

ANTI-AGGREGANTIA OF ANTICOAGULANTIA BIJ RECIDIVERENDE OF RESISTENTE VOORKAMERFIBRILLATIE ?

Bij voorkamerfibrillatie is de keuze van de behandeling voor de preventie van cerebrovasculaire aandoeningen, afhankelijk van de aan- of afwezigheid van risicofactoren en van het feit of de patiënt al dan niet reeds een cerebrovasculair accident heeft doorgemaakt. In de primaire preventie bij patiënten met gering risico van trombo-embolie is acetylsalicylzuur waarschijnlijk aangewezen. In de primaire preventie bij patiënten met verhoogd risico (leeftijd boven 75 jaar, arteriële hypertensie, hartfalen, linkerventrikeldisfunctie, mitralisstenose, antecedenten van trombo-embolie) en in de secundaire preventie, is de toediening van coumarine-anticoagulantia gerechtvaardigd, voor zover er geen contra-indicaties bestaan, b.v. slechte therapietrouw.

De incidentie van voorkamerfibrillatie neemt toe met de leeftijd. De etiologie is niet altijd duidelijk; voorkamerfibrillatie kan optreden bij personen zonder enige cardiale anomalie, maar is frequenter bij patiënten met hartfalen. Men dient ook extracardiale oorzaken na te gaan zoals thyreotoxicose. Voorkamerfibrillatie verhoogt het risico van cerebrovasculair accident drie tot vijf keer. Dit risico is niet hetzelfde voor alle patiënten met voorkamerfibrillatie. Risicofactoren zijn :

- vrouwen ouder dan 75 jaar;
- arteriële hypertensie (systolische druk > 160 mmHg);
- hartfalen;
- antecedenten van trombo-embolie.

In een recent artikel over voorkamerfibrillatie in de *New England Journal of Medicine*, worden daarbij ook als risicofactoren vermeld:

- leeftijd boven 75 jaar (onafhankelijk van het geslacht);
- mitralisstenose;
- linkerventrikeldisfunctie.

In meerdere gerandomiseerde gecontroleerde studies is de doeltreffendheid van een langetermijnbehandeling met anticoagulantia of met anti-aggregantia in de primaire en in de secundaire preventie van cerebrovasculaire accidenten bij patiënten met voorkamerfibrillatie onderzocht.

Primaire preventie

Voor wat de primaire preventie betreft, d.w.z. bij patiënten die tevoren nooit een cerebrovasculair accident hebben doorgemaakt, is in meerdere gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studies voor zowel acetylsalicylzuur als anticoagulantia, een daling van het risico van trombo-embolie aangetoond.

In 4 gerandomiseerde gecontroleerde studies (SPAF-2, AFSAK 1 en 2, PATAF) zijn de anticoagulantia en acetylsalicylzuur met mekaar vergeleken. Uit de resultaten blijkt dat het risico van embolie gering is, zowel bij de patiënten

die acetylsalicylzuur kregen als bij de patiënten die anticoagulantia kregen, en dat het verschil tussen de twee behandelingen gering is: het risico van embolie bedroeg 2,7% per jaar met acetylsalicylzuur versus 2,3% met de anticoagulantia. In deze studies werd echter geen rekening gehouden met de hogervermelde risicofactoren voor trombo-embolie.

In één enkele studie (SPAF-3) is wel de doeltreffendheid van anticoagulantia en van acetylsalicylzuur vergeleken in functie van het risico van trombo-embolie. In deze studie werd de dosis van de anticoagulantia zodanig getitreerd dat een INR (« International Normalized Ratio ») tussen 2 en 3 werd bekomen. Deze behandeling werd vergeleken met een behandeling waarbij acetylsalicylzuur (325 mg p.d.) werd geassocieerd aan een vaste, lage dosis warfarine, en dit bij ongeveer 1.000 patiënten met een verhoogd risico van trombo-embolie. De resultaten tonen een lager risico van cerebrovasculair accident per jaar met de anticoagulantia in een getitreerde dosis (1,9% versus 7,7% met acetylsalicylzuur geassocieerd aan warfarine in lage dosis).

Secundaire preventie

Wat de secundaire preventie betreft, d.w.z. bij patiënten die reeds een cerebrovasculair accident hebben doorgemaakt, zijn anticoagulantia en acetylsalicylzuur vergeleken in twee studies (SPAF-3 en EAFT). De resultaten tonen hier een geringer risico van cerebrovasculair accident met de anticoagulantia (3,3% per jaar) in vergelijking met acetylsalicylzuur (9,6% per jaar).

Besluit

- In de *primaire preventie bij patiënten zonder één van de hierboven vermelde risicofactoren*, is acetylsalicylzuur in het algemeen de eerste keuze gezien het geringe voordeel van anticoagulantia in dit geval niet opweegt tegenover de nadelen van een dergelijke behandeling. Volgens het artikel in de *New England Journal of Medicine* zal de beslissing afhangen van de leeftijd van de patiënt. Bij de patiënten jonger dan 65 jaar zonder risicofactoren, is het nut van acetylsalicylzuur in de primaire preventie niet bewezen; bij de patiënten tussen 65 en 75 jaar zal de keuze tussen acetylsalicylzuur of een anticoagulans bepaald worden in functie van de inschatting van het risico van trombose en van bloedingen.
- In de *primaire preventie bij hoogrisicopatiënten*, en in de *secundaire preventie* is de toediening van anticoagulantia (in een dosis zodanig getitreerd dat een INR tussen 2 en 3 [n.v.d.r.: tussen 3 en 4 bij de patiënten met hartklepprothesen, zie ook Folia mei 1997] wordt bekomen) gerechtvaardigd gezien hun grotere doeltreffendheid ten opzichte van acetylsalicylzuur.

Naar F. Verheugt : Acetylsalicylzuur versus coumarinderivaten bij atriumfibrilleren. *Ned. Tijdschr. voor Geneeskunde* **144**, 2336-2340 (2000)

F.C. Taylor et al. : Systematic review of long term anticoagulation or antiplatelet treatment in patients with non-rheumatic atrial fibrillation. *Brit. Med. J.* **322**, 321-326 (2001)

R.H. Falk : Atrial fibrillation. *New Engl. J. Med.* **344**, 1067-1078 (2001)

Commentaar van de redactie

- De auteur van een editoriaal in de *British Medical Journal* [320, 1219-1220 (2000)] vestigt er de aandacht op dat ondanks de bewijzen van doeltreffendheid van anticoagulantia in de secundaire preventie en in de primaire preventie bij patiënten met risicofactoren, de meeste patiënten met voorkamerfibrillatie deze behandeling niet krijgen. Een prospectieve cohortstudie, gepubliceerd in hetzelfde tijdschrift [*Brit. Med. J.* 320, 1236-1239 (2000)] toont dat de doeltreffendheid van de anticoagulantia in de eerste lijn vergelijkbaar is met wat gezien wordt in de klinische studies, en dat het risico van bloedingen identiek is. De auteur vraagt zich daarom af waarom de anticoagulantia nog steeds te weinig gebruikt worden. Bepaalde factoren zoals angst voor bloedingen of de noodzaak de INR regelmatig te controleren, spelen waarschijnlijk een rol. Hun gebruik is in de praktijk inderdaad niet altijd mogelijk omwille van problemen van therapietrouw die kunnen optreden, in het bijzonder bij bejaarden.
- In het artikel in de *New England Journal of Medicine* wordt eveneens de noodzaak voor anticoagulatie vóór en na cardioversie besproken. Een anticoagulerende behandeling (met een INR tussen 2 en 3) moet gedurende tenminste 3 weken vóór de cardioversie worden toegediend; een andere mogelijkheid is de afwezigheid van trombi na te gaan met transoesofageale echografie. In elk geval dienen anticoagulantia gedurende tenminste 4 weken na cardioversie te worden toegediend.
- In verband met het gebruik van acetylsalicylzuur in de primaire en secundaire preventie van cerebrovasculair accident, dient er te worden aan herinnerd dat er geen eensgezindheid bestaat over de dosis. De doses variëren in het algemeen van 75 tot 300 mg p.d.

FLASH

- Het is bekend dat **bupropion** (amfebutamon, ZYBAN) het **risico van convulsies** verhoogt [zie ook Folia juni 2001]. Om het risico van convulsies te beperken, is op Europees niveau beslist het posologieschema zoals vermeld in de bijsluiter te herzien: de initiële dosis van 150 mg p.d. dient gedurende **6 dagen** te worden genomen (in plaats van gedurende 3 dagen); de dosis wordt nadien verhoogd tot 150 mg tweemaal per dag vanaf de **7^{de} dag**. Bij de patiënten met risicofactoren voor het optreden van convulsies, bedraagt de maximale dosis echter 150 mg per dag. Deze risicofactoren zijn voornamelijk gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen die de epileptische drempel kunnen verlagen (b.v. antipsychotica, antidepressiva, theofylline en corticosteroiden systemisch toegediend), alcoholmisbruik, antecedenten van schedeltrauma, diabetes behandeld met orale hypoglykemiërende middelen of met insuline, en gebruik van centrale stimulantia of anorexigenen. In dit verband zijn twee nieuwe contra-indicaties toegevoegd aan de bijsluiter van ZYBAN, met name tumor ter hoogte van het centrale zenuwstelsel, en bruiske ontwenning van alcohol of benzodiazepines. De antimalaria-middelen, tramadol, de chinolonen en de sedatieve antihistaminica zijn toegevoegd aan de lijst van geneesmiddelen die de epileptische drempel kunnen verlagen.