

SOME RYTHM STUDIE

METOPROLOL VS SOTALOL IN PREVENTIE VAN POSTOPERATIEF ATRIUMFIBRILLEREN NA CARDIOCHIRURGIE

B.J.B. DROP¹, DR. B.VAN DEN BOGAARD², M. KOOPMANS³

¹ Intensive Care Practitioner i.o uitstroomprofiel Circulatie, IC-verpleegkundige, OLVG locatie Oost.

² MD, PhD, Internist-intensivist en unitleider, OLVG locatie Oost.

³ Research coördinator IC, OLVG locatie Oost

Abstract

Inleiding

Atriumfibrilleren is de meest voorkomende complicatie na cardiochirurgie. Dit is geassocieerd met toename van mortaliteit en morbiditeit, langere behandeling op de IC en opnameduur. Ter preventie wordt een bètablokker als metoprolol of sotalol geadviseerd.

Methode

Retrospectieve dossier studie, een voor – na studie, naar de incidentie van AF bij patiënten na cardiochirurgie (POAF) die volgens protocol met sotalol tot mei 2021 of metoprolol na mei 2021 werden behandeld. Secundair is gekeken naar het verschil in incidentie van AF op de vervolgfdeling.

Resultaten

In totaal werden 1055 patiënten geïncludeerd van gemiddeld 67 jaar en 74% man. Er was een statistisch significant verschil in incidentie van AF tussen de groepen metoprolol, sotalol en geen medicatie, $P=0.01$. Na correctie voor de baseline verschillen bleef het verschil significant. Op de vervolgfdeling was er geen significant verschil meer tussen de groepen.

Conclusie

De belangrijkste bevinding van dit retrospectieve single center onderzoek is dat het gebruik van sotalol ten opzichte van metoprolol tot een iets lagere incidentie van ontwikkelen van postoperatief atriumfibrilleren lijkt te leiden. Er is geen verschil tussen sotalol en metoprolol in de preventie POAF in de eerste 5 dagen postoperatief op de vervolgfdeling

Inleiding

Atriumfibrilleren (AF) is de meest voorkomende complicatie na cardiochirurgie met een incidentie van 20-40% [1]. Post operatief atrium fibrilleren (POAF) is gedefinieerd als nieuw AF wat optreedt in de eerste 28 dagen na cardiochirurgie. De etiologie is waarschijnlijk multifactorieel; door systemische en locale inflammatie, electrolytafwijkingen en postoperatieve remodeling kan dit ontstaan[2]. POAF is geassocieerd met mortaliteit en morbiditeit [3] en veroorzaakt langere behandeling op de Intensive Care, ziekenhuisopname en daarmee de kosten. In de Europese Richtlijnen voor Atriumfibrilleren [4]

wordt geadviseerd om amiodarone of een bètablokker te geven ter preventie van POAF. Voor de keuze van bètablokker wordt geen duidelijke voorkeur uitgesproken, er zijn (kleine) studies die voordelen van metoprolol [5] laten zien, maar ook van sotalol [6].

Sotalol is een bètablokker met tevens klasse III antiaritmische eigenschappen, echter is dit pas bij een dosering vanaf 160mg/dag. Het heeft een minder gunstig bijwerkingsprofiel en wordt afgeraden bij patiënten met hartfalen, een verminderde ejectiefactie en significante ventrikelt hypertrofie [4,7]. Tevens zorgt het voor QT tijd verlenging en daarmee kans op torsade. Op de Intensive Care van OLVG in Amsterdam werden patiënten na cardiochirurgie behandeld met sotalol tot 21 mei 2021. Dit is gewijzigd naar metoprolol, wat mogelijk veiliger is bij onze patiëntencategorie. Daarnaast werd qua dosering sotalol de 160mg/dag niet gehaald, waarbij er ook geen klasse III antiaritmische eigenschappen verwacht wordt.

De verandering van medicatie geldt als uitgangspunt voor het hier beschreven onderzoek, waarbij het doel is om uit te zoeken of er een verschil is in de incidentie van POAF na cardiochirurgie.

Methodes

Studieopzet

Dit retrospectieve onderzoek betreft een single center, voor-na onderzoek waarin gekeken is naar het verschil in incidentie van AF bij patiënten na cardiochirurgie in het tijdsbestek van 20-05-202 tot 31-01-2023. In de periode voor mei 2021 werden patiënten volgens protocol met sotalol behandeld, in de periode na mei 2021 met metoprolol.

Het onderzoeksvoorstel is ingediend bij de Advies Commissie Wetenschappelijk Onderzoek (ACWO) van OLVG voor een medisch ethische toetsing en er is een positief advies uitgebracht over het onderzoeksvoorstel. Namens de Raad van Bestuur is er toestemming verleend voor dit nWMO onderzoek. Voor dit onderzoek is een waiver voor informed consent afgegeven.

Studiepopulatie

De studiepopulatie bestaat uit alle patiënten die een cardio chirurgische ingreep hebben ondergaan en werden opgenomen op de IC van OLVG gedurende de studieperiode. Patiënten kregen postoperatief volgens protocol op vaste tijden een bètablokker toegediend. Hierbij is een hartfrequentie van 70/minuut de grens. Een lagere hartfrequentie is een contra indicatie voor het geven van een bètablokker.

Inclusie

- Leeftijd 18 jaar en ouder
- Opname IC na cardio chirurgische ingreep

Exclusie

- Ritme bij aankomst op IC is AF
- Heropname op de IC

Hierbij wordt AF gedefinieerd als een supraventriculaire tachycardie met op het ECG afwezigheid van p-toppen en een irregulair ritme.

Primair eindpunt: Komt AF meer voor op de IC bij behandeling met metoprolol of sotalol na cardio chirurgie?

Secundair eindpunt: Komt AF en VT meer voor op de vervolgfdeling bij behandeling met metropolol of sotalol na cardiochirurgie?

Dataverzameling en verwerking

Geanonimiseerde data zijn geëxtraheerd uit Metavision (iMD Soft Ltd) en Epic (Epic Systems Corporation) door ICT medewerkers. Van alle patiënten werden geanonimiseerd demografische gegevens (leeftijd, geslacht), opnamedata (soort operatie, opnamediagnose) en gegevens over het hartritme op de IC en vervolgfdeling verzameld.

De data is geanalyseerd met behulp van Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versie 22.0 voor Windows (SPSS, Inc. Chicago Illinois).

De demografische gegevens zijn met beschrijvende statistiek geanalyseerd. Afhankelijk van de wel / niet normale verdeling worden de continue data weergegeven in gemiddelde met SD of mediaan met IQR. Nominale en ordinale data worden weergegeven in frequenties en percentages. Een p-waarde van <0.05 werd als statistisch significant beschouwd.

De verschillen tussen de groepen werden geanalyseerd middels de Pearson Chi Square test, hierna wordt gecorrigeerd voor mogelijke verschillen in de baseline karakteristieken.

Resultaten

In totaal werden uit de studieperiode 1231 patiënten geselecteerd. Op basis van de in – en exclusiecriteria zijn 1055 patiënten geïnccludeerd Exclusie van 176 patiënten gebeurde op basis van opnamediagnose, het hartritme (AF) bij aankomst op de Intensive Care en de toediening van beide medicijnen.

De patiënten waren gemiddeld 67 jaar oud en 74 % was man. In tabel 1 worden de baseline karakteristieken beschreven. Er is een significant verschil in geslacht tussen de groepen waarbij de metoprolol groep significant meer mannen waren $P = 0.02$. Atrium fibrilleren in de voorgeschiedenis komt significant vaker voor in de groep die geen medicatie heeft gekregen, 17,7% versus de groep met metropolol, 8.8 % en de groep met sotalol, 4.7 %, $P=0.01$. Er is een groep die geen medicatie heeft ontvangen, omdat deze patiënten een hartfrequentie onder de 70/min hadden.

Tabel 1 Baseline karakteristieken

	Alle N=1231	Metoprolol N=714	Sotalol N=43	Geen N=467	P
Leeftijd	67(9.9)	67(10)	68(8.2)	68(9.8)	
Geslacht, m %	74	77	67	69	0.02
AF in VG, ja %	12.2	8.8	4.7	17.7	0.01
Diagnose in %					0.01
- CABG	56.7	65.5	58.1	42.8	
- Klep	41.9	33.6	37.2	55.5	
- Overig	1.2	0.9	4.7	1.7	
Ritme IC in %					0.00
- AF	1.4	1.3	2.3	1.9	
- PM	5.9	6.2	2.3	22.1	
- SB	4.6	4.5	7.0	8.4	
- SR/ST	86.4	86.3	88.4	66.4	
- overig	1.7	1.8	0	1.3	

Continue data geanalyseerd met de MannWhitney U test, nominale data geanalyseerd met Pearson Chi Square test.

Primair eindpunt

Als primair eindpunt is er gekeken of er meer AF voorkomt bij behandeling met metoprolol ten opzicht van sotalol. Bij behandeling met metoprolol op de IC trad er bij 10,1% van de patiënten AF op, versus 9.3% bij behandeling met sotalol. In de groep waar geen medicatie werd gegeven, werd bij 7,9% van de patiënten AF gezien. Dit verschil was statistisch significant, P=0.01

Tabel 2 Vergelijking van ritme bij metoprolol en sotalol op de IC

	Metoprolol	Sotalol	Geen medicatie	P
AF op de IC, %	10.1	9.3	7.9	
Geen AF op de IC, %	89.9	90.7	92.1	
				0.01

Analyse met de Pearson Chi Square test.

In tabel 1 hebben we al een verschil laten zien tussen de groepen bij de variabelen geslacht, opname diagnose etc. Met een multivariate logistische regressie hebben we gecorrigeerd voor deze verschillen in de baseline karakteristieken. In tabel 3 wordt het model gepresenteerd van de variabelen die voorspellend zijn voor het optreden van AF op de IC na cardiochirurgie. Dit model is significant, P=0.01 . Welke medicatie op de IC wordt gegeven is voorspellend voor het optreden van AF op de IC, naast het 1^e ritme op de IC en wel / niet AF in de voorgeschiedenis. In tabel 3 wordt

duidelijk aangeven dat AF in de voorgeschiedenis ruim 7 maal zoveel kans geeft op het krijgen van AF op de IC (Exp(B) van 7.3).

Tabel 3 Model multivariate logistische regressie naar relatie tussen AF op de IC en medicatie, correctie voor baseline verschillen

	P	Exp (B)
Medicatie op de IC	<0.01	0.66
1 ^e Ritme op de IC	<0.01	0.49
AF voorgeschiedenis	<0.01	7.31

Multivariate logistische regressieanalyse, enter methode

Secundair eindpunt

Het secundaire eindpunt was het wel / niet optreden van AF en VT op de vervolgfafdeling (tabel 4). In de metoprolol groep komt 24.4% AF voor op de vervolgfafdeling versus 20.9% in de sotalol groep en 19.9% in de groep zonder medicatie, dit is geen statistisch significant verschil, P=0.18.

In de metoprolol groep komt 2.7% VT voor op de vervolgfafdeling versus 0% in de sotalol groep en 2.9% in de groep zonder medicatie, dit is geen significant verschil, P=0.67.

Tabel 4 Vergelijking van ritme bij metoprolol en sotalol op de vervolgfafdeling

	Metoprolol	Sotalol	Geen medicatie	P
AF op de afdeling,%	24.4	20.9	19.9	
Geen AF op de afdeling,%	75.6	79.1	80.1	
				0.18
VT op de afdeling,%	2.7	0	2.9	
Geen VT op de afdeling,%	97.3	100	97.1	
				0.67

Analyse met de Pearson Chi Square test.

Discussie

De belangrijkste bevinding van dit retrospectieve single center onderzoek is dat het gebruik van sotalol ten opzicht van metoprolol tot een iets lagere incidentie van ontwikkelen van postoperatief atriumfibrilleren lijkt te leiden. Er is geen verschil tussen sotalol en metoprolol in de preventie POAF in de eerste 5 dagen postoperatief op de vervolgfafdeling

De vraag is in hoeverre het kleine statistisch significant verschil tussen het gebruik van sotalol en metoprolol ter preventie van het ontwikkelen van atriumfibrilleren in de eerste postoperatieve periode op de IC na cardiochirurgie klinisch relevant is. Het klinische verschil is beperkt en in een relatief recente meta-analyse [8] van gerandomiseerde studies werd aangetoond dat metoprolol vergeleken met placebo effectief is in het voorkomen van POAF maar er geen verschil lijkt te zijn tussen metoprolol en klasse III antiaritmische medicatie, zoals sotalol en amiodarone, in de preventie van POAF. De reductie in incidentie van POAF bij het gebruik van orale bètablokkerende medicatie in de postoperatieve periode is in meerdere meta-analyses aangetoond [9,10]. Een aanzienlijk deel van

de patiënten in onze studie heeft in de postoperatieve periode geen bètablokkerende medicatie ontvangen i.v.m. aanwezigheid van hartfrequentie <70/min al dan niet in aanwezigheid van pacemakerritme en in deze groep werd een significant lagere incidentie van POAF gezien op IC. Op dag 5 postoperatief is er bij de vergelijking van deze drie groepen op de vervolgfafdeling geen significant verschil in de aanwezigheid van atriumfibrilleren.

Zoals hierboven beschreven is er een aanzienlijke groep van de patiënten die direct postoperatief geen bètablokkade hebben gekregen. Bij steekproefsgewijze analyse naar de reden van het afzien van bètablokkade blijkt dat in vrijwel alle gevallen er sprake was van een hartfrequentie die lager was dan 70/min en dit is in het protocol van OLVG een contra-indicatie voor het geven van bètablokkade. Daarnaast bestond een gedeelte uit patiënten met (tijdelijk) postoperatief pacemakerritme. Deze groep patiënten waar is afgezien van het geven van bètablokkade lijkt minder vaak POAF te ontwikkelen, dit verschil is echter niet significant.

Door middel van multivariate regressie analyse is gekeken naar welke patiënten karakteristieken voorspellend zijn voor het ontwikkelen van POAF. Meest opvallend is hierin dat patiënten met atriumfibrilleren in de voorgeschiedenis een ruim 7 maal hogere kans hebben op POAF.

Naast het effect op atriumfibrilleren is ook gekeken naar het ontwikkelen van VT in de postoperatieve periode op de vervolgfafdeling na de IC behandeling. Hier lijkt geen significant verschil tussen de behandelgroepen te zijn. Gezien de beperkte grootte van de sotalol groep kan niet met voldoende zekerheid gezegd worden dat sotalol tot minder VT leidt dan metoprolol.

Een belangrijke beperking van dit onderzoek is dat het een retrospectief onderzoek betreft waarbij er een groot verschil zit in het aantal patiënten dat metoprolol en sotalol heeft gekregen. Dit is te verklaren doordat de studie een voor-na studie is, die gebruik heeft gemaakt van het feit dat er een verandering van het protocol is doorgevoerd waarbij is overgegaan van sotalol op metoprolol. De groep patiënten die sotalol heeft gekregen is relatief klein, echter is er bewust voor gekozen om niet verder terug in de tijd te kijken zodat operaties en postoperatieve behandeling in het algemeen beter met elkaar vergeleken kunnen worden. Omdat het geen gerandomiseerde studie betreft zitten er verschillen in de baseline karakteristieken, zoals dat het percentage mannen in de metoprolol groep groter is dan bij de sotalol groep. In de multivariate analyse is geslacht echter geen voorspeller voor het ontwikkelen van POAF. Daarnaast hebben we alleen gekeken naar de incidentie van POAF op dag 5, terwijl in de literatuur de definitie POAF tot dag 28 is. Mogelijk hadden we andere getallen gevonden als er langer was gekeken, echter was dit niet mogelijk vanwege ontslag naar andere ziekenhuizen.

Aanbevelingen

Samenvattend kunnen op basis van dit onderzoek de volgende aanbevelingen worden gedaan:

1. Metoprolol als profylaxe voor POAF na cardiochirurgie lijkt geen evident klinisch verschil te geven t.o.v. slechter sotalol en is vanwege het gunstigere bijwerkingsprofiel een goede keuze.
2. Juist bij patiënten met AF in de voorgeschiedenis moet men bedacht zijn op postoperatief atriumfibrilleren.

Literatuurlijst

1. Dobrev, D., Aguilar, M., Heijman, J., Guichard, J., & Nattel, S. (2019). Postoperative atrial fibrillation: Mechanisms, manifestations and management. *Nature Reviews Cardiology*, 16(7), 417–436. <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0166-5>
2. Greenberg, J. W., Lancaster, T. S., Schuessler, R. B., & Melby, S. J. (2017). Postoperative atrial fibrillation following cardiac surgery: a persistent complication. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 52(4), 665–672. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx039>
3. Eikelboom, R., Sanjanwala, R., Lê, M., 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. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.05.104>
4. Hindricks, G., Potpara, T., Dagres, N., Arbelo, E., Bax, J. J., Blomström-Lundqvist, C., Boriani, G., Castellà, M., Dan, G., Dilaveris, P., Fauchier, L., Filippatos, G., Kalman, J. M., La Meir, M., Lane, D. A., Lebeau, J., Lettino, M., Lip, G. Y., Pinto, F. J., . . . Van Gelder, I. C. (2020). 2020 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*, 42(5), 373–498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
5. Auer, J., Berent, R., Weber, T., Ng, C. K., Laßnig, E., Lamm, G., & Eber, B. (2004). Antiarrhythmic therapy on prevention of postoperative atrial fibrillation in patients after heart surgery. *Current medicinal chemistry*, 2(1), 29–34. <https://doi.org/10.2174/1568016043477387>
6. Parikka, H., Toivonen, L., Heikkilä, L., Virtanen, K., & Järvinen, A. (1998). Comparison of sotalol and metoprolol in the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 31(1), 67–73. <https://doi.org/10.1097/00005344-199801000-00010>
7. Lafuente-Lafuente, C., Valembois, L., Bergmann, J., & Belmin, J. (2015). Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *The Cochrane library*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd005049.pub4>
8. Norhayati, M. N., Bahari, I. S., Sulaiman, Z., Hussain, N. H. N., Aimanazrul, Z. M., & Irfan, M. (2020). Metoprolol for prophylaxis of Postoperative atrial fibrillation in cardiac surgery patients: Systematic review and Meta-analysis. *BMJ Open*, 10(10), e038364. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-038364>
9. Thein, P., White, K., Banker, K., Lunny, C., Mirzaee, S., & Nasis, A. (2018). Preoperative use of oral Beta-Adrenergic blocking agents and the incidence of New-Onset atrial fibrillation after cardiac surgery. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Heart, Lung and Circulation*, 27(3), 310–321. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2017.08.026>
10. Masuda, Y., Luo, H. D., Kang, G. S., Teoh, K., & Kofidis, T. (2020). Meta-analysis of the benefit of beta-blockers for the reduction of isolated atrial fibrillation incidence after cardiac surgery. *JTCVS Open*, 3, 66–85. <https://doi.org/10.1016/j.xjon.2020.07.004>

Bijlage

Functie en rol intensive care practitioner met uitstroomprofiel circulatie

De intensive care practitioner bezit ten opzichte van de intensive care verpleegkundige aanvullende kennis. Gedurende de opleiding heb ik mij verder verdiept in het vakgebied van de circulatie. Met de opgedane kennis en vaardigheden zal ik fungeren als een schakel tussen het verpleegkundig- en het medische domein. De kern van de functie van intensive care practitioner staat beschreven in het recent opgestelde functieprofiel. 'Door het uitvoeren en lezen van wetenschappelijk onderzoek, uitvoeren van metingen, klinische redeneren en Evidence Based- en Best Practice komt de intensive care practitioner tot aanvullende diagnostiek, behandeling, interventie en advies' [1].

Patiëntenzorg

Samen met mijn collega ben ik begonnen met de opleiding tot circulation practitioner en wij zijn de eersten op onze afdeling. We merken dat de ECLS zorg, verankerd in een stevige werkgroep, goed draait, maar dat andere onderdelen van de circulatiezorg te lang weinig aandacht heeft gehad. Samen met de werkgroep Hemodynamiek willen we hierin een inhaalslag maken. Daarnaast de collega's meer bewust maken van de circulatoire problemen die wij tegenkomen en de therapie die hiervoor wordt gebruikt. Hiermee hoop ik dat we de zorg naar een hoger niveau tillen. Dit wil ik bereiken door middel van geplande scholingsmomenten, maar juist ook bedside teaching waardoor ik mijzelf kan profileren en zichtbaar ben.

Kwaliteitsbevordering

Ik wil mijn kennis en vaardigheden op peil houden door op de hoogte te blijven van nieuwe ontwikkelingen en onderzoeken. Dit wil ik doen door het volgen van scholingen, het bijhouden van recente literatuur en het bijwonen van symposia in binnen- en buitenland en van practitioners bijeenkomsten. Op dit moment ben ik actief in het netwerk van Dutch Associated ECLS Nurses (DEAN), waardoor ik op ECLS gebied op de hoogte blijf van de laatste ontwikkelingen. Mijn inbreng is de laatste periode weinig geweest, maar ik zou na de opleiding, weer volop willen participeren hierin. Het is voor mij van grote meerwaarde om te kunnen overleggen met collega's uit diverse centra hoe zij bepaalde casuïstiek behandelen, zeker bij een complexe behandeling als ECLS.

Deskundigheidsbevordering

Ik zie het delen van kennis aan collega's op de IC als deskundigheidsbevordering. De rol van de Circulation Practitioner is om op de hoogte te zijn van nieuwe ontwikkelingen en innovaties op het gebied van circulatie en hierop te anticiperen en delen met collega's. Zoals bijvoorbeeld een actieve rol in de aanschaf van nieuwe materialen of apparatuur en bij vragen of problemen het contact onderhouden met de fabrikanten. Hierop sluit aan het up to date houden van protocollen en zo nodig nieuwe te ontwikkelen en daarop volgend aansluitende scholing en educatie. Dit betreft ook het actueel houden van kennis door actief een bijdrage te leveren aan periodieke scholing en vaardigheidstraining.

Juist het bedside teachen vind ik een van de leukste en belangrijkste onderdelen van mijn werk en daarvoor moet je vooral zichtbaar en toegankelijk zijn. Juist het delen van kennis maakt een goed startpunt voor het neerzetten van deze functie. Door mijzelf te profileren als een waardevolle bron van expertise, hoop ik mijn rol binnen het team te versterken. Dit geldt voor het team op beide

locaties. Met iets meer zekerheid over onze nieuwbouw en het samenvoegen van beide teams op een locatie, is dit zeer actueel en noodzakelijk.

Literatuur

Practitioners Nederland. (2023). Functieprofiel Intensive Care Practitioner. Opgehaald van Practitioners Nederland: <https://practitioners.nl/account/downloads>