

## Risico op ernstige bradycardie met antiaritmica bij voorkamerfibrillatie

### Kernboodschap

- **Antiaritmica** zijn geneesmiddelen met een **nauwe therapeutische marge**. Er zijn **tallose interacties** mogelijk en ze kunnen **ernstige ongewenste effecten** veroorzaken.
- Deze studie toonde het volgende:
  - De antiaritmica die worden gebruikt bij voorkamerfibrillatie, kunnen in verband worden gebracht met gevallen van **ernstige bradycardie**. Die kunnen leiden tot **syncope** of zelfs de **implantatie van een pacemaker** noodzakelijk maken.
  - Dat verband was des te **sterker met sotalol** of dronedaron (niet beschikbaar in België) en, in mindere mate, met **amiodaron** dan met de antiaritmica van klasse Ic.
- In de praktijk moeten alle patiënten die behandeld worden met een antiaritmicum, worden **geïnformeerd** over de symptomen die wijzen op ernstige bradycardie (bv. ongewone vermoeidheid, malaise, bewustzijnsverlies, enz.). Bij die patiënten moet ook een **regelmatige controle** van de hartfrequentie worden uitgevoerd.

### Opzet van de studie

- Het betreft een **retrospectieve cohortstudie** op basis van gegevens van het Zuid-Koreaanse ziekteverzekeringssysteem<sup>1</sup>.
- De studie bekeek het verband tussen het **voorschrijven van antiaritmica** in het kader van een "rhythm control"-benadering voor **de novo voorkamerfibrillatie** en het **risico op syncope of implantatie van een pacemaker**. Onderzoekers analyseerden de gegevens van 674 303 patiënten bij wie tussen 2013 en 2019 de diagnose de novo voorkamerfibrillatie werd gesteld.
- De in deze studie **gebruikte antiaritmica** waren: flecaïnide, propafenon, pilsicainide (niet beschikbaar in België), amiodaron, dronedaron (niet beschikbaar in België) en sotalol.
- De **exclusiecriteria** waren als volgt: leeftijd < 18 jaar, voorgeschiedenis van syncope of permanente implantatie van een pacemaker, voorgeschiedenis van tachycardie of ventrikelfibrillatie, eerder voorschrift van antiaritmica.
- Om de validiteit van de resultaten van de studie te vergroten, werden **twee soorten analyses** uitgevoerd:
  - Ten eerste werd het risico op syncope of pacemakerimplantatie vergeleken tussen patiënten die antiaritmica kregen binnen het jaar na hun diagnose van voorkamerfibrillatie (n = 142 141) en patiënten die deze medicatie niet hadden gebruikt (n = 532 162).
  - Ten tweede werd propensity score matching gebruikt om twee groepen te vormen met zo gelijk mogelijke kenmerken (leeftijd, geslacht, diabetes, hypertensie, roken, alcoholgebruik, enz.); de groepen bevatten elk 142 140 patiënten.



De propensity score<sup>2</sup> drukt de kans uit die iemand heeft om op basis van confounders al dan niet behandeld te worden. In een observationele studie kan met propensity score matching aan elke patiënt uit de groep "met behandeling" een gelijkaardige patiënt uit de "controle"-groep worden gekoppeld op basis van hun propensity scores. Bij het vormen van paren wordt erop toegezien dat het absolute verschil tussen de propensity scores zo klein mogelijk is. Dat levert twee groepen op waarvoor de kans om een behandeling te krijgen vrijwel gelijk is. Zo kan een groot aantal confounders worden geëlimineerd zonder een groot verlies aan observaties.

- De follow-upperiode was 1 jaar vanaf de diagnose van voorkamerfibrillatie voor de patiënten die geen antiaritmica gebruikten en 1 jaar vanaf het voorschrijven van antiaritmica voor de patiënten die wel medicatie namen. De antiaritmica werden voorgeschreven binnen het jaar na de diagnose van voorkamerfibrillatie.

## Resultaten in het kort

- De meerderheid van de geïnccludeerde patiënten (61,1%) was  $\geq 65$  jaar (gemiddelde leeftijd van 67,1 jaar), 53,2% was man, 18,4% had diabetes, 41,8% had hypertensie en de gemiddelde BMI was 24,4 kg/m<sup>2</sup>. Slechts 4% leed aan hartfalen, 3,4% aan chronische nierinsufficiëntie en 2,9% had een schildklierfunctiestoornis. Bij 1,6% van de patiënten werd een voorgeschiedenis van myocardinfarct gevonden.
- Volgens de eerste analyse, na aanpassing van de covariabelen (leeftijd, geslacht, hypertensie, diabetes, dyslipidemie, chronische nierinsufficiëntie, hartfalen, myocardinfarct en schildklierfunctiestoornissen), was het **risico bij de patiënten die antiaritmica gebruikten** vergeleken met de patiënten die geen antiaritmica gebruikten als volgt:
  - **3,5 keer zo groot** (HR 3,495 met 95% BI 3,291 tot 3,713,  $p < 0,001$ ) voor het optreden van **syncope of van de noodzaak van pacemakerimplantatie**.
  - **5,3 keer zo groot** (HR 5,263 met 95% BI 4,858 tot 5,702,  $p < 0,001$ ) voor de noodzaak van **pacemakerimplantatie**.
  - **2,1 keer zo groot** (HR 2,142 met 95% BI 1,951 tot 2,352,  $p < 0,001$ ) voor het optreden van **syncope**.
- De propensity score matching tijdens de tweede analyse toonde vergelijkbare resultaten. Bovendien bedroeg de incidentie van pacemakerimplantatie of syncope 4,5/1 000 patiëntjaren in de groep zonder antiaritmica, tegenover 16,3/1 000 patiëntjaren in de groep met antiaritmica.



Na propensity score matching was het risico voor de patiënten die antiaritmica gebruikten vergeleken met de patiënten die geen antiaritmica gebruikten:

- 3,6 keer zo groot (HR 3,566 met 95% BI 3,232 tot 3,933,  $p < 0,001$ ) voor het optreden van syncope of pacemakerimplantatie.
- 5,1 keer zo groot (HR 5,055 met 95% BI 4,419 tot 5,783,  $p < 0,001$ ) voor de noodzaak van pacemakerimplantatie.
- 2,3 keer zo groot (HR 2,286 met 95% BI 1,981 tot 2,638,  $p < 0,001$ ) voor het optreden van syncope.

- In vergelijking met de andere antiaritmica leken de **antiaritmica van klasse Ic** (flecainide, propafenon, pilscaïnide) **minder risico** op het onderzochte eindpunt te geven. Vergeleken met de antiaritmica van klasse Ic vond men een groter risico op syncope of pacemakerimplantatie met amiodaron (HR 1,75 met 95% BI 1,52 tot 2,00,  $p < 0,001$ ) en met dronedaron of sotalol (HR 2,57 met 95% BI 2,20 tot 2,95).
- Na propensity score matching bleek uit subgroepanalyse een **significant groter risico** op syncope of pacemakerimplantatie bij **vrouwelijke** patiënten.

## Sterktes en beperkingen van de studie

- Dit is een **observationale studie**. Bij deze studieopzet bestaat er een groter risico op **bias** (bv. door fouten of ontbreken van codering in de geanalyseerde patiëntendossiers) en op **confounders**, wat de resultaten kan beïnvloeden. Bovendien ontbraken er bepaalde gegevens in de studie, zoals de aan- of afwezigheid van andere bradycardiemedicatie in de behandeling van de patiënten.
- Toch was het door de **aanzienlijke grootte van de** geanalyseerde **cohort** mogelijk om ongewenste events te bestuderen die zich maar zelden voordoen (syncope, noodzaak voor pacemakerimplantatie).
- Door gebruik te maken van de medische gegevens van het Zuid-Koreaanse ziekteverzekeringssysteem konden de onderzoekers bovendien gebeurtenissen analyseren die zich voordeden in de **eerste- en tweedelijnszorg** en die betrekking hadden op **de hele** Zuid-Koreaanse **bevolking**. Het Zuid-Koreaanse ziekteverzekeringssysteem is namelijk verplicht en verzamelt gegevens zoals de voorschrijfgeschiedenis, de bij de patiënten gestelde diagnoses maar ook gegevens uit (para)klinische onderzoeken van tweejaarlijkse screeningscampagnes die de bevolking aangeboden krijgt. Bovendien moet elke pacemakerimplantatie erin worden geregistreerd om te kunnen worden terugbetaald.
- De **twee analyseniveaus** lieten bovendien **gelijkluidende resultaten** zien. Dat versterkt de geldigheid van de resultaten van deze studie.
- Tot slot werden **enkel Aziatische patiënten geïnccludeerd** in de studie. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het generaliseren van de resultaten naar een Kaukasische populatie.

## Commentaar van het BCFI

- Bij voorkamerfibrillatie is er vaak discussie over de keuze tussen een benadering waarbij de controle van de hartfrequentie centraal staat ("rate control") of een benadering gericht op het herstel/behoud van het sinusritme ("rhythm control"), hoewel de patiënten in het algemeen baat hebben bij een behandeling die beide benaderingen combineert.
- Meestal volstaat rate control om voorkamerfibrillatie-gerelateerde symptomen te verlichten. Studies over de voordelen van antiaritmica (rhythm control) laten tegenstrijdige resultaten zien wat de morbiditeit en mortaliteit betreft.
- Antiaritmica hebben nog hun plaats in de aanbevelingen van de European Society of Cardiology (ESC)<sup>3</sup> en van het National Institute for Health and Care Excellence (NICE)<sup>4</sup>. Ze kunnen zowel worden gebruikt voor cardioversie (intraveneus of oraal in geval van een "pill in the pocket approach") als in het kader van secundaire preventie op langere termijn bij patiënten met een hersteld sinusritme.
- Hoewel antiaritmica aangewezen kunnen zijn, mag niet worden vergeten dat dit **geneesmiddelen met een nauwe therapeutische marge zijn**, dat er **tallose interacties mogelijk** zijn en dat ze **ernstige ongewenste effecten** kunnen veroorzaken.
- In deze studie was het risico op ernstige bradycardie kleiner met de antiaritmica van klasse Ic. Toch is het belangrijk te onthouden dat in de praktijk de comorbiditeiten van de patiënt bepalend zijn voor de keuze van het antiaritmicum. Antiaritmica van klasse Ic zijn bijvoorbeeld gecontra-indiceerd bij patiënten met ischemische hartaandoeningen.
- In de praktijk moeten alle patiënten die behandeld worden met een antiaritmicum, worden **geïnformeerd over de symptomen** die hen ertoe moeten aanzetten hun huisarts te raadplegen, omdat ze kunnen wijzen op ernstige bradycardie (bv. ongewone vermoeidheid, malaise, bewustzijnsverlies, enz.). Bij die patiënten moet ook een **regelmatische controle van de hartfrequentie** worden uitgevoerd.

## Specialiteitsnamen:

- Flecaïnide: Apocard®, Flecainide, Flecateva®, Tambocor® (zie Repertorium)
- Propafenon: Rytmonorm® (zie Repertorium)
- Amiodaron: Amiodaron(e), Cordarone® (zie Repertorium)
- Sotalol: Sotalex®, Sotalol (zie Repertorium)

## Bronnen

<sup>1</sup> Kim YG, Lee HS, Kim H, et al. Association of Antiarrhythmic Drug Therapy With Syncope and Pacemaker Implantation in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2024;83(11):1027-1038. doi:10.1016/j.jacc.2024.01.013

<sup>2</sup> Poelman T. Propensity Score Matching. *Minerva* 2013;12(8):103.

<sup>3</sup> Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2024;45(36):3314-3414.

doi:10.1093/eurheartj/ehae176

<sup>4</sup> Atrial fibrillation: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); June 30, 2022.

## Andere bronnen die werden geraadpleegd:

- BMJ Best Practice. New onset atrial fibrillation. Geraadpleegd op 27/02/2025.
- BMJ Best Practice. Established atrial fibrillation. Geraadpleegd op 27/02/2025.
- Antiarythmiques dans la fibrillation auriculaire: poses de pacemakers et syncopes. *La Revue Prescrire* 2024;493:828.

## Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

### Hoofredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

### Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.