

VOORKAMERFIBRILLATIE: HERSTEL VAN HET SINUSRITME OF VERTRAGEN VAN HET VENTRIKELANTWOORD?

In een recente observationele studie bij patiënten met voorkamerfibrillatie werd na 8 jaar een geringe afname van de mortaliteit gezien bij patiënten behandeld met medicamenteuze cardioversie (*rhythm control*), in vergelijking met patiënten behandeld met medicamenteuze vertraging van het ventriculair antwoord (*rate control*). De resultaten van deze observationele studie moeten met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd en wijzigen de aanbevelingen in verband met de aanpak van voorkamerfibrillatie niet.

In gecontroleerde, gerandomiseerde studies is gebleken dat bij patiënten met voorkamerfibrillatie die weinig subjectieve hinder ondervinden van de aritmie, herstel van het sinusale ritme (*rhythm control*, meestal met elektrische of medicamenteuze cardioversie) niet superieur is aan verlagen van de ventrikelfrequentie (*rate control*). Bij patiënten met of zonder hartfalen bleken in deze gerandomiseerde studies beide interventies evenwaardig wat betreft mortaliteit en cardiovasculaire morbiditeit [zie ook Transparantiefiche “Aanpak van voorkamerfibrillatie” en Folia januari 2004]. Verlagen van de ventrikelfrequentie, meestal met een β -blokker, wordt bijgevolg vaak toegepast bij oudere patiënten met weinig of geen subjectieve last.

In een recente observationele studie bij 26.130 ouderen met voorkamerfibrillatie [*Arch Int Med* 2012;172:997-1004 (doi:10.1001/archinternmed.2012.2266)] wordt evenmin een verschil gevonden tussen *rate control* en *rhythm control* met anti-aritmica gedurende de eerste 4 jaar van de behandeling, wat overeenstemt met de duur van de gerandomiseerde studies. Bij opvolging tot 8 jaar werd wel een lagere mortaliteit gevonden bij herstellen van het sinusritme: in de groep behandeld met *rhythm control* was 47,4% overleden, vergeleken met 50,1% van

de patiënten behandeld met *rate control*, een statistisch significant verschil.

Deze resultaten moeten met de nodige voorzichtigheid geïnterpreteerd worden. De auteurs van een bijbehorend editoriaal [*Arch Int Med* 2012;172:983-4 (doi:10.1001/archinternmed.2012.2332)], met als titel “*Rate versus rhythm control in atrial fibrillation. Can observational data trump randomized trial results?*” trachten te verklaren waarom de resultaten van deze observationele studie afwijken van de resultaten van de gerandomiseerde studies. Een observationele studie is een onderzoeksdesign dat heel gevoelig is aan versturende variabelen (zgn. *confounding factors*). Een *confounding factor* heeft invloed op zowel de blootstelling (bv. de inname van een geneesmiddel) als op de uitkomst (bv. een gewenst of ongewenst effect), en kan daardoor het verband tussen blootstelling en uitkomst verzwakken of versterken [zie ook Folia oktober 2005]. In dit geval, bij de keuze tussen *rate control* en *rhythm control*, is het grootste risico van vertekening van de resultaten het zgn. *confounding by indication*. Dit betekent dat patiënten met een ernstigere vorm van een aandoening meer kans hebben een bepaalde behandeling te krijgen. Hierdoor kan ten onrechte een slechtere uitkomst toegeschreven worden aan deze behandeling. In deze observationele studie waren de patiënten

die behandeld werden met *rate control* ouder dan deze met *rhythm control*; ze hadden meer comorbiditeit en werden minder vaak behandeld met warfarine. Dit kan de studie-resultaten ernstig vertekend hebben. Door studies gerandomiseerd uit te voeren (d.w.z. dat het toeval beslist welke patiënt in welke studie-arm terecht komt), wordt de problematiek van *confounding factors* grotendeels vermeden; gerandomiseerde studies zijn de

gouden standaard om de effecten van een interventie te evalueren.

Deze observationele studie vormt dan ook geen reden om de aanbevelingen rond de aanpak van voorkamerfibrillatie te herzien: *rate control* is voor veel patiënten een goede aanpak, *rhythm control* kan aangewezen zijn bij personen met subjectieve last en bij jongere patiënten met een eerste episode van voorkamerfibrillatie.

Goed om te weten

HORMONALE SUBSTITUTIETHERAPIE KORT NA HET BEGIN VAN DE MENOPAUZE

[Reeds verschenen in de rubriek “Goed om te weten” op onze website op 16/10/12]

In de Folia van november 2002 verscheen een artikel getiteld “Cardioprotectie is geen indicatie voor hormonale substitutietherapie” waarin de resultaten van de *Women’s Health Initiative*-studie werden besproken. Ter herinnering, de *Women’s Health Initiative*-studie is een gerandomiseerde placebogecontroleerde studie bij 16.000 menopauzale vrouwen (gemiddelde leeftijd 63 jaar) die voortijdig gestopt werd omwille van een verhoogd risico van invasieve borstkanker en coronaire accidenten bij de vrouwen die hormonale substitutietherapie hadden gekregen [zie Folia november 2002 en oktober 2003]. Sinds de publicatie van de *Women’s Health Initiative*-studie blijft er nog steeds veel aandacht voor en veel discussie over de risico-batenverhouding van hormonale substitutietherapie. De resultaten van de *Women’s Health Initiative*-studie contrasteren inderdaad met deze van eerdere observationele studies die wel een cardioprotectief effect suggereerden. Een van de vooropgestelde hypothesen was dat de verschillen tussen de gerandomiseerde studies en som-

mige observationele studies in verband met het cardiovasculaire risico, zouden kunnen te maken hebben met het tijdstip waarop de hormonale substitutietherapie gestart wordt na het begin van de menopauze (*timing hypothesis*): wanneer de hormonale substitutiebehandeling gestart wordt rond de menopauze of snel na het begin van de menopauze, zou hormonale substitutietherapie een cardioprotectief effect hebben, terwijl bij vrouwen die reeds lang in de menopauze zijn hormonale substitutietherapie het risico van cardiovasculaire events zou verhogen.

In de *British Medical Journal* [2012;345:e6409 (doi:10.1136/bmj.e6409)] werden onlangs de resultaten gepubliceerd van een gerandomiseerde studie waarin de langetermijneffecten werden onderzocht van hormonale substitutietherapie (op basis van alleen oestradiol bij vrouwen die een hysterectomie hadden ondergaan, en oestradiol in associatie met norethisteron bij vrouwen met baarmoeder ter plaatse) bij 1.000 vrouwen kort na het begin van hun menopauze en jonger dan 60 jaar. De resultaten na 10 jaar