Maastricht University

Management of atrial fibrillation in Europe

Citation for published version (APA):

Nieuwlaat, R. (2007). *Management of atrial fibrillation in Europe*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. https://doi.org/10.26481/dis.20070921rn

Document status and date:
Published: 01/01/2007

DOI:
10.26481/dis.20070921rn

Document Version:
Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

• A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
• The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
• The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

Link to publication

General rights
Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

• Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
• You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
• You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the “Taverne” license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy
If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Download date: 16 Apr. 2024

Summary

The general introduction of this thesis (**chapter 1**) describes the cardiac arrhythmia atrial fibrillation (AF), its management and the background and aims of the research as presented in this thesis.

AF is the most prevalent cardiac arrhythmia in the Western world. Its prevalence increases dramatically with advancing age, and of persons older than 40 years one out of four will develop AF at some time in life. Due to ageing of the population, the prevalence of AF is increasing with a consequent significant burden on the health care system.

AF is characterized by the uncoordinated and rapid activation of the atria. With a wide variety of episode durations and frequencies the presence of AF can range from a single episode through short and spontaneous stopping episodes (paroxysmal AF) to long persistent forms (persistent AF) or even continuous presence (permanent AF). AF results in a diminished ability to pump blood to the ventricles and in a fast and irregular ventricular response rate, which affect the patients quality of life and can cause pump failure of the ventricles. The latter can eventually lead to the clinical diagnosis of heart failure, but the other way around heart failure can also cause AF, and as a consequence these two pathologies often coexist. Besides heart failure, also hypertension, coronary artery disease and valvular heart disease are frequently found in AF patients. Further, due to the diminished atrial blood flow, blood clots can be formed in the atria which can enter the circulation and cause thromboembolisms. In this regard AF patients have a five-fold increased risk for stroke as compared to patients with a normal sinus rhythm. Several patient characteristics and concomitant cardiovascular pathologies can increase the risk for stroke even further.

Due to the multiple manifestations and concomitant diseases of AF, management can be quite complicated. Some concomitant pathologies can be the cause of AF and treating this disease might temper or terminate AF. Therefore, when AF is encountered for the first time it has to be investigated whether a reversible cause is underlying AF before embarking full blown AF treatment. For the management of AF itself, two strategies are available. Rate control can be applied with the aim to restore a normal ventricular response rate thereby relieving symptoms and also reverting or preventing a diminished ventricular pump function. When severe limiting symptoms are present, rhythm control should be applied with the aim to terminate AF and restore a normal sinus rhythm. For the prevention of stroke in AF patients, oral anticoagulation is more effective than antiplatelet drugs. However, oral anticoagulation is also associated with an increased bleeding risk and it requires continuous monitoring. Therefore, risk stratification with evidence based risk factors for stroke and bleeding should identify high risk patients who need oral anticoagulation and low risk patients in whom an antiplatelet drug should suffice.

Management as described above is recommended in the joint AF guidelines of the American Heart Association, American College of Cardiology and the European Society of Cardiology (ESC). Based on results of the Euro Heart Survey on AF, this thesis aims to assess actual guideline adherence among European cardiologists, to address consequences of guideline deviance, to assess which barriers in the management of AF exist and whether there are undertreated subgroups of patients. Furthermore, the EXAMINE-AF study is reported to assess antithrombotic guideline adherence in AF in The Netherlands, thereby comparing practice of cardiologists, internists and general physicians.

Part I of this thesis focuses on the methodology and general results of the baseline survey and one year follow-up of the Euro Heart Survey on AF. In this study, 5333 AF patients were enrolled in 182 hospitals among 35 ESC member countries.

Chapter 2 depicts the baseline survey and shows that patients with permanent AF were clearly older and more diseased than patients with first detected, paroxysmal or persistent AF. Noteworthy was the high prevalence of evidence based stroke risk factors, especially hypertension, among all clinical AF types. Thyroid hormone levels were never measured in half of the patients, which is recommended since thyroid dysfunction might underlie AF. Class I antiarrhythmic drugs were applied in some AF patients with heart failure or coronary artery disease, although they are contraindicated in these patients. The vast

majority of patients received some form of rate control, either as main treatment target or as background therapy for rhythm control. Almost half of the patients who never suffered any symptoms received rhythm control, whereas this is only recommended in patients with severe symptoms. Oral anticoagulation was withheld in a substantial proportion of patients who should receive it. On the other hand, oral anticoagulation was given in half of the patients for whom it was not recommended.

Chapter 3 describes the one year follow-up survey and shows that almost half of the patients with newly detected AF at baseline did not have an AF recurrence during one year. Paroxysmal AF largely remained paroxysmal AF and many persistent AF patients had progressed to permanent AF. From baseline, substantial shifts in the application of antithrombotic therapy and of rhythm and rate control therapy were observed after 1 year, which could be due to the complicated and dynamic clinical picture of AF patients.Mortality and morbidity were highest and quality of life lowest in permanent AF. In multivariable analysis, prescription of either an ACE inhibitor or AT II receptor blocker and also sinus rhythm at baseline were associated with a lower mortality, but no significant effect was observed regarding the application of either rhythm or rate control.

Part II describes the characteristics and consequences of antithrombotic treatment for AF in the Euro Heart Survey and the EXAMINE-AF study.

In the Euro Heart Survey, antithrombotic drug prescription was just marginally tailored to the patient's stroke risk profile according to four different stroke risk stratification schemes (**chapter 4**). Although the guidelines dissuade weighing the clinical type of AF to decide on oral anticoagulation, patients with first detected and paroxysmal AF had a much lower chance of receiving oral anticoagulation than patients with persistent and permanent AF. Further, the absence of centralized anticoagulation monitoring facilities was associated with withholding oral anticoagulation. Oral anticoagulation is also recommended around all cardioversions and in most instances it was indeed given around electrical cardioversions, but not in half of the patients around pharmacological cardioversions.

The question remains which consequences antithrombotic guideline deviance has. Since few major adverse events were observed in the small group of patients at low risk for stroke (**chapter 5**), this question seems mainly important in patients at high risk. High risk patients were twice as much undertreated than overtreated. As compared to patients in whom the guidelines were followed, undertreatment was associated with a worse cardiovascular prognosis, whereas overtreatment was not associated with a significantly increased bleeding risk. Improving antithrombotic guideline adherence seems therefore largely a matter of preventing undertreatment.

There is no convincing evidence that paroxysmal AF is associated with a lower stroke risk than persistent and permanent AF, but paroxysmal AF patients less often receive oral anticoagulation. During 1 year follow-up in the Euro Heart Survey, paroxysmal AF patients had a comparable risk for stroke and any thromboembolism as persistent and permanent AF (**chapter 6**). This finding strengthens the guideline recommendation not to take in account the clinical AF type when deciding on oral anticoagulation prescription. The risk for a stroke or any thromboembolism during one year following cardioversion was even higher in paroxysmal AF patients than in patients with persistent or permanent AF, which requires further investigation.

The Dutch EXAMINE-AF study showed that antithrombotic drug prescription was most often instituted and controlled by a cardiologist, also among patients from general physicians and internists (**chapter 7**).The fact that cardiologists performed best in tailoring antithrombotic treatment to the patient's stroke risk profile justifies the pivotal role of cardiologists. Further, the number of contraindications for oral anticoagulation gradually increased with a worsening stroke risk profile indicating that risk for stroke and bleeding go hand in hand.

Part III describes two subgroups of AF patients that were potentially less well treated than their counterparts with AF: females and heart failure patients. Of the total Euro Heart Survey cohort 42% was female. Compared with men, the women were older, had a lower quality of life, had more co-morbidities and more often had heart failure with a preserved left ventricular systolic function (**chapter 8**). Among

patients with less typical or no AF symptoms women less frequently underwent rhythm control. This might be beneficial for women since they are less often exposed to potential adverse side effects of rhythm control. Prescription of oral anticoagulation was identical in both genders. Female gender was the second most significant predictor of stroke, following a prior stroke or transient ischemic attack, and should be reconsidered as an independent stroke risk factor.

One-third of all AF patients in the Euro Heart Survey also had heart failure. Patients with AF and heart failure were older, more diseased, at a higher stroke risk and more often had permanent AF than AF patients without heart failure (**chapter 9**). Recommended drug therapy for heart failure, which is the combination of a beta blocker with either an ACE-inhibitor or an AT II receptor blocker, was prescribed in less than half of the patients with AF and heart failure. When additionally considering oral anticoagulation and digitalis as recommended drug therapy for the combination of AF and heart failure, an appallingly low proportion of patients received the full package of recommended drug therapy. ACE-inhibitor prescription and sinus rhythm at baseline were associated with improved survival during one year.

In **chapter 10** it is concluded that management of AF is on several items guideline deviant and several recommendations which can improve practice are given. One simple and easy-to-use risk stratification scheme, incorporating both the risk for stroke as well the risk for bleeding, will improve guideline adherence for antithrombotic treatment in AF. Better antithrombotic guideline adherence, especially by preventing undertreatment, will improve the prognosis of AF patients. An important contribution to the prevention of antithrombotic undertreatment can be achieved by clearly stating that oral anticoagulation should not be prescribed based on the clinical AF type but on the evidence based stroke risk. Female gender is not a convincing evidence based stroke risk factor in the guidelines, but our results indicate that female gender should be reconsidered as an independent stroke risk factor. Since cardiologists better tailor antithrombotic drug prescription to the patient's stroke risk profile than general physicians and internists, it is advisable to send AF patients at least once to a cardiologist. Patients with the often found combination of AF and heart failure represent a subgroup that deserves extra attention, since guideline adherence is very poor in these patients. The findings in this thesis provide insights in the management and prognosis of AF in daily cardiology practice. Specific AF management issues and subgroups are identified that require extra attention. Educational efforts will raise cardiologists' awareness of firmly evidence based medicine for AF and ongoing research should clarify less well established management issues.

Samenvatting

De algemene inleiding van dit proefschrift (**hoofdstuk 1**) beschrijft de hartritmestoornis atriumfibrilleren (AF), de behandeling van AF en de achtergrond en doelstellingen van het in dit proefschrift gerapporteerde onderzoek.

AF is de meest voorkomende hartritmestoornis in de westerse wereld. De prevalentie van AF stijgt dramatisch met toenemende leeftijd, en één op de vier personen van 40 jaar of ouder zal AF krijgen op enig moment in het resterende leven. Doordat de algemene populatie momenteel veroudert, stijgt de prevalentie van AF met als gevolg een significante belasting op de gezondheidszorg.

AF wordt gekarakteriseerd door een ongecoördineerde en snelle activering van de atria. Met een grote verscheidenheid aan duur en frequentie van episodes kan AF zich manifesteren variërend van een eenmalige episode via korte en spontaan eindigende episodes (paroxismaal AF) tot langdurige episodes (persisterend AF) of zelfs continue aanwezigheid (permanent AF). AF resulteert in zowel een verminderd vermogen om bloed naar de ventrikels te pompen als in een snelle en onregelmatige ventriculaire frequentie. Het laatste kan uiteindelijk leiden tot de klinische diagnose hartfalen,maar omgekeerd kan hartfalen ook de oorzaak van AF zijn, waardoor deze twee ziektes vaak naast elkaar bestaan. Naast hartfalen zijn hypertensie, coronairlijden en hartkleplijden ook vaak aanwezig in AF patiënten. Verder kunnen door de verminderde atriale bloedstroom bloedpropjes gevormd worden in de atria, die vervolgens in de lichaamscirculatie terecht kunnen komen en een tromboembolie veroorzaken. AF patiënten hebben hierdoor een vijf maal verhoogde kans op een beroerte in vergelijking met mensen met een normaal sinusritme. Verschillende patiëntkarakteristieken en samengaande cardiovasculaire ziektes kunnen het risico op een beroerte nog verder verhogen.

De vele varianten en samengaande ziektes van AF kunnen de behandeling behoorlijk compliceren.Sommige samengaande ziektes kunnen de oorzaak van AF zijn en de behandeling van deze ziekten kan AF in toom houden of zelfs beëindigen. Als AF voor de eerste keer geconstateerd wordt moet daarom onderzocht worden of een omkeerbare oorzaak ten grondslag ligt aan AF voordat uitgebreide AF therapie wordt toegepast. Voor de behandeling van AF zelf zijn twee strategieën beschikbaar. Frequentiecontrole kan toegepast worden met als doel de ventriculaire frequentie te normaliseren ter verlichting van symptomen en de verminderde ventriculaire pompfunctie te herstellen. Indien hevige beperkende symptomen aanwezig zijn dient ritmecontrole toegepast te worden met als doel AF te beëindigen en normaal sinusritme te bewerkstelligen.Voor de preventie van een beroerte in AF patiënten is orale antistolling effectiever dan plaatjesaggregatieremmers. Orale antistolling is echter geassocieerd met een verhoogd bloedingsrisico en vraagt om continue controle. Daarom dient risicostratificatie op basis van bewezen risicofactoren voor een beroerte patiënten te identificeren die een hoog risico voor een beroerte hebben en orale antistolling moeten krijgen evenals patiënten met een laag risico voor een beroerte voor wie een plaatjesaggregatiremmer voldoende is.

De behandeling zoals boven beschreven is aanbevolen in de gemeenschappelijke richtlijnen van de American Heart Association,American College of Cardiology en de European Society of Cardiology (ESC). Op basis van de resultaten van de Euro Heart Survey beoogt dit proefschrift te beoordelen in hoeverre de richtlijnen gevolgd worden door Europese cardiologen, wat de consequenties zijn van het afwijken van de richtlijnen,welke barrières er in de behandeling van AF zijn en of er onderbehandelde subgroepen van patiënten zijn. Daarnaast wordt de EXAMINE-AF studie gerapporteerd om te beoordelen hoe de antitrombotische richtlijnen voor AF in Nederland gevolgd worden, waarbij de praktijk van cardiologen, internisten en huisartsen vergeleken wordt.

Deel I van dit proefschrift richt zich op de methodologie en algemene bevindingen van de basis survey en de één jaar follow-up van de Euro Heart Survey van AF. In deze studie waren 5333 AF patiënten geïncludeerd in 182 ziekenhuizen uit 35 ESC lidstaten.

Hoofdstuk 2 beschrijft de basis survey en laat zien dat patiënten met permanent AF duidelijk ouder en zieker waren dan patiënten met nieuw gedetecteerd, paroxismaal of persisterend AF.

Opmerkelijk was de hoge prevalentie van bewezen risicofactoren voor een beroerte, voornamelijk hypertensie, in alle klinische AF typen. Schildklierhormoonwaardes waren nooit gemeten in de helft van de patiënten, hetgeen wel aanbevolen is aangezien schildklierdisfunctie een oorzaak van AF kan zijn. Klasse I antiaritmica werden gegeven in sommige AF patiënten met hartfalen of coronairlijden, terwijl dit gecontraïndiceerd is in deze patiënten. De meeste patiënten ondergingen frequentiecontrole, mogelijk als primair behandelingsdoel dan wel als achtergrondtherapie voor ritmecontrole. Bijna de helft van patiënten die nooit symptomatisch waren geweest ondergingen ritmecontrole, terwijl dit slechts aanbevolen is in patiënten met hevige beperkende symptomen. Orale antistolling was niet gegeven in een substantieel deel van de patiënten die het hadden moeten ontvangen. Aan de andere kant werd orale antistolling wel gegeven in de helft van de patiënten voor wie dit niet was aanbevolen.

Hoofdstuk 3 rapporteert de één jaar follow-up survey en laat zien dat bijna de helft van de patiënten met nieuw gedetecteerd AF in de basis survey geen nieuwe AF episode had gedurende één jaar.Paroxismaal AF bleef voornamelijk paroxismaal AF en vele patiënten met persisterend AF waren gevorderd naar permanent AF. Er waren substantiële verschuivingen geobserveerd in het gebruik van antitrombotica en in de toepassing van ritmecontrole en frequentiecontrole, hetgeen veroorzaakt kan zijn door het gecompliceerde en dynamische ziektebeeld van AF patiënten. Mortaliteit en morbiditeit waren het hoogst en kwaliteit van leven het laagst in patiënten met permanent AF. In multivariabele analyse waren het voorschrijven van een ACE remmer of een AT II receptor blokker en ook sinusritme in de basis survey geassocieerd met een lagere mortaliteit, maar er was geen significant effect wat betreft de toepassing van ritmecontrole dan wel frequentiecontrole.

Deel II beschrijft de karakteristieken en consequenties van de antitrombotische behandeling voor AF in de Euro Heart Survey en de EXAMINE-AF studie.

In de Euro Heart Survey was het voorschrijven van antitrombotica slechts marginaal afgestemd op het risicoprofiel van een patiënt voor een beroerte volgens vier verschillende risicostratificatie schema's (**hoofdstuk 4**). Ondanks dat de richtlijnen het afraden om het klinische AF type te wegen in de beslissing om orale antistolling voor te schrijven hadden patiënten met nieuw gedetecteerd en paroxismaal AF een kleinere kans om orale antistolling te ontvangen dan patiënten met persisterend en permanent AF. Verder was de afwezigheid van een centrale trombosedienst om orale antistolling te controleren geassocieerd met het niet voorschrijven van orale antistolling. Orale antistolling is ook aanbevolen rondom alle cardioversies en dit werd ook in de meeste gevallen gegeven rondom elektrische cardioversies, maar in de helft van de patiënten die een farmacologische cardioversie ondergingen niet.

Het blijft de vraag welke gevolgen het afwijken van de antitrombotische richtlijnen heeft. Aangezien weinig complicaties waren geobserveerd in de kleine groep met een laag risico op een beroerte (**hoofdstuk 5**) lijkt deze vraag voornamelijk van belang in patiënten met een hoog risico. Patiënten met een hoog risico voor een beroerte werden twee keer zo vaak onderbehandeld dan overbehandeld. In vergelijking met patiënten die antitrombotica volgens de richtlijnen ontvingen hadden onderbehandelde patiënten een slechtere cardiovasculaire prognose, terwijl overbehandeling niet geassocieerd was met een significant verhoogde bloedingsrisico.Verbetering van het volgen van de richtlijnen lijkt daarom vooral een zaak van het voorkomen van onderbehandeling.

Er is geen duidelijk bewijs dat paroxismaal AF geassocieerd is met een lager risico op een beroerte dan persisterend en permanent AF, maar toch ontvangen paroxismaal AF patiënten minder vaak orale antistolling. Gedurende één jaar in de Euro Heart Survey hadden paroxismaal AF patiënten een vergelijkbaar risico op een beroerte en tromboembolie als patiënten met persisterend of permanent AF (**hoofdstuk 6**). Deze bevinding versterkt de aanbeveling in de richtlijnen om geen rekening te houden met het klinische AF type in de beslissing om al dan niet orale antistolling voor te schrijven. Het risico op een beroerte en tromboembolie was gedurende één jaar na een cardioversie zelfs hoger in paroxismaal AF patiënten dan in patiënten met persisterend of permanent AF, hetgeen verder onderzocht dient te worden.

De Nederlandse EXAMINE-AF studie liet zien dat antitrombotica voornamelijk opgestart en gecontroleerd worden door een cardioloog, ook in patiënten die bij internisten en huisartsen geïncludeerd waren (**hoofdstuk 7**). Het feit dat cardiologen antitrombotica het best afstemden op het risicoprofiel voor

een beroerte van een patiënt rechtvaardigt de centrale rol van cardiologen.Verder nam het aantal contraindicaties voor orale antistolling toe met een verslechterend risicoprofiel voor een beroerte hetgeen erop duidt dat het risico voor een beroerte en voor een bloeding hand in hand gaan.

Deel III beschrijft twee subgroepen van AF patiënten die mogelijk minder goed behandeld werden dan hun tegenhangers met AF: vrouwen en patiënten met hartfalen.

In het gehele Euro Heart Survey cohort was 42% vrouw. Vergeleken met mannen waren de vrouwen ouder, hadden een lagere kwaliteit van leven, hadden meer comborbiditeiten en hadden vaker hartfalen met een behouden systolische linker ventrikel functie (**hoofdstuk 8**). Onder patiënten met minder typische of geen AF symptomen ondergingen vrouwen minder vaak ritmecontrole. Dit kan een gunstig effect met zich meebrengen aangezien zij minder vaak blootgesteld worden aan potentiële schadelijke neveneffecten van ritmecontrole. Mannen en vrouwen ontvingen even vaak orale antistolling.Vrouwelijk geslacht was de op één na meest significante voorspeller van een beroerte, na een voormalige beroerte of transiënte ischemische aanval, en zou daarom opnieuw gewogen moeten worden als een onafhankelijke risicofactor voor een beroerte.

Eenderde van alle AF patiënten in de Euro Heart Survey had ook hartfalen. Patiënten met AF en hartfalen waren ouder, zieker, hadden een slechter risicoprofiel voor een beroerte en hadden vaker permanent AF dan AF patiënten zonder hartfalen (**hoofdstuk 9**). Aanbevolen medicatie voor hartfalen, hetgeen de combinatie van een bèta-blokker met een ACE-remmer dan wel een AT II receptor blokker betreft, was voorgeschreven in minder dan de helft van de patiënten met AF en hartfalen. Als daarbij orale antistolling en digitalis ook als aanbevolen medicatie voor AF en hartfalen worden beschouwd, ontving een ontstellend klein deel van de patiënten dit volledige pakket van aanbevolen medicatie.Het voorschrijven van een ACE-remmer en sinusritme in de basis survey waren geassocieerd met een betere overleving gedurende één jaar.

In **hoofdstuk 10** wordt geconcludeerd dat de behandeling van AF op meerdere punten afwijkt van de richtlijnen en er worden enkele aanbevelingen gedaan die de behandeling kunnen verbeteren. Eén eenvoudig en makkelijk te gebruiken risicostratificatie schema,welke zowel de risicofactoren voor een beroerte als voor een bloeding bevat, zal het volgen van de antitrombotische richtlijnen voor AF verbeteren. Een verbeterde navolging van de antitrombotische richtlijnen, voornamelijk door onderbehandeling te voorkomen, zal de prognose van AF patiënten verbeteren. Een belangrijke bijdrage aan het tegengaan van antitrombotische onderbehandeling kan geleverd worden door duidelijk te stellen dat orale antistolling niet afgestemd dient te worden op het klinische AF type, maar op bewezen risicofactoren voor een beroerte. Vrouwelijk geslacht is geen overtuigend bewezen risicofactor voor een beroerte volgens de richtlijnen, maar onze resultaten geven aan dat vrouwelijk geslacht opnieuw gewogen dient te worden als onafhankelijke risicofactor. Aangezien cardiologen antitrombotische medicatie beter op afstemmen op het risicoprofiel van AF patiënten dan huisartsen en internisten, is het aan te bevelen dat elke AF patiënt minimaal één maal door de cardioloog wordt gezien. Patiënten met de veel voorkomende combinatie van AF en hartfalen vertegenwoordigen een subgroep die extra aandacht verdient, gezien de slechte prognose en aangezien de richtlijnen slecht gevolgd worden in deze patiënten.

De bevindingen in dit proefschrift geven inzicht in de behandeling en prognose van AF patiënten in de dagelijkse cardiologische praktijk. Specifieke punten in de behandeling van AF en subgroepen met AF zijn geïdentificeerd die extra aandacht vereisen. Intensieve (na)scholing dient cardiologen bewuster te maken van de punten waarop de behandeling van AF sterk bewezen is en voortdurend onderzoek zou minder sterk bewezen punten in de behandeling moeten verduidelijken.