positief)	53	46	13	
Parameter	waarde (rsd)		waarde (rsd)	
<i>Populatiewaarde</i>				
CL (L/uur)	118	(17%)	118	(21%)
V_1 (L)	42	(10%)	43	(26%)
V_2 (L)	257	(13%)	193	(16%)
Q (L/uur)	600	(14%)	617	(21%)
<i>Interindividuele variabiliteit</i>				
CL (%)	73	(22%)	19	(35%)
V_2 (%)	57	(18%)	42	(46%)
Q (%)	72	(11%)	45	(26%)
<i>Residuale variabiliteit</i>				
Proportionele fout (%)	9,85 (10%)		10,6 (20%)	

* gemiddelde ± standaarddeviatie.

CL: klaring; V_1 : volume compartiment 1; V_2 : volume compartiment 2; Q : intercompartmentele klaring.

kinetisch/farmacodynamische model gebeurde sequentieel, waarbij individuele farmacokinetische parameters uit het finale farmacokinetische model gebruikt werden als invoer voor het farmacodynamische model. Modevaluatie vond plaats met behulp van standaard statistische en grafische methodes waaronder *minimal value of objective function*, standaardfouten in parameterschattingen en op simulatie gebaseerde grafische evaluaties zoals de *visual predictive check*.

Resultaten

In het retrospectieve cohort werden in totaal 46 patiënten geïncludeerd. De meeste patiënten waren eerstegraads familielid van een indexpatiënt met plotselinge onverwachte hartdood of met aangetoond BS. Door het ontbreken van farmacokinetische en/of farmacodynamische gegevens waren uiteindelijk gegevens van 34 patiënten beschikbaar voor het farmacokinetische model en van 26 patiënten voor het farmacokinetisch/farmacodynamische model. In het prospectieve cohort werden in totaal 8 patiënten geïncludeerd. In tabel 1 zijn de patiëntkarakteristieken weergegeven.

Een open tweecompartimentenmodel met lineaire eliminatie bleek de farmacokinetische gegevens adequaat te beschrijven. Standaardfouten in parameterschattingen waren beperkt en adequate *goodness of fit* werd verkregen. Dit farmacokinetische model werd geëvalueerd met behulp van de prospectieve gegevens ($n = 8$). De gevonden farmacokinetische parameters bij dit farmacokinetische model van beide populaties bleken redelijk overeen te komen en zijn weergegeven in tabel 1. Vanwege het kleine aantal patiënten waren schattingen van variabiliteit in het prospectieve cohort minder goed te vergelijken.

Het farmacokinetisch/farmacodynamische populatiemodel werd ontwikkeld met behulp van de gegevens van het retrospectieve cohort ($n = 26$). Een direct effect met een lineaire relatie tussen ajmalineserumconcentratie en ST-segmentelevatie bleek de gegevens het beste te beschrijven. Voor BS-positieve patiënten was het aanvangs-ST-segment $0,06$ mV (relatieve standaarddeviatie [rsd] 35%) en de helling $0,03$ mV·mL/ μ g (rsd 94%). Bij BS-negatieve patiënten kon geen relatie gevonden worden tussen ajmalineserumconcentratie en ST-segmentelevatie; daarom werd de helling voor deze groep patiënten gelijkgesteld aan 0. Bij BS-positieve patiënten was de interindividuele variabiliteit van aanvangs-ST-segment 163% en van helling 207%. Onder BS-negatieve patiënten ($n = 14$) werd bij 11 patiënten geen verhoging van het ST-segment ($> 0,2$ mV) waargenomen tijdens de ajmalinetest. Bij de overige 3 was er al een verhoging van het ST-segment $> 0,2$ mV waar te nemen voordat gestart werd met de ajmalinetest. In figuur 1 is ter illustratie het ST-segment tegen de ajmalineserumconcentratie uitgezet voor twee typische patiënten met respectievelijk zonder BS.

Beschouwing

In het retrospectieve cohort van 34 patiënten die verdacht werden van BS en een ajmalinetest hebben ondergaan in de periode 2005-2007, is gebleken dat de farmacokinetiek het beste beschreven kon worden met een tweecompartimentenmodel met lineaire eliminatie. De gevonden farmacokinetische parameters kwamen overeen met wat in de literatuur beschreven staat [5-8]. Modevaluatie met gegevens van het prospectieve cohort liet nagenoeg gelijke populatieschattingen zien.

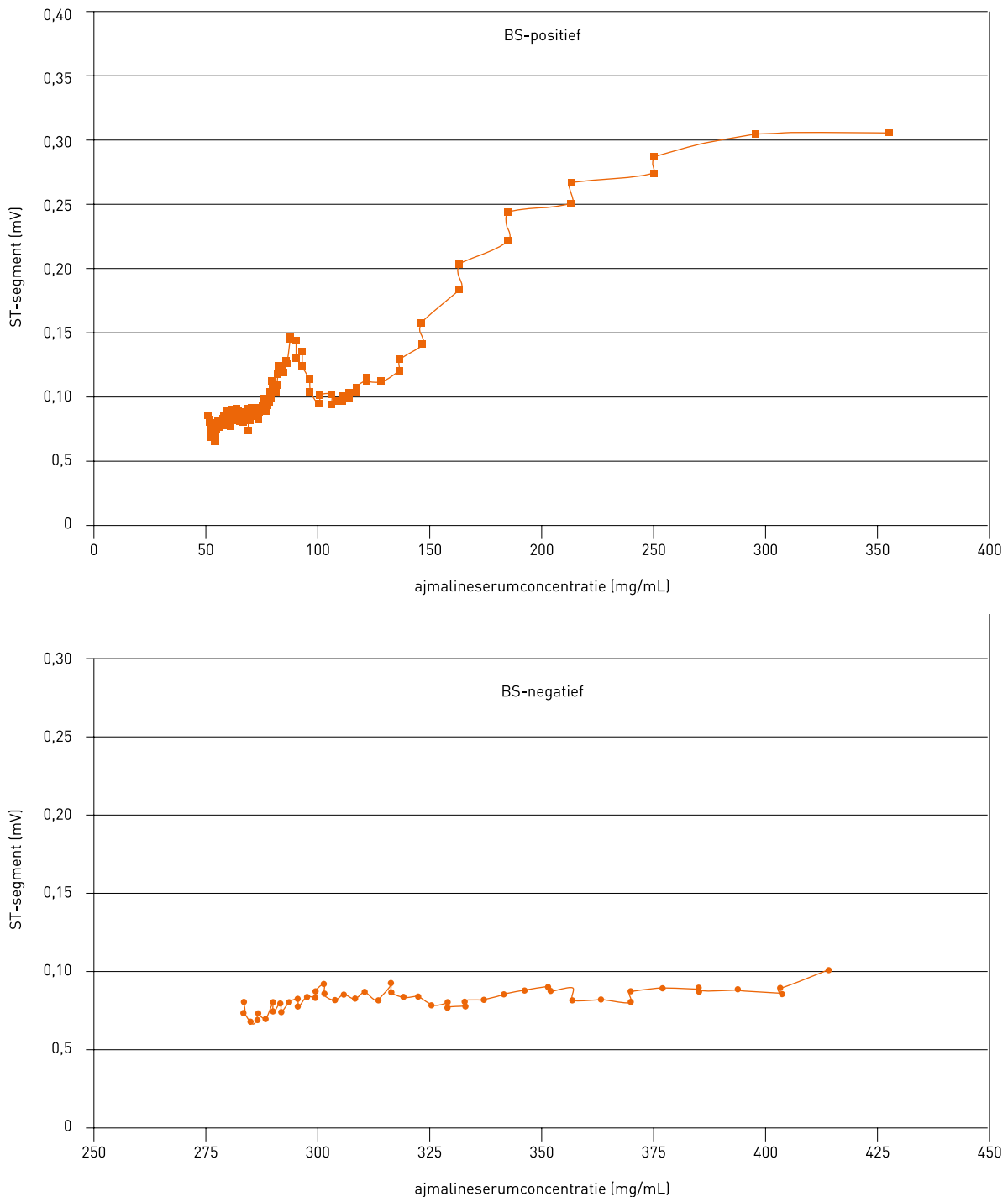
Met behulp van het ontwikkelde farmacokinetische model en de gegevens van het retrospectieve cohort van 26 patiënten werd het farmacokinetisch/farmacodynamische model gemaakt. Het farmacokinetisch/farmacodynamische model liet een lineair verband met een grote interindividuele variabiliteit zien tussen ajmalineserumconcentraties en veranderingen in het ST-segment op het ECG bij BS-positieve patiënten. Het viel op dat bij de meeste patiënten de ST-segmentelevatie reeds optrad bij een lage ajmalineserumconcentratie. Deze ST-segmentelevatie nam af en normaliseerde tot het niveau van aanvang bij afname van de ajmalineserumconcentratie. In de praktijk gebeurt dit binnen enkele minuten tot maximaal een uur na de laatste bolus ajmaline.

Bij de controlegroep (BS-negatieve patiënten) bleef het ST-segment onder de afkapwaarde van $0,2$ mV ondanks toename van de ajmalineserumconcentratie. Bij 3 van de 14 BS-negatieve patiënten werd desondanks een verhoogd ST-segment ($> 0,2$ mV) waargenomen voor de start van de ajmalinetest. Er traden geen wezenlijke ECG-veranderingen op tijdens de ajmalinetest. We constateerden dat bij sommige BS-positieve patiënten geen ST-segmentelevatie te zien was. Bij deze patiënten werd bij de analyse het ST-segment bepaald in andere, hoger liggende afleidingen (tweede of derde intercostaalruimte boven V_1 en/of V_2). Hier was wel een significante verhoging van het ST-segment te zien ($> 0,2$ mV). In de praktijk wordt bij het stellen van de diagnose van BS altijd naar meerdere afleidingen gekeken, niet alleen afleiding V_1 [9].

De beperking aan de studie is dat tijdens de duur ervan niet alle farmacokinetische en farmacodynamische gegevens van de beoogde patiënten in het prospectieve cohort zijn geanalyseerd. Deze waren ten tijde van de analyse niet beschikbaar en/of niet evalueerbaar. Wel zijn alle patiënten geïncludeerd in de studie. Een andere beperking is dat er geen bloedmonsters afgenomen zijn tijdens de ajmalinetest. Het farmacokinetische model is gebaseerd op de bloedspiegels na de laatste gift ajmaline. Dit kan ook een beperking vormen voor het farmacokinetisch/farmacodynamische model.

Geconcludeerd kan worden dat dit onderzoek een verband laat zien tussen de concentratie van ajmaline in serum en veranderingen in het ST-segment op het ECG van BS-positieve patiënten bij de diagnostiek van BS. Daarnaast kan gesteld worden dat bij een lage ajmalineserum-

Figuur 1 Relatie tussen het ST-segment op het electrocardiogram en de ajmalineserumconcentratie bij de diagnostiek van het Brugada-syndroom



Waargenomen ST-segment bij toenemende ajmalineserumconcentratie bij een BS-positieve patiënt (boven) en bij een BS-negatieve patiënt (onder). Beide patiënten behoorden tot het retrospectieve cohort.

concentratie de meeste BS-positieve patiënten een klinisch relevante ST-segmentelevatie laten zien. Het onderzoek

toont tevens duidelijk aan dat bij BS-negatieve patiënten geen verhoging van het ST-segment plaatsvindt bij toename

van de ajmalineserumconcentratie. Een uitzondering vormen patiënten die al bij aanvang een verhoogd ST-segment hebben.

Het ontwikkelde farmacokinetische model kan gebruikt worden om de relatie tussen ajmalineserumconcentratie en andere parameters op het ECG te onderzoeken. Hierna kan het model gebruikt worden voor het optimaliseren van de procedure middels simulatiestudies. Ook kan de invloed van covariaten zoals leeftijd, gewicht en leverfunctie onderzocht worden om het gebruik van ajmaline bij de diagnosestelling van BS te optimaliseren.

Literatuur

- 1 Benito B, Brugada R, Brugada J, Brugada P. Brugada syndrome. *Prog Cardiovasc Dis.* 2008 jul-aug;51(1):1-22.
- 2 Meregalli PG, Wilde AA, Tan HL. Pathophysiological mechanisms of Brugada syndrome: depolarization disorder, repolarization disorder, or more? *Cardiovasc Res.* 2005 aug 15;67(3):367-78.
- 3 Fundació Brugada [internet]. Girona: Fundació Brugada [geraadpleegd 2013 mrt 13]. <http://brugada.org/>
- 4 Sparidans RW, Langendijk P, Boers E, van Kan E, Tan HL, Beijnen JH. Liquid chromatographic assay with fluorescence detection to determine ajmaline in serum from patients with suspected Brugada syndrome. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2010 aug 1;878(23):2168-72.
- 5 Langendijk PNJ, Feberwee T, Andrews L, et al. Pharmacokinetics of ajmaline in diagnosis of Brugada syndrome: New data for an old drug [abstract]. *Ther Drug Monit.* 2011;33(4):558.
- 6 Padrini R, Piovan D, Javarnaro A, Cucchini F, Ferrari M. Pharmacokinetics and electrophysiological effects of intravenous ajmaline. *Clin Pharmacokinet.* 1993 nov;25(5):408-14.
- 7 Köppel C, Wagemann A, Martens F. Pharmacokinetics and antiarrhythmic efficacy of intravenous ajmaline in ventricular arrhythmia of acute onset. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 1989 apr-jun;14(2):161-7.
- 8 Padrini R, Compostella L, Piovan D, Javarnaro A, Cucchini F, Ferrari M. Ajmaline test in a patient with chronic renal failure. A pharmacokinetic and pharmacodynamic study. *Clin Pharmacokinet.* 1991 aug;21(2):150-4.
- 9 Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation.* 2005 feb 8;111(5):659-70.