

Anti-artimica



Treant
ZORGGROEP

Marieke Aalbers
Ziekenhuisapotheker
Treant Zorggroep
NVZA: SIG cardiologie

Syncope

Syncope als bijwerking van geneesmiddelen:

- Anti-aritmica
- Diuretica
- Anti-depressiva
- Antihypertensiva
- Geneesmiddelen die de QT-tijd verlengen

Cardiale Syncope

Mechanisme: hart pompt onvoldoende → cerebrale hypoperfusie

- Ritmestoornis
 - Ventriculaire ritmestoornissen
 - Structurele hartziekte
 - Structureel normaal hart
 - Veranderde QT-tijd
 - Electrolietstoornissen (K↓ icm digitalis)
 - Anti-aritmica! – Geleidingsvertraging → re-entry
 - Brugadasyndroom
 - idiopathisch
 - Supra-ventriculaire ritmestoornissen
 - Atriumfibrilleren (AF)
- Aortastenose
- Obstructieve cardiomyopathie
- Pulmonale hypertensie

Overzicht Antiarrhythmica 2018

- Adenosine
 - Amiodaron
 - Diltiazem
 - Disopyramide
 - Fenytoïne
 - Flecainide
 - Ibutilide
 - Kinidine
 - Lidocaine
 - Propafenon
 - Sotalol
 - Verapamil
 - Vernakalant
- Overig:
- Beta-blokkers
 - Digoxine
 - Procainamide

Anti-aritmica en hartziekte

Anti-aritmica worden ingezet bij ventriculaire hartritmestoornissen en bij supraventriculaire hartritmestoornissen

Atriumfibrilleren (AF)

- 2016 ESC Guidelines for the management of Atrial Fibrillation
 - ESC = European Society of Cardiology; European Heart Journal (2016) 37, 2893–2962
- NHG standaard atriumfibrilleren
- NVVC richtlijnen

Ventriculaire hartritmestoornissen

Premature ventriculaire contracties – Ventrikeltachycardie – Ventrikelflutter - Ventrikelfibrilleren

- ESC Guidelines for the management of patiënt with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death
 - Alleen bij milde ventriculaire hartritmestoornissen anti-artimica.
 - β -blokkers, evt + Amiodaron of sotalol
 - Soms bij acute ventriculaire extrasystolen en tachycardieën
 - Lidocaïne i.v. + evt β -blokker of amiodaron
 - Bij acute / ernstige ventriculaire hartritmestoornissen: Defibrillatie!

Behandeling AF: 4 peilers

Behandeling	Voorbeeld	Resultaat	Patiënt voordeel
Acute herstel sinusritme	Anti-aritmica, cardioversie, ablatie, chirurgie	Haemodynamische stabiliteit	Levensverwachting ↑
Herstel hartfrequentie, symptoombestrijding	Betablokkers, calcium-antagonisten, digoxine	Symptomen bestrijden	Verbeteren QoL
Behandeling uitlokkende factoren (CVRM = cardiovasculair risico management)	Lifestyle, behandeling onderliggende aandoeningen	Reductie cardiovasculaire risico's	Levensverwachting ↑
Preventie CVA	Orale anti-coagulantia	Verlagen risico op CVA	Levensverwachting ↑ Verbeteren QoL

Peiler 1 en 2: Acuut herstel sinusritme (Rhythm control) versus rate control

De lading verandering zorgt voor ion stromen over de hartcelwand.
Eerst Na^+ stromen naar binnen, dan Ca^{2+} en daarna K^+ naar buiten

Signaal naar je toe is positieve uitslag

© 2012 K.C.B. Kroesjes

Drugs Affecting the Cardiac Action Potential

Class 1
Na⁺ channel blocker
1a (moderate):
Quinidine, Procainamide
1b (weak):
Lidocaine, Phenytoin
1c (strong):
Flecainide, Propafenone

Class 2
β-blocker
Propranolol
Metoprolol

Class 3
K⁺ channel blocker
Amiodarone
Sotalol

Class 4
Ca²⁺ channel blocker
Verapamil
Diltiazem

By Architha Srinivasan
University of Cambridge

Klasse 1 en klasse 3: Rhythm control
Klasse 2 en 4 + digoxine: Rate control

Anti-aritmica

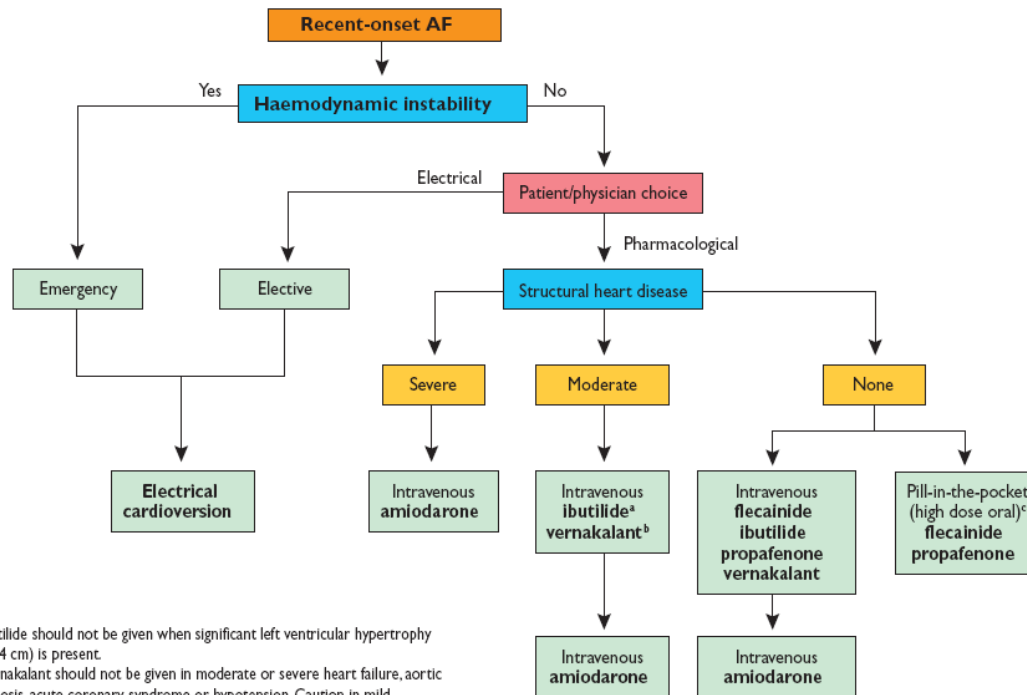
Anti-aritmica: Grijpen direct aan op de electrofysiologische eigenschappen van het prikkelgeleidingssysteem en/of het myocard →hartritmestoornissen worden onderdrukt.

Indeling volgens de criteria van Vaughan Willims en plaats van werking:

Klasse	Geneesmiddel	Plaats van werking
IA	Na kanaal blokkers: disopyramide, kinidine en procainamide	Atria en ventrikels
IB	Na kanaal blokkers: fenytoïne en lidocaïne	Lidocaine bij ventriculaire tachycardie
IC	Na kanaal blokkers: flecaïnide en propafenon	Atria, ventrikels, AV-knoop en prikkelgeleidend weefsel
II	β -blokkers: sotalol	Atria, SA-knoop en AV-knoop
III	remmers van de kaliumuitstroom: amiodaron, ibutilide en sotalol	Atria, ventrikels en prikkelgeleidend weefsel
IV	calciumantagonisten: diltiazem en verapamil	SA-knoop en AV-knoop

Rhythm control bij AF

Focused update ESC richtlijn atriumfibrilleren

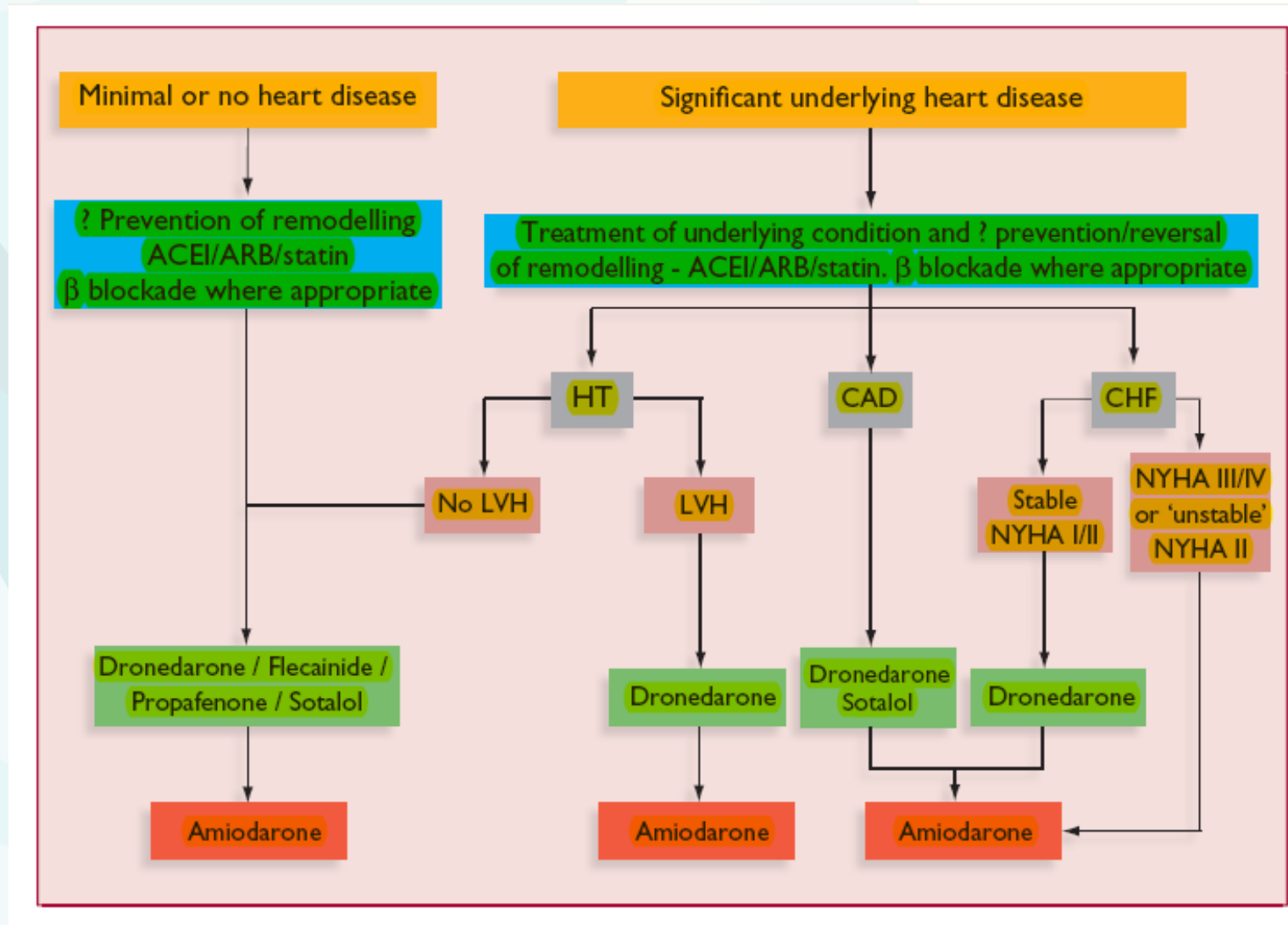


^aIbutilide should not be given when significant left ventricular hypertrophy (≥ 1.4 cm) is present.

^bVernalant should not be given in moderate or severe heart failure, aortic stenosis, acute coronary syndrome or hypotension. Caution in mild heart failure.

^c'Pill-in-the-pocket' technique – preliminary assessment in a medically safe environment and then used by the patient in the ambulatory setting.

Rhythm control



Rhythm control

- **Behoud SR mbv ECV en profylaxe met antiarrhythmica**
- **Minder symptomen**
- **Betere inspanningstolerantie (PIAF studie)**
- **Geringer risico stroke**
- **Geen anticoagulantia**
- **QoL ↑**
- **Betere overleving**

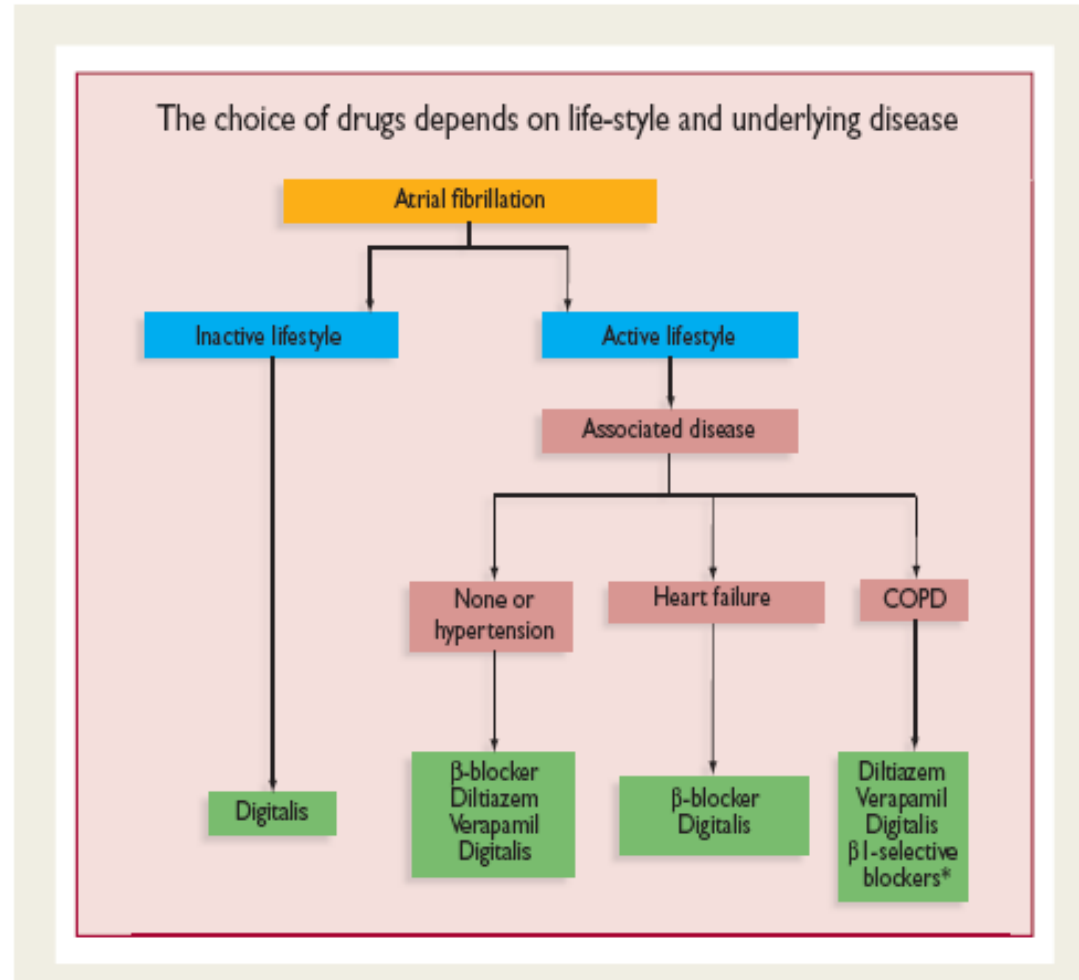
Conclusies RACE: Rhythm control versus Rate control

Rate control is een optie bij hoog risico patiënten

Niet extrapoleren naar lone AF, jongere patiënten, eerste episode

Thrombo-embolische complicaties bij patiënten met SR en risicofactoren voor stroke

Rate control



Contra-indicaties bij anti-aritmica

- Hartfalen
 - Klasse IA, IC en IV, ibutilide en sotalol
 - Verergeren hartfalen
- Lang QTc interval syndroom
 - Klasse IA, IC en III
 - Verlenging QTc interval → Torsade de pointes → Ventrikelfibrilleren → Levensbedreigend!
- Brugada-syndroom
 - Propafenon, Amiodaron, disopyramide, flecainide, lidocaine, vernakalant en verapamil bij voorkeur vermijden

Interacties bij anti-aritmica

Klasse IA, Klasse III en flecainide kunnen QTc interval verlengen:

- QTc/QTc verlengende medicatie
 - ‘Lijst van Arizona’
 - Voorbeelden: haloperidol, ondansetron, ciprofloxacin, citalopram,....
 - QTc/QTc protocol
- Geneesmiddelen die kunnen leiden tot hypokaliëmie:
 - Thiazide diuretica, corticosteroiden, amfotericine B i.v.
 - Clinical rule Kalium

Farmacokinetische interacties

drugs	effect
dronedarone + enzyme inducing drugs e.g. carbamazepine, phenytoin, rifampicin	dronedarone conc. ↓↓
dronedarone + ketoconazole	dronedarone AUC ↑ 17 fold
dronedarone + diltiazem, verapamil	dronedarone AUC ↑ 1.4 – 3 fold
amiodarone + digoxin	digoxin conc. ↑ 1.7 - 2 fold
quinidine + digoxin	digoxin conc. ↑ 1.2 - 2 fold
quinidine + CYP3A4 inhibitors e.g. itraconazole	quinidine conc. ↑ 1.6 - 2.6 fold
quinidine + enzyme inducing drugs	quinidine conc. ↓↓
quinidine + metoprolol	metoprolol conc. ↑ 2 - 3 fold
disopyramide + CYP3A4 inhibitors e.g. itraconazole	disopyramide conc. ↑
disopyramide + enzyme inducing drugs	disopyramide AUC ↓ 0.5 fold
propafenone + digoxin	digoxin conc. ↑ 1.3 – 1.9 fold
propafenone + metoprolol	metoprolol AUC ↑ 1.7 – 4.2

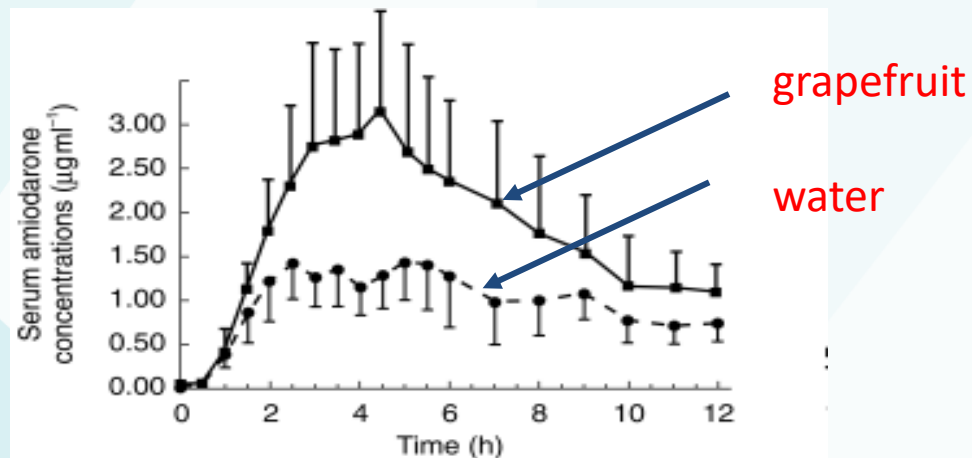
Farmacokinetische interacties (2)

drugs	effect
diltiazem + CYP3A4 inhibitors	diltiazem conc. ↑ 1.6 fold
diltiazem + digoxin	digoxin conc. ↑ 1.2 - 1.3 fold
verapamil + CYP3A4 inhibitors	verapamil oral bioavailability ↑ 1.9 fold
verapamil + digoxin	digoxin conc. ↑ 1.4 - 1.7 fold
digoxin + macrolide antibiotics e.g. erythromycin	digoxin conc. ↑ 1.5 - 3.7 fold
digoxin + itraconazole / ketoconazole	digoxin conc. ↑ 1.7 - 3.9 fold
quinidine / disopyramide / amiodarone / sotalol + TdP inducing drugs based on QTc prolongation e.g. chlorpromazine, clarithromycin, domperidone, erythromycin, haloperidol, thioridazine www. torsades.org	risk of TdP ventricular arrhythmias↑

Interacties met voeding

Vertraagd amiodaron afbraak door de lever door grapefruit (sap)
(n=11; 3 glazen grapefruitsap per 24 uur versus water)

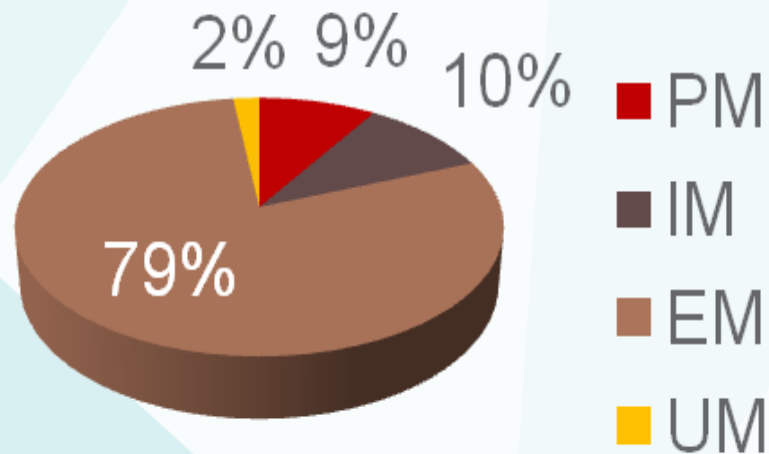
Mechanisme: leverenzymremming van CYP 3A4



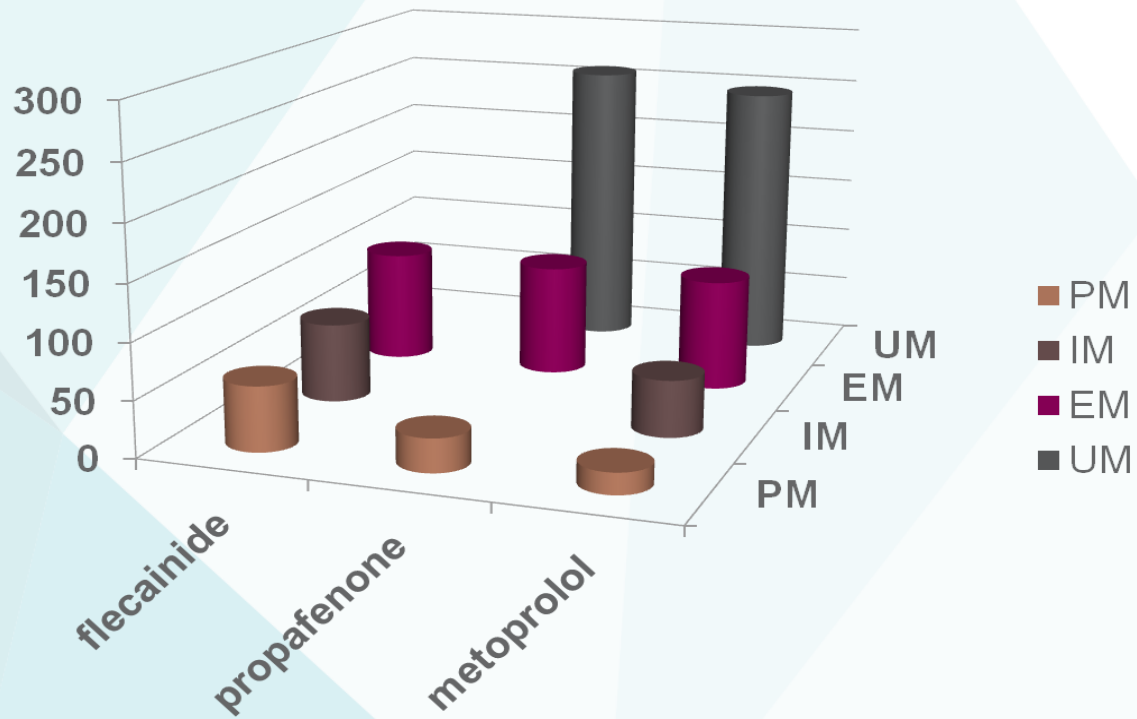
Farmacogenetica

Cyp 2D6 fenotypes

Caucasian



Doseringen en CYP2D6 fenotype



Bijwerkingen van anti-aritmica

- Cardiale bijwerkingen ~ werkingsmechanisme
 - Pro-aritmisch effect (Geldt niet voor β blokkers, verapamil en diltiazem)
 - Klasse IA, IC en III \rightarrow QTc interval verlenging
 - Klasse II en IV \rightarrow AV block

Bijwerkingen van anti-aritmica (2)

Amiodaron

- Visusstoornissen (cornea-neerslag)
 - Maagklachten
 - Hypo- (soms hyper-) thyreoidie: remt omzetting van T4→T3
 - Pulmonale toxiciteit (soms fataal)
 - Leverfunctiestoornissen (- leverfalen!)
 - Blauw-grijze huidpigmentatie
 - Neurotoxisch (tremor, tintelingen, nachtmerries, ...)
- **Bloedspiegel bepalingen (amiodaron + desethylamiodaron)**

Vanwege BW komt amiodaron pas in aanmerking als andere anti-aritmica niet effectief of CI zijn.

Amiodaron werkt niet negatief inotroop: Geschikt bij structurele hartaandoeningen (Hartfalen, linker ventrikel hypertrofie, ...)

Aanvullingen? Vragen en/of opmerkingen?

