

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.

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-dihydropiridinedicalciumantagonisten 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 geïncludeerde 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

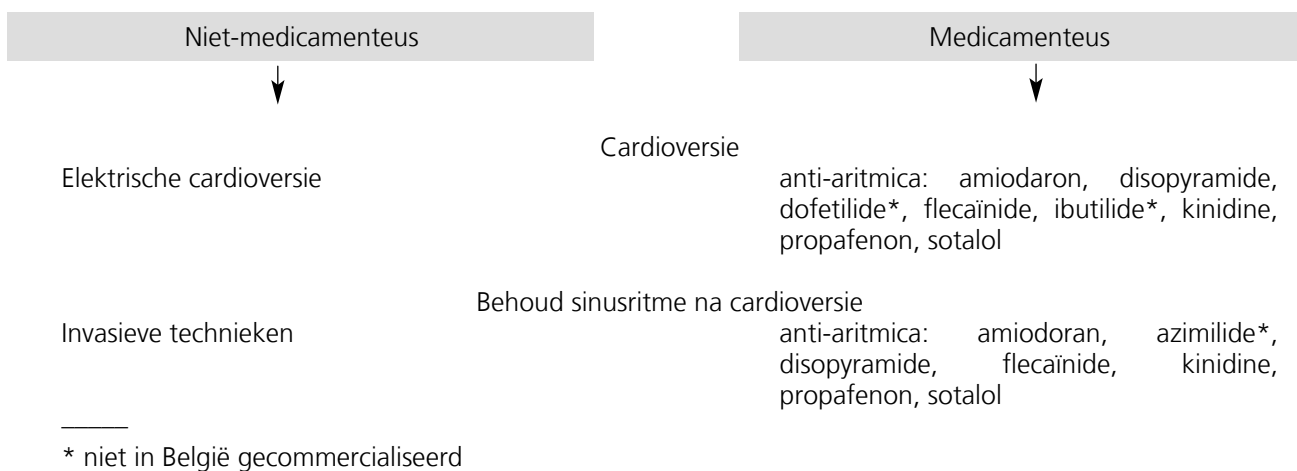
Intermediaire eindpunten

- 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 MEDICAMENTEUZE 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 procaïnamide. 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 werkzamer dan propafenon en sotalol; propafenon zou werkzamer 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 herhal 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 labetolol 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 in België gecommmercialiseerd

Voorkamerfibrillatie verhoogt drie tot vijf maal het risico van cerebrovasculair accident (CVA)^{5b}. Ook de mortaliteit is verhoogd. Patiënten met paroxismale 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 extracraniale 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 extrapolerebaar 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 intracraniale bloedingen, maar is wel geassocieerd met een hogere frequentie van majeure extracraniale 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, recurrenente ischemische of hemorrhagische CVA, AMI en systemische embolieën). Het gebruik van vitamine K-antagonisten leidt in deze studiepopulatie niet tot meer intracraniale bloedingen, maar is wel geassocieerd met een hogere frequentie van majeure extracraniale 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 bloedingsrisico (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 extracranieële 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 embol) 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 verwickelingen 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 bloedingsrisico waarschijnlijk groter dan de verwachte winst op vlak van CVA.

5.2.1 Primaire preventie zonder risicofraticatie

◇ 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 extracranieële 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 intracranieële 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 \geq 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 actylsalicylzuur 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 CVA^{2g}. 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 bloedingsrisico 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 risicofratificatie

Ondanks het bewezen effect in klinische studies, staan veel medici 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 intracraniale 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 risicofratificatie, zouden ook echocardiografische criteria een rol kunnen spelen bij het bepalen van het globale trombo-serisico.

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, myocardinfarct 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 bloedingsrisico 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 uiteindelijk 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), intracraniale bloeding of klinisch belangrijk perifeer arterieel embolus. Secundaire eindpunten waren o.a. totale mortaliteit en majeure extracraniale 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 multipele 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 leukleurige pigmentatie
 - schildklierfunctiestoornissen: hyper- en hypothyrose
 - 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
<p>Resultaten: 12 studies geven geen significante verschillen; 3 studies geven wel verschillen, nl:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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
<p>Resultaten</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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
<p>Resultaten</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>In rust</i> <ul style="list-style-type: none"> - 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
<p>Resultaten</p> <p>De resultaten zijn tegenstrijdig, vooral wat betreft onderzoek bij inspanning</p>

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 <ul style="list-style-type: none">• 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 <ul style="list-style-type: none">• 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 intracranie le bloedingen• Verhoogde frequentie van majeure extracranie le 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 <ul style="list-style-type: none">• 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)• Intracranie le of majeure extracranie le bloedingen: geen verschil

Tabel 4.3. Heparines met laag molecuair gewicht

1 RCT ¹² ; 75 patiënten; nadroparine versus placebo; 6 maanden
Resultaten <ul style="list-style-type: none">• 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 <ul style="list-style-type: none">• 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 bloedingscomplicaties: 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 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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, myocardinfarct: 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 <ul style="list-style-type: none"> 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. Risicofatificatieschema's voor primaire* preventie van trombo-embolie bij patiënten met niet-valvulaire VKF²¹

Bron	Hoog risico	Intermediair risico	Laag risico
Atrial Fibrillation Investigators (1994)	<ul style="list-style-type: none"> leeftijd \geq 65 jaar voorgeschiedenis van hypertensie coronair lijden diabetes 		<ul style="list-style-type: none"> leeftijd < 65 jaar geen hoogrisicokenmerken
American College of Chest Physicians Consensus (1998)	<ul style="list-style-type: none"> leeftijd > 75 jaar voorgeschiedenis van hypertensie linkerventrikeldysfunctie^o meer dan 1 intermediaire risicofactor 	<ul style="list-style-type: none"> leeftijd: 65-75 jaar diabetes coronair lijden thyrotoxicosis 	<ul style="list-style-type: none"> leeftijd < 65 jaar geen risicofactoren
Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (2000)	<ul style="list-style-type: none"> vrouwen ouder dan 75 jaar systolische bloeddruk > 160 mm Hg linkerventrikeldysfunctie^{oo} 	<ul style="list-style-type: none"> voorgeschiedenis van hypertensie geen hoogrisico kenmerken 	<ul style="list-style-type: none"> geen hoogrisicokenmerken geen voorgeschiedenis van hypertensie
Lip (1999)	<ul style="list-style-type: none"> patiënten > 75 jaar en met diabetes of hypertensie patiënten met klinisch bewijs van hartfalen, schildklierlijden en verminderde linkerventrikelfunctie op echocardiografie 	<ul style="list-style-type: none"> patiënten < 65 jaar met klinische risicofactoren: diabetes, hypertensie, perifere arterieel lijden, ischemisch hartlijden. patiënten > 65 jaar niet in de hoogrisicogroep 	<ul style="list-style-type: none"> 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;1231-65. 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 randomised 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 control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1834-40.
19. Larsson 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, Lillenthal 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.