

Gebruik van **sotalol** na CTC ter **preventie** van AF

Ter voorkoming van atriumfibrilleren na cardiothoracale chirurgie speelt medicatie een belangrijke rol. Zo maakt het St. Antoniusziekenhuis standaard gebruik van de niet-selectieve bètablokker sotalol. In dit artikel onderzoeken de auteurs of dit middel een veilig medicament is en of elke patiënt die bètablokkers gebruikt via de telemonitor moet worden bewaakt.

Hedwig Heger, Anne-Sophie Landwaart, Grace van Straaten, verpleegkundigen Cardio Thoracale Chirurgie, St. Antonius ziekenhuis, Nieuwegein
E-mail: a.landwaart@antoniusziekenhuis.nl

Atriumfibrilleren (AF) is een van de meest voorkomende complicaties na cardiothoracale chirurgie. De kans erop is 20-50% tegen 10-20% na een niet-hartgerelateerde operatie.^{1,4,5,8,9} Ook al herstelt de aandoening in de meeste gevallen spontaan, toch wordt het ontwikkelen van postoperatief AF (POAF) in verband gebracht met significante morbiditeit en mortaliteit, onder meer door een risico op langdurige beademingsondersteuning, nierfalen en beroerte. Daarnaast zorgt het voor verlengde ziekenhuisopname en verhoging van zorgkosten.^{1,3,5,7,9} POAF is een multifactorieel probleem waarbij een aantal pathogene factoren een rol spelen, zoals oxidatieve stress, ontstekingshaarden en autonome disfunctie.⁹ De risicofactoren voor het ontwikkelen van POAF zijn leeftijd, een voorgeschiedenis van ernstige cardiovasculaire risicofactoren en ischemische reperfusieschade tijdens chirurgie.⁴ De behandeling van POAF is gebaseerd op de huidige therapieën, waar medicatie voor ritmecontrole er één van is. De perioperatieve toediening van bètablokkers en sommige anti-aritmica wordt ondersteund in verschillende internationale richtlijnen.^{4,6,8,9}

Op de afdeling cardiothoracale chirurgie (CTC) van het St. Antonius Ziekenhuis in Nieuwegein is de niet-

selectieve bètablokker sotalol onderdeel van de standaard medicamenteuze therapie om POAF te voorkomen. Postoperatieve bewaking van het hartritme van patiënten via de telemonitor vindt alleen plaats als er een groot risico is op het ontstaan van ritme- en/of geleidingsstoornissen. Hieronder vallen klepoperaties, ritmechirurgie en ritme- en/of geleidingsstoornissen die tijdens of na de operatie zijn ontstaan. Op dit moment is protocollair niet vastgelegd dat het ontstaan van POAF een indicatie is om de patiënt te bewaken via de telemonitor, ondanks het veelvuldig gebruik van sotalol bij deze patiënten. Naar aanleiding van meerdere praktijksituaties rijst de vraag of sotalol een veilig medicament is en of elke patiënt die bètablokkers gebruikt via de telemonitor moet worden bewaakt. Om deze reden is deze literatuurstudie uitgevoerd.

Onderzoeksopzet

Qua design betreft het een literatuuronderzoek. Als onderzoeksvraag is deze PICO geformuleerd:

P: patiënten na CTC

I: postoperatief starten met sotalol ter preventie van AF

C: postoperatief starten met andere aritmica

O: afname van complicaties op basis van sotalolgebruik

De zoekcriteria bevatten een aantal termen die in verschillende combinaties door elkaar heen zijn gebruikt (*tabel 1*). Begrippen die het artikel minimaal moet bevatten zijn bestempeld als hoofdcriteria. Dit zijn cardiothoracale chirurgie, atriumfibrilleren, postoperatief en bètablokker. De geraadpleegde databanken zijn PubMed, Cochrane Library, CINAHL en de Santeon Kennisbank. Daarnaast zijn in de literatuurlijst relevante titels geselecteerd.

De *inclusiecriteria* waren:

Cardiothoracale chirurgie;

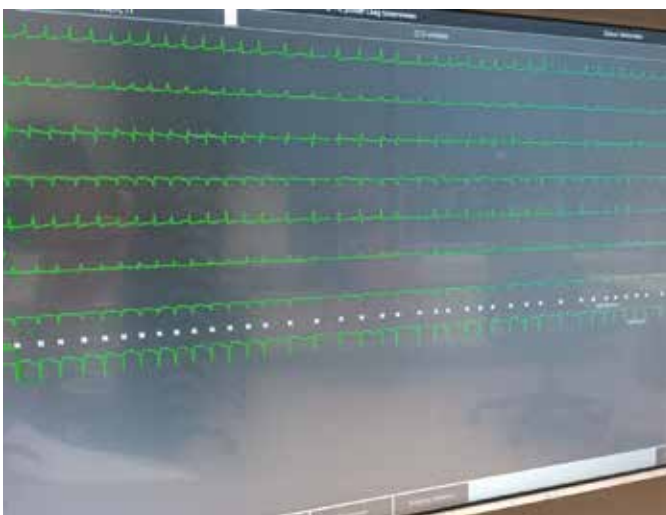
Volwassen patiënten (≥ 18 jr.);

Datum van publicatie: artikelen niet ouder dan het jaartal 2016;

Taal: Nederlands, Engels en Duits.

De *exclusiecriteria* waren:

Artikelen die atriumfibrilleren onderzoeken bij een andere ingreep (CAG of ablatie).



| Begrippen | Zoektermen / Synoniemenmatrix |
|---------------------------|---|
| Cardiothoracale chirurgie | Cardiac surgery, Heart surgery |
| Atriumfibrilleren | Atrial fibrillation, AF, Rate control, Rhythm control |
| Complicaties | Complications, Risks |
| Postoperatief | Postoperative, Perioperative, After cardiac surgery |
| Bètablokker | Beta-blocker, Sotalol |

Tabel 1. Zoekcriteria

Resultaten

In totaal zijn negen relevante artikelen geïncludeerd in de literatuurstudie. In de farmacologische behandeling van POAF zijn verschillende middelen onderzocht, waarin de belangrijkste groepen hieronder aan de orde komen.

Bètablokkers

Een meta-analyse van 33 studies laat zien dat bètablokkers het ontstaan van AF significant kunnen voorkomen. Profylaxe van bètablokkers wordt dan ook gezien als best gevestigde therapie en moet preoperatief gestart of gecontinueerd worden.³ Welke bètablokkade gebruikt wordt na cardiothoracale ingrepen verschilt binnen de diverse centra, net als de wijze van toediening: oraal, intraveneus of een combinatie van beide.

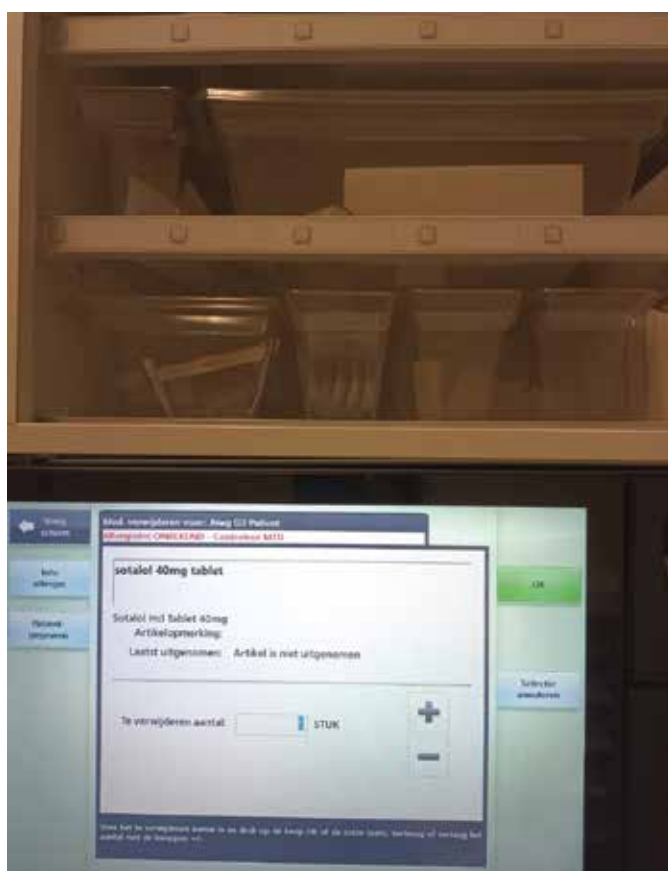
In een andere meta-analyse van 13 studies luidt de conclusie dat er significant minder risico op POAF is wanneer perioperatief gestart wordt met een bètablokkade. In deze studie gaat het om metoprolol en landilol. De gerapporteerde postoperatieve complicaties zijn bradycardie, hypotensie en de noodzaak tot pacemakerimplantatie.⁷

In de internationale richtlijnen (ACC/AHA, ECS en AATS) gelden bètablokkers als voorkeurstherapie in de behandeling van POAF, maar er staat geen aanbeveling voor het type bètablokker.^{3,6} Een meta-analyse van 63 studies stelt dat het perioperatief toedienen van bètablokkers een lager risico lijkt te geven op AF en ventriculaire ritmestoornissen, maar dat een grotere steekproef nodig is om de waarschijnlijkheid sterker te bewijzen.²

Tot slot is er een studie gevonden waarin metoprolol specifiek wordt vergeleken met andere farmacologische behandelingen. Het betreft een systematische review, waarin negen artikelen (allen RCT's) zijn geïncludeerd. Metoprolol is onder andere vergeleken met een placebo, waarbij er een significante vermindering van POAF is vastgesteld bij gebruik van metoprolol. Tussen beide groepen zat geen verschil in hypotensie of bradycardie. Metoprolol wordt daarmee veilig bevonden om te gebruiken ter voorkoming van POAF. Daarnaast blijkt metoprolol effectiever te zijn dan carvedilol, maar is er geen verschil gevonden in vergelijking met sotalol of amiodaron. Kanttekening is dat in de twee RCT's waarin metoprolol is vergeleken met sotalol er sprake was van een lage kwaliteit of evidence en de conclusie gelimiteerd is door de kleine onderzoeksgroep (N=205). Het optreden van cardiovasculaire aandoeningen na toediening van medicatie of van overlijden was niet verschillend tussen de groepen.⁸

Sotalol

Sotalol wordt in de Europese internationale richtlijn beschreven als een class III recommendation wanneer er een dosering van 160 mg per 24 uur wordt gegeven. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik in de postoperatieve periode, omdat sotalol wordt geassocieerd met elektrolytenstoornissen, acute nierfunctiestoornissen en QT-verlenging.^{3,6,9} De richtlijn stelt dat ECG-bewaking geïndiceerd is bij toediening van sotalol vanwege het risico op QT-verlenging en geeft als voorkeur rhythm control als indicatie.⁶ Een andere studie beschrijft dat sotalol geen voorkeur heeft voor de preventie van AF. Het risico op bradycardie en QT-verlenging is hierbij de belangrijkste argumentatie, daarnaast bestaat er 1 tot 5% kans op torsade des pointes en ventrikeltachycardie (VT). Aanbeveling is om alleen sotalol te overwegen wanneer er een contra-indicatie bestaat voor amiodaron en metoprolol.¹



Amiodaron

Hoewel er in de Nederlandse thoraxcentra nauwelijks gebruik wordt gemaakt van amiodaron als middel van keuze bij de behandeling van POAF, blijkt het ruimschoots onderzocht in de literatuur. Zo vermeldt de studie van Baeza-Herrera et al. dat de kans op het ontwikkelen van POAF met 32,2% wordt verminderd bij het profylactisch behandelen met amiodaron.¹ Het zou daarmee een veilig, alternatief voor sotalol kunnen zijn, zeker gezien de verminderde kans op het ontstaan van torsade des pointes (1%) of het ontwikkelen van een atrioventriculair blok (2%). Wanneer er een contra-indicatie is voor het gebruik van sotalol en amiodaron kan het gebruik van magnesium worden overwogen, maar daar is tot nog toe weinig onderzoek naar gedaan.

Ook in een review van 207 artikelen wordt de effectiviteit van amiodaron beschreven. Het lijkt even effectief te zijn als een bètablokker en sotalol, maar voor patiënten met een gecombineerde operatie (CABG + klep) is het effectiever. Daarnaast wordt amiodaron geassocieerd met kortere episodes van AF.³

In de studie van Gillinov et al. wordt een groep waarin rhythm control is toegepast vergeleken met een groep waarin rate control is toegepast.⁵ De eerste groep is behandeld met amiodaron en als het AF 24-48u bleef bestaan na randomisatie was er een aanbeveling om een elektrocardioversie te verrichten. De tweede groep kreeg medicatie om de hartfrequentie onder de 100 te brengen; er staat niet beschreven om welke medicatie het gaat. De conclusie is dat rate control vervelende bijwerkingen/ complicaties van amiodaron voorkomt, maar het wel langzamer effect heeft op AF. Rhythm control krijgt AF sneller onder controle, maar wel met aan amiodaron gerelateerde bijwerkingen, wat vaak leidde tot het stoppen van amiodaron na ontslag.⁵

Rhythm control en Rate control

Rhythm control wordt toegepast om het sinusritme bij de patiënt te behouden. Rate control heeft als doel de frequentie van het ritme lager te houden dan 100 bpm. Gillinov concludeert dat er bij hemodynamisch stabiele patiënten geen voorkeur is voor rhythm control dan wel rate control als therapie. In een andere studie wordt in tegenstelling hiermee juist rhythm control aanbevolen bij hemodynamisch stabiele patiënten.³

Conclusie en discussie

Het ontwikkelen van POAF na CTC is een van de meest voorkomende complicaties, waarin de farmacologische behandeling een belangrijke rol speelt. Dit gaat samen met risico's als ritme- en/of geleidingsstoornissen. Sotalol dient dan ook met voorzichtigheid te worden toegediend in de postoperatieve fase en geldt als class IIb recommendation. Het gebruik van metoprolol verdient de voorkeur vanwege een verminderd risico op complicaties.

Deze literatuurstudie bevat een aantal beperkingen. In elk geïnccludeerd onderzoek is POAF op een andere wijze beschreven en geïnterpreteerd, onder andere de duur van het aanhouden van het AF. Ook zijn de farmacologische therapieën op verschillende momenten toegediend, zowel tijdens de pre-, peri- als postoperatieve fasen. Dit maakt het lastig de verschillende resultaten te analyseren en te interpreteren.

Aanbevelingen

Op basis van het literatuuronderzoek zijn er de volgende aanbevelingen:

- Bètablokkers worden aanbevolen in het preventief behandelen van patiënten na CTC met POAF of patiënten met een hoog risico op het ontwikkelen van POAF;
- De bètablokker metoprolol heeft hierbij specifiek de voorkeur en wordt veilig bevonden; daarom is afgelopen april het protocol gewijzigd en wordt metoprolol als preventief middel ingezet in plaats van sotalol.
- Sotalol wordt afgeraden ter behandeling van POAF vanwege een verhoogde kans op het ontwikkelen van ventrikeltachycardie, torsades des points en

QT-verlenging. Alleen bij een contra-indicatie voor metoprolol of in een vitaal bedreigde setting wordt sotalol aanbevolen. Bewaking via een telemonitor wordt hierbij aanbevolen. Amiodaron of een elektrocardioversie zijn alternatieven voor sotalol;

- POAF op zichzelf is geen indicatie om patiënten via een telemonitor te bewaken. Wanneer er sprake is van een verstoorde hemodynamiek of wanneer de arts het nodig acht om het ritme te observeren, kan er alsnog telemonitoring worden ingezet;
- Het effect van rate en rhythm control is op de lange termijn niet zichtbaar. Op de korte termijn wordt in een acute setting rhythm control aanbevolen door toediening van amiodaron of door cardioversie. Verder onderzoek naar de rhythm en rate control therapie wordt aanbevolen.

Literatuur

1. Baeza-Herrera, L.A., Rojas-Velasco, G., Márquez-Murillo, M.F., Portillo-Romero, A.D.R., Meina-Paz, L., ... Baranda-Tavar, F.M. (2019) Atrial fibrillation in cardiac surgery. *Archivos Cardiológic Mexico*. 89(4): 348-359
2. Blessberger, H., Lewis, S.R., Pritcard, M.W., Fawcet, L.J., Domanovits, H., Schalger, O., ... Steinwender, C. (2019). Perioperative beta-blockers for preventing surgery related mortality and morbidity in adults undergoing cardiac surgery. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 9(9): CD013435
3. Dobrev, D., Aguilar, M., Heijman, J, Guichard, J-B., & Nattel, S. (2019). Postoperative atrial fibrillation: mechanisms, manifestations and management. *Nature Reviews: Cardiology*. 16(7): 417 – 436
4. Eikelboom, R., Sanjanwala, R., Le, M.L., Yamashita, M.H. & Arora, R.C.(2021) Postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery: A systematic review and Meta-analysis. *The Annals of thoracic surgery*. 111(2): 544-554
5. Gillinov, A.M., Bagiella, E., Moskowitz, A.J., Raiten, J.M., Groh, M.A. ... Mack, M.J. (2016) Rate control versus Rhythm control for atrial fibrillation after cardiac surgery. *New England Journal of Medicine*. 19, 374(20): 1911-1921
6. Hindricks, G., Potpara, T., Dagres, N., Arbelo, E., Bax J.J., ... Watkins C.L. (2020) ESC guideline for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the european association for Cardio Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 42: 373 – 498
7. Kim, S.H., Jang, M.J., Hwang, H.Y. (2021) Perioperative Beta-Blocker for Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery: A Meta-Analysis. *Thoracic Cardiovascular Surgeon*. 69(2): 133-140
8. Norhayati, M.N., Bahari, I.S., Zaharah, S., Hazlina, N.H.N, Aimanazrul, Z.M., & Irfan, M. (2020). Metoprolol for prphylaxis of postoperative atrial fibrillation in cardiac surgery patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 10(10): e0383664
9. Rezaei, Y., Peighambari, M.M., Naghshbandi, S., Samiei, N., Ghavidel, A.A., Dehghani, M.R., ... Hosseini, S. (2020). Postoperative atrial fibrillation following cardiac surgery: from pathogenesis to potential therapies. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 20(1): 19 – 49.