

Deze online versie bevat alle beschikbare updates over de aanpak van voorkamerfibrillatie, gevolgd door de Transparantiefiche van juni 2008.

Voorkamerfibrillatie

Publicatiedatum tot 15 september 2015

Epidemiologische gegevens

Een observationele cohortstudie^a onderzocht het risico van NSAID's op bloeding en op trombo-embolie bij patiënten met voorkamerfibrillatie¹. Een behandeling van 14 dagen met een NSAID is geassocieerd aan een verhoogd risico op zowel bloeding als op trombo-embolie. Het risico op bloeding is hoger bij gelijktijdig gebruik van antitrombotica (orale anticoagulantia of antiaggregantia) en bij hogere dosissen van NSAID's. Rofecoxib en diclofenac waren geassocieerd aan het hoogste risico op ernstige bloeding en trombo-embolie.

- a. Observationele cohortstudie met inclusie van 150.900 patiënten met VKF. Bij 35,6 % van de patiënten in deze cohort werd gedurende een periode van gemiddeld 6,2 jaar een NSAID voorgeschreven. De HAS-BLED score bedroeg gemiddeld 1,5 en de CHA₂DS₂-VASc score gemiddeld 2,8. Er traden 171.187 (11,4%) ernstige bloedingen en 19.561 (13,0%) trombo-embolieën op. Een behandeling van 14 dagen met een NSAID geeft 3,5 ernstige bloedingen per 1000 patiënten vergeleken met 1,5 ernstige bloedingen per 1.000 patiënten die geen NSAID kregen. Dit komt overeen met een absoluut risicoverschil van 1,9 per 1.000 patiënten en een HR 2,27 (95%-BI 2,15 tot 2,40). Ook het risico op trombo-embolie is met NSAID's verhoogd; HR 1,36 (95%-BI 1,27 tot 1,45). Rofecoxib (ARR 3,8; 95%-BI 2,9 tot 4,9) en diclofenac (ARR 3,1; 95%-BI 2,6 tot 3,8) waren geassocieerd aan het hoogste risico op ernstige bloeding en trombo-embolie.

Preventie van trombo-embolische complicaties

De auteurs van een meta-analyse van 10 RCT's^a besluiten dat bij patiënten ouder dan 75 jaar **nieuwe orale anticoagulantia** niet geassocieerd zijn aan een verhoogd risico op bloedingen². In de preventie van CVA of systemische embolie zijn nieuwe orale anticoagulantia bij ouderen met voorkamerfibrillatie (4 RCT's) werkzaamere dan een conventionele behandeling (meestal vitamine K-antagonisten). Aangezien de patiënten in deze RCT's minder comorbiditeit en minder polyfarmacie hadden dan de meeste ouderen in de dagelijkse praktijk, benadrukken de auteurs om voorzichtig te blijven bij ouderen met comorbiditeit, zeker bij nierinsufficiëntie en laag gewicht.

- a. 10 RCT's met in totaal 25.031 ouderen werden geïncludeerd; hiervan konden de gegevens uit 4 RCT's bij ouderen met VKF gepoold worden. De analyse is niet gebaseerd op individuele patiëntengegevens. Vergeleken met conventionele behandeling (meestal vitamine K-antagonisten) zijn NOAC's geassocieerd met een lager risico op CVA of systemische embolie (OR 0,65; 95%-BI 0,48 tot 0,87). Het risico op bloeding was niet verschillend (OR 1,02 95%-BI 0,73 tot 1,43).

Een retrospectieve cohortstudie^a vergeleek gedurende 14 maanden het bloedingsrisico van **dabigatran met warfarine** bij patiënten met een recente diagnose van voorkamerfibrillatie³. Vergeleken met warfarine geeft dabigatran een hoger risico op alle soorten bloedingen en op majeure, gastro-intestinale en urogenitale bloedingen. Het risico op een intracraniële bloeding is

lager met dabigatran. Er werd geen onderscheid gemaakt tussen hoge en lage dosissen van dabigatran. De resultaten van een eerdere observationele studie en de RE-LY studie toonden geen toename van het aantal bloedingen vergeleken met warfarine. Deze studie met patiënten die representatief zijn voor de dagelijkse praktijk spreekt dit tegen en geeft een genuanceerder beeld.

- a. Retrospectieve cohortstudie met in totaal 9.404 patiënten met een recente diagnose van voorkamerfibrillatie waarbij warfarine met dabigatran vergeleken werd. Na een follow-up van 14 maanden was er met dabigatran een hoger risico op 'alle bloedingen' (HR 1,30; 95%-BI 1,20 tot 1,41), op 'majeure bloedingen' (HR 1,58; 95%-BI 1,36 tot 1,83), op 'gastro-intestinale bloedingen' (HR 1,85; 95%-BI 1,64 tot 2,07) en op 'urogenitale bloedingen' (HR 1,41; 95%-BI 1,21 tot 1,64). Het risico op een intracraniele bloeding is hoger met warfarine (HR 0,32; 95%-BI 0,20 tot 0,50). Sommige factoren waren geassocieerd met een hoger bloedingsrisico voor beide groepen, nl leeftijd hoger dan 75 jaar (HR 1,48) en zwarte ras (HR 2,09).

Een meta-analyse^a onderzocht het risico op bloedingen van **apixaban** gegeven voor verschillende indicaties bij patiënten met nierinsufficiëntie⁴. Twee van de 6 RCT's betrof patiënten met voorkamerfibrillatie waarbij apixaban met een actieve behandeling (aspirine of warfarine) werd vergeleken. Bij patiënten met milde nierinsufficiëntie (creatinine klaring 50-80 ml/min) is er met apixaban een lager risico op bloedingen. Bij matige tot ernstige nierinsufficiëntie (creatinine klaring tussen 30 en 50 ml/min) is het risico met apixaban niet verschillend. Patiënten met een creatinine klaring onder de 30 ml/min werden niet opgenomen in de studies met apixaban. Er werden geen resultaten gegeven specifiek voor de VKF patiënten.

- a. Meta-analyse met in totaal 6 RCT's waarin apixaban bij 40.145 patiënten vergeleken werd met een conventionele behandeling (aspirine of warfarine). In 4 RCT's werd apixaban bestudeerd bij veneuze tromboembolie, in 2 RCT's bij voorkamerfibrillatie. In alle RCT's werden patiënten met een creatinine klaring < 30ml/min geëxcludeerd. Bij patiënten met milde nierinsufficiëntie (creatinine klaring 50-80 ml/min) is er vergeleken met conventionele behandeling met apixaban een lager risico op bloedingen (RR 0,80; 95%-BI 0,66 tot 0,96). Bij matige tot ernstige nierinsufficiëntie (creatinine klaring tussen 30 en 50 ml/min) is het risico met apixaban niet verschillend (RR 1,01; 95%-BI 0,49 tot 2,10).

Een overzichtsartikel over de **nieuwe orale anticoagulantia** (NOAC) geeft enkele aanbevelingen over het veilig gebruik ervan⁵. Bij een bloeding onder een NOAC kan de toediening van actieve kool overwogen worden indien het NOAC 2 tot 4 uur geleden ingenomen is. De stolling kan deels hersteld worden door het toedienen van protrombine complex concentraat of geactiveerd factor VII. Specifieke antidoten voor de NOAC's zijn in ontwikkeling maar tot op heden nog niet beschikbaar. De auteurs wijzen nogmaals op het hoger risico van een gastro-intestinale bloeding met de NOAC's waardoor extra voorzichtigheid aangewezen is met NSAID's en andere antitrombotica. De auteurs ontraden eveneens het gelijktijdig gebruik van antiaggregantia met orale anticoagulantia bij patiënten met voorkamerfibrillatie en stabiel coronair lijden.

Een ander overzichtsartikel over de **antitrombotische behandeling** bij VKF bevestigt de boodschap van de transparantiefiche: vitamine K-antagonisten blijven eerste keuze⁶. Bij patiënten met een laag risico kan gekozen worden om geen antitrombotica te starten of voor aspirine. Nieuwe orale anticoagulantia zijn een optie bij moeilijkheden om de INR streefwaarden te bereiken. De auteurs hebben hierbij een voorkeur voor dabigatran.

Volgens een meta-analyse^a zijn de **nieuwe orale anticoagulantia vergeleken met warfarine** gegeven bij diverse indicaties geassocieerd aan een verlaagd risico op mortaliteit^{7, 8}. Een meta-analyse van de 4 RCT's met de nieuwe orale anticoagulantia (dabigatran, rivaroxaban, apixaban en edoxaban) toont een statistisch significante vermindering van het risico op sterfte, sterfte door

een vasculaire oorzaak, sterfte door bloeding en intracranieële bloeding. De auteurs verklaren deze mortaliteitsreductie door een vermindering van het aantal intracranieële bloedingen met de nieuwe orale anticoagulantia.

- a. Meta-analyse van de 4 RCT's die dabigatran, rivaroxaban, apixaban en edoxaban vergeleken met warfarine toont een risicoreductie op sterfte (RR 0,89, 95%-BI 0,85 tot 0,94, $p < 0,0001$ met een ARR 0,76% en een NNT van 132), een risicoreductie op vasculaire sterfte (RR 0,88; 95%-BI 0,82 tot 0,94; $p < 0,0001$; ARR 0,53%, NNT = 189), een risicoreductie op sterfte door bloeding (RR 0,54; 95%-BI 0,44 tot 0,67; $p < 0,0001$; ARR 0,32%, NNT 313) en een risicoreductie op intracranieële bloeding (RR 0,42; 95%-BI 0,34 tot 0,53; $p < 0,00001$; ARR 0,85%; NNT = 118).

Een observationele cohortstudie^a wijst op de mogelijke risico's van *bridging* na tijdelijk onderbreken van **anticoagulantia** bij patiënten met voorkamerfibrillatie^{9, 10}. Bij patiënten waarbij de anticoagulantia tijdelijk vervangen werden door heparine traden er vergeleken met patiënten die geen heparine kregen significant meer bloedingen op. Het aantal trombotische events was niet significant verschillend. In commentaarstukken wordt gewezen op de belangrijke verschillen tussen beide groepen waardoor deze resultaten eerder als hypothese vormend kunnen beschouwd worden.

- a. Prospectieve cohortstudie met in totaal 7.372 patiënten met voorkamerfibrillatie die chronisch anticoagulantia (96% warfarine, 4% dabigatran) kregen. Bij tijdelijk onderbreken van de anticoagulantia werd in 24% van de gevallen *bridging* toegepast, in 73% van de gevallen met laag moleculair gewicht heparines. *Bridging* leidde tot significant meer bloedingen (5% vs. 1,3%, OR 3,84, $p = 0,0001$). Een gecombineerd eindpunt van myocardinfarct, trombo-embolie, majeure bloeding, hospitalisatie en sterfte binnen 30 dagen trad eveneens frequenter op in de groep die *bridging* kreeg (13% vs. 6,3%, OR 1,94, $p = 0,0001$). Er was geen statistisch significant verschil in aantal trombotische events (*bridging* groep 0,8% vs. 0,5% geen *bridging*).

Een observationele cohortstudie^a onderzocht het risico op CVA en bloeding en de impact hierop van een **antitrombotische behandeling** bij patiënten met voorkamerfibrillatie met een laag risico op CVA^{11, 12}. Bij patiënten zonder risicofactoren (man: CHA₂DS₂-VASc score van 0, vrouw: 1) die geen behandeling kregen waren er na een gemiddelde follow-up van 5,9 jaar 0,47 CVA's per 100 persoonsjaren. Bij patiënten zonder risicofactoren is er geen daling van de incidentie van CVA met warfarine noch met aspirine. Bij patiënten met 1 risicofactor die niet behandeld werden stijgt de incidentie van 0,47 naar 1,24 CVA's per 100 persoonsjaren. Een antitrombotische behandeling met aspirine noch met warfarine doet bij patiënten met 1 risicofactor de incidentie van CVA significant dalen. Deze studie ondersteunt de aanbevelingen van richtlijnen om patiënten zonder risicofactoren niet met antitrombotica te behandelen, bij patiënten met 1 risicofactor zijn de resultaten uiteenlopend.

- a. Deens observationeel prospectief cohort onderzoek waarbij de gegevens van 39.400 patiënten met VKF en een CHA₂DS₂-VASc score van 0 of 1 werden geanalyseerd. 23.573 patiënten kregen geen antitrombotische behandeling, 5.353 werden met aspirine behandeld en 10.475 met warfarine. Bij patiënten zonder risicofactoren (man: CHA₂DS₂-VASc score van 0, vrouw: CHA₂DS₂-VASc score van: 1) die geen behandeling kregen waren er na een gemiddelde follow-up van 5,9 jaar 0,47 CVA's per 100 persoonsjaren. Bij patiënten met 1 risicofactor die niet behandeld werden stijgt de incidentie naar 1,24 per 100 persoonsjaren. Vergeleken met geen behandeling doet een antitrombotische behandeling met aspirine bij patiënten met 1 risicofactor de incidentie van CVA niet significant dalen (1,22 voor aspirine vs. 1,24, HR 1,01) maar zorgt wel voor significant meer bloedingen (2,21 vs. 1,97, HR 1,18). Bij patiënten met 1 risicofactor is er voor warfarine geen statistisch significante daling in CVA (1,08 vs. 1,24, HR 0,94) aangetoond maar wel in globale sterfte (4,15 vs. 5,50, HR 0,86). Het risico op bloedingen is met warfarine significant hoger (HR 1,62).

Een andere observationele cohortstudie^a onderzocht het risico op CVA bij patiënten met VKF die geen **anticoagulantia** (warfarine) kregen en een CHA₂DS₂-VASc score van 1 hebben^{13, 14}. Net als de vorige studie toont ook deze studie een laag risico op CVA voor patiënten met een CHA₂DS₂-VASc score van 1. Eerdere observationele studies toonden een hoger risico (0,6% tot >2%) op CVA bij een score van 1. De auteurs vermoeden dat het opnemen van longembolie in een gecombineerd eindpunt van CVA en embolie dit verschil in risico tussen de studies kan verklaren. In hun discussie stellen ze de aanbeveling om bij patiënten met een CHA₂DS₂-VASc score van 1 anticoagulantia te starten in vraag.

- a. Observationele retrospectieve cohortstudie waarin 140.420 patiënten met VKF en zonder kleplijden werden geïncubeerd. De follow-up bedroeg maximaal 5 jaar. Patiënten die warfarine kregen werden geëxcludeerd. 12.298 patiënten hadden een CHA₂DS₂-VASc score van 1. Bij vrouwen met een score van 1 bedroeg de jaarlijkse incidentie van CVA 0,1 tot 0,2% en bij mannen met een score van 1 bedroeg de incidentie 0,5 tot 0,7%.

Idarucizumab, een monoklonaal antilichaam, is in een fase 1 studie^a met 47 gezonde vrijwilligers onderzocht als mogelijk antidoot voor dabigatran¹⁵. Uit stollingstesten (secundair eindpunt) blijkt dat dit antilichaam onmiddellijk en definitief het antitrombotisch effect van dabigatran blokkeert. Er werden geen belangrijke ongewenste effecten (primair eindpunt) vastgesteld. Deze resultaten zijn hoopgevend maar moeten nog bevestigd worden in grotere fase 3 studies bij patiënten die representatief zijn voor de dagelijkse praktijk.

- a. Placebo gecontroleerde RCT met 47 gezonde personen. Alle personen kregen 4 dagen dabigatran 220mg twee keer daags. Idarucizumab werd intraveneus toegediend 2 uur na de laatste dosis dabigatran. De 47 personen werden verdeeld in 4 groepen met elk een verschillende dosis idarucizumab: 1 gr, 2gr, 4gr en 5gr plus 2.5gr. Er werden enkele niet ernstige ongewenste effecten (primair eindpunt) vastgesteld (lokale reactie op het infuus, epistaxis). Meteen na het infuus met idarucizumab was het effect van dabigatran op verschillende stollingstesten (dTT, ECT, aPTT, TT) geneutraliseerd. Dit neutraliserend effect duurde 72 uur voor dosissen vanaf 2gr. dTT (*diluted thrombin time*) en ECT (*ecarin clotting time*) waren de meest geschikte testen om het anticoagulerend effect van dabigatran en het neutraliserend effect van idarucizumab te evalueren.

In een vorige update werden PROTECT studie besproken waaruit bleek dat na gemiddeld 1,5 jaar afsluiten van het linker hartoor door percutane plaatsing van een Watchman-implantaat evenwaardig is aan medicamenteuze behandeling met **warfarine** m.b.t. een samengesteld eindpunt van CVA, systemisch embolus en cardiovasculaire mortaliteit. De resultaten na 3,8 jaar tonen op dit zelfde eindpunt een hogere werkzaamheid in het voordeel van het Watchman-implantaat¹⁶.

- a. Niet geblindeerde non-inferioriteitsstudie met 707 patiënten met niet-valvulaire VKF en verhoogd risico van embolen. Patiënten werden gerandomiseerd naar behandeling met warfarine of naar heelkundige behandeling met stoppen van de behandeling met warfarine. De heelkundige behandeling bestond uit de afsluiting van het linker hartoor door percutane plaatsing van een Watchman-implantaat; warfarine werd gestopt na 45 dagen en gevolgd door anti-aggregantia. Primair eindpunt was een samengesteld eindpunt van CVA, cardiovasculaire sterfte en systemisch embolus. Na een gemiddelde follow-up van 3,8 jaar is afsluiten van het linker hartoor werkzaamere dan warfarine op dit primair eindpunt (8,4% vs. 13,9%, rate ratio 0,60, 95%-BI 0,41 tot 1,05). Dit komt overeen met een absolute risicoreductie van 1,5%.

Een meta-analyse van 2 gerandomiseerde studies (PROTECT AF en PREVAIL)^a toont aan dat percutaan sluiten van het linker hartoor niet inferieur is aan **warfarine**¹⁷. Op het primair eindpunt CVA, systemisch embolie en cardiovasculaire sterfte was er na een gemiddelde follow-up

van 2,7 jaar geen significant verschil. Het aantal ischemische CVA's is hoger in de groep waarbij het linker harttoortje gesloten werd. Het aantal hemorragische CVA's is daarentegen lager in deze groep. In commentaarstukken¹⁸ heerst er terughoudendheid tegenover de optie van het sluiten van het linker harttoortje omwille van het ongewoon hoog aantal bloedingen met warfarine in de studies, het hoger aantal CVA's 1 jaar na implantatie, nood aan een korte behandeling met anticoagulantia na implantatie en de beschikbaarheid van nieuwe orale anticoagulantia.

- a. Meta-analyse van de 2 grote studies die percutaan sluiten van het linker harttoortje vergeleken met warfarine (PROTECT AF studie en PREVAIL studie). Op een gecombineerd primair eindpunt van CVA, systemisch embolie en cardiovasculaire sterfte is er geen statistisch significant verschil tussen beide behandelingen (HR 0,79; 95%-BI: 0,53 tot 1,2). Sluiten van het linker harttoortje is geassocieerd aan een hoger risico op ischemisch CVA (1,6 vs. 1,9 events/100 persoonsjaren, HR 1,95, p = 0,05) en een lager risico op hemorragische CVA (0,15 vs. 0,96 events/100 persoonsjaren, HR 0,22, p=0,006).

Aanpak van voorkamerfibrillatie

Een RCT vergeleek katheterablatie met **antiaritmica** bij 127 patiënten met symptomatisch paroxismaal voorkamerfibrillatie¹⁹. Na 2 jaar waren er minder patiënten met een gedocumenteerde recidief atriale tachyritmie in de ablatiegroep (54,5%) vergeleken met de antiaritmicagroep (72,1%). Er was geen verschil in levenskwaliteit tussen beide groepen. In de ablatiegroep onderging 13,6 % een tweede ablatie en trad er bij 9% van de patiënten een ernstig ongewenst effect op, voornamelijk pericardtamponade.

- b. RCT waarin 127 patiënten met symptomatisch paroxismaal VKF zonder eerdere behandeling werden gerandomiseerd naar een behandeling met antiaritmica of katheterablatie. De patiënten waren gemiddeld 55 jaar, werden nog niet behandeld met antiaritmica en werden gedurende 2 jaar opgevolgd. Het primaire eindpunt (gedocumenteerde atriale tachyritmie) trad in de medicatiegroep bij 72,1% van de patiënten op versus bij 54,5% in de ablatiegroep (HR 0,56; 95%-BI 0,35 tot 0,90, p=0,2). Bij 9% van de patiënten in de ablatiegroep trad er een ernstige complicatie op, cardiale tamponade is de meest frequente complicatie (6%).

De auteurs van een meta-analyse^a onderzochten op basis van individuele patiëntengegevens uit 10 RCT's de werkzaamheid van **bèta-blokkers** bij patiënten met hartfalen én voorkamerfibrillatie²⁰. Bij patiënten met hartfalen en een sinusaal ritme geven bèta-blokkers een significante reductie van het risico op sterfte. Dit is niet het geval bij patiënten met hartfalen en voorkamerfibrillatie. Deze vaststelling gold voor verschillende subgroepen met hartfalen en voorkamerfibrillatie waaronder ernst van hartfalen, hartfrequentie, linker ventrikel-ejectiefractie en leeftijd. De auteurs besluiten dat bèta-blokkers niet noodzakelijk als eerste keuze moeten beschouwd worden bij hartfalen en voorkamerfibrillatie. In commentaarstukken^{21, 22} worden de beperkingen van deze meta-analyse opgesomd en wordt de plaats van bèta-blokkers in de aanpak van hartfalen met of zonder voorkamerfibrillatie niet ter discussie gesteld.

- a. Meta-analyse van individuele patiëntengegevens uit 10 RCT's waarin bèta-blokkers met placebo werden vergeleken bij patiënten met hartfalen. Gegevens van 18.254 patiënten werden geanalyseerd en hiervan had 76% een sinusritme en 17% voorkamerfibrillatie. Patiënten met voorkamerfibrillatie waren vergeleken met patiënten in sinusritme gemiddeld 5 jaar ouder, hadden vaker hartfalen graad 3 of 4 en kregen vaker diuretica, digoxine of orale anticoagulantia. De follow-up bedroeg gemiddeld 1,5 jaar. Bij patiënten met hartfalen in sinusritme was er met bètablokkers een significante reductie van het primair eindpunt mortaliteit (HR 0,73; 95%-BI 0,67 tot 0,80, p<0.001). Bij patiënten met hartfalen en voorkamerfibrillatie was

er geen reductie in mortaliteit (HR 0,97; 95%-BI 0,83 tot 1,14, p=0,73). Ook op secundaire eindpunten (cardiovasculaire sterfte, cardiovasculaire opname, opname omwille van hartfalen) was er een significante winst bij patiënten in sinusritme maar niet bij patiënten met voorkamerfibrillatie.

Enkele observationele studies hebben **digoxine** in verband gebracht met een verhoogd risico op sterfte. Een systematische review^a met meta-analyse onderzocht dit risico van digoxine op sterfte in zowel observationele studies als in RCT's²³. Studies die digoxine onderzochten bij patiënten met voorkamerfibrillatie waren enkel observationeel, voor patiënten met hartfalen waren er 7 RCT's. Uit de meta-analyse van gegevens uit RCT's blijkt dat digoxine bij patiënten met hartfalen niet geassocieerd is aan een verhoogd risico op sterfte en het risico op ziekenhuisopname verlaagt. Bij patiënten met hartfalen en voorkamerfibrillatie toont de analyse van observationeel onderzoek eveneens geen verhoogd risico op sterfte. Het risico op sterfte van digoxine bij patiënten met voorkamerfibrillatie zonder hartfalen kon wegens een te hoog risico op bias niet betrouwbaar geëvalueerd worden.

- a. Systematische review met meta-analyse van observationele studies en gerandomiseerde gecontroleerde studies. In de gerandomiseerde studies zag men geen statistisch significante toename in mortaliteit (RR 0,99; 95%-BI 0,93 tot 1,05). In observationele studies zag men een verhoogde mortaliteit, maar de verhoging was duidelijk minder uitgesproken voor studies die gecorrigeerd werden (RR 1,76; 95%-BI van 1,57 tot 1,97 in niet-gecorrigeerde studies (N=33), RR 1,61; 95%-BI van 1,31 tot 1,97 in gecorrigeerde studies (N=8)). Bij patiënten met hartfalen en voorkamerfibrillatie (observationeel, N=6) toonden de studies geen verhoogd risico op sterfte.

Een case control studie^a toont een verhoogd risico op pancreatitis met **amiodaron**²⁴. De auteurs besluiten dat dit risico klein is maar dat gezien de ernst van dit ongewenst effect het belangrijk is dat artsen hiervan op de hoogte zijn.

- a. Case control studie met in totaal 10.116 patiënten met voorkamerfibrillatie en een acute pancreatitis (1.686 cases, 8.430 controls). Patiënten met voorkamerfibrillatie die een acute pancreatitis doormaakten hadden vaker een behandeling met amiodaron gekregen (14,5% versus 9,0%, OR 1,53; 95%-BI 1,24 tot 1,88). Rekening houdend met een incidentie van 3 tot 4 gevallen van acute pancreatitis per 10.000 patiënten per jaar zou amiodaron leiden tot 1 à 2 extra gevallen per jaar. Andere antiaritmica gaven geen verhoogd risico op acute pancreatitis.

Referenties

1. Lamberts M, Lip GY, Hansen ML, et al. Relation of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs to Serious Bleeding and Thromboembolism Risk in Patients With Atrial Fibrillation Receiving Antithrombotic Therapy: A Nationwide Cohort Study. *Ann Intern Med* 2014;161:690-8, Nov 18. DOI: 10.7326/M13-1581.
2. Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, et al. New oral anticoagulants in elderly adults: evidence from a meta-analysis of randomized trials. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:857-64, May. DOI: 10.1111/jgs.12799.
3. Hernandez I, Baik SH, Pinera A, et al. Risk of Bleeding With Dabigatran in Atrial Fibrillation. *JAMA Intern Med* 2014, Nov 3. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.5398.

4. Pathak R, Pandit A, Karmacharya P, et al. Meta-analysis on Risk of Bleeding with Apixaban in Patients with Renal Impairment. *The American Journal of Cardiology* 2014. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.10.042.
5. Verheugt FWA, Granger CB. Oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: current status, special situations, and unmet needs. *The Lancet* 2015;386:303-10. DOI: 10.1016/s0140-6736(15)60245-8.
6. Rédaction Prescrire. Fibrillation auriculaire : traitement antithrombotique. *La Revue Prescrire* 2014;372:1-5.
7. Green D. Direct-acting oral anticoagulants decrease mortality in atrial fibrillation. *NEJM Journal Watch* 2014, October 20. Comment on: Liew A, O'Donnell M, Douketis J. Comparing mortality in patients with atrial fibrillation who are receiving a direct-acting oral anticoagulant or warfarin: a meta-analysis of randomized trials. *J Thromb Haemost* 2014;12:1419-24, Sep. DOI: 10.1111/jth.12651.
8. Liew A, O'Donnell M, Douketis J. Comparing mortality in patients with atrial fibrillation who are receiving a direct-acting oral anticoagulant or warfarin: a meta-analysis of randomized trials. *J Thromb Haemost* 2014;12:1419-24, Sep. DOI: 10.1111/jth.12651.
9. Link MS. Heparin Bridging in Anticoagulated Patients: Overused and Possibly Hazardous. *NEJM Journal Watch* 2015, Januari 23. Comment on: Steinberg BA, Peterson ED, Kim S, et al. Use and Outcomes Associated with Bridging During Anticoagulation Interruptions in Patients with Atrial Fibrillation: Findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circulation* 2014. DOI: 10.1161/circulationaha.114.011777.
10. Steinberg BA, Peterson ED, Kim S, et al. Use and Outcomes Associated with Bridging During Anticoagulation Interruptions in Patients with Atrial Fibrillation: Findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circulation* 2014. DOI: 10.1161/circulationaha.114.011777.
11. Link MS. The tie is broken: stroke risk with low CHA2DS2-VASc in nonvalvular VKF. *J Watch* 2015;April 8. Comment on: Lip GY, Skjoth F, Rasmussen LH, et al. Oral Anticoagulation, Aspirin, or No Therapy in Patients With Nonvalvular AF With 0 or 1 Stroke Risk Factor Based on the CHA2DS2-VASc Score. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1385-94, Apr 14. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.01.044.
12. Lip GY, Skjoth F, Rasmussen LH, et al. Oral Anticoagulation, Aspirin, or No Therapy in Patients With Nonvalvular AF With 0 or 1 Stroke Risk Factor Based on the CHA2DS2-VASc Score. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1385-94, Apr 14. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.01.044.
13. Link MS. Anticoagulation in atrial fibrillation: The U.S. wins for now. *NEJM Journal Watch* 2015, January 28. Comment on: Friberg L, Skeppholm M, Terent A. Benefit of Anticoagulation Unlikely in Patients With Atrial Fibrillation and a CHA2DS2-VASc Score of 1. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:225-32, Jan 27. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.10.052.
14. Friberg L, Skeppholm M, Terent A. Benefit of Anticoagulation Unlikely in Patients With Atrial Fibrillation and a CHA2DS2-VASc Score of 1. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:225-32, Jan 27. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.10.052.
15. Glund S, Stangier J, Schmohl M, et al. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *The Lancet* 2015;386:680-90. DOI: 10.1016/s0140-6736(15)60732-2.

16. Reddy VY, Sievert H, Halperin J, et al. Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:1988-98, Nov 19. DOI: 10.1001/jama.2014.15192.
17. Holmes DR, Jr., Doshi SK, Kar S, et al. Left Atrial Appendage Closure as an Alternative to Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Patient-Level Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2614-23, Jun 23. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.04.025.
18. Hermann C. Left atrial appendage occlusion to prevent stroke: a viable alternative. *NEJM J Watch* 2015, July 23. Comment on: Holmes DR, Jr., Doshi SK, Kar S, et al. Left Atrial Appendage Closure as an Alternative to Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Patient-Level Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2614-23, Jun 23. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.04.025.
19. Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *Jama* 2014;311:692-700, Feb 19. DOI: 10.1001/jama.2014.467.
20. Kotecha D, Holmes J, Krum H, et al. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 2014;384:2235-43, Sep 2. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61373-8.
21. McMurray JJV, van Veldhuisen DJ. β blockers, atrial fibrillation, and heart failure. *The Lancet* 2014;384:2181-3. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)62340-0.
22. Kelly JP, Hernandez AF. Pooled RCTs: Beta-blockers reduce mortality in heart failure patients with sinus rhythm but not in those with AF. *ACP Journal Club* 2015, April 21. Comment on: Kotecha D, Holmes J, Krum H, et al. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 2014;384:2235-43, Sep 2. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61373-8.
23. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ* 2015;351:h4451. DOI: 10.1136/bmj.h4451.
24. Alonso A, MacLehose RF, Lutsey PL, et al. Association of amiodarone use with acute pancreatitis in patients with atrial fibrillation: a nested case-control study. *JAMA Intern Med* 2015;175:449-50, Mar 1. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.6927.

Voorkamerfibrillatie

Publicatiedatum tot 1 september 2014

Preventie van trombo-embolische complicaties

Een observationele cohortstudie^a onderzocht de werkzaamheid en veiligheid van het combineren van anti-aggregantia met vitamine K-antagonisten bij patiënten met voorkamerfibrillatie en stabiel coronairlijden¹. Er waren niet minder coronaire events of trombo-embolieën met de associatie van een vitamine K-antagonist + acetylsalicylzuur of van een vitamine K-antagonist + clopidogrel, dan met een vitamine K-antagonist alleen. De associaties verhogen daarentegen het risico van ernstige bloeding. In een recente Schotse richtlijn wordt de combinatie van een vitamine K-antagonist + acetylsalicylzuur bij patiënten met VKF en coronairlijden afgeraden, wat in lijn ligt met hoger vermelde en andere studies.

- a. Observationele cohortstudie waarin 8700 patiënten met voorkamerfibrillatie en stabiel coronair lijden (12 maanden na een acuut coronair event) gedurende gemiddeld 3,3 jaar werden opgevolgd. De combinatie van een vitamine K-antagonist (VKA) + acetylsalicylzuur (ASA) of van een vitamine K-antagonist + clopidogrel gaf, vergeleken met VKA, geen lager risico van een gecombineerd eindpunt myocardiinfarct/coronaire sterfte (VKA + ASA: HR 1,12; 95%-BI 0,94 tot 1,34 - VKA + clopidogrel: HR 1,53; 95%-BI 0,93 tot 2,52) noch op trombo-embolieën (VKA + ASA: HR 0,86 95%-BI 0,67 tot 1,09 - VKA + clopidogrel: HR 1,56; 95%-BI 0,84 tot 2,90). Het risico van een ernstige bloeding is met VKA + ASA (HR 1,50; 95%-BI 1,23 tot 1,82) en met VKA + clopidogrel (HR 1,84; 95%-BI 1,11 tot 3,06) hoger, vergeleken met enkel VKA.

In recente updates van twee Britse richtlijnen^{2, 3} wordt aanbevolen bij patiënten met VKF vanaf een CHA₂DS₂-VASc score van 2 een anticoagulans (vitamine K-antagonist of NOAC) te starten. Bij een score van 1 kunnen anticoagulantia overwogen worden. Bij patiënten met een score van 0 of enkel vrouwelijk geslacht als risicofactor wordt niet aangeraden een antitrombotische behandeling te starten. Acetylsalicylzuur wordt niet meer aanbevolen. Bij de keuze voor een nieuw anticoagulans of warfarine spelen karakteristieken en voorkeuren van de patiënt een belangrijke rol. Dezelfde aanbevelingen zijn terug te vinden in een recente update van een Amerikaanse richtlijn over voorkamerfibrillatie⁴.

De geüpdatete Nederlandse NHG-Standaard voorkamerfibrillatie⁵ raadt eveneens aan om anticoagulantia te starten vanaf een score van 2. De voorkeur gaat uit naar een vitamine K-antagonist omwille van de jarenlange ervaring en schaarste aan langetermijngegevens over de NOAC's. Bij mannen van 65 tot 75 jaar zonder cardiovasculaire comorbiditeit (CHA₂DS₂-VASc score van 1) wegen volgens de auteurs de voordelen van antitrombotische medicatie niet op tegen de nadelen en is een antitrombotische behandeling niet geïndiceerd. Acetylsalicylzuur heeft volgens het NHG enkel een plaats bij contra-indicaties voor orale anticoagulantia. Een observationele cohortstudie^a toont een verhoogd risico van myocardiinfarct bij patiënten met voorkamerfibrillatie die van warfarine overschakelen naar dabigatran, vergeleken met patiënten die verder warfarine nemen⁶. Dit verhoogd risico was enkel significant gedurende de eerste 60 dagen. Bij patiënten die van in het begin dabigatran kregen was er geen verhoogd risico. De auteurs manen aan tot voorzichtigheid bij overschakelen van warfarine naar dabigatran.

- a. Observationele cohortstudie waarin patiënten met voorkamerfibrillatie gedurende gemiddeld 16 maanden gevolgd werden. Warfarine werd vergeleken met dabigatran (110mg en 150mg) bij patiënten die reeds een vitamine K-antagonist kregen en bij

patiënten die nog geen vitamine K-antagonist kregen. Bij patiënten die een vitamine K-antagonist kregen en overschakelden naar dabigatran was er de eerste 60 dagen een significant hoger risico op myocardinfarct (110mg HR: 3,01; 95%-BI 1,48 tot 6,10; 150 mg HR: 2,97; 95%-BI 1,31 tot 6,73). Dit risico was niet significant op het einde van de follow-up.

Een meta-analyse waarin de gegevens van de 4 grote studies met de nieuwe orale anticoagulantia (dabigatran, rivaroxaban, apixaban en edoxaban) werden gepoold^a, toont een gunstige risico-batenverhouding van de NOAC's ten opzichte van warfarine⁷. Deze resultaten moeten met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd aangezien in deze studies de meer kwetsbare patiënten (bv. personen > 75 jaar, patiënten met antecedenten van cerebrovasculair accident of met nierinsufficiëntie) meestal ondervertegenwoordigd waren. De behandeling met warfarine in de controlegroepen van deze studies was niet optimaal (INR in 58 à 68 % van de tijd binnen de therapeutische waarden), wat de interpretatie van de resultaten bemoeilijkt. Een FDA-rapport over de werkzaamheid en veiligheid van dabigatran toont gelijkaardige resultaten^b, namelijk een daling van mortaliteit en CVA's maar een hoger risico op gastro-intestinale bloedingen⁸.

- a. Met de hooggedoseerde NOAC's (dabigatran etexilaat 300 mg p.d., rivaroxaban 20 mg p.d., apixaban 10 mg p.d. en edoxaban 60 mg p.d.) was er vergeleken met warfarine een statistisch significante daling op de eindpunten totale mortaliteit (RR 0,90; 95%-BI 0,85 tot 0,95), cerebrovasculaire accidenten en systemische embolie (RR 0,81; 95%-BI 0,73 tot 0,91); dit wordt vooral verklaard door een daling met ongeveer de helft van het aantal hemorragische cerebrovasculaire accidenten (RR 0,49; 95 %-BI 0,38 tot 0,64) Op het eindpunt gastro-intestinale bloedingen was er een statistisch significante toename (RR 1,25; 95%-BI 1,01 tot 1,55). Op het eindpunt myocardinfarct was er een vergelijkbaar risico (RR 0,97; 95%-BI 0,78 tot 1,20).
- b. De gegevens over dabigatran na commercialisering bij 134,000 patiënten tonen, vergeleken met warfarine, een lager risico op sterfte, ischemische CVA's en hersenbloedingen. Het risico van een majeure gastro-intestinale bloeding was hoger met dabigatran. Het risico van myocardinfarct was gelijk.

Een meta-analyse onderzocht de werkzaamheid en veiligheid van nieuwe orale anticoagulantia (NOAC's) in verschillende indicaties bij ouderen >75 jaar⁹. De auteurs includeerden gerandomiseerde studies waarin rivaroxaban, apixaban of dabigatran werden vergeleken met conventionele behandeling (vitamine K-antagonisten, heparines met laag moleculair gewicht of acetylsalicylzuur). Met de NOAC's is het risico van majeure bloeding of klinisch relevante bloeding niet hoger dan met conventionele behandeling. Het risico van CVA of systemische embolie is met de NOAC's lager. Niet alle studies rapporteerden bloedingen en geen enkele studie rapporteerde nierfunctie of lichaamsgewicht. Een beperking van deze gerandomiseerde studies is het feit dat de geïnccludeerde patiënten in relatief goede gezondheid verkeerden (weinig comorbiditeit, weinig polyfarmacie). De gegevens van deze meta-analyse staan in contrast met eerder gepubliceerd observationeel onderzoek dat wel een verhoogd risico van bloeding aantoonde. De auteurs van de meta-analyse suggereren dat het risico van bloedingen meer beïnvloed wordt door comorbiditeit dan door hogere leeftijd, en manen aan tot voorzichtigheid bij ouderen met gedaalde nierfunctie of laag lichaamsgewicht, wat in de lijn ligt van andere bevindingen.

- b. 10 RCT's met in totaal 25.031 ouderen werden geïnccludeerd; hiervan konden de gegevens uit 4 RCT's bij ouderen met VKF gepoold worden. De analyse is niet gebaseerd op individuele patiëntengegevens. Vergeleken met conventionele behandeling (ASA of VKA)

zijn NOAC's geassocieerd met een lager risico op CVA of systemische embolie (OR 0,65; 95%-BI 0,48 tot 0,87). Het risico op bloeding was niet verschillend (OR 1,02 95%-BI 0,73 tot 1,43).

Een observationele cohortstudie^a onderzocht de relatie tussen nierfunctie en werkzaamheid en veiligheid van warfarine bij patiënten met voorkamerfibrillatie die werden gehospitaliseerd voor een acuut coronair syndroom¹⁰. Warfarine verlaagde na 1 jaar significant het risico op een gecombineerd eindpunt van sterfte, myocardiinfarct en ischemisch CVA zonder een verhoogd risico op bloeding. Deze risicoreductie gold voor elk stadium van nierinsufficiëntie (t.e.m. $eGFR \leq 15$).

- a. Observationele cohortstudie waarin 24.317 patiënten met voorkamerfibrillatie die recent werden gehospitaliseerd voor een acuut coronair syndroom, werden opgevolgd. 21,8% kreeg warfarine en 51,7% leed aan nierinsufficiëntie ($eGFR < 60 \text{ ml/min}$). Warfarine was, vergeleken met geen warfarine, in elk stadium van nierinsufficiëntie geassocieerd met een lager risico op een gecombineerd eindpunt van sterfte, myocardiinfarct en ischemisch CVA ($eGFR_{30-60}$ HR 0,73; 95%-BI 0,66 tot 0,80 – $eGFR_{15-30}$ HR 0,84; 95%-BI 0,70 tot 1,02 – $eGFR_{<15}$ HR 0,57 97,5%-BI 0,37 tot 0,86). Het risico van bloeding was niet verschillend.

Edoxaban is een nieuw oraal anticoagulans voor de preventie van trombo-embolische complicaties (op 01/01/2015 niet op de Belgische markt)¹¹. Het werkt antitrombotisch via remming van factor Xa. In een RCT^a met 21.105 patiënten met VKF en een matig tot hoog risico op CVA is edoxaban niet inferieur aan warfarine op het eindpunt preventie van CVA of systemische embolie. Op het eindpunt majeure bloedingen scoorde edoxaban beter dan warfarine.

- a. RCT waarin 21.105 patiënten met voorkamerfibrillatie en een CHADS₂-score van minstens 2 gedurende gemiddeld 2,8 jaar werden opgevolgd. Exclusiecriteria waren o.a. mitralis hartklepstenose, hoog risico op bloedingen, coronaire revascularisatie, creatinineklaring $< 30 \text{ ml/min}$. Edoxaban werd in 1393 centra vergeleken met warfarine (INR 2 tot 3). De meeste patiënten kregen 60mg per dag. Patiënten met een creatinineklaring van 30 tot 50 ml/min , een lichaamsgewicht onder de 60kg of gelijktijdig gebruik van verapamil, quinidine of dronedaron, kregen 30mg. Op het primaire eindpunt CVA of systemische embolie is edoxaban 30 en 60mg niet inferieur aan warfarine (60mg: RRR 21%; 97,5%-BI: 1 tot 37 $p < 0,001$, 30mg: RRR 7%; 97,5%-BI 13 tot 30, $p = 0,005$). Edoxaban 30 en 60mg is niet superieur aan warfarine. Op het eindpunt majeure bloeding scoort edoxaban 30 en 60mg statistisch significant beter (60mg: RRR 19%, 97,5%-BI 9 tot 28, NNT 70, 30mg: RRR 52% (97,5%-BI 44 tot 58, NNT 26).

Aanpak van voorkamerfibrillatie

Een systematische review^a vergeleek de werkzaamheid en veiligheid van de verschillende therapeutische opties die het sinusritme herstellen of de ventrikelfrequentie vertragen¹². Bij oudere patiënten met geen of slechts beperkte klachten van voorkamerfibrillatie is medicamenteus vertragen van het ventriculair ritme (*rate control*) even werkzaam op de eindpunten sterfte en CVA als medicamenteus herstellen van het ritme (*rhythm control*). De studies die antiaritmica onderling vergeleken, zijn te beperkt om een bepaald antiaritmicum boven een ander te verkiezen. Wel waren diltiazem en verapamil werkzamer dan digoxine in het vertragen van het ventriculair ritme. Eveneens uit deze systematische review blijkt dat bij jonge patiënten (in deze review “gemiddeld 55 jaar”) met paroxismale voorkamerfibrillatie herstel van het sinusritme met pulmonale vene isolatie (PVI), een vorm van ablatie, werkzamer is dan antiaritmica op vlak van recidief van voorkamerfibrillatie na 12 maanden. De auteurs stelden

dat geen conclusie mogelijk was over andere ablatietechnieken en over oudere populaties.

- a. Systematische review waarin 162 studies met in totaal 28.836 patiënten werden geïnccludeerd. Rate control is bij ouderen met beperkte symptomen even werkzaam als rhythm control op de eindpunten totale mortaliteit (OR 1,34; 95%-BI 0,89 tot 2,02), cardiale mortaliteit (OR 0,96; 95%-BI 0,77 tot 1,20) en CVA (OR 0,99; 95%-BI 0,76 tot 1,30). 4 studies met in totaal 422 patiënten tonen een voordeel van diltiazem of verapamil in het vertragen van het ventriculair ritme vergeleken met digoxine.

Een gerandomiseerde studie^a vergeleek katheterablatie (PVI) met antiaritmica bij patiënten met symptomatische paroxismale VKF die nog geen eerdere behandeling hadden gekregen¹³. In de medicatiegroep trad bij 72,1% van de patiënten binnen de 2 jaar een recidief op, in de ablatiegroep toch ook nog bij 54,5%. Op het eindpunt levenskwaliteit was er geen verschil tussen beide groepen. Bij 9% van de ablatie-ingrepen traden er ernstige complicaties op waarvan cardiale tamponade de meest frequente was. Ablatie als eerste stap moet zeker verder bestudeerd worden om een genuanceerdere selectie mogelijk te maken.

- a. RCT waarin 127 patiënten met paroxismale symptomatische VKF zonder eerdere behandeling werden gerandomiseerd naar een behandeling met antiaritmica of katheterablatie. De patiënten werden gedurende 2 jaar opgevolgd. Het primaire eindpunt (gedocumenteerde atriale tachyarritmie) trad in de medicatiegroep bij 72,1% van de patiënten op versus bij 54,5% in de ablatiegroep (HR 0,56; 95%-BI 0,35 tot 0,90, $p=0,2$). Bij 9% van de patiënten in de ablatiegroep trad er een ernstige complicatie op, cardiale tamponade is de meest frequente complicatie (6%).

Bij obese patiënten met voorkamerfibrillatie heeft een gestructureerd programma om gewicht te verliezen een gunstig effect^a op symptomen en op de frequentie van aanvallen van voorkamerfibrillatie¹⁴.

- a. RCT waarin 150 patiënten met symptomatisch VKF werden gerandomiseerd naar een gestructureerd programma om gewicht te verliezen of algemene levensstijladviezen en inname van visolie. De BMI bedroeg minstens 27kg/m² en de buikomtrek 100cm bij mannen en 90cm bij vrouwen. Na 9 maanden scoorde de groep die een gestructureerd programma volgde significant beter op vragenlijsten die peilden naar symptomen; *symptom severity score*: 8,4 (95%-BI 5,9 tot 11) vs 1,7 (95%-BI -0,5 tot 3,9). Ook de frequentie van VKF-episodes en de duur van VKF-episodes was minder in de groep die een gestructureerd programma volgde.

Epidemiologische gegevens

Een observationele cohortstudie^a toont aan dat ook matig alcoholgebruik (15-21 consumpties per week) het risico van voorkamerfibrillatie verhoogt¹⁵. Een andere observationele cohortstudie^b toont bij ouderen een verhoogd risico van voorkamerfibrillatie bij gebruik van NSAID's¹⁶.

- a. Observationele cohortstudie waarin gedurende 12 jaar 79.019 personen opgevolgd werden, onder meer op de incidentie van VKF. Het alcoholgebruik werd bij het begin van de follow-up bepaald door middel van een vragenlijst. Vanaf 15 tot 21 alcoholische consumpties per week is er een verhoogd risico op voorkamerfibrillatie vastgesteld (RR 1,14; 95%-BI 1,01 tot 1,28). Meer dan 21 consumpties per week geeft een RR van 1,39 (95%-BI 1,22 tot 1,58).

- b. Observationele cohortstudie waarin gedurende 13 jaar 8.400 personen gevolgd werden. De gemiddelde leeftijd bedroeg 69 jaar. Vergeleken met geen gebruik is recent (minder dan 30 dagen geleden) gebruik (HR 1,84) en actueel gebruik (HR 1,76) van NSAID's geassocieerd met een verhoogd risico op voorkamerfibrillatie.

Referenties

1. Antithrombotic treatment for people with atrial fibrillation and stable coronary artery disease. NICE 2014, July.
2. Prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. SIGN Healthcare Improvement Scotland 2014.
3. Atrial fibrillation: the management of atrial fibrillation. NICE 2014.
4. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014, Apr 10. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000040.
5. van Beek ZD. NHG-Standaard 'Atriumfibrilleren'. *Geneesmiddelenbulletin* 2014.
6. Bjerregaard Larsen T, Hvilsted Rasmussen L, Gorst-Rasmussen A, et al. Myocardial ischemic events in 'real world' patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin: A nationwide cohort study. 2013.
7. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet* 2013. DOI: 10.1016/s0140-6736(13)62343-0.
8. Pradaxa (dabigatran): Drug Safety communication - Lower Risk for Stroke and Death, but Higher Risk for GI Bleeding Compared to Warfarin. FDA 2014.
9. Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, et al. New Oral Anticoagulants in Elderly Adults: Evidence from a Meta-Analysis of Randomized Trials. *Journal of the American Geriatrics Society* 2014;62:857-64. DOI: 10.1111/jgs.12799.
10. Carrero JJ, Evans M, Szummer K, et al. Warfarin, Kidney Dysfunction, and Outcomes Following Acute Myocardial Infarction in Patients With Atrial Fibrillation. *JAMA Network* 2014. DOI: 10.1001/jama.2014.133.
11. Johnson SA, Rondina MT. Edoxaban was noninferior to warfarin for preventing stroke or systemic embolism in atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2014;160:Jc7, Mar 18. Comment on: Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-104, DOI: 10.7326/0003-4819-160-6-201403180-02007.
12. Sana M. Al-Khatib M, MHS; Nancy M. Allen LaPointe, PharmD; Ranee Chatterjee, MD, MPH; Matthew J. Crowley, MD; Matthew E. Dupre PDFK, MD; Renato D. Lopes, MD, PhD; Thomas J. Povsic, MD, PhD; Shveta S. Raju, MD; Bimal Shah, MD; Andrzej S. Kosinski PAJM, PhD; and Gillian D. Sanders, PhD. Rate- and Rhythm-Control Therapies in Patients With Atrial Fibrillation. *Annals of Internal Medicine* 2014;160, 3 june 2014.
13. Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *JAMA* 2014;311:692-700, Feb 19. DOI: 10.1001/jama.2014.467.
14. Wyse DG. In overweight or obese patients with atrial fibrillation, a weight reduction program reduced symptoms. *Ann Intern Med* 2014;160:Jc6, Mar 18. Comment on: Abed HS, Wittert GA, Leong DP, et al. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310:2050-60, DOI: 10.7326/0003-4819-160-6-201403180-02006.
15. Larsson SC, Drca N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a prospective study and dose-response meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:281-9, Jul 22. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.048.
16. Elia J. NSAID Use Associated with Atrial Fibrillation in Older People Jwatch 2014.

Voorkamerfibrillatie

Zoekdatum tot 1 september 2013

Nieuwe gegevens over de preventie van trombo-embolische complicaties

Sinds de publicatie van de drie grote studies met de nieuwe orale anticoagulantia dabigatran (RE-LY), rivaroxaban (ROCKET AF) en apixaban (ARISTOTLE) worden ook vooraf gedefinieerde subgroepanalyses gepubliceerd.

- Een subgroepanalyse van de ROCKET AF- studie toont aan dat rivaroxaban even werkzaam is bij patiënten die voordien reeds vitamine K-antagonisten kregen, als bij met patiënten die geen vitamine K-antagonisten kregen^a, dit in tegenstelling tot vroegere suggesties van meer bloedingen bij warfarine-naïeve patiënten.
 - Een subgroepanalyse van de ARISTOTLE-studie toont aan dat de werkzaamheid van apixaban niet verschilt naargelang het type (paroxysmaal of permanent) of de duur van de voorkamerfibrillatie^b.
 - Een andere subgroepanalyse van de ARISTOTLE studie toont aan dat apixaban even werkzaam is als warfarine, ongeacht de nierfunctie^c.
- a. Op het eindpunt "systemisch embol" en "CVA" toont een geprespecifieerde subgroepanalyse van de ROCKET AF-studie geen verschil aan tussen rivaroxaban en warfarine bij patiënten die reeds vitamine K-antagonisten (VKA) namen en bij patiënten die dit nog niet namen¹. Per 100 patiëntenjaren follow-up waren er in de groep die voordien geen behandeling met VKA had gekregen 2.32 events met rivaroxaban versus 2.87 events met warfarine (HR 0.81, 95%-BI 0.64 tot 1.03). In de groep die voordien al behandeld werd met VKA waren er 1.98 versus 2.09 events (HR 0.94, 95%-BI 0.75 tot 1.18, p waarde voor interactie 0.36). Tijdens de eerste 7 dagen waren er, vergeleken met warfarine, significant meer bloedingen met rivaroxaban (HR VKA-naïef 5.83 (95%BI 3.25 tot 10.44) en HR VKA behandeld 6.66 (95%BI 3.83 tot 11.58). Na 30 dagen was rivaroxaban geassocieerd met minder bloedingen (HR VKA-naïef 0.84, HR VKA behandeld 1.06).
- b. Pregespecifieerde subgroepanalyse van de ARISTOTLE studie die aantoont dat apixaban, vergeleken met warfarine, beter scoort op het eindpunt "CVA of systemisch embol", "majeure bloeding" en "mortaliteit", ongeacht het type (paroxysmaal vs permanent, p > 0.50) of de duur (p > 0.13) van de voorkamerfibrillatie².
- c. Pregespecifieerde subgroepanalyse van de ARISTOTLE-studie die de werkzaamheid van apixaban vergeleek met warfarine naargelang de nierfunctie³. De patiënten werden in 3 subgroepen verdeeld volgens de nierfunctie: >80ml/min, 50-80ml/min en ≤50ml/min. Apixaban reduceerde, vergeleken met warfarine, in de 3 groepen het aantal CVA's en systemische embolen. Enkel in de groep met een klaring van 50-80ml/min was deze reductie statistisch significant (RRR 26%, 95%BI 3 tot 44, NNT 127 gedurende 1,8 jaar). Ook op het eindpunt "majeure bloedingen" scoorde apixaban beter; het verschil was het grootst in de groep met een klaring van ≤50ml/min (HR 0.50, 95%-BI 0.38 tot 0.66).

Tot op heden zijn er nog geen studies verschenen die de nieuwe orale anticoagulantia onderling vergeleken.

De auteurs van een Cochrane-review evalueerden de werkzaamheid en de veiligheid van de factor Xa-inhibitoren (rivaroxaban en apixaban). Poolen van gegevens uit 10 studies toont aan dat, vergeleken met warfarine, de factor Xa-inhibitoren een beperkte grotere reductie in aantal CVA's en systemische embolieën bereiken. Ook op het eindpunt "majeure bloedingen" scoren de factor Xa-inhibitoren beperkt beter. De besproken studies includeerden weinig patiënten met een laag risico op trombo-embolie en geen patiënten met ernstige nierinsufficiëntie waardoor er geen conclusie kan getrokken worden over de werkzaamheid bij deze populaties^a. De gemiddelde leeftijd van de patiënten bedroeg 65 tot 74 jaar.

- a. Systematische review die 10 RCT's met in totaal 42,084 patiënten includeerde waarbij warfarine vergeleken werd met factor Xa-inhibitoren (80% van de patiënten werd behandeld met rivaroxaban of apixaban). Vergeleken met warfarine verminderden factor Xa-inhibitoren statistisch significant het risico op CVA of systemisch embolus (OR 0.81, 95%BI 0.72 – 0.91). Dit komt overeen met een NNT van 304 per jaar met apixaban en een NNT van 369 per jaar met rivaroxaban. Factor Xa-inhibitoren verminderden eveneens statistisch significant het risico van majeure bloedingen (OR 0.89, 95%BI 0.81 – 0.98)⁴.

Het tijdstip van tijdelijk onderbreken van nieuwe orale anticoagulantia vóór een heelkundige ingreep hangt af van het bleedingsrisico van de ingreep en van de nierfunctie van de patiënt. Op basis van consensus tussen specialisten gelden volgende aanbevelingen^{5,6}:

Dabigatran:	Laag bleedingsrisico:	24u voor ingreep bij creatinine klaring ≥ 80 ml/min
		36u voor ingreep bij creatinine klaring 50-80 ml/min
		48u voor ingreep bij creatinine klaring 30-50 ml/min.
	Hoog bleedingsrisico:	48u voor ingreep bij creatinine klaring ≥ 80 ml/min
		72u voor ingreep bij creatinine klaring 50-80 ml/min
		96u voor ingreep bij creatinine klaring 30-50 ml/min
Rivaroxaban en apixaban:	Laag bleedingsrisico:	24u voor ingreep bij creatinine klaring >30 ml/min.
		36u voor ingreep bij creatinine klaring 15-30ml/min
	Hoog bleedingsrisico:	48u voor ingreep, ongeacht nierfunctie

Patiënten met coronaire pathologie (myocardinfarct of na percutane transluminale coronaire angioplastie (PTCE)) worden in de regel behandeld met aspirine en clopidogrel. Bij concomitante voorkamerfibrillatie zijn ook anticoagulantia geïndiceerd, wat resulteert in een therapie met 3 antitrombotica (triple therapie). Een Deense retrospectieve cohortstudie toont aan dat patiënten onder triple therapie een significant hoger risico (HR 1.41) op bloedingen vertonen, vergeleken met patiënten onder dubbele therapie (vitamine K-antagonist met 1 anti-aggregans)^a. Dit bleedingsrisico was het hoogst gedurende de eerste 30 dagen. Triple therapie leidde niet tot significant minder trombo-embolische events, vergeleken met dubbele therapie.

- a. Deense cohortstudie die gegevens analyseerde over 11.418 patiënten met VKF en die opgenomen werden in een ziekenhuis omwille van een myocardinfarct of nood aan PTCA . Na 1 jaar bedroeg de incidentie van fatale of niet-fatale bloeding 14.2 per 100 patiëntenjaren voor triple therapie, 7.0 tot 10.6 voor dubbele therapie en 6.6 tot 7.0 voor monotherapie. Het bleedingsrisico met triple therapie was het hoogst tijdens de eerste 30 dagen (22.6 per 100 patiëntenjaren). Op het samengestelde eindpunt "cardiovasculaire

sterfte, myocardinfarct en ischemisch CVA" was er, vergeleken met dubbele therapie, geen voordeel met triple therapie (HR 1.15)⁷.

De capsules van dabigatran mogen vóór toediening niet geopend worden. Door het openen verhoogt de biologische beschikbaarheid met 75% waardoor het risico van bloedingen verhoogt⁸.

Een analyse van bloedingen die sinds de commercialisering van dabigatran in Nieuw-Zeeland werden vastgesteld, brengt 4 belangrijke oorzaken aan het licht: fout van de voorschrijver, verminderde nierfunctie, leeftijd en gewicht (<60kg) van de patiënt en complicaties die werden toegeschreven aan een gebrek aan antidoot⁹. De meeste frequente fouten van de voorschrijver waren dabigatran starten vooraleer de INR onder 2 gedaald was, en dabigatran gebruiken bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.

Nieuwe gegevens over de aanpak van voorkamerfibrillatie

In een recent rapport over katheter-ablatie pleit het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE) ervoor om de terugbetaling te beperken tot patiënten met paroxismale VKF, die weinig of geen structurele hartafwijkingen hebben en bij wie een voorafgaande behandeling met geneesmiddelen onvoldoende controle bracht. Uit gegevens blijkt dat de helft van de ruim 800 VKF-patiënten die in 2008 de ingreep ondergingen, na 2 jaar recidiveerde. Uit de gegevens blijkt ook dat de ingreep niet zonder risico is: in 1 tot 3% van de gevallen kunnen levensbedreigende complicaties optreden. Ongeveer 5% heeft te maken met complicaties die een ziekenhuisopname en eventueel een bijkomende operatie vereisen¹⁰.

Deze aanbeveling strookt met de resultaten van een recente RCT waarin katheter-ablatie werd vergeleken met antiaritmica als initiële behandeling bij patiënten met paroxismale VKF^a. Na 2 jaar bleek de tijd dat patiënten in VKF waren niet verschillend tussen beide behandelingen. In de ablatiegroep (146 patiënten) viel er 1 overlijden te betreuren door een aan de procedure gerelateerd CVA en werden er 3 cardiale tamponades veroorzaakt.

- a. RCT waarin 294 patiënten met paroxismale VKF gedurende 2 jaar werden gevolgd. Katheterablatie door middel van radiofrequentie-straling werd vergeleken met antiaritmica als initiële behandeling. Het primaire eindpunt, percentage van de tijd dat patiënten tijdens elke holtermonitoring in VKF waren, verschilde na 2 jaar niet statistisch significant tussen ablatie en antiaritmica (respectievelijk 13% vs 19%, $p=0.10$)¹¹.

Een recente post hoc-analyse van de AFFIRM-studie (*Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management*) suggereerde een verhoogde totale mortaliteit bij patiënten onder digoxine. Een bijkomende analyse van deze AFFIRM-studie die enkel kijkt naar het gebruik van digoxine op het ogenblik van randomisatie, toont geen verhoogde mortaliteit met digoxine^a. Door op die manier het gebruik van digoxine te bepalen, corrigeert deze analyse voor bias die ontstaat wanneer overschakeling naar een ander geneesmiddel gebeurt omwille van een verslechtering van de gezondheidstoestand (bv. het ontstaan van hartfalen).

- a. Post hoc-analyse van de AFFIRM-studie waarin het gebruik van digoxine op het ogenblik van randomisatie werd vergeleken met geen gebruik. De bekomen gegevens tonen geen verhoogde mortaliteit met digoxine aan (HR 1.06; 95%BI 0.83-1.37, $p=0.640$). Dit is in tegenstelling tot de analyse van Whitbeck¹² die wel een verhoogde mortaliteit aantoonde maar waarin het gebruik van digoxine varieerde in de tijd. Beide observationele analyses

maakten gebruik van *propensity score matching* om zoveel mogelijk versturende variabelen uit te schakelen¹³.

Nieuwe gegevens over preventie

Omega-3-vetzuren verminderen niet het risico op recidief van symptomatische voorkamerfibrillatie^a. Patiënten met symptomatische paroxysmale voorkamerfibrillatie die bij de start van de studie een sinusaal ritme vertoonden, werden gedurende 1 jaar behandeld met 1 gram omega-3-vetzuren. Na 1 jaar was er op het eindpunt "symptomatisch recidief van VKF" geen verschil met placebo.

- a. Dubbelblinde placebogecontroleerde RCT waarin 568 patiënten met symptomatische paroxysmale voorkamerfibrillatie werden gerandomiseerd naar een behandeling met 1 gram omega-3-vetzuren of placebo. Alle patiënten vertoonden bij de start van de studie een sinusaal ritme, een meerderheid van de patiënten had hiervoor een cardioversie ondergaan. Na 1 jaar werd er een recidief vastgesteld bij 18.9% van de patiënten in de placebogroep en bij 24% van de patiënten in de groep met omega-3-vetzuren (HR 1.28, 95%BI 0.90 tot 1.83, $p = 0.17$).

Nieuwe epidemiologische gegevens

Hyperthyroïdie is een gekende risicofactor voor het ontwikkelen van voorkamerfibrillatie. Een prospectieve cohortstudie vond ook voor subklinische hyperthyroïdie (onderdrukt TSH met normaal T4) een licht verhoogd risico^a.

- a. Deense prospectieve cohort studie die gedurende gemiddeld 5.5 jaar 586,460 personen volgde waarbij in eerste lijn een schildklierfunctietest werd uitgevoerd. Het primaire eindpunt was "diagnose van voorkamerfibrillatie in hospitaalmilieu". Uit de analyse blijkt een lineaire relatie tussen schildklierfunctiestoornissen en voorkamerfibrillatie; het risico stijgt naarmate het TSH onderdrukt is. Subklinische hypothyroïdie en hypothyroïdie verlagen het risico op VKF (*rate ratio* respectievelijk 0.87 (95%BI 0.79 tot 0.97) en 0.67 (95%BI 0.50 tot 0.92)) , subklinische hyperthyroïdie en hyperthyroïdie verhogen het risico (*rate ratio* respectievelijk 1.31 (95%BI 1.19 tot 1.44) en 1.42 (95%BI 1.22 tot 1.63))¹⁴.

Bij de overweging anticoagulantia te starten, is naast het risico op trombo-embolische events ook het bleedingsrisico van belang. Om dit bleedingsrisico te bepalen, bestaan er verschillende scoresystemen. Een prospectieve studie vergeleek 7 verschillende scoresystemen met het klinisch oordeel van een arts. Uit de gegevens blijkt dat geen enkel scoresysteem het risico van bleeding met anticoagulantia beter voorspelt dan het klinisch oordeel van een arts^a. 6 van de 7 scoresystemen waren bovendien niet beter dan louter toeval. De auteurs besluiten dat er nood is aan een scoresysteem dat accuraat en betrouwbaar het risico op een bleeding bepaalt.

- a. Prospectieve studie die gedurende 12 maanden het voorspellende vermogen van 7 scoresystemen (waaronder HAS-BLED en ATRIA) vergeleek met het klinisch oordeel van een arts. Bij 35 van de 515 patiënten die werden gevolgd, trad een majeure bleeding op. De auteurs bepaalden het voorspellende vermogen door voor elke test een C-statistiek te berekenen; deze varieerde van 0.54 tot 0.61. Een waarde van 0.7 wordt algemeen als aanvaardbaar aanzien. Enkel ATRIA scoorde beter dan louter toeval (C-statistiek van 0.61)¹⁵.

Referenties

1. Mahaffey K, Wojdyla D, Hankey G, et al. Clinical outcomes with rivaroxaban in patients transitioned from vitamin K antagonist therapy. A subgroup analysis of a randomized trial. *Ann Int Med*. 2013;158:861-868.
2. Vazquez S. Apixaban reduced stroke or systemic embolism in AF more than warfarin regardless of type or duration of AF. *ACP Journal club*, July 2013, 159 (2), comment on: Al-Khatib SM, Thomas L, Wallentin L, et al. Outcomes of apixaban vs. Warfarin by type and duration of atrial fibrillation: results from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2013 Apr 17.
3. Jones MM. Apixaban reduced stroke or systemic embolism more than warfarin in AF regardless of renal function. *ACP Journal club*, December 2013, 157 (12), comment on: Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012;33:2821-30.
4. Bruins Slot KMH, Berge E. Factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in patients with atrial fibrillation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, issue 8. Art. No.:CD008980. DOI:10.1002/14651858.CD008980.pub2.
5. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *European Heart Journal*, doi:10.1093/eurheartj.eht134
6. Anonymous. Saignement sous dabigatran, rivaroxaban ou apixaban. Pas d'antidote et peu d'expérience clinique. *La Revue Prescrire Marx* 2013/Tome 33 N 353: 202-206.
7. Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH, et al. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation* 2012, sep 4;126:1185.
8. Anonymous. Dabigatran: hémorragies graves parfois mortelles. *La Revue Prescrire*. Novembre 2012/tome 32 N349: 835-837.
9. Harper P et coll. Bleeding risk with dabigatran in the frail elderly. *N Engl J Med*. 2012; 366 (9):864-866.
10. Van Brabant H, Neyt M, Devos C. Katheter ablatie van voorkamerfibrillatie - Synthese. Health Technology Assessment (HTA). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2012. KCE Report 184A. D/2012/10.273/57.
11. Nielsen JC, Johannessen A, Raatikainen P, et al. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med* 367;17: 1587-1595.
12. Whitbeck MG, Charnigo RJ, Khairy P, et al. Increased mortality among patients taking digoxin, analysis from the AFFIRM study. *Eur Heart J*. Advance Access published November 27, 2012, doi:10.1093/eurheartj/ehs348.
13. Gheorghiade M, Fonarow GC, van Veldhuisen DJ, et al. Lack of evidence of increased mortality among patients with atrial fibrillation taking digoxin: findings from post hoc propensity-matched analysis of the AFFIRM trial. *Eur Heart J*, doi:10.1093/eurheartj/ehs120.
14. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, et al. The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: a large population cohort study. *BMJ* 2012 nov 27;345:e7895.

15. Donzé J, Rodondi N, Waeber G, et al. Scores to predict major bleeding risk during oral anticoagulation therapy: A prospective validation study. *Am J Med* 2012 Nov; 125:1095-1102.

Aanpak van voorkamerfibrillatie

Zoekdatum tot 1 september 2012

Zijn er nieuwe gegevens over de preventie van trombo-embolische verwikkelingen?

In de Folia van maart 2012 werd de plaats van de **nieuwe orale anticoagulantia** (dabigatran en rivaroxaban) reeds besproken. De conclusie was dat een vitamine K-antagonist de eerste keuze blijft bij vele patiënten, maar dat dabigatran en rivaroxaban alternatieven kunnen zijn bij patiënten bij wie een behandeling met een vitamine K-antagonist moeilijk te regelen is. Ondertussen is ook apixaban Europees geregistreerd voor de preventie van trombo-embolie bij VKF. Er werden nog steeds geen vergelijkende studies tussen de verschillende nieuwe orale anticoagulantia gepubliceerd.

In enkele kleine studies werd gezocht naar een antidoot voor de nieuwe orale anticoagulantia. Protrombinecomplexconcentraat (PCC) zou het antitrombotisch effect van rivaroxaban neutraliseren, maar niet dat van dabigatran^a. De concentratie van dabigatran in het bloed kan door dialyse verminderd worden en theoretisch zou dit het antitrombotisch effect kunnen verminderen^b. Er zijn geen gegevens over de werkzaamheid van stollingsfactoren of vers bevroren plasma als antidoot voor dabigatran⁴.

- a. Dubbelblinde cross-over studie bij 12 gezonde personen die 2,5 dagen rivaroxaban of dabigatran kregen en nadien werden gehospitaliseerd voor toediening van protrombinecomplexconcentraat of placebo. Uitgebreide reeksen van stollingstesten toonden aan dat protrombinecomplexconcentraat het effect van rivaroxaban neutraliseert maar niet dat van dabigatran^{1,2}.
- b. Cohortstudie met 6 patiënten die omwille van ernstig nierfalen dialyse kregen en waarbij de concentratie van dabigatran 2 uur en 4 uur na toediening in het gedialyseerd bloed werd gemeten. Na 2uur was 62% van de concentratie verwijderd en na 4uur 68%³.

Zijn er nieuwe gegevens over de aanpak van voorkamerfibrillatie?

Een update van een Cochrane-review over **anti-aritmica** voor het behouden van het sinusritme na cardioversie wijzigt een eerder besluit. Na inclusie van 11 nieuwe RCT's besluiten de auteurs van de meta-analyse dat de β -blokker metoprolol significant de kans op recidief van voorkamerfibrillatie vermindert^a en dat met sotalol, net als met de anti-aritmica van klasse IA (disopyramide en kinidine), er een toename is van de mortaliteit^b: in deze studies ging behandeling met sotalol van 166 patiënten gedurende 1 jaar, gepaard met 1 extra overlijden. Van de geïnccludeerde studies vergeleken 2 RCT's sotalol met β -blokkers (metoprolol en bisoprolol). Deze studies kon geen significant verschil tussen beide opties aantonen in het verminderen van het aantal recidieven van voorkamerfibrillatie.

- a. Poolen van gegevens van 2 RCT's van goede kwaliteit toont aan dat metoprolol een statistisch significante reductie van het aantal recidieven van VKF geeft. De auteurs konden een NNT van 10 berekenen om gedurende 1 jaar 1 recidief van voorkamerfibrillatie te vermijden (OR 0,62, 95% BI 0,44-0,88; p=0.008). Deze NNT is vergelijkbaar met die van dronedaron, maar hoger dan die van amiodaron (3), flecaïnide (4), dofetilide en propafenon (5), kinidine en sotalol (8)⁵.

- b. Door 3 nieuwe RCT's aan de gepoolde gegevens (totaal 12 RCT's met 3.002 patiënten) toe te voegen wordt de toename van mortaliteit met sotalol statistisch significant. De auteurs konden een NNH berekenen van 166 (95% BI 61-1159) om gedurende 1 jaar 1 extra sterfgeval te veroorzaken⁵.

Na een geslaagde cardioversie is een korte (4 weken) therapie met **flecainide** na 6 maanden minder werkzaam in het behouden van een sinusritme dan een lange (tot 6 maanden) therapie^a.

- a. Patiënten met chronische persisterende VKF werden na geslaagde cardioversie gerandomiseerd naar placebo, flecainide gedurende 4 weken of flecainide gedurende 6 maanden. In de groep met 4 weken behandeling herviel 46% versus 39% in de groep die tot 6 maanden behandeld werd (verschil van 7,9% (95%BI -1,9 tot 17,7), $p=0.2081$ voor non-inferiority). Op de eindpunten levenskwaliteit en ziekenhuisopnames voor VKF is een lange behandeling niet werkzamer⁶.

Vernakalant, een nieuw anti-aritmicum voor intraveneuze toediening, is in Europa geregistreerd voor de acute behandeling van voorkamerfibrillatie⁷. In een studie met 254 patiënten bleek vernakalant 90 minuten na toediening bij meer patiënten het sinusritme te kunnen herstellen dan amiodaron (51,7 % vs 5,7%, $p<0,0001$)⁸. Hypotensie, ernstig hartfalen (NYH 3 en 4), bradycardie en verlengd QT-interval zijn contra-indicaties. Vernakalant is in België nog niet beschikbaar.

In eerdere updates (2011) waarschuwden we reeds voor ernstige cardiovasculaire en hepatische ongewenste effecten van **dronedaron**. Zowel FDA als EMA hebben nieuwe restricties en voorzorgsmaatregelen aan het gebruik van dronedaron gekoppeld^{9,10}. Dronedaron mag enkel gebruikt worden voor het behoud van een sinusritme na succesvolle cardioversie bij paroxysmale VKF of persisterende VKF. De leverfunctie dient nauwgezet opgevolgd te worden en gebruik samen met dabigatran wordt afgeraden. Dronedaron is in België niet beschikbaar.

Zijn er nieuwe epidemiologische gegevens?

Een Deense cohort studie toont aan dat patiënten met voorkamerfibrillatie en **chronische nierinsufficiëntie** een hoger risico vertonen op CVA of systemisch embol dan patiënten met voorkamerfibrillatie zonder chronische nierinsufficiëntie^a. Warfarine verlaagt significant dit risico vergeleken met geen antitrombotische behandeling. Voor acetylsalicylzuur kon geen beschermend effect aangetoond worden.

- a. Deense cohort met gegevens over 132.372 patiënten met een recente diagnose van voorkamerfibrillatie. Chronische nierinsufficiëntie verhoogt het risico op CVA of systemisch embol (HR= 1,49; 95% BI 1,38-1,59). Dit risico is nog hoger bij patiënten met nood aan dialyse (HR= 1,83; 95% BI 1,57-2,14). Warfarine verlaagt significant het risico op CVA of systemisch embol (HR= 0,76; 95%BI 0,64-0,91) terwijl acetylsalicylzuur dit niet doet. Beide geven een toename van het aantal bloedingen¹¹.

Een Zweedse^a en een Canadese^b retrospectieve cohortstudie bevestigen dat **vrouwen** met voorkamerfibrillatie een hoger risico op CVA hebben dan mannen. In de nieuwe

CHA₂DS₂-VASc score werd dit reeds opgenomen en wordt er 1 punt toegekend voor vrouwelijk geslacht. Een subgroepanalyse van de RE-LY studie (dabigatran vs. warfarine) toont aan dat ook bij patiënten die met anticoagulantia worden behandeld, hogere CHA₂DS₂-VASc scores overeenkomen met een hoger risico op CVA^c.

- a. Retrospectieve cohortstudie met 100.000 patiënten met voorkamerfibrillatie. Na 1,2 jaar werden er bij vrouwen meer CVA's vastgesteld dan bij mannen (6,2% versus 4,2% per jaar, $p < 0.0001$). Voor vrouwen jonger dan 65 jaar en zonder risicofactoren kon er geen verschil met mannen vastgesteld worden¹².
- b. Retrospectieve cohortstudie waarin gegevens over 9 jaar van 84.000 patiënten met voorkamerfibrillatie werden geanalyseerd. Vrouwen vertoonden een hoger risico op CVA. De auteurs berekenden een hazard ratio van 1,14 (95% BI 1,07-1,22; $p < 0.001$)¹³.
- c. Subgroepanalyse van de RE-LY studie waarin de patiënten naargelang hun risico in 3 groepen werden verdeeld: patiënten met een CHA₂DS₂-VASc score van 0-1, 2 en 3 tot 6. Patiënten in de groep met het hoogste risico hadden een jaarlijks risico op CVA of systemisch embool van meer dan 2% en meer dan 4% risico op een ernstige bloeding¹⁴.

Referenties

1. Link SM. Prothrombin complex concentrate reverses the effects of rivaroxaban but not dabigatran. J Watch Cardiology 2011, December 14, 2011. Comment on: Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sipkens MK, et al. Reversal of Rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. Circulation 2011; 124:1573-9.
2. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sipkens MK, et al. Reversal of Rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. Circulation 2011; 124:1573-9.
3. Stangier J, Rathgen K, Stahle H, et al. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. Clin Pharmacokinet. 2010;49:259-68.
4. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Rapid Response Report: Antidote treatments for new oral anticoagulants: clinical evidence, cost-effectiveness and guidelines. October 26, 2011. www.cadth.ca
5. Lafuente-Lafuente C, Longas-Tejero MA, Bergmann JF, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 5. Art. No.: CD005049. DOI:10.1002/14651858.CD005049.pub3.
6. Kirchhof P, Andresen D, Bosch R, et al. Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL): a prospective, randomised, open-label, blinded endpoint assessment trial. Lancet 2012;380:238-46.
7. EMA assessment report: http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001215/WC500097154.pdf
8. Lip G, Tse H, Lane D. Atrial Fibrillation. Lancet 2012;379:648-61.

9.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/001043/WC500132846.pdf

10. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm283933.htm>

11. Olesen JB, Lip G, Kamper A, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. N Engl J Med 367;7: 625-35.

12. Friberg L, Benson L, Rosenqvist M, et al. Assessment of female sex as a risk factor in atrial fibrillation in Sweden: nationwide retrospective cohort study. BMJ 2012;344: e3522.

13. Tsadok M, Jackevicius C, Rahme E, et al. Sex differences in stroke risk among older patients with recently diagnosed atrial fibrillation. JAMA 2012; 307:1952-8.

14. Oldgren J, Ailings M, Darius H, et al. on behalf of the RE-LY investigators. Risk for stroke, bleeding, and death in patients with atrial fibrillation receiving dabigatran or warfarin in relation to the CHADS₂ score: a subgroup analysis of the RE-LY trial. Ann Int Med 2011;155:660-7.

Aanpak van voorkamerfibrillatie

(Zoekdatum tot 1 september 2011)

Zijn er nieuwe gegevens over de aanpak van voorkamerfibrillatie?

Resultaten uit de PALLAS-studie tonen voor dronedaron (op 1 september 2011 in België niet verkrijgbaar), een anti-aritmicum chemisch verwant aan amiodaron, een verhoogd risico op ernstige cardiovasculaire ongewenste effecten bij hoogrisicopatiënten met persisterende VKF. Vergeleken met placebo was er een verhoogd risico op sterfte, CVA en hospitalisatie voor hartfalen. De studie werd om deze reden dan ook vroegtijdig stop gezet. Daarnaast zijn er enkele zeldzame gevallen van ernstige leverbeschadiging gemeld^a. Eerder werd al aangetoond dat dronedaron minder werkzaam is dan amiodaron (DIONYSOS trial, patiënten met persisterende VKF) en dat dronedaron als contra-indicatie graad 4 en instabiel graad 3 hartfalen heeft (ANDROMEDA trial, patiënten met hartfalen).

- a. RCT met 3.149 patiënten ouder dan 65 jaar met permanente VKF en comorbiditeit (myocardinfarct, systemisch arterieel embolus,...). Dit is een andere populatie dan de populatie waarvoor dronedaron initieel is bedoeld, nl. patiënten met niet-permanente VKF. De studie werd vroegtijdig stopgezet omwille van een tweevoudig verhoogd risico op zowel sterfte (HR= 2,3; p = 0,065) als CVA (HR= 2,4, p = 0,047) en hospitalisatie omwille van hartfalen (HR= 2,3; p = 0,008) vergeleken met placebo. Ook zeldzame gevallen van ernstige leverbeschadiging met twee gevallen waarbij een levertransplantatie diende te worden uitgevoerd¹.

Een update van de richtlijn van de Amerikaanse vereniging voor cardiologen verbreedt de indicatie voor ablatie. Ook patiënten met symptomatische paroxysmale voorkamerfibrillatie en linkeratrium dilatatie of linkerventrikel disfunctie komen in aanmerking (graad 2b aanbeveling). Ook persisterende symptomatische voorkamerfibrillatie komt in aanmerking (graad 1 aanbeveling)².

Bij patiënten met voorkamerfibrillatie wordt het risico op ontwikkelen van bijkomende cardiovasculaire pathologie niet verminderd door toevoegen van irbesartan^a.

- a. RCT met 9.016 patiënten met VKF en risicofactoren voor CVA. Patiënten werden gedurende 4,1 jaar gevolgd waarbij irbesartan 300 mg vergeleken werd met placebo. Het risico op het primair eindpunt (gecombineerd eindpunt bestaande uit myocardiinfarct, CVA en sterfte door vasculaire pathologie) verschilde niet statistisch significant tussen de irbesartangroep en de placebogroep (5,4% in beide groepen; HR= 0,99; 95% BI 0,91 tot 1,08; p= 0,85)³.

Zijn er nieuwe gegevens over de preventie van trombo-embolische verwikkelingen?

Recente studies tonen aan dat nieuwe orale anticoagulantia apixaban (Eliquis®), dabigatran (Pradaxa®) en rivaroxaban (Xarelto®) de vergelijking met warfarine doorstaan en op sommige eindpunten zelfs beter scoren. Deze geneesmiddelen hebben echter ook nadelen waarmee rekening dient te worden gehouden: geen beschikbaar antidoot, geen betrouwbare test voor monitoring en nog geen gegevens beschikbaar op lange termijn.

Dabigatran (110 mg en 150 mg) is sinds september 2011 ook geregistreerd voor de preventie van cerebrovasculair accident en systemische embolie bij patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie die bepaalde risicofactoren vertonen [zie bericht van 15/09/11 in de rubriek "Goed om te weten" op onze website]. Deze nieuwe indicatie steunt op de resultaten van de eerder besproken RE-LY studie. Het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) beveelt aan de nierfunctie te meten alvorens de behandeling op te starten, en de nierfunctie ook regelmatig op te volgen gedurende de behandeling. Bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30 ml/minuut) is behandeling met dabigatran gecontra-indiceerd.

Enkele pregedefinieerde subgroepanalyses uit deze studie zijn ondertussen gepubliceerd. De resultaten voor *patiënten met een voorgeschiedenis van CVA of TIA* zijn consistent met die van de volledige populatie: dabigatran (2 keer 110 mg en 2 keer 150 mg) is niet inferieur aan warfarine⁴. Ook voor *patiënten die voor de inclusie in de studie een vitamine K-antagonist namen* gedurende minsten 62 dagen, bleek dabigatran niet inferieur⁵. Verhoogde waakzaamheid blijft op zijn plaats gezien een significant hoger aantal gevallen van myocardiinfarct (RR= 1,38; p = 0,048) en gastro-intestinale bloedingen (RR= 1,5; p < 0,001) met dabigatran 2 keer 150 mg (niet met 2 keer 110 mg) in de RE-LY studie⁶. Er is geen duidelijkheid over de effecten op lange termijn. Dabigatran mag wegens bescherming tegen vocht enkel in de originele verpakking bewaard worden, en dus niet in bijvoorbeeld een pillendoos.

Apixaban, een factor Xa-inhibitor (op 1 november 2011 niet in België verkrijgbaar), werd in de AVERROES-studie onderzocht voor de preventie van trombo-embolieën bij patiënten met voorkamerfibrillatie die om verscheidene redenen niet in aanmerking kwamen voor vitamine K-antagonisten. Apixaban 5mg twee keer daags werd vergeleken met aspirine (81 tot 324 mg/d). In de apixabangroep traden er minder CVA's of systemische embolieën (1,6%) op vergeleken met de aspirinegroep (3,7%) (HR= 0,45; 95%BI 0,32 tot 0,62), zonder een verhoogd risico op majeure bloedingen of intracraniële bloedingen^a.

In de ARISTOTLE-studie werd apixaban vergeleken met warfarine bij patiënten met voorkamerfibrillatie met een CHADS2-score van 1 of meer. Deze studie kon beperkte superioriteit van apixaban 5 mg twee keer daags over warfarine in de preventie van trombo-embolische verwikkelingen aantonen, zonder een toename van het aantal bloedingen. De primaire uitkomst (ischemisch of hemorragisch CVA of systemisch embolie) trad op bij 1,27% in de apixabangroep en bij 1,60% in de warfarinegroep (NNT=300 voor 1,8 jaar). Het percentage majeure bloedingen bedroeg 2,13% in de apixabangroep en 3,09% in de warfarinegroep (NNH= 104)^b.

- a. RCT met 5.599 patiënten ouder dan 50 jaar met voorkamerfibrillatie die niet in aanmerking kwamen voor vitamine K-antagonisten. De belangrijkste redenen hiervoor waren inschatting dat

de INR moeilijk of niet te meten zou zijn, weigering van de patiënt, verschillende oorzaken en CHADS₂-score 1. Het primair eindpunt (CVA of systemisch embool) trad op bij 1,6% in de apixabangroep versus bij 3,7% in de aspirinegroep (HR= 0,45; 95% BI 0,32 tot 0,62). De apixabangroep vertoonde geen significante toename van bloedingen: 1,4% majeure bloedingen vs. 1,2% in de aspirinegroep (HR= 1,13; 95% BI 0,74 tot 1,75) en in beide groepen 0,4% intracraniele bloedingen⁷. De studie werd vroegtijdig beëindigd omwille van het aangetoond voordeel van apixaban, de follow-up bedroeg hierdoor gemiddeld 1,1 jaar. Het voordeel van apixaban kan hierdoor wel overschat en het bleedingsrisico onderschat worden.

- b. RCT met 18.201 patiënten waarbij apixaban twee keer 5mg dubbelblind vergeleken werd met warfarine met dosisaanpassing volgens INR (tussen 2 en 3). De patiënten werden gemiddeld 1,8 jaar gevolgd. De gemiddelde CHADS₂-score bedroeg 2,1 met gemiddelde leeftijd 70 jaar. 84% had een VKF die persistent of permanent was. Exclusie van o.a. patiënten met reversibele VKF, matig tot ernstige mitralisstenose, kunstklep, CVA in de voorbij week. CVA of systemisch embool trad bij 1,27% in de apixabangroep op tegenover 1,60% in de warfarinegroep (HR= 0,79; 95% BI 0,66 tot 0,95; p= 0,01 voor superioriteit). Dit voordeel wordt hoofdzakelijk bekomen door een reductie van het aantal hemorragische CVA's: 0,24% vs 0,47% (HR= 0,51; 95% BI 0,35 tot 0,75). De reductie in aantal ischemische CVA's was niet statistisch significant: 0,97 vs. 1,05 (HR= 0,92; 95% BI 0,74 tot 1,13). De mortaliteit was lager in de apixabangroep: 3,52% per jaar vs. 3,94% per jaar (HR= 0,89; 95% BI 0,80 tot 0,99; p = 0,047). Majeure bloeding trad op bij 2,13% in de apixabangroep vergeleken met 3,09% in de warfarinegroep (HR= 0,69; 95% BI 0,60 tot 0,80). Apixaban scoort tevens beter op het eindpunt alle bloedingen (p<0,001)⁸.

Ook rivaroxaban, een andere factor Xa inhibitor, werd vergeleken met warfarine bij patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie. In de ROCKET AF-studie^a bleek rivaroxaban 20 mg eenmaal per dag niet inferieur aan warfarine op het gecombineerde primair eindpunt CVA (ischemisch en hemorragisch) en systemisch embool. Dit primair eindpunt trad op bij 2,1% per jaar in de rivaroxabangroep vergeleken met 2,4% per jaar in de warfarinegroep. Rivaroxaban maakt voornamelijk het verschil op het aantal hemorragische CVA's. Superioriteit kon niet aangetoond worden. In de rivaroxabangroep waren er significant minder intracraniele en fatale bloedingen, maar wel meer bloedingen met nood aan transfusie en bloedingen met een daling van minstens 2g/dl hemoglobine. De patiënten in deze studie vertoonden een relatief hoog risicoprofiel met een gemiddelde CHADS₂-score van 3,5. Een kanttekening is het lage percentage patiënten met een correct geregelde INR: slechts 55% van de observatietijd was de INR tussen 2 en 3. Hierdoor kan het effect van rivaroxaban overschat zijn. Subgroepanalyses toonden wel aan dat rivaroxaban niet inferieur bleef in centra met een hoog percentage correcte INR regeling.

- a. Dubbelblinde RCT met 14.264 patiënten waarbij patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie werden behandeld met rivaroxaban 20 mg of warfarine met dosisaanpassing volgens INR (tussen 2 en 3). De gemiddelde leeftijd bedroeg 73 jaar, de gemiddelde CHADS₂-score bedroeg 3,5. De patiënten werden gemiddeld 707 dagen gevolgd. Het gecombineerde primair eindpunt CVA (ischemisch en hemorragisch) en systemisch embool trad op bij 2,1% per jaar in de rivaroxabangroep en bij 2,4% per jaar in de warfarinegroep (intention to treat analyse, HR= 0,88; 95%BI 0,74 tot 1,03; p<0,001 voor non-inferioriteit; p = 0,12 voor superioriteit). Vooral het aantal hemorragische CVA's (0,26% vs. 0,44%; HR= 0,59; p= 0,024) lag lager vergeleken met het aantal ischemische CVA's (1,34 vs. 1,42; HR= 0,94; p= 0,581). De rivaroxabangroep vertoonde significant minder intracraniele (0,5% vs. 0,7%; p=0,02) en fatale bloedingen (0,2% vs. 0,5%; p = 0,003). Klinisch relevante bloedingen (majeur en niet majeure) traden frequenter op in de rivaroxabangroep, dit was echter niet statistisch significant (14,9% vs. 14,5%; HR= 1,03; 95%BI 0,96 tot 1,11; p= 0,44)⁹.

Zijn er nieuwe gegevens over de inschatting van het risico op CVA, systemische embolie en bloeding?

Een Deense cohortstudie¹⁰ toont aan dat de recentere CHA₂DS₂-VASc-score een betere inschatting van het risico op CVA en trombo-embolie geeft dan de CHADS₂-score. Naast de criteria voor de CHADS₂ (congestief hartfalen, hypertensie, leeftijd ≥ 75j, diabetes

mellitus en voorgeschiedenis van CVA/TIA: elk 1 punt uitgezonderd voorgeschiedenis CVA/TIA 2 punten) voegt de CHA₂DS₂-VASc-score de categorieën "vasculair lijden", "leeftijd 65-74 jaar" en "geslacht" toe. Hierdoor worden dus 2 punten gerekend voor leeftijd ouder dan 75. Met de CHA₂DS₂-VASc-score worden meer patiënten als hoog risico beschouwd waardoor vaker met vitamine K-antagonisten zal gestart worden (te overwegen bij score 1, eerste keuze bij score 2). Deze nieuwe aanpak komt gedeeltelijk tegemoet aan de beperkte voorspellende waarde van CHADS₂ bij oudere patiënten, ondermeer vastgesteld in een subanalyse van de BAFTA-trial (RCT, warfarine vs. aspirine bij 75-plussers met VKF)¹¹.

De meest recente richtlijn van de European Society of Cardiology¹² raadt dan ook aan om bij een CHADS₂-score van 0 tot 1, de uitgebreidere CHA₂DS₂-VASc-score te berekenen. Deze richtlijn reikt tevens een instrument aan om het bloedingsrisico in te schatten: de HAS-BLED score (hypertensie (1 punt), abnormale lever- of nierfunctie (1 of 2 punten), CVA (1punt), bloeding (1punt), labiele INR (1 punt), oudere (>65j) (1punt) en drugs- of alcoholmisbruik (1 of 2 punten). Een score vanaf 3 betekent een hoog risico op bloeding, zowel voor aspirine als vitamine K-antagonisten. Hypertensie, leeftijd en antecedenten van CVA/TIA zitten ook in de CHADS₂-score.

Zijn er nieuwe gegevens over de preventie van VKF?

Op vlak van preventie is aangetoond dat omega-3-vetzuren het risico op recidiveren van voorkamerfibrillatie niet verlagen^a. Statines verlagen het risico op het optreden van voorkamerfibrillatie niet^b.

- a. RCT met 663 patiënten, gemiddeld 61 jaar, met paroxismale VKF of met persistente VKF ooit succesvol behandeld, die op moment van inclusie sinusaal waren. Na 24 weken trad in de groep met paroxismale VKF bij 52% recidief op bij de patiënten behandeld met omega-3-vetzuren (EPA en DHA aan 4 g/d) vergeleken met 48% in de placebogroep (HR= 1,15; 95% BI 0,90 tot 1,46). Ook in de groep met persisterende VKF was er geen significant verschil: 50% vs. 33% in de placebogroep (HR= 1,64; 95% BI 0,92 tot 2,92)¹³.
- b. Meta-analyse van RCT's waarin statines werden vergeleken met geen statine of hogere dosis. Studies moesten minstens 100 patiënten includeren met een follow-up van minstens 6 maanden. Vergeleken met controle verlagen statines niet het risico op VKF (RR= 0,95; 95% BI 0,88-1,03; p= 0,24)¹⁴.

Referenties

1. Anonymous. Studienabbruch: dronedaron erhöht kardiovaskuläres Risiko. Arznei-Telegramm 2011;42:65-6.
2. Wann LS, Curtis AB, January CT, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 guideline): A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2011;123:104-24.
3. Yusuf S, Healy JS, Pogue J, et al. for the ACTIVE I Investigators. Irbesartan in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;364:928-38.
4. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al. RE-LY study Group. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischemic attack or stroke: a subgroepanalysis of the RE-LY trial. Lancet Neurol 2010;9:1157-63.
5. Ezekowitz MD, Wallentin L, Connolly SJ, et al. for the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran and warfarin in vitamin K antagonist naïve and experienced cohorts and atrial fibrillation. Circulation 2010;122:2246-53.

6. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, and the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
7. Connolly S, Eikelboorn J, Joyner C, et al. for the AVERROES investigators. Apixaban in patients with atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806-17.
8. Granger C, Alexander J, McMurray J, et al. for the ARISTOTLE investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:981-92.
9. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. for the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.
10. Olesen JB, Lip G, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 2011;342:d124.
11. Hobbs F D R, Roalfe AK, et al. Performance of stroke risk scores in older people with atrial fibrillation not taking warfarin: comparative cohort study from BAFTA trial. *BMJ* 2011; 342: d3653.
12. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. for the Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2010;31:2369-2429.
13. Kowey P, Reiffel J, et al. Efficacy and safety of prescription omega-3 fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation. *JAMA* 2010; 304: 2363-72.
14. Rahimi K, Emberson J, McGale P, et al. Effect of statins on atrial fibrillation: collaborative meta-analysis of published and unpublished evidence from randomised controlled trials. *BMJ* 2011;342:d1250.

Aanpak van voorkamerfibrillatie: update 2010

Zoekdatum tot 1 september 2010

Zijn er nieuwe gegevens over de aanpak van voorkamerfibrillatie?

Zeer strikte controle van de ventrikelfrequentie (met de bedoeling de hartslag in rust onder 80/minuut te houden) blijkt in een gerandomiseerde studie niet werkzaamere dan minder strikte rate control (hartslag in rust <110/minuut) in de preventie van majeure cardiovasculaire events (mortaliteit, embolen, bloeding en aritmie)^a. De auteurs van een bijhorend editoriaal besluiten dat de mate van rate control individueel moet aangepast worden op basis van de klachten en het algemeen welbevinden van de patiënt².

- a. RCT met 614 patiënten met permanente voorkamerfibrillatie, die behandeld werden met orale anticoagulantia of anti-aggregantia. Strikte controle van de ventrikelfrequentie (rate control) werd vergeleken met minder strikte controle. Bij strikte controle werd gestreefd naar een hartslag <80 in rust en <110 bij matige inspanning; bij mildere controle was het streefdoel <110/minuut in rust. Beta-blokkers, al dan niet in associatie met andere middelen werden het vaakst gebruikt. De studieduur bedroeg 3 jaar. Het primair eindpunt was samengesteld uit cardiovasculaire mortaliteit, hospitalisatie voor hartfalen, CVA, systemisch embool, bloeding en levensbedreigende aritmie. Het primaire eindpunt trad op bij 14,9% in de intensief behandelde groep en bij 12,9% in de minder strikt behandelde groep, een niet-significant verschil¹.

Een recente RCT bevestigt de boodschap van de Transparantiefiche: catheterablatie is werkzaamere dan medicamenteuze cardioversie voor het bekomen en behouden van sinusritme bij patiënten die eerder niet reageerden op anti-aritmica. De onderzochte patiënten waren jong (gemiddeld 56 jaar) en de opvolgingsduur bedroeg slechts 9 maanden^a. Studies met harde eindpunten als morbiditeit en mortaliteit zijn lopend. In afwachting van de resultaten hiervan is de plaats van ablatie niet duidelijk.

- a. RCT met 167 patiënten met paroxysmale VKF die niet reageerde op minstens 1 behandeling met anti-aritmica; gemiddelde leeftijd 56 jaar. Catheterablatie werd vergeleken met een anti-aritmicum waarmee de patiënt niet eerder behandeld werd. Na 9 maanden was bij 66% van de patiënten behandeld met ablatie geen therapiefalen opgetreden, in de medicamenteuze groep bedroeg dit 16% (OR= 0,30; 95% BI 0,19-0,47). Ook m.b.t. symptomatische atriale aritmie en levenskwaliteit was de heelkundige behandeling superieur. Ernstige ongewenste effecten traden vaker op in de medicamenteus behandelde groep (5 vs. 9%, geen statistische toets)^{3,4}.

Zijn er nieuwe gegevens over de preventie van trombo-embolische complicaties?

Uit een meta-analyse van individuele patiëntengegevens (IPD) blijkt dat de werkzaamheid van orale anticoagulantia voor preventie van CVA behouden blijft, ook op hoge leeftijd. De werkzaamheid van acetylsalicylzuur nam af met de leeftijd, rond de 80 jaar werd een niet langer een preventief effect op CVA vastgesteld. Hoewel het absoluut risico van bloeding steeg in alle behandelingsgroepen (orale anticoagulantia, acetylsalicylzuur en placebo), bleek de relatieve stijging van het bloedingsrisico met orale anticoagulantia niet te stijgen met toenemende leeftijd^a.

- a. In een meta-analyse van individuele patiëntengegevens (IPD) werden 12 RCT's met in totaal 8.932 patiënten met VKF geïnccludeerd. De gemiddelde leeftijd bedroeg 72 jaar. Orale anticoagulantia (INR 1,5-4,2), acetylsalicylzuur (75-325 mg) en placebo werden vergeleken. De studieduur bedroeg 1-4 jaar. Stijgende leeftijd bleek geassocieerd aan een hogere incidentie van ischemisch CVA (hazard ratio per leeftijdstoename van 10 jaar 1,4 (95% BI 1,3-2,7), ernstige bloeding (HR 1,6 (95% BI 1,5-1,8) en cardiovasculair incident (HR 1,4 (95% BI 1,3-1,5). Zowel orale anticoagulantia als acetylsalicylzuur bleken werkzaamere dan placebo voor het voorkomen van CVA en cardiovasculaire incidenten. Orale anticoagulantia leidden tot meer ernstige bloedingen, acetylsalicylzuur niet. Orale anticoagulantia bleven werkzaam, ook op hoge leeftijd: de hazard ratio versus placebo voor CVA bedroeg 0,22 (95% BI 0,11-0,41) op de leeftijd van 50 jaar en 0,53 (95% BI 0,35-0,81) op de leeftijd van 90 jaar. Voor acetylsalicylzuur bedroeg deze

hazard ratio 0,40 (95% BI 0,22-0,72) op 50 jaar, maar overschreed 1 op de leeftijd van 82 jaar en bedroeg 1,25 op 90 jaar. Stijgende leeftijd had geen invloed op het effect van de behandeling m.b.t. ernstige bloedingen en cardiovasculaire incidenten^{5,6}.

Referenties

1. Van Gelder I, Groenveld HF, Crijns HJ, for the RACE II investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010;362:1363-73.
2. Dorian P. Rate control in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 201;362:1439-41.
3. Marrouche NF. Catheter ablation treatment for paroxysmal atrial fibrillation results in a longer time to treatment failure than anti-arrhythmic drugs and improves quality of life. *Evid Based Med* 2010;15:88-9. Comment on: Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:333-40.
4. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:333-40.
5. Dunn A. Oral anticoagulant therapy safely prevented stroke in older patients with atrial fibrillation. *Evid Based Med* 2009;14:140. Comment on: van Walraven C, Hart RG, Connolly S, et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the Atrial Fibrillation Investigators. *Stroke* 2009;40:1410-6.
6. van Walraven C, Hart RG, Connolly S, et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the Atrial Fibrillation Investigators. *Stroke* 2009;40:1410-6.

Aanpak van voorkamerfibrillatie: update 2009

Zoekdatum tot 1 oktober 2009

Zijn er nieuwe gegevens over de aanpak van voorkamerfibrillatie?

Herstel van het sinusritme

Het anti-aritmicum **dronedaron** (Multaq®) werd Europees geregistreerd voor de preventie van heroptreden van voorkamerfibrillatie (VKF) of het vertragen van het ventriculair ritme. Het middel is chemisch verwant aan amiodaron, maar zou minder toxisch zijn voor schildklier en longen¹. In twee eerder gepubliceerde studies (EURIDIS-ADONIS) bleek dronedaron werkzaam dan placebo voor het behoud van sinusritme bij patiënten met VKF: het risico van recidief bedroeg 64% met dronedaron versus 75% met placebo². In een andere studie bij VKF-patiënten (ATHENA) bleek dronedaron vergeleken met placebo ook te leiden tot minder hospitalisatie voor cardiovasculair incident (32 vs. 39%) en een lagere cardiovasculaire mortaliteit (2,7 vs. 3,9%), maar niet tot een lagere totale mortaliteit^a. Dronedaron werd rechtstreeks vergeleken met amiodaron (DIONYSOS-studie); deze studie werd nog niet gepubliceerd maar werd wel besproken in een recente systematische review. Dronedaron blijkt minder werkzaam (55% versus 74% recidief VKF), maar wel veiliger dan amiodaron^b. Dronedaron werd niet vergeleken met andere anti-aritmica of met "rate control".

- a. RCT met 4.628 patiënten met voorkamerfibrillatie en bijkomende risicofactoren. Dronedaron 2x400 mg per dag werd vergeleken met placebo gedurende gemiddeld 21 maanden. Primair eindpunt was hospitalisatie voor cardiovasculair incident of mortaliteit. Het primair eindpunt trad op bij 31,9% van de patiënten in de dronedarongroep en bij 39,4% in de placebogroep (hazard ratio= 0,76; 95% BI 0,69-0,84). Het aantal hospitalisaties voor cardiovasculair incident was lager in de dronedarongroep, de totale mortaliteit verschilde niet significant. De studie-uitval was hoog in beide groepen (ongeveer 30%). De totale incidentie van ongewenste effecten en het aantal cardiale ongewenste effecten was significant hoger in de actief behandelde groep³.
- b. RCT met 504 patiënten na cardioversie; dronedaron versus amiodaron gedurende gemiddeld 7 maanden. Heroptreden van VKF was significant lager in de amiodarongroep: 55 vs. 74% (OR= 0,44; 95% BI 0,30-0,64). Volgens een vooraf gedefinieerd samengesteld veiligheidseindpunt was dronedaron veiliger dan amiodaron: 55,3 vs. 73,9%^{4,5}.

Valsartan blijkt niet werkzaam te zijn in de preventie van heroptreden van voorkamerfibrillatie^a.

- a. Placebo-gecontroleerde RCT met 1.442 patiënten met voorgeschiedenis van VKF en bijkomend cardiovasculair lijden, hypertensie, diabetes of linker ventrikel hypertrofie. Patiënten in sinusritme werden gerandomiseerd naar valsartan 320 mg/d of placebo. Na 1 jaar behandeling waren er geen significante verschillen tussen beide groepen met betrekking tot de incidentie van heroptreden van VKF (51,4 vs. 52,1%) en het aantal patiënten met meer dan 1 episode van VKF gedurende de follow-up⁶.

Preventie van trombo-embolische complicaties

Dabigatran (Pradaxa®) is een antitrombotisch middel dat werkt via directe remming van trombine. Mogelijke voordelen van dabigatran in vergelijking met warfarine zijn een gunstiger interactieprofiel en het feit dat een nauwgezette controle van de antistolling niet nodig is. Dabigatran werd recent onderzocht als anticoagulans bij patiënten met VKF en verhoogd risico van cerebrovasculair accident. Dabigatran (2 x 150 mg p.d.) bleek iets werkzaam dan warfarine voor het voorkomen van cerebrovasculair accident of systemisch embolus, met een vergelijkbaar risico van majeure bloedingen. Dabigatran (2 x 110 mg p.d.) was even werkzaam als warfarine, maar veiliger met betrekking tot majeure bloedingen^a. Dabigatran is momenteel niet geregistreerd voor de preventie van trombo-

embolie bij patiënten met VKF, maar wel voor de preventie van diepe veneuze trombose en longembolus bij majeure orthopedische chirurgie (heup- of knieprothese). De veiligheid van dit middel op lange termijn (zoals het gebruik bij VKF-patiënten) is niet duidelijk.

- a. RCT met 18.113 patiënten met VKF en minstens 1 bijkomende risicofactor voor CVA: voorgeschiedenis van CVA/TIA, hartinsufficiëntie, hogere leeftijd. Dabigatran 110 of 150 mg werd vergeleken met warfarine met INR 2-3 gedurende 2 jaar. Primair eindpunt was het optreden van CVA of systemisch embolus. Beide doses dabigatran bleken evenwaardig aan warfarine voor het primair eindpunt. Met dabigatran 110 mg traden minder majeure bloedingen op, vergeleken met warfarine (RR= 0,80; 95% BI 0,69-0,93). Dabigatran 150 mg bleek werkzaamere dan warfarine voor het primair eindpunt (RR= 0,66; 95% BI 0,53-0,82), maar niet verschillend voor het optreden van majeure bloedingen. De totale mortaliteit verschilde niet significant tussen de groepen⁷.

De **combinatie van clopidogrel + acetylsalicylzuur** werd onderzocht bij patiënten met VKF die ongeschikt bleken voor behandeling met vitamine K-antagonisten (ACTIVE A-trial). De incidentie van cerebrovasculair accident was significant lager met clopidogrel + acetylsalicylzuur dan met acetylzuur alleen (3,3% vs. 2,4% per jaar), maar dit ten koste van een hogere incidentie van majeure bloedingen (2,0% vs. 1,3% per jaar). In de studie werd één fataal cerebrovasculair accident voorkomen door 500 patiënten gedurende 1 jaar te behandelen met de combinatie. Dit moet afgewogen worden t.o.v. 1 majeure bloeding per 143 patiënten of 1 intracraniale bloeding per 500 patiënten behandeld met clopidogrel + acetylsalicylzuur gedurende 1 jaar, vergeleken met acetylsalicylzuur alleen^a. Clopidogrel is niet geregistreerd voor deze indicatie.

- a. Dubbelblinde RCT met 7.554 patiënten met VKF en verhoogd risico van CVA, die ongeschikt bleken voor behandeling met vitamine K-antagonisten. Behandeling met clopidogrel 75 mg plus acetylsalicylzuur werd vergeleken met placebo plus acetylsalicylzuur gedurende gemiddeld 3,6 jaar. Primaire uitkomst was het optreden van majeure vasculaire incidenten (CVA, systemisch embolus, AMI of vasculaire sterfte). In de groep behandeld met de combinatiebehandeling bedroeg de incidentie van majeur vasculair event 6,8% per jaar, in de groep behandeld met acetylsalicylzuur alleen trad bij 7,6% per jaar een primair eindpunt op (RR= 0,89; 95% BI 0,81-0,98; NNT=42 per 3,6 jaar). Dit verschil was voornamelijk te wijten aan de lagere incidentie van CVA in de clopidogrelgroep (2,4 vs. 3,3% per jaar). Er was geen significant verschil in de incidentie van AMI of vasculaire sterfte. In de clopidogrelgroep traden significant meer majeure bloedingen op: 2,0 vs 1,3% per jaar (RR= 1,57; 95% BI 1,29-1,92; NNH= 42 per 3,6 jaar)⁸⁻¹⁰.

Bij een matig verhoogde INR (4,5-10) ten gevolge van behandeling met vitamine K-antagonisten en in afwezigheid van bloeding raden de richtlijnen aan 1 of 2 doses over te slaan en de INR spontaan te laten normaliseren. In een recente studie bleek dat eenmalige toediening van een lage dosis (1,25 mg) **vitamine K** per os geen effect had op het totaal aantal bloedingen en op majeure bloedingen, maar evenmin op trombo-embolie of overlijden^a. Deze gegevens kunnen niet veralgemeend worden naar herhaalde of hogere doses vitamine K.

- a. Placebo-gecontroleerde RCT met 724 niet-bloedende patiënten met een INR 4,5-10 tgv. warfarinebehandeling (gemiddeld 5,9 - 67% van de patiënten had een INR ≤6). Enkel patiënten bij wie geen acute normalisatie van de INR vereist was, werden geïnccludeerd. Een eenmalige dosis vitamine K 1,25 mg per os werd vergeleken met placebo. Bij uitkomstmeting na 90 dagen werden geen significante verschillen gevonden tussen beide groepen met betrekking tot het totaal aantal bloedingen, het aantal majeure bloedingen, trombo-embolie of overlijden. Wel was de afname van de INR op de dag na toediening groter in de actief behandelde groep: -1,4 vs. -2,8^{11,12}.

Uit een meta-analyse van vnl. observationeel onderzoek blijkt een **INR 2-3** de optimale veiligheid en werkzaamheid te bieden. Het betreft hier niet specifiek patiënten met VKF^a. Een recente prospectieve studie bij patiënten met VKF vond bij een INR 3,0-3,4 de laagste incidentie van bloedingen plus embolen^b.

- a. Meta-analyse van 19 studies met in totaal 80.713 patiënten die omwille van diverse redenen behandeld worden met vitamine K-antagonisten. De geïncludeerde studies zijn vnl. cohortonderzoeken. Vergeleken met INR 2-3 (referentiewaarde), bedroeg het relatief risico van bloeding 2,7 bij INR 3-5 en 22 bij INR >5. Bij INR<2 bedroeg het relatief risico van trombo-embolie 3,5. Voor het gecombineerd eindpunt van veiligheid en werkzaamheid, nl. bloeding en embolie, bleek INR 2-3 geassocieerd aan het laagste risico. INR 3-5 (RR= 1,8; 95% BI 1,2-2,6) bleek veiliger en werkzamer dan een subtherapeutische INR<2 (RR= 2,4; 95% BI 1,9-3,1)¹³.
- b. Prospectieve studie met 4.202 Nederlandse patiënten, waarvan 2.111 met voorkamerfibrillatie. Specifiek bij de patiënten met VKF, bleek INR 3,0-3,4 geassocieerd aan het laagste aantal incidenten (bloedingen en embolen)¹⁴.

De richtlijnen over het gebruik van **vitamine K-antagonisten** bij VKF zijn grotendeels gebaseerd op oudere studies en ze houden geen rekening met bloedingsrisico, enkel met het risico van embolen. Uit een recent groot cohortonderzoek met een duur van 6 jaar blijkt dat voor het gecombineerd eindpunt van veiligheid en werkzaamheid, de klinische winst met warfarine het grootst is bij patiënten met toegenomen risico van CVA op basis van de CHADS₂ score (hartfalen, hypertensie, leeftijd, diabetes, eerder CVA). Bij de patiënten met voorgeschiedenis van ischemisch CVA en bij de patiënten van 85 jaar of ouder werd met warfarine de grootste absolute winst gevonden. Bij deze groepen met hoog risico blijkt warfarine werkzaam en veilig^a.

- a. Cohortonderzoek met 13.559 patiënten met VKF. Patiënten werden gevolgd gedurende 6 jaar. Klinische winst werd gedefinieerd als het jaarlijks aantal embolen (ischemisch CVA en systemisch embool), min het jaarlijks aantal intracranieële bloedingen vermenigvuldigd met een wegingsfactor. Voor het totale cohort werd voor warfarine een klinische winst van 0,68% per jaar berekend. De klinische winst was het grootst voor patiënten met voorgeschiedenis van CVA: 2,48% per jaar (95% BI 0,75-4,22%) en voor patiënten van 85 jaar of ouder: 2,34% per jaar (95% BI 1,29-3,30%). Bij een CHADS₂-score van 0-1 werd geen klinische winst gevonden met warfarine; bij de hoge CHADS₂-scores 4-6 bedroeg de klinische winst 2,22% (95% BI 0,58-3,75%) per jaar¹⁵.

Het overgrote deel van de embolen bij VKF is waarschijnlijk afkomstig van het linker hartoor. Afsluiting van het linker hartoor door percutane plaatsing van een **Watchman-implantaat** bleek in een recente studie na gemiddeld 1,5 jaar evenwaardig aan medicamenteuze behandeling met warfarine mbt. een samengesteld eindpunt van CVA, systemisch embool en cardiovasculaire mortaliteit^a.

- a. Non-inferioriteitsstudie met 707 patiënten met niet-valvulaire VKF en verhoogd risico van embolen. Patiënten werden gerandomiseerd naar behandeling met warfarine of naar heelkundige behandeling met stoppen van de behandeling met warfarine. De heelkundige behandeling bestond uit de afsluiting van het linker hartoor door percutane plaatsing van een Watchman-implantaat; warfarine werd gestopt na 45 dagen en gevolgd door anti-aggregantia. Primair eindpunt was een samengesteld eindpunt van CVA, cardiovasculaire sterfte en systemisch embool. Na een gemiddelde follow-up van 18 maanden bleek de heelkundige behandeling (3,0 events/100 patiëntjaren) niet inferieur aan voortgezette behandeling met warfarine (4,9 events/100 patiëntjaren). Ernstige ongewenste effecten traden vaker op in de invasief behandelde groep; deze waren vnl. procedure-gerelateerd (bv. pericardeffusie, majeure bloeding)¹⁶.

Referenties

1. Anonymous. Neues Antiarrhythmikum Dronedaron unmittelbar vor der Zulassung – Alternative zu Amiodaron? Arzneimittelbrief 2009;43:49-50.
2. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, et al. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. N Engl J Med;357:987-99.
3. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, et al. For the ATHENA Investigators. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;360:668-78.

4. Fleischmann KE. Amiodarone or dronedarone for atrial fibrillation? *Journal Watch General Medicine* October 13, 2009. Comment on: Piccini JP, Hasselblad V, Peterson ED, et al. Comparative efficacy of dronedarone and amiodarone for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1089-95.
5. Piccini JP, Hasselblad V, Peterson ED, et al. Comparative efficacy of dronedarone and amiodarone for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1089-95.
6. GISSI-AF Investigators, Disertori M, Latini R, et al. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:1606-17.
7. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, and the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
8. ACTIVE Investigators, Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2066-78.
9. Go AS. The ACTIVE pursuit of stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:27-9.
10. Anonymous. Is clopidogrel ACTIVE for atrial fibrillation? *MeReC Extra* No. 40
11. Rondina M. Oral vitamin K did not reduce bleeding in patients with excessive anticoagulation after receiving warfarin. *Evid Based Med* 2009;14:112. Comment on: Crowther MW, Ageno W, Garcia D, et al. Oral vitamin K versus placebo to correct excessive anticoagulation in patients receiving warfarin. *Ann Int Med* 2009;150:293-300.
12. Crowther MW, Ageno W, Garcia D, et al. Oral vitamin K versus placebo to correct excessive anticoagulation in patients receiving warfarin. *Ann Int Med* 2009;150:293-300.
13. Oake N, Jennings A, Forster AJ, et al. Anticoagulation intensity and outcomes among patients prescribed oral anticoagulant therapy: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2008;179:235-44.
14. Torn M, Cannegieter SC, Bollen WL, et al. Optimal level of oral anticoagulant therapy for the prevention of arterial thrombosis in patients with mechanical heart valve prostheses, atrial fibrillation, or myocardial infarction. *Arch Int Med* 2009;169:1203-9.
15. Singer DE, Chang Y, Fang M, et al. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Int Med* 2009;15:297-305.
16. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomized non-inferiority trial. *Lancet* 2009;374:534-42.

Aanpak van voorkamerfibrillatie: update 2008

Zoekdatum tot 1 oktober 2008

Natuurlijk verloop

Patiënten met geïsoleerde VKF (VKF zonder uitlokkende oorzaak zoals structureel hartlijden of bijkomende risicofactoren) hebben dezelfde overleving als leeftijdsgenoten zonder VKF. De enige voorspellende factor m.b.t. mortaliteit, CVA en ontwikkelen van permanente VKF was een hogere leeftijd op het ogenblik van de diagnose^a.

- a. Cohortstudie met 76 patiënten met geïsoleerde VKF, voornamelijk mannen. Na 30 jaar opvolging bleken de totale overleving en de overleving zonder hartfalen vergelijkbaar met deze van patiënten met vergelijkbaar geslacht en leeftijd, maar zonder VKF¹.

Zijn er nieuwe gegevens over de aanpak van voorkamerfibrillatie?

Herstel van het sinusritme of vertragen van de ventrikelfrequentie?

Uit eerder onderzoek is gebleken dat bij de meeste patiënten met voorkamerfibrillatie herstel van het sinusale ritme (rhythm control) niet superieur is aan vertragen van de ventrikelfrequentie (rate control). In de subgroep van VKF-patiënten met hartfalen was slechts beperkt onderzoek beschikbaar. Recent verschenen de resultaten van een grote gerandomiseerde, gecontroleerde studie bij patiënten met voorkamerfibrillatie, gedaalde linkerventriek-ejectiefractie en symptomen van hartfalen. Ook bij deze patiënten bleek herstel van het sinusritme (vnl. anti-aritmica) niet te leiden tot een lagere cardiovasculaire en totale mortaliteit dan het verlagen van de ventrikelfrequentie (vnl. β -blokkers)^a.

- a. Open-label RCT met 1.376 patiënten met LVEF $\leq 35\%$, symptomen van hartfalen en voorkamerfibrillatie. Rhythm control bestond vnl. uit anti-aritmica (meestal amiodaron) en ev. elektrische cardioversie. Rate control bestond uit bèta-blokkers en eventueel digoxine. Na een opvolging van gemiddeld drie jaar was er geen significant verschil qua cardiovasculaire mortaliteit. Voor de secundaire eindpunten, nl. totale mortaliteit, CVA en verergeren van het hartfalen werden evenmin significante verschillen gevonden².

Een recente meta-analyse bundelde de resultaten van de beschikbare studies over catheterablatie als behandeling van voorkamerfibrillatie. De boodschap van de Transparantiefiche blijft bewaard: in afwachting van de resultaten van grote RCT's is de plaats van ablatie niet duidelijk. Uit een aantal kleinere studies blijkt dat ablatie werkzaam is dan medicamenteuze cardioversie voor het bekomen en behouden van sinusritme bij patiënten die eerder niet reageerden op anti-aritmica. Het is echter niet duidelijk hoe dit zich vertaalt naar functionele verbetering, overleving en levenskwaliteit. Ook de mogelijk ernstige complicaties kunnen de veralgemeende toepassing van deze technieken beperken^a.

- a. Meta-analyse van 4 RCT's met in totaal 432 patiënten: ablatie vs. anti-aritmica. De primaire uitkomst werd gedefinieerd als het percentage patiënten vrij van atriale tachy-aritmie (VKF, VK flutter of VK tachycardie) na 1 jaar. Dit werd vastgesteld bij 76% van de patiënten in de heelkundegroep vs. bij 19% van de patiënten behandeld met anti-aritmica (RR= 3,73 (95% BI 2,47 tot 5,63)). Er traden significant meer ongewenste effecten op in de groep behandeld met anti-aritmica, maar de ongewenste effecten in de ablatiegroep waren ernstiger (vb. CVA, geen statistische toets)³.

Preventie van trombo-embolische complicaties

Idraparinux is een synthetische, specifieke inhibitor van factor Xa die 1 maal per week subcutaan wordt toegediend. Het product is niet beschikbaar in België. Het middel lijkt

even werkzaam als vitamine K-antagonisten in de preventie van trombo-embolie bij patiënten met VKF, maar het gebruik ervan leidt tot een hogere incidentie van klinisch relevante bloedingen en intracraniële bloedingen^a.

- a. RCT met 4.576 patiënten met VKF en minstens 1 extra risicofactor (eerder TIA/CVA, > 75 jaar...). Idraparinux s.c. 2,5 mg 1x/week werd vergeleken met vitamine K-antagonisten met INR 2-3. Gemiddelde follow-up 10,7 maanden. De studie werd voortijdig gestopt wegens meer bloedingen in de idraparinuxgroep: klinisch relevante bloedingen: 19,7 vs. 11,3 / 1000 patiëntjaren ($p < 0,0001$) en intracraniële bloedingen: 1,1 vs. 0,4 / 1000 patiëntjaren ($p = 0,014$). De cumulatieve incidentie van CVA en systeemembolen en de totale mortaliteit waren niet significant verschillend tussen beide groepen⁴.

Referenties

1. Falk G, Fahey T. Patients with lone atrial fibrillation had low risk of progression to permanent atrial fibrillation, death, congestive heart failure and stroke. Evid Based Med 2008;13:24. Comment on: Jahangir A, Lee V, Friedman PA et al. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. Circulation 2007;115:3050-6.
2. Roy D, Talajic M, Nattel S et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. N Engl J Med 2008;358:2667-77.
3. Noheria A, Kumar A, Wylie JV et al. Catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation. A systematic review. Arch Int Med 2008;168:581-6.
4. The Amadeus Investigators. Comparison of idraparinux with vitamin K antagonists for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation: a randomised, open-label non-inferiority trial. Lancet 2008;371:315-21.

Deze online versie bevat alle beschikbare updates over de aanpak van voorkamerfibrillatie, gevolgd door de Transparantiefiche van juni 2008. In de nabije toekomst zullen alle updates worden geïntegreerd in de Transparantiefiche.

Aanpak van voorkamerfibrillatie: update 2010

Zoekdatum tot 1 september 2010

Zijn er nieuwe gegevens over de aanpak van voorkamerfibrillatie?

Zeer strikte controle van de ventrikelfrequentie (met de bedoeling de hartslag in rust onder 80/minuut te houden) blijkt in een gerandomiseerde studie niet werkzamer dan minder strikte rate control (hartslag in rust <110/minuut) in de preventie van majeure cardiovasculaire events (mortaliteit, embolen, bloeding en aritmie)^a. De auteurs van een bijhorend editoriaal besluiten dat de mate van rate control individueel moet aangepast worden op basis van de klachten en het algemeen welbevinden van de patiënt².

- a. RCT met 614 patiënten met permanente voorkamerfibrillatie, die behandeld werden met orale anticoagulantia of anti-aggregantia. Strikte controle van de ventrikelfrequentie (rate control) werd vergeleken met minder strikte controle. Bij strikte controle werd gestreefd naar een hartslag <80 in rust en <110 bij matige inspanning; bij mildere controle was het streefdoel <110/minuut in rust. Beta-blokkers, al dan niet in associatie met andere middelen werden het vaakst gebruikt. De studieduur bedroeg 3 jaar. Het primair eindpunt was samengesteld uit cardiovasculaire mortaliteit, hospitalisatie voor hartfalen, CVA, systemisch embolus, bloeding en levensbedreigende aritmie. Het primaire eindpunt trad op bij 14,9% in de intensief behandelde groep en bij 12,9% in de minder strikt behandelde groep, een niet-significant verschil¹.

Een recente RCT bevestigt de boodschap van de Transparantiefiche: catheterablatie is werkzamer dan medicamenteuze cardioversie voor het bekomen en behouden van sinusritme bij patiënten die eerder niet reageerden op anti-aritmica. De onderzochte patiënten waren jong (gemiddeld 56 jaar) en de opvolgingsduur bedroeg slechts 9 maanden^a. Studies met harde eindpunten als morbiditeit en mortaliteit zijn lopend. In afwachting van de resultaten hiervan is de plaats van ablatie niet duidelijk.

- a. RCT met 167 patiënten met paroxysmale VKF die niet reageerde op minstens 1 behandeling met anti-aritmica; gemiddelde leeftijd 56 jaar. Catheterablatie werd vergeleken met een anti-aritmicum waarmee de patiënt niet eerder behandeld werd. Na 9 maanden was bij 66% van de patiënten behandeld met ablatie geen therapiefalen opgetreden, in de medicamenteuze groep bedroeg dit 16% (OR= 0,30; 95% BI 0,19-0,47). Ook m.b.t. symptomatische atriale aritmie en levenskwaliteit was de heelkundige behandeling superieur. Ernstige ongewenste effecten traden vaker op in de medicamenteus behandelde groep (5 vs. 9%, geen statistische toets)^{3,4}.

Zijn er nieuwe gegevens over de preventie van trombo-embolische complicaties?

Uit een meta-analyse van individuele patiëntengegevens (IPD) blijkt dat de werkzaamheid van orale anticoagulantia voor preventie van CVA behouden blijft, ook op hoge leeftijd. De werkzaamheid van acetylsalicylzuur nam af met de leeftijd, rond de 80 jaar werd een niet langer een preventief effect op CVA vastgesteld. Hoewel het absoluut risico van bloeding steeg in alle behandelingsgroepen (orale anticoagulantia, acetylsalicylzuur en placebo), bleek de relatieve stijging van het bloedingsrisico met orale anticoagulantia niet te stijgen met toenemende leeftijd^a.

- a. In een meta-analyse van individuele patiëntengegevens (IPD) werden 12 RCT's met in totaal 8.932 patiënten met VKF geïnccludeerd. De gemiddelde leeftijd bedroeg 72 jaar. Orale anticoagulantia (INR 1,5-4,2), acetylsalicylzuur (75-325 mg) en placebo werden vergeleken. De studieduur bedroeg 1-4 jaar. Stijgende leeftijd bleek geassocieerd aan een hogere incidentie van ischemisch CVA (hazard ratio per leeftijdstoename van 10 jaar 1,4 (95% BI 1,3-2,7)), ernstige bloeding (HR 1,6 (95% BI 1,5-1,8)) en cardiovasculair incident (HR 1,4 (95% BI 1,3-1,5)). Zowel orale anticoagulantia als acetylsalicylzuur bleken werkzamer dan placebo voor het voorkomen van CVA en cardiovasculaire incidenten. Orale anticoagulantia leidden tot meer ernstige bloedingen, acetylsalicylzuur niet. Orale anticoagulantia bleven werkzaam, ook op hoge leeftijd: de hazard ratio versus placebo voor CVA bedroeg 0,22 (95% BI 0,11-0,41) op de leeftijd van 50 jaar en 0,53 (95% BI 0,35-0,81) op de leeftijd van 90 jaar. Voor acetylsalicylzuur bedroeg deze hazard ratio 0,40 (95% BI 0,22-0,72) op 50 jaar, maar overschreed 1 op de leeftijd van 82 jaar en bedroeg 1,25 op 90 jaar. Stijgende leeftijd had geen invloed op het effect van de behandeling m.b.t. ernstige bloedingen en cardiovasculaire incidenten^{5,6}.

Referenties

1. Van Gelder I, Groenveld HF, Crijns HJ, for the RACE II investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010;362:1363-73.
2. Dorian P. Rate control in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 201;362:1439-41.
3. Marrouche NF. Catheter ablation treatment for paroxysmal atrial fibrillation results in a longer time to treatment failure than anti-arrhythmic drugs and improves quality of life. *Evid Based Med* 2010;15:88-9. Comment on: Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:333-40.
4. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:333-40.
5. Dunn A. Oral anticoagulant therapy safely prevented stroke in older patients with atrial fibrillation. *Evid Based Med* 2009;14:140. Comment on: van Walraven C, Hart RG, Connolly S, et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the Atrial Fibrillation Investigators. *Stroke* 2009;40:1410-6.
6. van Walraven C, Hart RG, Connolly S, et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the Atrial Fibrillation Investigators. *Stroke* 2009;40:1410-6.

Aanpak van voorkamerfibrillatie: update 2009

Zoekdatum tot 1 oktober 2009

Zijn er nieuwe gegevens over de aanpak van voorkamerfibrillatie?

Herstel van het sinusritme

Het anti-aritmicum **dronedaron** (Multaq®) werd Europees geregistreerd voor de preventie van heroptreden van voorkamerfibrillatie (VKF) of het vertragen van het ventriculair ritme. Het middel is chemisch verwant aan amiodaron, maar zou minder toxisch zijn voor schildklier en longen¹. In twee eerder gepubliceerde studies (EURIDIS-ADONIS) bleek dronedaron werkzaam dan placebo voor het behoud van sinusritme bij patiënten met VKF: het risico van recidief bedroeg 64% met dronedaron versus 75% met placebo². In een andere studie bij VKF-patiënten (ATHENA) bleek dronedaron vergeleken met placebo ook te leiden tot minder hospitalisatie voor cardiovasculair incident (32 vs. 39%) en een lagere cardiovasculaire mortaliteit (2,7 vs. 3,9%), maar niet tot een lagere totale mortaliteit³.

Dronedaron werd rechtstreeks vergeleken met amiodaron (DIONYSOS-studie); deze studie werd nog niet gepubliceerd maar werd wel besproken in een recente systematische review. Dronedaron blijkt minder werkzaam (55% versus 74% recidief VKF), maar wel veiliger dan amiodaron^b. Dronedaron werd niet vergeleken met andere anti-aritmica of met "rate control".

- RCT met 4.628 patiënten met voorkamerfibrillatie en bijkomende risicofactoren. Dronedaron 2x400 mg per dag werd vergeleken met placebo gedurende gemiddeld 21 maanden. Primair eindpunt was hospitalisatie voor cardiovasculair incident of mortaliteit. Het primair eindpunt trad op bij 31,9% van de patiënten in de dronedarongroep en bij 39,4% in de placebogroep (hazard ratio= 0,76; 95% BI 0,69-0,84). Het aantal hospitalisaties voor cardiovasculair incident was lager in de dronedarongroep, de totale mortaliteit verschilde niet significant. De studie-uitval was hoog in beide groepen (ongeveer 30%). De totale incidentie van ongewenste effecten en het aantal cardiale ongewenste effecten was significant hoger in de actief behandelde groep³.
- RCT met 504 patiënten na cardioversie; dronedaron versus amiodaron gedurende gemiddeld 7 maanden. Heroptreden van VKF was significant lager in de amiodarongroep: 55 vs. 74% (OR= 0,44; 95% BI 0,30-0,64). Volgens een vooraf gedefinieerd samengesteld veiligheidseindpunt was dronedaron veiliger dan amiodaron: 55,3 vs. 73,9%^{4,5}.

Valsartan blijkt niet werkzaam te zijn in de preventie van heroptreden van voorkamerfibrillatie^a.

- Placebo-gecontroleerde RCT met 1.442 patiënten met voorgeschiedenis van VKF en bijkomend cardiovasculair lijden, hypertensie, diabetes of linker ventrikel hypertrofie. Patiënten in sinusritme werden gerandomiseerd naar valsartan 320 mg/d of placebo. Na 1 jaar behandeling waren er geen significante verschillen tussen beide groepen met betrekking tot de incidentie van heroptreden van VKF (51,4 vs. 52,1%) en het aantal patiënten met meer dan 1 episode van VKF gedurende de follow-up⁶.

Preventie van trombo-embolische complicaties

Dabigatran (Pradaxa®) is een antitrombotisch middel dat werkt via directe remming van trombine. Mogelijke voordelen van dabigatran in vergelijking met warfarine zijn een gunstiger interactieprofiel en het feit dat een nauwgezette controle van de antistolling niet nodig is. Dabigatran werd recent onderzocht als anticoagulans bij patiënten met VKF en verhoogd risico van cerebrovasculair accident. Dabigatran (2 x 150 mg p.d.) bleek iets werkzaam dan warfarine voor het voorkomen van cerebrovasculair accident of systemisch embolus, met een vergelijkbaar risico van majeure bloedingen. Dabigatran (2 x 110 mg p.d.) was even werkzaam als warfarine, maar veiliger met betrekking tot majeure bloedingen^a. Dabigatran is momenteel niet geregistreerd voor de preventie van trombo-embolie bij patiënten met VKF, maar wel voor de preventie van diepe veneuze trombose en longembolus bij majeure orthopedische chirurgie (heup- of knieprothese). De veiligheid van dit middel op lange termijn (zoals het gebruik bij VKF-patiënten) is niet duidelijk.

- a. RCT met 18.113 patiënten met VKF en minstens 1 bijkomende risicofactor voor CVA: voorgeschiedenis van CVA/TIA, hartinsufficiëntie, hogere leeftijd. Dabigatran 110 of 150 mg werd vergeleken met warfarine met INR 2-3 gedurende 2 jaar. Primair eindpunt was het optreden van CVA of systemisch embol. Beide doses dabigatran bleken evenwaardig aan warfarine voor het primair eindpunt. Met dabigatran 110 mg traden minder majeure bloedingen op, vergeleken met warfarine (RR= 0,80; 95% BI 0,69-0,93). Dabigatran 150 mg bleek werkzamer dan warfarine voor het primair eindpunt (RR= 0,66; 95% BI 0,53-0,82), maar niet verschillend voor het optreden van majeure bloedingen. De totale mortaliteit verschilde niet significant tussen de groepen⁷.

De **combinatie van clopidogrel + acetylsalicylzuur** werd onderzocht bij patiënten met VKF die ongeschikt bleken voor behandeling met vitamine K-antagonisten (ACTIVE A-trial). De incidentie van cerebrovasculair accident was significant lager met clopidogrel + acetylsalicylzuur dan met acetylzuur alleen (3,3% vs. 2,4% per jaar), maar dit ten koste van een hogere incidentie van majeure bloedingen (2,0% vs. 1,3% per jaar). In de studie werd één fataal cerebrovasculair accident voorkomen door 500 patiënten gedurende 1 jaar te behandelen met de combinatie. Dit moet afgewogen worden t.o.v. 1 majeure bloeding per 143 patiënten of 1 intracraniele bloeding per 500 patiënten behandeld met clopidogrel + acetylsalicylzuur gedurende 1 jaar, vergeleken met acetylsalicylzuur alleen^a. Clopidogrel is niet geregistreerd voor deze indicatie.

- a. Dubbelblinde RCT met 7.554 patiënten met VKF en verhoogd risico van CVA, die ongeschikt bleken voor behandeling met vitamine K-antagonisten. Behandeling met clopidogrel 75 mg plus acetylsalicylzuur werd vergeleken met placebo plus acetylsalicylzuur gedurende gemiddeld 3,6 jaar. Primaire uitkomst was het optreden van majeure vasculaire incidenten (CVA, systemisch embol, AMI of vasculaire sterfte). In de groep behandeld met de combinatiebehandeling bedroeg de incidentie van majeur vasculair event 6,8% per jaar, in de groep behandeld met acetylsalicylzuur alleen trad bij 7,6% per jaar een primair eindpunt op (RR= 0,89; 95% BI 0,81-0,98; NNT=42 per 3,6 jaar). Dit verschil was voornamelijk te wijten aan de lagere incidentie van CVA in de clopidogrelgroep (2,4 vs. 3,3% per jaar). Er was geen significant verschil in de incidentie van AMI of vasculaire sterfte. In de clopidogrelgroep traden significant meer majeure bloedingen op: 2,0 vs 1,3% per jaar (RR= 1,57; 95% BI 1,29-1,92; NNH= 42 per 3,6 jaar)⁸⁻¹⁰.

Bij een matig verhoogde INR (4,5-10) ten gevolge van behandeling met vitamine K-antagonisten en in afwezigheid van bloeding raden de richtlijnen aan 1 of 2 doses over te slaan en de INR spontaan te laten normaliseren. In een recente studie bleek dat eenmalige toediening van een lage dosis (1,25 mg) **vitamine K** per os geen effect had op het totaal aantal bloedingen en op majeure bloedingen, maar evenmin op trombo-embolie of overlijden^a. Deze gegevens kunnen niet veralgemeend worden naar herhaalde of hogere doses vitamine K.

- a. Placebo-gecontroleerde RCT met 724 niet-bloedende patiënten met een INR 4,5-10 tgv. warfarinebehandeling (gemiddeld 5,9 - 67% van de patiënten had een INR ≤6). Enkel patiënten bij wie geen acute normalisatie van de INR vereist was, werden geïncludeerd. Een eenmalige dosis vitamine K 1,25 mg per os werd vergeleken met placebo. Bij uitkomstmeting na 90 dagen werden geen significante verschillen gevonden tussen beide groepen met betrekking tot het totaal aantal bloedingen, het aantal majeure bloedingen, trombo-embolie of overlijden. Wel was de afname van de INR op de dag na toediening groter in de actief behandelde groep: -1,4 vs. -2,8^{11,12}.

Uit een meta-analyse van vnl. observationeel onderzoek blijkt een **INR 2-3** de optimale veiligheid en werkzaamheid te bieden. Het betreft hier niet specifiek patiënten met VKF^a. Een recente prospectieve studie bij patiënten met VKF vond bij een INR 3,0-3,4 de laagste incidentie van bloedingen plus embolen^b.

- a. Meta-analyse van 19 studies met in total 80.713 patiënten die omwille van diverse redenen behandeld worden met vitamine K-antagonisten. De geïncludeerde studies zijn vnl. cohortonderzoeken. Vergeleken met INR 2-3 (referentiewaarde), bedroeg het relatief risico van bloeding 2,7 bij INR 3-5 en 22 bij INR >5. Bij INR<2 bedroeg het relatief risico van trombo-embolie 3,5. Voor het gecombineerd eindpunt van veiligheid en werkzaamheid, nl. bloeding en embolie, bleek INR 2-3 geassocieerd aan het laagste risico. INR 3-5 (RR= 1,8; 95% BI 1,2-2,6) bleek veiliger en werkzamer dan een subtherapeutische INR<2 (RR= 2,4; 95% BI 1,9-3,1)¹³.
- b. Prospectieve studie met 4.202 Nederlandse patiënten, waarvan 2.111 met voorkamerfibrillatie. Specifiek bij de patiënten met VKF, bleek INR 3,0-3,4 geassocieerd aan het laagste aantal incidenten (bloedingen en embolen)¹⁴.

De richtlijnen over het gebruik van **vitamine K-antagonisten** bij VKF zijn grotendeels gebaseerd op oudere studies en ze houden geen rekening met bloedingsrisico, enkel met het risico van embolen. Uit een recent groot cohortonderzoek met een duur van 6 jaar blijkt dat voor het gecombineerd eindpunt van veiligheid en werkzaamheid, de klinische winst met warfarine het grootst is bij patiënten met toegenomen risico van CVA op basis van de CHADS₂ score (hartfalen, hypertensie, leeftijd, diabetes, eerder CVA). Bij de patiënten met voorgeschiedenis van ischemisch CVA en bij de patiënten van 85 jaar of ouder werd met warfarine de grootste absolute winst gevonden. Bij deze groepen met hoog risico blijkt warfarine werkzaam en veilig^a.

- a. Cohortonderzoek met 13.559 patiënten met VKF. Patiënten werden gevolgd gedurende 6 jaar. Klinische winst werd gedefinieerd als het jaarlijks aantal embolen (ischemisch CVA en systemisch embolus), min het jaarlijks aantal intracranieële bloedingen vermenigvuldigd met een wegingsfactor. Voor het totale cohort werd voor warfarine een klinische winst van 0,68% per jaar berekend. De klinische winst was het grootst voor patiënten met voorgeschiedenis van CVA: 2,48% per jaar (95% BI 0,75-4,22%) en voor patiënten van 85 jaar of ouder: 2,34% per jaar (95% BI 1,29-3,30%). Bij een CHADS₂-score van 0-1 werd geen klinische winst gevonden met warfarine; bij de hoge CHADS₂-scores 4-6 bedroeg de klinische winst 2,22% (95% BI 0,58-3,75%) per jaar¹⁵.

Het overgrote deel van de embolen bij VKF is waarschijnlijk afkomstig van het linker hartoor. Afsluiting van het linker hartoor door percutane plaatsing van een **Watchman-implantaat** bleek in een recente studie na gemiddeld 1,5 jaar evenwaardig aan medicamenteuze behandeling met warfarine mbt. een samengesteld eindpunt van CVA, systemisch embolus en cardiovasculaire mortaliteit^a.

- a. Non-inferioriteitsstudie met 707 patiënten met niet-valvulaire VKF en verhoogd risico van embolen. Patiënten werden gerandomiseerd naar behandeling met warfarine of naar heelkundige behandeling met stoppen van de behandeling met warfarine. De heelkundige behandeling bestond uit de afsluiting van het linker hartoor door percutane plaatsing van een Watchman-implantaat; warfarine werd gestopt na 45 dagen en gevolgd door anti-aggregantia. Primair eindpunt was een samengesteld eindpunt van CVA, cardiovasculaire sterfte en systemisch embolus. Na een gemiddelde follow-up van 18 maanden bleek de heelkundige behandeling (3,0 events/100 patiëntjaren) niet inferieur aan voortgezette behandeling met warfarine (4,9 events/100 patiëntjaren). Ernstige ongewenste effecten traden vaker op in de invasief behandelde groep; deze waren vnl. procedure-gerelateerd (bv. pericardeffusie, majeure bloeding)¹⁶.

Referenties

1. Anonymous. Neues Antiarrhythmikum Dronedaron unmittelbar vor der Zulassung – Alternative zu Amiodaron? Arzneimittelbrief 2009;43:49-50.
2. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, et al. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. N Engl J Med;357:987-99.
3. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, et al. For the ATHENA Investigators. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;360:668-78.
4. Fleischmann KE. Amiodarone or dronedarone for atrial fibrillation? Journal Watch General Medicine october 13, 2009. Comment on: Piccini JP, Hasselblad V, Peterson ED, et al. Comparative efficacy of dronedarone and amiodarone for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2009;54:1089-95.
5. Piccini JP, Hasselblad V, Peterson ED, et al. Comparative efficacy of dronedarone and amiodarone for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2009;54:1089-95.
6. GISSI-AF Investigators, Disertori M, Latini R, et al. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;360:1606-17.
7. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, and the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361:1139-51.
8. ACTIVE Investigators, Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;360:2066-78.

9. Go AS. The ACTIVE pursuit of stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2.27-9.
10. Anonymous. Is clopidogrel ACTIVE for atrial fibrillation? *MeReC Extra* No. 40
11. Rondina M. Oral vitamin K did not reduce bleeding in patients with excessive anticoagulation after receiving warfarin. *Evid Based Med* 2009;14:112. Comment on: Crowther MW, Ageno W, Garcia D, et al. Oral vitamin K versus placebo to correct excessive anticoagulation in patients receiving warfarin. *Ann Int Med* 2009;150:293-300.
12. Crowther MW, Ageno W, Garcia D, et al. Oral vitamin K versus placebo to correct excessive anticoagulation in patients receiving warfarin. *Ann Int Med* 2009;150:293-300.
13. Oake N, Jennings A, Forster AJ, et al. Anticoagulation intensity and outcomes among patients prescribed oral anticoagulant therapy: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2008;179:235-44.
14. Torn M, Cannegieter SC, Bollen WL, et al. Optimal level of oral anticoagulant therapy for the prevention of arterial thrombosis in patients with mechanical heart valve prostheses, atrial fibrillation, or myocardial infarction. *Arch Int Med* 2009;169:1203-9.
15. Singer DE, Chang Y, Fang M, et al. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Int Med* 2009;15:297-305.
16. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomized non-inferiority trial. *Lancet* 2009;374:534-42.

Aanpak van voorkamerfibrillatie: update 2008

Zoekdatum tot 1 oktober 2008

Natuurlijk verloop

Patiënten met geïsoleerde VKF (VKF zonder uitlokkende oorzaak zoals structureel hartlijden of bijkomende risicofactoren) hebben dezelfde overleving als leeftijdsgenoten zonder VKF. De enige voorspellende factor m.b.t. mortaliteit, CVA en ontwikkelen van permanente VKF was een hogere leeftijd op het ogenblik van de diagnose^a.

- a. Cohortstudie met 76 patiënten met geïsoleerde VKF, voornamelijk mannen. Na 30 jaar opvolging bleken de totale overleving en de overleving zonder hartfalen vergelijkbaar met deze van patiënten met vergelijkbaar geslacht en leeftijd, maar zonder VKF¹.

Zijn er nieuwe gegevens over de aanpak van voorkamerfibrillatie?

Herstel van het sinusritme of vertragen van de ventrikelfrequentie?

Uit eerder onderzoek is gebleken dat bij de meeste patiënten met voorkamerfibrillatie herstel van het sinusale ritme (rhythm control) niet superieur is aan vertragen van de ventrikelfrequentie (rate control). In de subgroep van VKF-patiënten *met hartfalen* was slechts beperkt onderzoek beschikbaar. Recent verschenen de resultaten van een grote gerandomiseerde, gecontroleerde studie bij patiënten met voorkamerfibrillatie, gedaalde linkerventrieklejectiefractie en symptomen van hartfalen. Ook bij deze patiënten bleek herstel van het sinusritme (vnl. anti-aritmica) niet te leiden tot een lagere cardiovasculaire en totale mortaliteit dan het verlagen van de ventrikelfrequentie (vnl. β -blokkers)^a.

- a. Open-label RCT met 1.376 patiënten met LVEF $\leq 35\%$, symptomen van hartfalen en voorkamerfibrillatie. Rhythm control bestond vnl. uit anti-aritmica (meestal amiodaron) en ev. elektrische cardioversie. Rate control bestond uit β -blokkers en eventueel digoxine. Na een opvolging van gemiddeld drie jaar was er geen significant verschil qua cardiovasculaire mortaliteit. Voor de secundaire eindpunten, nl. totale mortaliteit, CVA en verergeren van het hartfalen werden evenmin significante verschillen gevonden².

Een recente meta-analyse bundelde de resultaten van de beschikbare studies over catheterablatie als behandeling van voorkamerfibrillatie. De boodschap van de Transparantiefiche blijft bewaard: in afwachting van de resultaten van grote RCT's is de plaats van ablatie niet duidelijk. Uit een aantal kleinere studies blijkt dat ablatie werkzamer is dan medicamenteuze cardioversie voor het bekomen en behouden van sinusritme bij patiënten die eerder niet reageerden op anti-aritmica. Het is echter niet duidelijk hoe dit zich vertaalt naar functionele verbetering, overleving en levenskwaliteit. Ook de mogelijk ernstige complicaties kunnen de veralgemeende toepassing van deze technieken beperken^a.

- a. Meta-analyse van 4 RCT's met in totaal 432 patiënten: ablatie vs. anti-aritmica. De primaire uitkomst werd gedefinieerd als het percentage patiënten vrij van atriale tachy-aritmie (VKF, VK flutter of VK tachycardie) na 1 jaar. Dit werd vastgesteld bij 76% van de patiënten in de heelkundegroep vs. bij 19% van de patiënten behandeld met anti-aritmica (RR= 3,73 (95% BI 2,47 tot 5,63)). Er traden significant meer ongewenste effecten op in de groep behandeld met anti-aritmica, maar de ongewenste effecten in de ablatiegroep waren ernstiger (vb. CVA, geen statistische toets)³.

Preventie van trombo-embolische complicaties

Idraparinux is een synthetische, specifieke inhibitor van factor Xa die 1 maal per week subcutaan wordt toegediend. Het product is niet beschikbaar in België. Het middel lijkt even werkzaam als vitamine K-antagonisten in de preventie van trombo-embolie bij patiënten met VKF, maar het gebruik ervan leidt tot een hogere incidentie van klinisch relevante bloedingen en intracraniele bloedingen^a.

- a. RCT met 4.576 patiënten met VKF en minstens 1 extra risicofactor (eerder TIA/CVA, > 75 jaar...). Idraparinux s.c. 2,5 mg 1x/week werd vergeleken met vitamine K-antagonisten met INR 2-3. Gemiddelde follow-up 10,7 maanden. De studie werd voortijdig gestopt wegens meer bloedingen in de idraparinuxgroep: klinisch relevante bloedingen: 19,7 vs. 11,3 / 1000 patiëntjaren ($p < 0,0001$) en intracraniele bloedingen: 1,1 vs. 0,4 / 1000 patiëntjaren ($p = 0,014$). De cumulatieve incidentie van CVA en systeemembolen en de totale mortaliteit waren niet significant verschillend tussen beide groepen⁴.

Referenties

1. Falk G, Fahey T. Patients with lone atrial fibrillation had low risk of progression to permanent atrial fibrillation, death, congestive heart failure and stroke. *Evid Based Med* 2008;13:24. Comment on: Jahangir A, Lee V, Friedman PA et al. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. *Circulation* 2007;115:3050-6.
2. Roy D, Talajic M, Nattel S et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2667-77.
3. Noheria A, Kumar A, Wylie JV et al. Catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation. A systematic review. *Arch Int Med* 2008;168:581-6.
4. The Amadeus Investigators. Comparison of idraparinux with vitamin K antagonists for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation: a randomised, open-label non-inferiority trial. *Lancet* 2008;371:315-21.

Aanpak van voorkamerfibrillatie

Juni 2008

Deze online versie bevat alle informatie van de Transparantiefiche van maart 2004 plus alle informatie uit de updates van januari 2005 t.e.m januari 2008. De informatie uit de updates is in kleur gemarkeerd.

Inhoud

Samenvatting en conclusies.....	2
1. Definitie en epidemiologie.....	3
2. Natuurlijk verloop - Doelstelling van de behandeling.....	4
3. Relevante eindpunten bij de evaluatie van de behandeling	5
4. Aanpak van voorkamerfibrillatie	5
4.1. Herstel van het sinusritme ("rhythm control").....	6
4.2. Verlagen van de ventrikelfrequentie ("rate control").....	8
4.3. Herstel van het sinusritme of verlagen van de ventrikelfrequentie?.....	10
5. Preventie van trombo-embolische complicaties.....	11
5.1. Secundaire preventie.....	11
5.2. Primaire preventie	12
6. Ongewenste effecten, contra-indicaties en interacties	16
7. Prijsvergelijking.....	18
8. Tabellen met de details van de studieresultaten	18
Referenties.....	23

Kernboodschappen

- Voorkamerfibrillatie (VKF) is een vaak voorkomende pathologie die voornamelijk optreedt bij bejaarden. VKF is vaak asymptomatisch. De belangrijkste complicatie is het optreden van cerebrovasculaire accidenten.
- Bij patiënten met weinig of geen symptomen kan medicamenteuze vertraging van de ventrikelfrequentie voorgesteld worden als eerstekeuzebehandeling. Of herstel van het sinusritme de beste keuze blijft bij symptomatische patiënten, is niet duidelijk.
- Voor secundaire preventie van trombo-embolische complicaties zijn vitamine K-antagonisten eerstekeus.
- Voor primaire preventie van trombo-embolische complicaties wordt gekozen voor vitamine K-antagonisten of acetylsalicylzuur, naargelang het risicoprofiel van de patiënt.

Samenvatting en conclusies

Voorkamerfibrillatie (VKF) is een belangrijk probleem bij bejaarden (>5% van de 75-plussers). Meer dan de helft van deze patiënten heeft ook andere hartproblemen. Deze transparantiefiche handelt enkel over niet-valvulaire voorkamerfibrillatie. Patiënten kunnen last hebben van het onregelmatige hartritme, maar vaak is VKF een toevallige vondst. Dikwijls is het niet omwille van de symptomen dat men VKF dient aan te pakken, maar wel omwille van het verhoogd risico van een cerebrovasculair accident (CVA) of een transient ischaemic attack (TIA). Ook kan door VKF het basishartlijden verergeren.

De aanpak van VKF is dus tweeledig: het hartritme probleem en het emboolrisico.

Herstel van het sinusritme of vertraging van het ventrikelantwoord?

Het lijkt intuïtief logisch dat het herstel van het sinusritme de beste oplossing is. De laatste jaren hebben enkele grootschalige studies echter bewezen dat het verlagen van de ventrikelfrequentie, in combinatie met antistolling, een even goede oplossing is bij patiënten die geen subjectieve hinder van de aritmie ondervinden. De mortaliteit en het aantal CVA/TIA waren niet verschillend. In de groep waarbij men streefde naar herstel van sinusritme werd in verschillende studies een groter aantal hospitalisaties gezien omwille van ongewenste effecten van anti-aritmica.

Hoe het sinusritme herstellen?

Voor het herstel van het sinusritme is zowel elektrische als medicamenteuze cardioversie mogelijk. Vergelijkend onderzoek tussen deze beide opties ontbreekt. Evenmin weet men welk geneesmiddel te verkiezen is wanneer men opteert voor medicamenteuze cardioversie.

Na cardioversie is de kans op recidief VKF groot. Toediening van anti-aritmica kan een recidief tegengaan. Propafenon, disopyramide en sotalol, maar vooral amiodaron, hebben bewezen daartoe doeltreffend te zijn, zij het dan in meestal vrij korte studies. Deze geneesmiddelen hebben echter heel wat ongewenste effecten, vooral niet-cardiale voor amiodaron, en ventrikelaritmie voor de andere antiaritmica.

Hoe het ventrikelantwoord vertragen?

In plaats van het sinusritme te herstellen, kan men verkiezen de ventrikelfrequentie te verlagen tot 70-90 in rust en tot 110-130 bij inspanning. Digoxine wordt hiervoor minder en minder gebruikt omdat het te weinig de hartfrequentie bij inspanning beïnvloedt. Niet-dihydropiridinecalciumantagonisten en β -blokkers komen wel in aanmerking. Wegens het gebrek aan vergelijkende studies tussen deze twee klassen, zijn er geen argumenten waarop men zich kan baseren om een keuze te maken. Het profiel van hun ongewenste effecten kan wel als basis dienen voor deze keuze bij de individuele patiënt.

Antistollingsmedicatie: bij wie en welke?

Het antwoord op deze vraag is complex. Inderdaad zijn de meeste patiënten bejaard, nemen ze vaak andere medicatie en bestaat er dikwijls co-morbiditeit. In vele studies worden risicopatiënten geëxcludeerd en de geïnccludeerde patiënten worden zeer strikt gevolgd. Wat superieur blijkt in deze ideale studie-omstandigheden zal steeds moeten getoetst worden aan de realiteit van de patiënt waarmee de arts geconfronteerd wordt.

Voor patiënten met kleplijden is het duidelijk dat vitamine K-antagonisten noodzakelijk zijn.

Voor patiënten met VKF zonder kleplijden is de aanpak verschillend naargelang ze al of niet reeds een CVA/TIA doormaakten.

- Patiënten met VKF die vroeger een CVA/TIA doormaakten, hebben voordeel bij vitamine K-antagonisten: 6% minder CVA/TIA per jaar ten opzichte van acetylsalicylzuur. Een gunstig effect van acetylsalicylzuur in deze hoogrisicogroep is niet bewezen.
- Bij patiënten met VKF zonder voorgeschiedenis van CVA/TIA heeft men de keuze tussen vitamine K-antagonisten en acetylsalicylzuur. Men moet rekening houden met het feit dat gebruik van vitamine K-antagonisten een strikte opvolging vereist. Bij veel patiënten met VKF verloopt de regeling moeizaam en is er het risico van bloedingen. Het profiel van de individuele patiënt is van belang: zijn er extra risico's van de antistolling (alcoholmisbruik, slechte therapietrouw, leverlijden, polyfarmacie ...) enerzijds, en wat is het risico van embolie anderzijds? Hoe hoger het basisrisico van CVA/TIA, hoe meer anticoagulantia te verkiezen zijn boven acetylsalicylzuur.
Bij patiënten ouder dan 75 jaar zijn vitamine K-antagonisten eerstekeus, zeker indien ook hypertensie, coronair lijden, hartdecompensatie of diabetes aanwezig zijn. Bij patiënten jonger dan 65 jaar zonder hypertensie, diabetes of hartlijden is acetylsalicylzuur te verkiezen, ook al lijkt het effect hiervan vrij beperkt. Voor de tussengroep zal het profiel van de individuele patiënt de doorslag geven.

Het onderzoek van de laatste jaren heeft het beleid bij VKF grondig veranderd: dikwijls volstaat het medicamenteus de ventrikelfrequentie te verlagen en men zal veel sneller dan vroeger vitamine K-antagonisten toedienen, tenzij het om laagrisicopatiënten gaat.

1. Definitie en epidemiologie

Voorkamerfibrillatie (VKF) is een hartritmestoornis gekenmerkt door een onregelmatige elektrische activiteit van de atria. De atrioventriculaire knoop ontvangt meer elektrische impulsen dan hij kan geleiden; de meeste impulsen worden geblokkeerd, wat resulteert in een onregelmatig ventriculair ritme. De ventrikelfrequentie kan variëren van 50 tot 200 slagen per minuut, afhankelijk van de atrioventriculaire geleiding⁹.

VKF kan in de tijd wisselen; de onderstaande indeling is daarop gebaseerd^{7,8}.

- **Eerste aanval van VKF:** het gaat om de eerste aanval en de aandoening bestaat korter dan 48 uur. Bij 50 tot 77% van de patiënten treedt binnen die tijd spontaan herstel van het sinusritme op. Het kan bij een enkele aanval blijven, vooral als er sprake is van een uitlokkende factor zoals infectie. De aanval kan echter ook de eerste manifestatie zijn van paroxismale of chronische VKF.
- **Paroxismale VKF:** aanvallen van VKF, afgewisseld met periodes met sinusritme. Deze aanvallen kunnen optreden in verschillende omstandigheden. Strikt genomen is er bij iedere tweede manifestatie van VKF sprake van paroxismale VKF.
- **Chronische VKF:** bestaat langer dan 48 uur. Wanneer bij een patiënt voor het eerst VKF wordt vastgesteld, hij geen klachten heeft en hij geen duidelijk begin kan aangeven, wordt aangenomen dat het om chronische VKF gaat.
Bij chronische VKF kan nog een onderscheid gemaakt worden tussen *persisterende VKF*, die door cardioversie weer kan overgaan in sinusritme, en *permanente VKF*, die resistent is tegen pogingen tot cardioversie.

De prevalentie van VKF neemt toe met de leeftijd en wordt geschat op 0,3 tot 0,5% beneden de 60 jaar en op 6 tot 14% boven de 70 jaar^{3a}. Ongeveer 5% van de mensen ouder dan 65 jaar heeft VKF⁹. Ruim de helft van de patiënten met VKF is ouder dan 75 jaar. In alle leeftijdsklassen is de prevalentie hoger bij mannen dan bij vrouwen⁷.

In ongeveer 60% van de gevallen zijn er, naast VKF, andere tekenen van hartlijden aanwezig: reumatisch kleplijden, coronairlijden, hartdecompensatie, hypertensie^{3a}. Als niet-cardiale oorzaken, die vaak reversibel zijn, kent men hyperthyreose, respiratoire infecties, hartchirurgie en alcoholintoxicatie. Obesitas is eveneens een risicofactor²². In minder dan 10% van de gevallen bestaat er geen uitlokkende oorzaak: dit type wordt geïsoleerde of "lone" VKF genoemd⁸. De aanwezigheid van VKF bij één van de ouders verhoogt de kans dat de nakomelingen ook VKF ontwikkelen²³.

VKF is vaak symptomeloos maar kan aanleiding geven tot klachten zoals hartkloppingen, kortademigheid, hartdecompensatie^{3a}.

De diagnose wordt bevestigd door EKG: afwezigheid van P-golf, chaotische baseline en onregelmatig ventriculair antwoord. De ventriculaire complexen zien er normaal uit tenzij er een ventriculair geleidingsdefect aanwezig is⁹.

Specifieke terminologie gebruikt bij de aanpak van VKF

- "rhythm control" betekent "herstel van het sinusritme". Dit is de aanpak van VKF waarbij men als doelstelling heeft het sinusritme te herstellen en te behouden.
- "rate control" betekent "verlagen van de ventrikelfrequentie". Dit is de aanpak van VKF waarbij men zich beperkt tot het vertragen van het te snel ventriculair antwoord.

2. Natuurlijk verloop – Doelstelling van de behandeling

Het is niet duidelijk hoeveel patiënten met een eerste aanval van VKF chronische VKF ontwikkelen. Uit observationeel onderzoek blijkt dat meer dan 50% van de patiënten met acute VKF binnen de 48 uur terug evolueert naar sinusritme, vnl. wanneer VKF optrad na alcoholinname, myocardinfarct, cardiale chirurgie, pericarditis of respiratoire infectie^{1a}. VKF bij hyperthyreose herstelt na het corrigeren van de hyperthyreose spontaan binnen de 2 maanden in meer dan 60% van de gevallen^{3a}.

Bij chronische VKF wordt de kans op spontaan herstel kleiner naarmate de VKF langer bestaat⁷.

Voor de patiënten waarbij geen herstel van het sinusritme bereikt wordt is controle van de ventrikelfrequentie het primaire doel van de behandeling. Een snel ventrikelantwoord kan immers leiden tot storende kortademigheid en palpitaties en tot verergering van het hartfalen en de myocardischemie¹¹.

Patiënten met paroxismale of chronische VKF hebben een risico van trombo-embolische complicaties, vooral TIA en CVA, dat gemiddeld ongeveer vijfmaal hoger is dan bij afwezigheid van VKF. Ook de mortaliteit is verhoogd. Patiënten met paroxismale VKF hebben een even hoog risico van CVA en mortaliteit als patiënten met chronische VKF⁷.

Bij patiënten jonger dan 60 jaar met VKF wordt, bij afwezigheid van een andere cardiopathie, het risico van CVA geschat op 1% per jaar. Dit risico neemt toe met de leeftijd en met aanwezigheid van risicofactoren zoals hypertensie, hartdecompensatie en voorgeschiedenis van embolie^{3b}. Bij patiënten ouder dan 75 jaar met één of meer risicofactoren zou de kans op CVA 8 tot 18% per jaar bedragen⁷.

De doelstelling van een behandeling van VKF heeft meerdere facetten^{3a}

- verlichten van de klachten
- preventie van trombo-embolische verwikkelingen
- verhinderen dat het onderliggend cardiaal lijden verergert

3. Relevante eindpunten bij de evaluatie van de behandeling

Meest relevante eindpunten voor de patiënt

- preventie van trombo-embolische verwikkelingen: CVA en TIA
- mortaliteit en morbiditeit
- bloedingen en andere ongewenste effecten van de behandeling
- levenskwaliteit

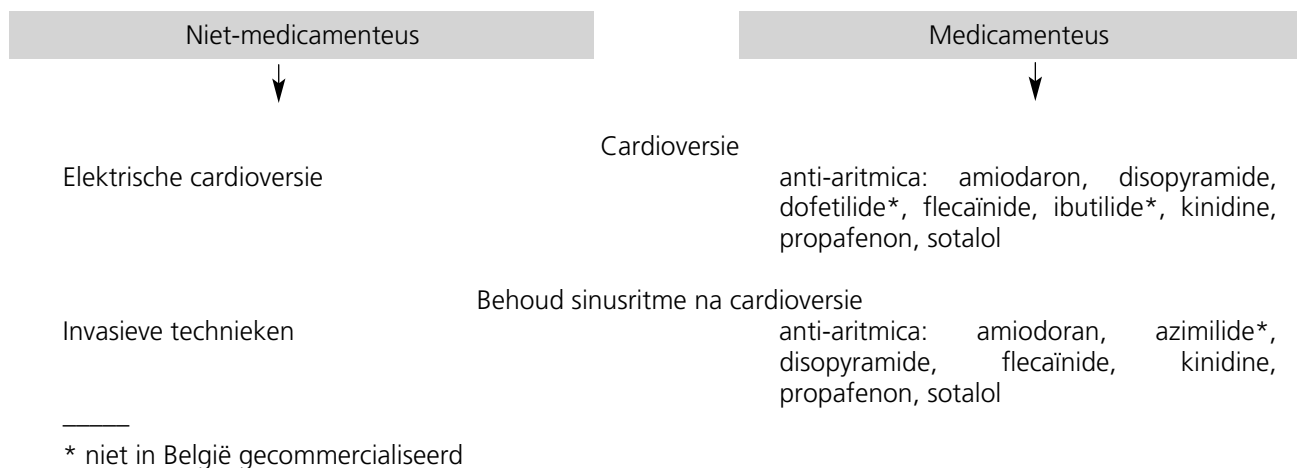
Intermediaire eindpunten

- herstel en behoud van het sinusritme
- vertragen van de ventrikelfrequentie in rust en bij inspanning

4. Aanpak van voorkamerfibrillatie

Therapeutische opties zoals teruggevonden in de geraadpleegde bronnen

Herstel van het sinusritme



Verlagen van de ventrikelfrequentie



4.1. Herstel van het sinusritme ("rhythm control")

Voor het herstel van het sinusritme is zowel elektrische als medicamenteuze cardioversie beschikbaar. Vergelijkend onderzoek tussen elektrische en medicamenteuze cardioversie ontbreekt.

Welk geneesmiddel bij medicamenteuze cardioversie de beste verhouding heeft tussen efficiëntie en veiligheid is onduidelijk.

Na cardioversie is de kans op recidief VKF zeer groot. Men kan anti-aritmica toedienen om dit te vermijden. Propafenon, disopyramide en sotalol, maar vooral amiodaron, hebben bewezen het ritme beter sinusaal te kunnen houden dan placebo (meestal wel in vrij kortdurende studies). Amiodaron heeft echter veel ongewenste effecten, vooral niet-cardiale. Bij de andere anti-aritmica is vooral het uitlokken van ventriculaire ritmestoornissen een ernstig probleem.

- Er zijn geen studies die elektrische cardioversie vergelijken met medicamenteuze cardioversie^{3a}. Uit onrechtstreekse vergelijkingen wordt algemeen aangenomen dat elektrische cardioversie effectiever is dan medicamenteuze cardioversie en een kleiner risico van ongewenste effecten heeft^{3a}. Er is echter geen bewijs dat het risico van trombo-embolie of CVA tussen beide methodes verschilt⁸.
- Bij de keuze tussen elektrische en medicamenteuze cardioversie moet de voorkeur van de patiënt in overweging genomen worden¹⁰. Het feit dat voor elektrische cardioversie anesthesie vereist is, kan een rol spelen bij de beslissing⁸.
- Optreden van systemische embolieën is het belangrijkste risico bij cardioversie. Bij afwezigheid van profylactische therapie komen deze ongeveer in 7% van de gevallen voor, voornamelijk in de eerste week na cardioversie. Om het risico van embolieën te beperken raadt men het gebruik van anticoagulantia aan. Bij acute VKF bestaat er een consensus om, als cardioversie binnen de 48 uur na optreden van VKF gebeurt, heparine toe te dienen. Dit beleid is gebaseerd op consensus, niet op evidentie^{1a}. Indien de VKF langer dan 48 uur bestaat of bij mitraliskleplijden, zal men orale anticoagulantia toedienen 3 tot 4 weken vóór de cardioversie en zal men deze behandeling gedurende minstens 4 weken na de cardioversie verderzetten^{5a}. Het al of niet vinden van trombi bij transoesofagale echocardiografie kan het antistollingsbeleid beïnvloeden^{1a}.

4.1.1. Elektrische cardioversie

Er bestaan geen gecontroleerde studies over het effect van elektrische cardioversie^{2a}, die in het kader van deze Transparantiefiche enkel kort wordt besproken. Uit niet-gecontroleerd onderzoek leidt men af dat met elektrische cardioversie het sinusritme bij 70 tot 85% van de patiënten kan hersteld worden. De kans op succes is het hoogst bij recent ontstane VKF en op jongere leeftijd; ook de kans op spontaan herstel is het grootst in deze situaties.

Het nut van het starten van anti-aritmica vóór elektrische cardioversie werd onderzocht in 8 gerandomiseerde studies. Het effect is twijfelachtig. Met kinidine, propafenon of sotalol verhoogt het succes van elektrische cardioversie niet (7 studies). Met ibutilide (is niet in België beschikbaar) neemt dit toe (1 studie), maar het risico van het uitlokken van ventriculaire aritmie verhoogt¹⁰.

4.1.2. Medicamenteuze cardioversie

Medicamenteuze cardioversie wordt hier slechts summier besproken, vermits deze in principe uitgevoerd wordt onder EKG-monitoring in specialistisch milieu. Medicamenteuze cardioversie blijkt het meest effectief wanneer ze gestart wordt binnen de zeven dagen na het begin van de VKF⁸.

De methodologische kwaliteit van de beschikbare studies is zwak. Het betreft vaak kleine studies met gebrek aan gestandaardiseerde inclusiecriteria, met wisselende eindpunten en met een arbitraire keuze van de doses⁸. De beschikbare studies omvatten heterogene patiëntengroepen. Dit uit zich in het feit dat de kans op cardioversie in de respectievelijke controlegroepen varieert van 0% tot 76%. Bijgevolg is het moeilijk de slaagkans van cardioversie met de verschillende anti-aritmica te vergelijken¹². De mogelijke interacties van anti-aritmica met vitamine K-antagonisten moeten steeds in acht genomen worden⁸.

Het grootste risico van het gebruik van anti-aritmica is hun aritmogeen effect.

◆ WERKZAAMHEID TEN OPZICHTE VAN PLACEBO OF CONTROLE¹²

Rekening houdende met de vermelde methodologische problemen van de studies, is het effect van klasse IC anti-aritmica, van amiodaron en van enkele producten uit klasse 3 (ibutilide en dofetilide die in België niet beschikbaar zijn) het best onderbouwd (gedetailleerde informatie: zie tabel 1.1, blz. 18).

Volgens een meta-analyse kan herval voorkomen worden met anti-aritmica met een NNT van 2 tot 9, afhankelijk van het geneesmiddel. Bij alle anti-aritmica behalve amiodaron en propafenon werd een aritmogeen effect

vastgesteld (NNH 17-119). Wegens verhoogde mortaliteit worden producten van klasse I afgeraden. Volgens de auteurs van deze meta-analyse lijkt amiodaron een goede eerste keus, er zijn echter geen gegevens langer dan 1 jaar²⁴. Ook waarschuwen steeds meer bronnen voor de mogelijke nadelen van amiodaron. Omwille van de frequente en ernstige ongewenste effecten en omwille van de lange halfwaardetijd (gemiddeld 50 dagen), moeten patiënten die behandeld worden met amiodaron van dichtbij en gedurende voldoende lange tijd gevolgd worden²⁵. Omwille van de ernstige ongewenste effecten, vnl. ter hoogte van de longen, werd in de Verenigde Staten recent de indicatie van dit product aangepast. Amiodaron is daar enkel nog geregistreerd voor de behandeling van levensbedreigende ventriculaire aritmieën (www.fda.gov (herziening bijsluiter september 2006)).

In kleine studies kon geen effect van sotalol als anti-aritmicum bij VKF vastgesteld worden (gedetailleerde informatie: zie tabel 1.1, blz. 18). Een grotere gerandomiseerde studie bij 665 patiënten met persisterende VKF vindt wel een effect van sotalol, met name op de mediane tijd tot herval van VKF. Deze bedraagt 74 dagen voor sotalol en 13 dagen voor placebo²⁶. De werkzaamheid van disopyramide is onvoldoende bewezen (gedetailleerde informatie: zie tabel 1.1, blz. 18).

◆ VERGELIJKENDE STUDIES TUSSEN GENEESMIDDELEN

In 22 studies werden anti-aritmica onderling vergeleken. De patiëntenaantallen in de meeste studies zijn klein, de follow-up is kort (meestal <24 uur) en de duur van de VKF is variabel¹² (gedetailleerde informatie: zie tabel 1.2, blz. 18).

Rekening houdende met de vermelde methodologische problemen van de studies, lijkt toch dat medicamenteuze cardioversie met IC anti-aritmica (vooral flecaïnide en ibutilide) superieur is aan amiodaron of kinidine.

Een gerandomiseerde studie bij 665 patiënten met persisterende VKF stelt vast dat sotalol minder werkzaam is dan amiodaron voor medicamenteuze cardioversie. De tijd tot herval van VKF bedraagt 487 dagen voor amiodaron, 74 dagen voor sotalol en 13 dagen voor placebo. Er is geen verschil tussen de groepen qua majeure ongewenste effecten²⁶.

De keuze van het product hangt vaak af van zijn ongewenste effecten en de aanwezigheid van een onderliggende oorzaak van de VKF⁹.

◆ VEILIGHEID VAN MEDICAMENTEUSE CARDIOVERSIE

Het grootste probleem bij het gebruik van anti-aritmica is het gevaar van uitlokken van polymorfe ventriculaire tachycardie (torsades de pointes) en andere ventriculaire aritmieën. Het risico daarvan neemt toe bij structureel hartlijden, hypokaliëmie en bradycardie¹².

In een systematisch overzicht over medicamenteuze cardioversie (60 RCT's) worden slechts in 39 RCT's cijfers over ventriculaire aritmie gemeld. Men vindt in deze studies geen ventriculaire aritmieën bij gebruik van amiodaron of procainamide. De incidentie is 3% of minder voor flecaïnide, propafenon en sotalol. Bij gebruik van ibutilide treedt bij 9% van de patiënten ventriculaire aritmie op; voor kinidine en dofetilide stijgt dit tot 12%¹².

Het gebruik van kinidine bij VKF wordt meer en meer in vraag gesteld¹³.

4.1.3. Behoud van het sinusritme na cardioversie

Na cardioversie wordt vaak onderhoudsbehandeling met anti-aritmica gebruikt om de kans op recidief VKF te verminderen. Zelfs dan is de recidiefkans groot: slechts 30 tot 50% van de patiënten vertoont, ondanks anti-aritmica, sinusritme één jaar na elektrische cardioversie⁷.

Voornamelijk de duur van de VKF en de aanwezigheid van reumatisch hartlijden of hartdecompensatie vergroten het risico van recidief^{3a}.

◆ WERKZAAMHEID TEN OPZICHTE VAN PLACEBO

Voor het behoud van het sinusritme na cardioversie is een gunstig effect van amiodaron, propafenon, disopyramide, sotalol, flecaïnide, kinidine en azimilide (niet in België beschikbaar) vastgesteld in placebo-gecontroleerde studies¹² (gedetailleerde informatie: zie tabel 1.3, blz. 19).

◆ VERGELIJKENDE STUDIES TUSSEN GENEESMIDDELEN

Voor het behoud van het sinusritme na cardioversie blijkt amiodaron werkzaamers dan propafenon en sotalol; propafenon zou werkzaamers zijn dan kinidine¹². Amiodaron heeft volgens sommige bronnen de beste verhouding gewenste/ongewenste effecten^{3c} (gedetailleerde informatie: zie tabel 1.4, blz. 19).

◆ VEILIGHEID VAN LANGETERMIJNBEHANDELING MET ANTI-ARITMICA

De veiligheid van behandeling met anti-aritmica op lange termijn wordt reeds lang in vraag gesteld.

Gegevens over het mogelijk optreden van ventriculaire aritmie zijn in een systematisch overzicht van 30 studies slechts in 18 studies vermeld. Met amiodaron, flecaïnone en disopyramide werden geen ventriculaire aritmieën gevonden. Ventriculaire aritmie trad op bij 0 tot 3% van de patiënten met propafenon, bij 0 tot 5% met sotalol, bij 0 tot 12% met kinidine en bij 1% met azimilide¹².

Amiodaron lijkt minder ventriculaire aritmieën te veroorzaken, maar heeft veel niet-cardiale ongewenste effecten. De andere anti-aritmica moeten omzichtig gebruikt worden bij mensen met structureel hartlijden omwille van het risico van aritmie¹².

Voor de andere ongewenste effecten verwijzen we naar hoofdstuk 6, ongewenste effecten, contra-indicaties en interacties.

4.1.4. Niet-medicamenteuze technieken

Indien VKF invaliderend blijft ondanks anti-aritmische therapieën en bij het syndroom van Wolf-Parkinson-White, kan men invasieve therapieën voorstellen (chirurgie of andere invasieve procedures).

Ablatie lijkt een haalbare therapeutische optie voor de behandeling van jongere patiënten met *chronische* VKF. In een RCT met 146 patiënten met chronische VKF, refractair aan medicamenteuze en elektrische cardioversie bedroeg de gemiddelde leeftijd 57 jaar, wat jonger is dan de gemiddelde patiënt met VKF. Patiënten hadden een voorgeschiedenis van minstens 1 elektrische en 2 medicamenteuze mislukte pogingen tot cardioversie. Ablatie plus amiodaron 200 mg/d gedurende 3 maanden werd vergeleken met elektrische cardioversie plus amiodaron gedurende 3 maanden. Bij evaluatie op 12 maanden was in de invasief behandelde groep 74% van de patiënten in sinusritme vergeleken met 4% in de andere groep²⁷.

In een andere RCT werden 70 patiënten (gemiddelde leeftijd 53 jaar) met symptomatische VKF, die nog niet eerder behandeld werden met anti-aritmica, gedurende 1 jaar opgevolgd. Medicamenteuze cardioversie werd vergeleken met radiofrequentie-ablatie. Na 1 jaar was in de groep behandeld met anti-aritmica in 63% van de gevallen minstens één herval van VKF opgetreden vergeleken met 13% in de groep behandeld met ablatie ($p < 0,001$). Het aantal ziekenhuisopnames is lager en de levenskwaliteit is hoger in de operatief behandelde groep. Er is geen verschil voor trombo-embolische incidenten²⁸.

Grotere studies zijn nodig om de doeltreffendheid en veiligheid van deze techniek te bevestigen. Ook voor mensen met VKF en congestief hartfalen, resistent aan anti-aritmica, blijkt deze techniek volgens een kleine niet-gerandomiseerde studie veelbelovend²⁹. De plaats bij de behandeling van VKF bij ouderen of bij patiënten met structureel hartlijden is niet duidelijk.

De ablatie van de aritmogene haard veroorzaakt soms complicaties (pericardiale vochttopstapeling, longembolus, myocardiinfarct, TIA, stenose van de venae pulmonales met pulmonaire hypertensie). Het effect van deze ingrepen op het risico van cardiovasculaire accidenten of overlijden is niet bekend^{3c}.

4.2. Verlagen van de ventrikelfrequentie ("rate control")

Het verlagen van de ventrikelfrequentie tot 70 - 90 in rust en tot 110 - 130 bij inspanning is een mogelijke optie. Hiervoor werden meerdere producten gebruikt: digoxine, niet-dihydropiridinecalciumantagonisten en β -blokkers. Digoxine is minder interessant omdat het bij inspanning te weinig effect heeft op de ventrikelfrequentie. Calciumantagonisten en β -blokkers werden onvoldoende onderling vergeleken om een keuze mogelijk te maken. Een verergering of uitlokken van hartdecompensatie is zowel met de calciumantagonisten als met de β -blokkers mogelijk.

Bij veel patiënten met VKF kan het sinusritme niet hersteld worden of niet behouden blijven, ondanks medicamenteuze en elektrische interventies¹¹.

Het doel van de medicamenteuze behandeling is verlaging van de ventrikelfrequentie tot 70-90 slagen per minuut in rust en tot 110-130 slagen per minuut bij (geringe) inspanning, en zo klachten weg te nemen of te verminderen⁷.

Wat de optimale ventrikelfrequentie is in rust, maar vooral deze tijdens inspanning, is onduidelijk. Een te grote daling van de hartfrequentie zou de inspanningstolerantie kunnen verminderen. Hieromtrent bestaan weinig

studies¹¹.

Het blijft belangrijk te benadrukken dat controle van de ventrikelfrequentie en van de inspanningstolerantie slechts surrogaatuitkomsten zijn voor wat echt belangrijk is: de levenskwaliteit, het kunnen uitvoeren van de dagelijkse activiteiten en de mortaliteit en morbiditeit¹¹.

4.2.1. Medicamenteuze aanpak voor het verlagen van de ventrikelfrequentie

◆ WERKZAAMHEID TEN OPZICHTE VAN PLACEBO

Calciumantagonisten versus placebo^{11,12}

Diltiazem of verapamil blijken effectiever dan placebo in het verlagen van de ventrikelfrequentie, zowel in rust als bij inspanning. De inspanningstolerantie verbetert of blijft gelijk (gedetailleerde informatie: zie tabel 2.1, blz. 19).

β-blokkers versus placebo¹²

β-blokkers blijken bij de meeste patiënten effectiever dan placebo in het verlagen van de ventrikelfrequentie in rust, en bij inspanning zijn ze overtuigend beter. Wat betreft het effect op de inspanningstolerantie zijn de resultaten tegenstrijdig (gedetailleerde informatie: zie tabel 2.2, blz. 19).

Digoxine versus placebo¹²

De resultaten voor het effect van digoxine ten opzichte van placebo zijn, vooral bij inspanning, tegenstrijdig (gedetailleerde informatie: zie tabel 2.3, blz. 19).

Een combinatie van een β-blokker (nadolol, xamoterol, betaxolol) met digoxine is effectiever dan placebo, zowel in rust als bij inspanning (4 studies)¹².

◆ VERGELIJKENDE STUDIES TUSSEN GENEESMIDDELEN

Digoxine versus calciumantagonisten

Diltiazem en verapamil blijken werkzamer dan digoxine voor het verlagen van de ventrikelfrequentie, zowel in rust als bij inspanning (8 studies)¹².

De combinatie van digoxine met diltiazem of digoxine met verapamil is effectiever dan enkel digoxine, zowel in rust als bij inspanning (8 studies)¹¹.

Digoxine versus β-blokkers

In rust blijkt er weinig verschil tussen beide behandelingen. De superioriteit van β-blokkers is vooral uitgesproken bij inspanning (4 studies)¹¹.

De combinatie van β-blokkers met digoxine is effectiever dan enkel digoxine (behalve de combinatie van labetalol met digoxine) (6 studies)¹¹.

β-blokkers versus calciumantagonisten

De combinatie van de β-blokker betaxolol en digoxine bleek werkzamer dan de combinatie van diltiazem en digoxine, zowel bij inspanning als in rust. Er traden vaker ongewenste effecten op bij de combinatie met de β-blokker, deze informatie werd echter niet statistisch getoetst³⁰.

4.2.2. Niet-medicamenteuze aanpak

In bepaalde gevallen is het ritme bij VKF op zich laag, zelfs in afwezigheid van therapie. Dit ziet men voornamelijk bij oudere personen. Plaatsen van een pacemaker zou aangewezen zijn, zeker indien de bradycardie slecht verdragen wordt, bv. bij syncopes^{3a}.

4.3. Herstel van het sinusritme of verlagen van de ventrikelfrequentie?

De resultaten van een meta-analyse tonen dat het verlagen van de ventrikelfrequentie voor de meeste patiënten minstens even goede resultaten geeft als het herstel van het ritme. In de vergelijkende studies waren de sterfte en het aantal CVA/TIA niet verschillend. In de groep waarbij men streefde naar herstel van sinusritme werd in verschillende studies een groter aantal hospitalisaties gezien omwille van ongewenste effecten van anti-aritmica. Verlagen van de ventrikelfrequentie is dus de eerste optie bij oudere patiënten met weinig of geen subjectieve last.

In afwezigheid van hartdecompensatie vermelden richtlijnen als eerstekeus een β -blokker (niet sotalol)⁷ of diltiazem/verapamil^{3c}. Bij gebrek aan vergelijkend onderzoek is de beste keuze onduidelijk. Men blijft digoxine als eerstekeus vooropstellen bij patiënten met bestaande hartdecompensatie^{3c,7} en soms bij weinig actieve bejaarden. Ook hierover bestaan geen specifieke studies.

Uit een meta-analyse is gebleken dat herstel van het sinusritme bij patiënten met persisterende VKF die geen hinder van hun aritmie ondervinden, geen significant voordeel biedt boven verlaging van de ventrikelfrequentie. De interventies verschillen niet op het vlak van totale mortaliteit en het optreden van CVA's. (gedetailleerde informatie: zie tabel 3, blz. 20)³¹. Men vergeleek cardioversie, gevolgd door chronische toediening van anti-aritmica (uit verschillende klassen), met het toedienen van geneesmiddelen die de ventrikelfrequentie vertragen (β -blokkers, diltiazem, verapamil, digitalis) plus antistolling. Zowel de mortaliteit als de morbiditeit waren vergelijkbaar in beide populaties. In de groep die anti-aritmica kreeg, werd in meerdere studies wel een groter aantal hospitalisaties gezien omwille van ongewenste effecten^{4a,4b,17,20}.

Van de grootste RCT (4.060 patiënten, follow-up 3,5 jaar) die de vergelijking "rate versus rhythm" onderzocht (de AFFIRM-studie), verscheen een bijkomende analyse waarin specifiek de incidentie van CVA onderzocht wordt³². De incidentie van CVA verschilt niet tussen de groepen behandeld met "rate control" (7,4%) of "rhythm control" (8,9%). De incidentie van ischemisch CVA en het optreden van intracerebrale bloedingen zijn evenmin verschillend tussen beide groepen.

In functie van de individuele risicofactoren, de comorbiditeit en de subjectieve last van de aritmie, kan voor een van beide oplossingen gekozen worden. Zo blijkt in één RCT bij 144 patiënten met voorkamerfibrillatie en hartdecompensatie, herstel van het ritme (met amiodaron) een betere overleving te geven dan frequentiecontrole met digoxine en metoprolol. Na drie jaar bleek de totale mortaliteit lager in de groep die cardioversie ondergaan had: 15% vs. 43% ($p < 0.00001$). Het aantal embolen (perifeer of centraal) was niet significant verschillend³⁰.

Twee Cochrane reviews maken een aparte analyse naargelang de "rhythm control" gebeurt op elektrische³³, dan wel op medicamenteuze³⁴ wijze. Er wordt geen verschil gezien tussen "rate control" en "rhythm control" op harde eindpunten. De meta-analyses laten niet toe een uitspraak te doen over de relatieve waarde van elektrische versus medicamenteuze cardioversie.

Er is geen eenduidigheid over de te volgen strategie bij jonge patiënten, bij sterk symptomatische VKF of bij een eerste aanval van VKF⁶.

Meestal blijft men herstel van het sinusritme aanraden bij^{5a}

- recent opgetreden en/of symptomatische VKF
- chronische VKF wanneer de symptomen blijven bestaan ondanks pogingen tot adequate controle van de ventrikelfrequentie.

5. Preventie van trombo-embolische verwikkelingen

Therapeutische opties zoals teruggevonden in de geraadpleegde bronnen

Niet-medicamenteus	Medicamenteus
↓ -	↓ ▪ anti-aggregantia: acetylsalicylzuur, indobufen* ▪ anticoagulantia: nadroparine, vitamine K-antagonisten, ximelagatran*

* niet in België gecommmercialiseerd

Voorkamerfibrillatie verhoogt drie tot vijf maal het risico van cerebrovasculair accident (CVA)^{5b}. Ook de mortaliteit is verhoogd. Patiënten met paroxysmale VKF hebben een even hoog risico van CVA en mortaliteit als patiënten met chronische VKF⁷.

Een eerder doorgemaakt CVA of TIA is de sterkste voorspellende factor voor het optreden van een nieuw CVA⁷. Na een eerste CVA varieert de frequentie van recidief van CVA in de verschillende studies van 2 tot 15% in het jaar volgend op het eerste CVA. Nadien bedraagt het risico 5% per jaar^{2b}.

Er wordt algemeen aangenomen dat vitamine K-antagonisten de frequentie en ernst van majeure intra- en extracraniele bloedingen verhogen. Uit de resultaten van de primaire preventiestudies bij VKF kan dit echter niet afgeleid worden^{2e}. In al deze studies werden echter patiënten met een verhoogd risico van bloeding uitgesloten. Bovendien werden de patiënten, met een gemiddelde leeftijd van 69 jaar, zorgvuldig geselecteerd en gevolgd. Het is bijgevolg onduidelijk of deze geruststellende boodschap in verband met majeure bloedingen in studies, ook geldt voor patiënten in de courante klinische praktijk. De gemiddelde leeftijd van patiënten met VKF in de praktijk bedraagt immers 75 jaar en de antistollingsbehandeling wordt vaak minder strikt gevolgd^{8,14}. De duur van de follow-up in deze preventiestudies was gewoonlijk tussen 1 en 2 jaar. Op basis van de beschikbare studies kan dus geen uitspraak gedaan worden over het effect van de antistollingsbehandelingen op langere termijn⁸.

In bijna alle studies met vitamine K-antagonisten werd warfarine gebruikt. In België zijn ook nog acenocoumarol en fenprocoumon beschikbaar. Of alle gegevens omtrent warfarine extrapol eerbaar zijn naar deze producten is onduidelijk. Er moet ook rekening gehouden worden met de grote verschillen in halfwaardetijd van de verschillende moleculen (acenocoumarine: 8 uur; warfarine: 20 tot 60 uur; fenprocoumon: 140 tot 169 uur).

Alle studies excludeerden patiënten met reumatisch kleplijden. In deze indicatie zijn inderdaad orale anticoagulantia noodzakelijk. Deze patiëntenpopulatie wordt hier verder niet besproken.

De preventie van trombo-embolische verwikkelingen bij cardioversie werd besproken in 4.1, blz. 6.

5.1. Secundaire preventie

Patiënten met VKF die vroeger reeds een CVA/TIA doormaakten, hebben voordeel bij het gebruik van vitamine K-antagonisten. Zowel ten opzichte van placebo als ten opzichte van acetylsalicylzuur vermindert warfarine (huidige consensus: INR 2 tot 3) het risico van CVA met twee derden. Het gebruik van vitamine K-antagonisten leidt niet tot meer intracraniele bloedingen, maar is wel geassocieerd met een hogere frequentie van majeure extracraniele bloedingen. In deze hoogerisicogroep is het effect van acetylsalicylzuur marginaal; het gebruik van acetylsalicylzuur gaat evenwel niet gepaard met een hoger bloedingsrisico.

◇ WERKZAAMHEID TEN OPZICHTE VAN PLACEBO

Vitamine K-antagonisten versus placebo^{2b}

Bij patiënten die reeds eerder een CVA/TIA doormaakten verminderen vitamine K-antagonisten het risico van CVA met ruim 60% ten opzichte van placebo. Er was een halvering van *alle cardiovasculaire eindpunten* (vasculaire dood, recurren te ischemische of hemorragische CVA, AMI en systemische embolieën). Het gebruik van vitamine K-antagonisten leidt in deze studiepopulatie niet tot meer intracraniele bloedingen, maar is wel geassocieerd met een hogere frequentie van majeure extracraniele bloedingen (gedetailleerde informatie: zie tabel 4.1, blz. 20).

Acetylsalicylzuur versus placebo^{2c}

Het effect van acetylsalicylzuur in de secundaire preventie van embolieën is niet bewezen. Ook op vlak van alle cardiovasculaire eindpunten samen (vasculaire dood, recurrenente ischemische of hemorragische CVA, AMI en systemische embolieën) is er geen significant effect. Het gebruik van acetylsalicylzuur gaat niet gepaard met een hoger bleedingsrisico (gedetailleerde informatie: zie tabel 4.2, blz. 20).

Heparines met laag moleculair gewicht¹²

Heparines met laag moleculair gewicht blijken niet effectief als preventie van recidief van CVA (gedetailleerde informatie: zie tabel 4.3, blz. 20).

Andere anti-aggregantia

Er werden geen studies gevonden die clopidogrel, ticlopidine of dipyridamol vergelijken met placebo voor secundaire preventie van trombo-embolie bij patiënten met VKF.

◇ VERGELIJKENDE STUDIES TUSSEN GENEESMIDDELEN

Vitamine K-antagonisten versus acetylsalicylzuur^{2d}

Vitamine K-antagonisten zijn werkzamer dan acetylsalicylzuur in de preventie van een recidief van CVA. Er treden echter meer extracraniele bloedingen op met vitamine K-antagonisten (gedetailleerde informatie: zie tabel 4.4, blz. 20).

Volgens een meta-analyse van 10 RCT's biedt de combinatie van warfarine en acetylsalicylzuur (100-300 mg/d) geen extra bescherming tegen arteriële trombo-embolie (AMI, instabiele angor die opname vereist, CVA, TIA of systemisch embolus) of totale mortaliteit dan behandeling met warfarine alleen³⁵. Bovendien leidt de combinatie tot een hoger risico van bloedingen (3,8% vs 2,8%; OR 1,43 (95% BI 1,00 tot 2,02)). De auteurs van de meta-analyse stellen dat de combinatie enkel voordeel biedt bij mensen met mechanische klepprothesen.

Dalteparine versus acetylsalicylzuur¹⁵

Dalteparine, een heparine met laag moleculair gewicht, werd enkel bestudeerd tijdens de acute fase van het CVA. Dalteparine bleek niet superieur aan acetylsalicylzuur in de preventie van trombo-embolische complicaties tijdens de acute fase van een CVA (gedetailleerde informatie: zie tabel 4.5, blz. 21).

Warfarine versus indobufen^{1b}

Warfarine en indobufen (een inhibitor van het plaatjescyclo-oxygenase; niet beschikbaar in België) zijn even werkzaam voor de secundaire preventie van CVA. Warfarine leidt echter tot een hoger risico van bloedingen (gedetailleerde informatie: zie tabel 4.6, blz. 21).

Andere anti-aggregantia

Er werden geen studies gevonden die clopidogrel, ticlopidine en dipyridamol vergelijken met andere producten voor secundaire preventie van trombo-embolie bij patiënten met VKF.

5.2. Primaire preventie

Bij patiënten met VKF zonder voorgeschiedenis van CVA/TIA gaat behandeling met vitamine K-antagonisten gepaard met een lager risico van CVA. In de studies wordt geen verhoogd risico van bloedingen vastgesteld. Vitamine K-antagonisten moeten dusdanig gedoseerd worden dat een INR van 2 tot 3 behaald wordt. Als men naar de totale groep in primaire preventie kijkt, verlaagt het gebruik van acetylsalicylzuur het risico van CVA niet. Deze studies includeerden echter heterogene populaties wat extrapolatie naar de dagelijkse praktijk bemoeilijkt. Daarom wordt in de meeste richtlijnen gepleit om bij sommige patiënten toch acetylsalicylzuur te gebruiken in plaats van vitamine K-antagonisten, gebaseerd op het risicoprofiel van de patiënt (zie blz.14).

Bij de individuele patiënt moet het risico van CVA afgewogen worden tegenover het risico van bloeding. Persoonlijke voorkeur van de patiënt, therapietrouw en mogelijkheden tot monitoring van de INR moeten ook in overweging genomen worden. Hoogrisicopatiënten moeten indien mogelijk vitamine K-antagonisten krijgen; bij laagrisicopatiënten is het bleedingsrisico waarschijnlijk groter dan de verwachte winst op vlak van CVA.

5.2.1 Primaire preventie zonder risicofactoren

◆ WERKZAAMHEID TEN OPZICHTE VAN PLACEBO

Warfarine versus placebo of controle^{2e}

Bij patiënten met VKF zonder voorgeschiedenis van CVA/TIA gaat behandeling met vitamine K-antagonisten gepaard met een lager risico van CVA zonder toename van het risico van bloedingen (gedetailleerde informatie: tabel 5.1, blz. 21).

Voor primaire preventie van CVA bij patiënten met VKF met een verwachte prevalentie van CVA van 4% per jaar zou 1.000 mensen behandelen met vitamine K-antagonisten jaarlijks 25 gevallen van CVA en 12 invaliderende CVA's voorkomen.

Acetylsalicylzuur versus placebo^{2f}

Het effect van acetylsalicylzuur in de primaire preventie van trombo-embolie bij patiënten met VKF is niet bewezen. Het gebruik van acetylsalicylzuur leidt niet tot meer extracraniele bloedingen (gedetailleerde informatie: zie tabel 5.2, blz. 21).

Antitrombotische middelen

Er werden geen studies gevonden die clopidogrel, ticlopidine, dipyridamol, indobufen of LMWH vergelijken met placebo voor primaire preventie van trombo-embolie bij patiënten met VKF.

◆ VERGELIJKENDE STUDIES TUSSEN GENEESMIDDELEN

Warfarine versus acetylsalicylzuur^{2g}

Volgens een meta-analyse blijkt warfarine doeltreffender dan acetylsalicylzuur in de primaire preventie van CVA bij patiënten met VKF, maar leidt warfarine ook tot een hoger risico van intracraniele bloeding (gedetailleerde informatie: zie tabel 5.3, blz. 21)³⁷.

Warfarine in aangepaste dosis (INR 2,0 tot 3,0) versus vaste, lage dosis warfarine^{2g}

Een vaste, lage dosis warfarine (1,25 mg per dag) is onvoldoende als preventie van CVA (gedetailleerde informatie: zie tabel 5.4, blz. 22).

Of er bij patiënten die behandeld worden met anticoagulantia, een verband is tussen de graad van ontstolling en de ernst van eventueel toch optredende cerebrovasculaire accidenten, is uit gecontroleerd klinisch onderzoek niet geweten. Aangezien het niet meer als ethisch aanvaardbaar beschouwd wordt bij patiënten met VKF nog RCT's uit te voeren waarbij INR's onder de 2,0 worden bestudeerd, geven cohortonderzoeken de beste evidentie die we hierover kunnen vinden. Uit cohortonderzoek bij 596 patiënten met VKF en ischemisch CVA blijkt dat een INR tussen 2,0 en 3,0 ook de ernst van het CVA en de *kortetermijnmortaliteit* gunstig beïnvloedt³⁶. Een INR < 2 bij opname, in vergelijking met een INR ≥ 2, was geassocieerd met een grotere kans van ernstig CVA (OR= 1,9; 95% BI van 1,1 tot 3,4) en verhoogd risico van overlijden binnen de 30 dagen (hazard ratio 3,4; 95% BI van 1,1 tot 10,1). Er was geen verschil qua mortaliteit tussen INR 1,5 tot 1,9 en INR < 1,5.

Combinatie van warfarine en acetylsalicylzuur versus warfarine alleen

De combinatie van een vaste, lage dosis warfarine 325 mg acetylsalicylzuur is volgens een meta-analyse minder werkzaam dan enkel warfarine in aangepaste dosis (INR 2,0 tot 4,5) als preventie van CVA²⁹. Er is geen verschil tussen beide groepen wat betreft majeure bloeding en mortaliteit (gedetailleerde informatie: zie tabel 5.5, blz. 22).

Volgens een retrospectieve cohortstudie bij 10.093 oudere patiënten (gemiddelde leeftijd 51 jaar) bedraagt het percentage patiënten dat binnen de 3 maanden na starten van de behandeling opgenomen wordt wegens acute bloeding 1,3% voor warfarine alleen versus 1,9% voor de combinatie warfarine+aspirine (relatief risico RR= 1,45; 95% BI 0,998 tot 2,09). De studie rapporteert geen cardiovasculaire uitkomsten of incidentie van CVA, wat een interpretatie van het bloedingsrisico in de context van mogelijke cardiovasculaire winst onmogelijk maakt. Er is nood aan meer studies omtrent gecombineerde behandeling met orale anticoagulantia en aspirine³⁸.

Ximelagatran versus warfarine (INR 2 tot 3)¹⁶

Uit een meta-analyse met 7.329 patiënten met VKF behandeld met warfarine of ximalagatran (een orale trombine-inhibitor), bleek dat ximalagatran leidde tot een lager bleedingsrisico dan warfarine³⁹. Ximalagatran is ondertussen omwille van hepatotoxiciteit wereldwijd van de markt teruggetrokken⁴⁰.

Andere anti-aggregantia

Er werden geen studies gevonden die clopidogrel, ticlopidine of dipyridamol vergelijken met andere producten voor primaire preventie van trombo-embolie bij patiënten met VKF.

5.2.2. Primaire preventie met risicostratificatie

Ondanks het bewezen effect in klinische studies, staan veel clinici weigerachtig tegenover het systematisch opstarten van een behandeling met vitamine K-antagonisten bij alle patiënten met chronische VKF. De voordelen van een antistollingsbehandeling zijn het grootst bij de oudere populatie, omwille van het toegenomen risico van trombo-embolie. Precies bij deze oudere populatie wordt echter het meest gevreesd voor bloedingen⁴¹. Volgens een patiëntcontrolestudie bij 1.190 patiënten met VKF verdubbelt het risico van intracranieële bloeding boven de 85 jaar⁴².

Voor de clinicus blijven dus een aantal vragen bestaan. Welke patiënt moet behandeld worden? Vanaf welk risico van CVA wegen de voordelen van antistolling op tegen de nadelen?

Verschillende schema's om het risico van CVA bij patiënten met VKF te stratificeren zijn voorgesteld²¹. Deze schema's zijn gebaseerd op patiëntgegevens uit klinische studies omtrent antistollingstherapie. Ondanks grote overeenkomsten leggen de verschillende indelingen een aantal andere klemtonen (zie tabel 5.6, blz. 22). Naast de klinische risicostratificatie, zouden ook echocardiografische criteria een rol kunnen spelen bij het bepalen van het globale trombose- en bleedingsrisico.

Vanaf welk basisrisico van CVA het toedienen van anticoagulantia gewettigd is, is controversieel. Toch komen de verschillende richtlijnen tot volgende besluiten.

- Bij patiënten met *hoog risico* van CVA (onbehandeld: >6% per jaar) worden vitamine K-antagonisten aanbevolen, gezien bij deze populatie de voordelen meestal de nadelen overtreffen. Bij patiënten ouder dan 75 jaar zijn dus vitamine K-antagonisten te verkiezen, zeker indien ook hypertensie, coronair lijden, hartdecompensatie of diabetes aanwezig zijn⁷⁻⁹.
In een open-label RCT bij 6.706 patiënten met VKF en een hoog risico van CVA bleek behandeling met orale anticoagulantia (INR 2-3) werkzamer dan de combinatie van clopidogrel (75 mg/d) plus aspirine (75-100 mg/d) voor de preventie van vasculaire incidenten (oa. CVA). De mediane studieduur bedroeg 1,3 jaar. De primaire uitkomst was een samengesteld eindpunt van CVA, niet-cerebraal embolus, myocardiinfarct en vasculair overlijden. In de groep behandeld met orale anticoagulantia bedroeg het jaarlijks risico van het primair eindpunt 3,93% versus 5,60% in de groep behandeld met anti-aggregantia. Wat betreft majeure bloedingen was er geen verschil tussen beide groepen; mineure bloedingen traden vaker op in de groep behandeld met anti-aggregantia⁴³. Patiënten jonger dan 65 jaar zonder bijkomende risicofactoren hebben een *laag risico* van CVA (onbehandeld: 1 tot 2% per jaar). Het bleedingsrisico onder vitamine K-antagonisten is hier groter dan de verwachte winst. Bij deze groep patiënten raden de meeste richtlijnen het gebruik van acetylsalicylzuur aan^{7,8}, ook al is in de studies het effect niet bewezen²¹.
- Bij patiënten met een *matig risico* van CVA (onbehandeld: 3 tot 5% per jaar) is preventie aangewezen, maar de keuze tussen vitamine K-antagonisten en acetylsalicylzuur is vaak niet vanzelfsprekend. De uiteindelijke beslissing is gebaseerd op de verhouding van kosten en baten én de persoonlijke voorkeur van de patiënt⁷⁻⁹.

5.2.3. Primaire preventie bij hoogbejaarde patiënten

Uit een gerandomiseerde studie (gemiddelde duur 2,7 jaar) blijkt dat ook bij hoogbejaarde patiënten met voorkamerfibrillatie in de ambulante setting, warfarine werkzamer is dan acetylsalicylzuur in de preventie van CVA en perifeer arterieel embolus. De studiepopulatie (973 patiënten, gemiddelde leeftijd 81,5 jaar) bestond uit patiënten waarvan de arts oordeelde dat ze zowel met warfarine als met aspirine konden behandeld worden. Het betreft hier dus een patiëntengroep met een eerder laag risico van CVA. Slechts 12% van de populatie had een TIA/CVA in de voorgeschiedenis⁴⁴.

Warfarine met een INR 2-3 werd vergeleken met acetylsalicylzuur 75 mg/d. Het primaire eindpunt bestond uit fataal of invaliderend CVA (ischemisch of hemorragisch), intracranieële bloeding of klinisch belangrijk perifeer arterieel embolus. Secundaire eindpunten waren o.a. totale mortaliteit en majeure extracranieële bloedingen. Het jaarlijkse risico van optreden van het primaire eindpunt bedroeg 1,8% bij de patiënten onder warfarine, vergeleken met 3,8% van de patiënten onder aspirine (ARR/jaar 2% (95% BI 0,7 tot 3,2); RRR 0,48 (95% BI 0,28

tot 0,80)). De totale mortaliteit was niet significant verschillend tussen beide groepen. Evenmin was er een significant verschil in het aantal majeure extracranieële bloedingen.

De incidentie van bloeding was in deze studie heel laag. Dit kan deels verklaard worden door het feit dat 40% van de patiënten reeds vóór de randomisatie werden behandeld met warfarine. Als bloeding optreedt, gebeurt dit meestal in het begin van de behandeling⁴⁵.

Het blijft belangrijk bij hoogbejaarden voor- en nadelen van een behandeling met orale anticoagulantia zorgvuldig af te wegen. Uit een cohortstudie blijkt dat het bleedingsrisico bij hoogbejaarden wel eens veel hoger zou kunnen liggen dan tot nog toe werd aangenomen⁴⁶.

6. Ongewenste effecten, contra-indicaties en interacties

(voor details: zie het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium www.bcfi.be en de wetenschappelijke bijsluiters)

Aangezien geen specifieke geneesmiddelen bestaan voor de aanpak van VKF en heel wat verschillende middelen kunnen worden gebruikt, beperken we ons hier tot de volgende items.

- De belangrijkste ongewenste effecten, vooral de cardiale, van geneesmiddelen die bij VKF voorgeschreven worden.
- Bijzondere voorzorgen, rekening houdende met het doelpubliek bij behandeling van VKF, nl. vooral bejaarden met onderliggend hartlijden en multipale pathologieën.
- Klinisch relevante interacties ten gevolge van het feit dat bij de aanpak van VKF dikwijls meerdere geneesmiddelen nodig zijn.

Anti-aritmica IA, IC en sotalol

Ongewenste effecten

Het grootste probleem is het aritmogeen effect (o.a. "torsades de pointes"): dit is één van de redenen van meer hospitalisaties en oversterfte in meerdere studies. De verschillende groepen hebben daarnaast ook frequente specifieke ongewenste effecten.

Bijzondere voorzorgen

- Al deze producten hebben een smalle toxisch-therapeutische marge en men moet extra voorzichtig zijn bij bejaarden aangezien deze frequent nier- en leverinsufficiëntie hebben.
- Hartdecompensatie en geleidingsstoornissen kunnen verergeren door toediening van de meeste anti-aritmica. Aangezien veel patiënten met VKF ook andere hartpathologie hebben, is extra voorzichtigheid geboden.

Relevante interacties

- Associatie van verschillende anti-aritmica onderling of met β -blokkers of amiodaron: meer kans op aritmieën en hartfalen.
- Associatie met andere farmaca die QT-verlenging en eventueel "torsades de pointes" geven (amiodaron, sommige H¹-antihistaminica en sommige neuroleptica) is af te raden.

Amiodaron

Ongewenste effecten

- Er zijn minder cardiale ongewenste effecten dan met de andere anti-aritmica, tenzij dosisgebonden bradycardie. Verlenging van het QT-interval is zeldzaam.
- Frequentie maar meestal reversibele ongewenste effecten:
 - huid: fotosensibilisatie en leikleurige pigmentatie
 - schildklierfunctiestoornissen: hyper- en hypothyreose
 - corneaneerslag
 - interstitiële longafwijkingen
 - neurologisch: perifere neuropathie, extrapiramidale tremor, ataxie
 - levertoxiciteit

Bijzondere voorzorgen

Voorzichtigheid bij bestaande ritme- en geleidingsstoornissen, bij schildklierproblemen.

Relevante interacties

- Amiodaron verhoogt de plasmaconcentraties van digoxine, flecaïnide, kinidine.
- Amiodaron versterkt het effect van orale anticoagulantia.
- Amiodaron versterkt het bradycardiserend effect van β -blokkers, calciumantagonisten en andere anti-aritmica.
- Associatie van amiodaron met farmaca die QT-verlenging geven (andere anti-aritmica, sommige H¹-antihistaminica en sommige neuroleptica) is af te raden.

Digoxine

Ongewenste effecten

De meest gevreesde problemen met digoxine hangen samen met hypokaliëmie (meer ritmestoornissen) en nierinsufficiëntie (bejaarden).

Bijzondere voorzorg

Indien mogelijk, digoxine best stoppen enkele dagen vóór cardioversie.

Relevante interacties

Verhoogde plasmaconcentraties van digoxine door kinidine, verapamil, amiodaron.

β-blokkers

Ongewenste effecten

Hartdecompensatie, bradycardie, geleidingsstoornissen (o.a. AV-blok), orthostatische hypotensie.

Contra-indicaties

- AV-blok graad 2 en 3, sinusale bradycardie, sick-sinussyndroom
- Hypotensie
- Niet adequaat behandeld hartfalen

Relevante interacties

- Associatie van β-blokkers met anti-aritmica of verapamil, in mindere mate diltiazem: bradycardie en AV-blok.
- Toename van de bradycardie bij associatie met digoxine.

Verapamil en diltiazem

Ongewenste effecten

Hartdecompensatie, vermindering van contractiliteit en frequentie van het hart (meest uitgesproken voor verapamil), bradycardie, zelden AV-block, frequent hypotensie.

Contra-indicaties

- Hartdecompensatie
- AV-block graad 2 en 3, sick-sinus syndroom zonder pacemaker, WPW-syndroom
- Ernstige bradycardie
- Hypotensie

Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtig bij bradycardie of lagere graden van AV-blok.
- Bij ouderen en bij nier- of leverinsufficiëntie: beginnen met een lage dosis.

Relevante interacties

- Hypotensie of hartdecompensatie bij associatie met β-blokkers.
- Verhoging van het effect op de sinusknoop en de AV-geleiding bij associatie met β-blokkers, digoxine, anti-aritmica (ook amiodaron).
- Verapamil verhoogt de plasmaconcentraties van digoxine.

Vitamine K-antagonisten

Contra-indicaties

- Ernstige hypertensie (>110 mmg Hg diastolisch).
- Bloedende laesie tractus digestivus, recente ernstige bloeding, recent hemorragisch CVA, hemorragische diathese.
- Ernstige lever- of nierinsufficiëntie.
- Diabetische en hypertensieve retinopathie met fundusbloeding.

Bijzondere voorzorg
Voorzichtig bij ouderen en polyfarmacie.

Relevante interacties

Het effect van vitamine K-antagonisten wordt versterkt door acetylsalicylzuur, amiodaron, propafenon, mogelijks ook door disopyramide en kinidine.

7. Prijsvergelijking

Aangezien voor de aanpak van VKF geen specifieke geneesmiddelen bestaan, is in deze Transparantiefiche geen prijsvergelijkingstabel opgenomen.

8. Tabellen met details van de studieresultaten

SS= statistisch significant; NS= niet statistisch significant

1. Herstel van het sinusritme

Tabel 1.1. Medicamenteuze cardioversie versus placebo of controle¹²

Product*	Aantal studies	n	OR voor conversie versus controle (95% BI)	p-waarde
ibutilide	4	552	30,7 (10,9 tot 86)	< 0,01
flecainide	5	128	13,2 (6,4 tot 27,4)	< 0,01
dofetilide	6	716	6,7 (4,5 tot 10)	< 0,01
propafenon	14	680	3,9 (2,3 tot 6,8)	< 0,01
amiodaron	15	484	3,2 (2,5 tot 5,1)	< 0,01
kinidine	3	99	2,9 (1,2 tot 6,9)	0,02
disopyramide	1	13	NS	0,10
sotalol	3	115	NS	> 0,2

* In de controlegroepen includeren de auteurs van deze meta-analyse ook digoxine, β -blokkers en calciumantagonisten, aangezien deze in andere studies niet superieur bleken te zijn aan placebo.

Tabel 1.2. Medicamenteuze cardioversie: vergelijking anti-aritmica onderling¹²

Vergelijking	OR (95% BI)	p-waarde
flecainide versus propafenon	3,5 (1,6 tot 6,8)	< 0,01
flecainide versus sotalol	3,5 (1,4 tot 9,1)	0,002
flecainide versus procainamide	7,4 (1,7 tot 42,9)	< 0,01
ibutilide versus sotalol	13,7 (5,8 tot 35,4)	< 0,01
ibutilide versus procainamide	6,2 (2,5 tot 15,8)	< 0,01
propafenon versus amiodaron	13,1 (2,1 tot 79,6)	< 0,001
amiodaron versus kinidine	4,5 (1,2 tot 17,4)	< 0,02
kinidine versus sotalol	5,8 (2,4 tot 14,2)	< 0,01

Tabel 1.3. Behoud sinusritme na cardioversie: anti-aritmica versus placebo¹²

Product*	Aantal studies	n	OR voor conversie versus controle (95% BI)	p-waarde
amiodaron	2	173	6,8 (4,0 tot 11,1)	< 0,01
propafenon	4	228	3,0 (2,0 tot 4,7)	< 0,01
disopyramide	2	62	2,9 (1,4 tot 6,1)	< 0,01
sotalol	4	363	2,5 (1,7 tot 3,7)	< 0,01
flecainide	3	102	4,3 (1,3 tot 14,1)	0,01
kinidine	4	218	2,7 (1,1 tot 6,8)	0,02
azimilide	1	291	1,6 (1,2 tot 2,2)	0,01

Tabel 1.4. Behoud sinusritme na cardioversie: vergelijking anti-aritmica onderling

15 studies ¹² ; kleine aantallen patiënten; variabele duur VKF; opvolging 1 tot 22 maanden
Resultaten: 12 studies geven geen significante verschillen; 3 studies geven wel verschillen, nl: - Amiodaron versus sotalol: minder recidief VKF met amiodaron na 16 maanden (35% versus 63%); minder CVA's (p< 0,001) - Amiodaron versus propafenon: minder recidief VKF met amiodaron na 22 maanden (48% versus 77%) (p<0,001) - Propafenon versus kinidine: minder recidief VKF met propafenon

2. Verlagen van de ventrikelfrequentie

Tabel 2.1. Calciumantagonisten versus placebo

8 studies ¹²
Resultaten - In rust en bij inspanning: diltiazem of verapamil effectiever dan placebo (p < 0,05) - Inspanningstolerantie: diltiazem of verapamil equivalent of beter dan placebo (6 vergelijkingen)

Tabel 2.2. β -blokkers versus placebo

14 studies ¹² ; 8 verschillende β -blokkers
Resultaten <i>In rust</i> - Bewezen werkzaamheid: atenolol, metoprolol, timolol, pindolol en nadolol - Tegenstrijdige resultaten: xamoterol - Geen bewezen werkzaamheid: celiprolol en labetalol <i>Bij inspanning</i> Superioriteit van alle β-blokkers <i>Inspanningstolerantie</i> Tegenstrijdige resultaten

Tabel 2.3. Digoxine versus placebo

7 studies ¹² ; toedieningswijze en doseringen verschillen sterk
Resultaten De resultaten zijn tegenstrijdig, vooral wat betreft onderzoek bij inspanning

3. Herstel sinusritme versus verlagen van de ventrikelfrequentie

Tabel 3. Herstel sinusritme versus verlagen ventrikelfrequentie

1 meta-analyse ³¹ , 5.239 patiënten met chronische VKF die geen hinder ondervinden van hun aritmie
Resultaten • Totale mortaliteit: 13,0% versus 14,6%; OR=0,97 (95% BI 0,74 tot 1,02); p=0,09 • CVA: 3,5% vs 3,9%; OR=0,50 (95% BI 0,14 tot 1,83); p=0,16

4. Secundaire preventie

Tabel 4.1. Vitamine K-antagonisten versus placebo

1 meta-analyse van 2 RCT's ^{2b} ; 485 patiënten met voorgeschiedenis van TIA of beperkt CVA; INR: 2,5 tot 4; 2,3 jaar opvolging
Resultaten • Recidief CVA: OR= 0,36; 95% BI van 0,22 tot 0,58 • Alle cardiovasculaire eindpunten: OR= 0,55; 95% BI van 0,37 tot 0,82 • Geen intracranieel bloedingen • Verhoogde frequentie van majeure extracranieel bloedingen met vitamine K-antagonisten in 1 RCT: OR=4,1; 95% BI van 1,2 tot 14; p=0,029

Tabel 4.2. Acetylsalicylzuur versus placebo

1 RCT ^{2c} ; 782 patiënten met recent TIA of beperkt CVA; gemiddeld 2,3 jaar opvolging
Resultaten • Risico van CVA: 10% (acetylsalicylzuur 300 mg per dag) versus 12% (placebo): OR= 0,89; 95% BI van 0,64 tot 1,24 (NS) • Alle cardiovasculaire eindpunten: OR= 0,84; 95% BI van 0,63 tot 1,14 (NS) • Intracranieel of majeure extracranieel bloedingen: geen verschil

Tabel 4.3. Heparines met laag molecuulair gewicht

1 RCT ¹² ; 75 patiënten; nadroparine versus placebo; 6 maanden
Resultaten • Risico van recidief CVA: geen verschil • Majeure bloedingen: geen in beide groepen

Tabel 4.4. Vitamine K-antagonisten versus acetylsalicylzuur

1 RCT ^{2d} ; 455 patiënten; gemiddeld 2,3 jaar opvolging; vitamine K-antagonisten (INR 2,5 tot 4) versus acetylsalicylzuur (300 mg per dag)
Resultaten • Recidief CVA: OR= 0,36; 95% BI van 0,22 tot 0,59, het absolute risico van recidief daalt van 10% per jaar (acetylsalicylzuur) naar 4% per jaar (vitamine K-antagonisten); NNT=16 (behandeling van 16 patiënten gedurende 1 jaar met vitamine K-antagonisten voorkomt 1 CVA) • Alle cardiovasculaire eindpunten: OR= 0,55; 95% BI van 0,36 tot 0,83 • Majeure bloedingen: treden vaker op in de groep behandeld met vitamine K-antagonisten: OR=4,65; 95% BI van 1,66 tot 12,99; NNH=50; absolute verschil= 2,8% (vitamine K-antagonisten) versus 0,9% (acetylsalicylzuur) per jaar • Intracerebrale bloedingen: geen in beide groepen

Tabel 4.5. Dalteparine versus acetylsalicylzuur

1 RCT ¹⁵ ; 449 patiënten met VKF; binnen de 30 uur na CVA starten van dalteparine of acetylsalicylzuur 160 mg per dag
Resultaten Optreden nieuw CVA, mortaliteit, functionele uitkomsten (binnen de 14 dagen): geen verschil tussen dalteparine en acetylsalicylzuur

Tabel 4.6. Warfarine versus indobufen

1 RCT ^{1b} ; 916 patiënten met recent CVA/TIA; warfarine versus indobufen gedurende 12 maanden
Resultaten - Recidief CVA: 4% (warfarine) versus 5% (indobufen) - Bloedingsrisico: hoger met warfarine ($p < 0,01$)

5. Primaire preventie

Tabel 5.1. Warfarine versus placebo of controle

1 meta-analyse van 5 RCT's ^{2e} ; 2.313 patiënten gevolgd gedurende gemiddeld 1,5 jaar; INR 2 tot 3
Resultaten - Ischemisch CVA: OR= 0,34; 95% BI van 0,23 tot 0,52 - Alle CVA's: OR= 0,39; 95% BI van 0,26 tot 0,59 - Invaliderende/fatale CVA's: OR= 0,47; 95% BI van 0,28 tot 0,80 - Samengesteld eindpunt van alle CVA's, AMI en vasculaire dood: OR= 0,56; 95% BI van 0,42 tot 0,76 - Majeure extracranieële bloedingen: geen hogere incidentie (OR= 1,07; 95% BI van 0,53 tot 2,12) (NS)

Tabel 5.2. Acetylsalicylzuur versus placebo

1 meta-analyse van 2 RCT's ^{2f} ; 1.680 patiënten; opvolging gedurende 1,3 jaar; dosis acetylsalicylzuur: 75 tot 325 mg per dag
Resultaten - Ischemisch CVA: niet-significant lagere risico's: OR= 0,71; 95% BI van 0,46 tot 1,10 (NS) - Alle CVA's: OR= 0,70; 95% BI van 0,45 tot 1,08 (NS) - Invaliderende/fatale CVA's: OR= 0,88; 95% BI van 0,48 tot 1,58 (NS) - Samengesteld eindpunt van alle CVA's, AMI en vasculaire dood: OR= 0,76; 95% BI van 0,54 tot 1,05 (NS) - Majeure extracranieële bloedingen: OR= 1,14; 95% BI van 0,44 tot 2,98 (NS)

Tabel 5.3. Warfarine versus acetylsalicylzuur

1 meta-analyse ³⁷ van 8 RCT's, 9.598 patiënten zonder voorgeschiedenis van CVA/TIA. Warfarine (INR 1.6-4.2), gemiddelde studieduur 1,9 jaar
Resultaten - CVA: OR 0,68; 95% BI 0,54-0,85 - Ischemisch CVA: OR 0,53; 95% BI 0,41-0,68 - Systeemembolen: OR 0,48; 95% BI 0,25-0,90 - Vasculaire en totale mortaliteit, invaliderend of fataal CVA, myocardiinfarct: NS - Intracranieële bloedingen: OR 1,98; 95% BI 1,20-3,28

Tabel 5.4. Warfarine in aangepaste dosis (INR 2,0 tot 3,0) versus vaste, lage dosis warfarine

1 RCT ²⁹ ; 303 patiënten > 60 jaar; 14,5 maanden opvolging
Resultaten - Ischemische CVA's: lagere incidentie bij aangepaste dosis (OR=0,13; 95% BI van 0,02 tot 0,75) (p= 0,025) - Majeure bloedingen: OR= 3,80; 95% BI van 0,76 tot 19,10; p= 0,19 (NS)

Tabel 5.5. Warfarine in aangepaste dosis (INR 2,0 tot 3,0) versus vaste, lage dosis warfarine + acetylsalicylzuur

1 meta-analyse van 2 RCT's ²⁹ ; 1.385 patiënten
Resultaten CVA: OR= 0,35 (95% BI van 0,21 tot 0,59); NNT= 17 (95% BI van 12 tot 29) in het voordeel van de aangepaste dosis

Tabel 5.6. Risicofactoren voor primaire* preventie van trombo-embolie bij patiënten met niet-valvulaire VKF²¹

Bron	Hoog risico	Intermediair risico	Laag risico
Atrial Fibrillation Investigators (1994)	- leeftijd $\geq$ 65 jaar - voorgeschiedenis van hypertensie - coronair lijden - diabetes		- leeftijd < 65 jaar - geen hoogrisicokenmerken
American College of Chest Physicians Consensus (1998)	- leeftijd > 75 jaar - voorgeschiedenis van hypertensie - linkerventrikeldysfunctie^o - meer dan 1 intermediaire risicofactor	- leeftijd: 65-75 jaar - diabetes - coronair lijden - thyrotoxicosis	- leeftijd < 65 jaar - geen risicofactoren
Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (2000)	- vrouwen ouder dan 75 jaar - systolische bloeddruk > 160 mm Hg - linkerventrikeldysfunctie^{oo}	- voorgeschiedenis van hypertensie - geen hoogrisico kenmerken	- geen hoogrisicokenmerken - geen voorgeschiedenis van hypertensie
Lip (1999)	- patiënten > 75 jaar en met diabetes of hypertensie - patiënten met klinisch bewijs van hartfalen, schildklierlijden en verminderde linkerventrikelfunctie op echocardiografie	- patiënten < 65 jaar met klinische risicofactoren: diabetes, hypertensie, perifeer arterieel lijden, ischemisch hartlijden. - patiënten > 65 jaar niet in de hoogrisicogroep	patiënten < 65 jaar zonder risicofactoren

* Patiënten met VKF en vroegere trombo-embolie vertonen een verhoogd risico van CVA en antistolling is in die gevallen aangewezen voor secundaire preventie

^o Matige tot ernstige linkerventrikeldysfunctie op echocardiografie

^{oo} Recent congestieve hartdecompensatie of fractionele verkorting $\leq$ 25% op M-mode echocardiografie

REFERENTIES

1. Clinical Evidence. A compendium of the best available evidence for effective health care. BMJ Publishing Group. Issue 10. December 2003.
 - 1a. 76-94;
 - 1b. 246-272.
2. The Cochrane Library, issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
 - 2a. electrical cardioversion;
 - 2b. anticoagulants, history of stroke;
 - 2c. antiplatelet, history of stroke;
 - 2d. anticoagulants versus antiplatelet, history of stroke;
 - 2e. oral anticoagulants no previous history of stroke;
 - 2f. antiplatelet no previous history of stroke;
 - 2g. anti- coagulants or antiplatelet.
3. La Revue Prescrire
 - 3a. 1996;16:221-30;
 - 3b. 1996;16:619-26;
 - 3c. 2003;23:846-52.
4. Evidence Based Medicine
 - 4a. 2003;8:140-1;
 - 4b. 2001;6:113;
 - 4c. 2003;8:140-1.
5. Folia Pharmacotherapeutica
 - 5a. 2004;31:1;
 - 5b. 2001;28:613.
6. Duytschaever M, Tavernier R. Voorkamerfibrillatie: frequentie of ritme controleren? Minerva 2003;2:156-8.
7. Boode BS, Frijling BD, Heeringa J, Rutten FH, Van den Berg PJ, Zwietering PJ, Romeijnders AC, Van Lieshout J. NHG-Standaard Atriumfibrilleren. Huisarts Wet 2003;46:819-30.
8. Fuster V, Ryden LE. ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. JACC 2001;123:1-65. http://www.acc.org/clinical/guidelines/atrial_fib/exec_summ/pdfs/AFexecsumm8_30.pdf
9. Prodigy Guidance. Atrial fibrillation. April 2003. Department of Health, UK. www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?gt=Atrialfibrillation
10. Snow V, Weiss KB, LeFevre M, McNamara R, Bass E, Green LA, Michl K, Owens DK, Susman J, Allen DI, Mottur-Pilson C. Management of newly detected atrial fibrillation: a clinical practice guideline from the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians. Ann Intern Med 2003;139:1009-17.
11. Segal JB, McNamara RL, Miller MR, Goodman SN, Powe NR, Robinson K, Yu D, Bass E. The evidence regarding the drugs used for ventricular rate control. J Fam Pract 2000;49:47-59.
12. McNamara RL, Tamariz LJ, Segal JB, Bass EB. Management of atrial fibrillation: review of the evidence for the role of pharmacologic therapy, electric cardioversion and echo- cardiography. Ann Int Med 2003;139:1018-33.
13. Grace AA, Camm AJ. Quinidine. N Engl J Med 1998;338:35-45.
14. Man-Son-Hing M, Lapaucis A. Anticoagulant-related bleeding in older persons with atrial fibrillation. Arch Int Med 2003;163:1580-6.
15. Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH, Sandset PM. Low molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation: a double-blind ran- domised study. Lancet 2000;355:1205-10.
16. Olsson SB, Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomized controlled trial. Lancet 2003;362:1691-8.
17. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD; Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2002;347:1825-33.
18. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermans AJ, Tijssen JG, Crijns HJ; Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate con- trol and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. N Engl J Med 2002;347:1834-40.
19. Larlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, Walte Tebbe U; STAF Investigators. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. J Am Coll Cardiol 2003;41:1690-6.
20. Hohnloser SH, Kuck K-H, Lilienthal J, for the PIAF investigators. Rhythm or rate control in atrial fibrillation - Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. Lancet 2000;356:1789-94.
21. Lip GY, Hart RG, Conway DS. ABC of antithrombotic therapy. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation. BMJ 2002;1022-5.
22. Wang TJ, Parise H, Levy D. et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. JAMA 2004;292:2471-7.
23. Fox CS, Parise H, D'Agostino RB et al. Parenteral atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. JAMA 2004;291:2851-5.
24. Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longas-Tejero MA, Mahé I, Bergmann J. Antiarrhythmic drugs for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. Arch Int Med 2006;166: 719-28.

25. Anonymous. Effets indésirables de l'amiodarone: même après l'arrêt du traitement. *La Revue Prescrire* 2005;25:591.
26. Singh BN, Singh SN, Reda DJ et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005;352:1861-72.
27. Oral H, Pappone C, Chugh A, Good E, Bogun F et al. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2006; 354: 934-41.
28. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO. Radiofrequency ablation versus antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation. *JAMA* 2005;293:2634-40.
29. Hsu L, Jais P, Sanders P et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2004;351:2373-83.
30. Boos CJ, Lane DA, Lip GY. Atrial fibrillation (chronic). *BMJ Clinical Evidence* [online] 2007 [cited august 20]. www.clinicalevidence.com
31. de Denus S, Sanoski CA, Carlsson J, Opolski G, Spinler SA. Rate versus rhythm control in patients with atrial fibrillation. A meta analysis. *Arch Int Med* 2005;165:258-262.
32. Sherman DG, Kim SG, Boop BS et al. Occurrence and characteristics of stroke events in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Sinus Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Arch Int Med* 2005;165:1185-91.
33. Mead GE, Elder AT, Flapan AD, Kelman A. Electrical cardioversion for atrial fibrillation and flutter. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue Art. No.: CD002903. DOI: 10.1002/14651858.CD002903.pub2.
34. Cordina J, Mead G. Pharmacological cardioversion for atrial fibrillation and flutter. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: CD003713. DOI: 10.1002/14651858.CD003713.pub2.
35. Dentali F, Douketis JD, Lim W, Crother M. Combined aspirin-oral anticoagulant therapy compared with oral anticoagulant therapy alone among patients at risk for cardiovascular disease. *Arch Int Med* 2007;167:117-24.
36. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003;349:1019-26.
37. Aguilar MI, Hart R, Pearce LA. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD006186. DOI: 10.1002/14651858.CD006186.pub2.
38. Gami AS. Anticoagulant plus antiplatelet treatment increased the risk of bleeding in atrial fibrillation. *EBM* 2005;10:56. Comment on: Shireman TI, Howard PA, Kresowik TF et al. Combined anticoagulant-antiplatelet use and major bleeding events in elderly atrial fibrillation patients. *Stroke* 2005;35:2362-7.
39. Douketis JD, Arneklev K, Goldhaber SZ, Spandorfer J, Halperin F, Horrow J. Comparison of bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with ximalagatran or warfarin. *Arch Int Med* 2006;166:853-9.
40. Anonymous. Wereldwijde terugtrekking van de markt van het anticoagulans melagatran / ximelagatran. Goed om weten. 17 februari 2006. www.bcfi.be
41. Torn M, Bollen WL, van der Meer FJ et al. Risk of oral anticoagulant therapy with increasing age. *Arch Int Med* 2005;165:1527-32.
42. Fang MC, Chang Y, Hylek EM et al. Advanced age, anticoagulation intensity and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann Int Med* 2004;141:745-52.
43. The ACTIVE Writing Group on behalf of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903-12.
44. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493-503.
45. Anonymous. ASS oder Antikoagulation bei über 75-Jarigen mit Vorhofflimmern? *Arznei-Telegramm* 2007;38:74.
46. Anonymous. Häufigkeit van Blutungskomplikationen bei älteren antikoagulierten Patienten. *Arzneimittelbrief* 2007;41:54-5. Comment on: Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C et al. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2007;115:2689-96.