

3. Christiansen J, Lorentzen M. Implantation of artificial sphincter for anal incontinence. *Lancet* 1987;1:244-5.
4. Lehur PA, Zerbib F, Neunlist M et al. Comparison of quality of life and anorectal function after artificial sphincter implantation. *Dis Colon Rectum* 2002;45:508-13.
5. Matzel KE, Kamm MA, Stösser M et al. Sacral spinal nerve stimulation for faecal incontinence: multicentre study. *Lancet* 2004;363:1270-6.
6. Rasmussen OØ, Buntzen S, Sørensen M et al. Sacral nerve stimulation in fecal incontinence. *Dis Colon rectum* 2004;47:1158-63.
7. Siproudhis L, Pigot F, Godeberge P et al. Defecation disorders: a French population survey. *Dis Colon Rectum* 2005;49:219-27.
8. Giebel GD, Lefering R, Troidl H et al. Prevalence of fecal incontinence. What can be expected. *Int J Colorect Dis* 1998;13:73-7.
9. Drossman DA, Sandler RS, Broom CM et al. Urgency and fecal soiling in people with bowel dysfunction. *Dig Dis Sci* 1986;31:1221-5.
10. Jorge JMN, Wexner SD. Etiology and management of fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 1993;36:77-97.
11. Pescatori M, Spyrou M, d'Urso AP. A prospective evaluation of occult disorders in obstructed defecation using the »iceberg diagram«. *Colorectal Disease* 2006;8:785-9.
12. Kleinübing H, Pinho MSL, Ferreira LC. Longitudinal multiple rubber band ligation: an alternative method to treat mucosal prolapse of the anterior rectal wall. *Dis Colon Rectum* 2006;49:876-8.
13. Ehrenpreis ED, Chang D, Eichenwald E. Pharmacotherapy for fecal incontinence: a review. *Dis Colon Rectum* 2006;50:641-9.
14. Solomonj MJ, Rex J, Eysers AA et al. Biofeedback for fecal incontinence using transanal ultrasonography. *Dis Colon Rectum* 2000;43:788-91.
15. Michelsen HB, Buntzen S, Krogh K et al. Rectal volume tolerability and anal pressures in patients with fecal incontinence treated with sacral nerve stimulation. *Dis Colon Rectum* 2006;49:1039-44.
16. Santoro GA, Eitan BZ, Pryde A et al. Open study of low-dose amitriptyline in the treatment of patients with idiopathic fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 2000;43:1676-82.
17. Norton C, Chelvanayagam S, Wilson-Barnet J et al. Randomized controlled trial of biofeedback for fecal incontinence. *Gastroenterology* 2003;125:1320-9.
18. Naimy N, Lindam AT, Bakka A et al. Biofeedback vs. Electrostimulation in the treatment of postdelivery anal incontinence: a randomized clinical trial. *Dis Colon Rectum* 2005;50:2040-6.

Antiarytmisk behandling for at opretholde sinusrytmen efter konvertering af atrieflimren

En gennemgang af et Cochrane-review

Læge Philip Osbak, læge Rikke Egede & overlæge Gorm Boje Jensen

Hvidovre Hospital, Hjerte-lunge-afdelingen

Atrieflimren (AF) forekommer hyppigt, især hos ældre. Tilstanden er ledsaget af væsentlig øget risiko for apopleksi, hjertesvigt og død, og incidensen er stigende [1]. Ubehandlet er ventrikelfrekvensen ofte væsentligt forøget, hvilket i sig selv medfører symptomer og eventuelt hjertesvigt.

Behandlingsmålene er dels at forebygge tromboemboli, dels at genskabe sinusrytmen (SR) eller alternativt at opnå en passende regulering af ventrikelfrekvensen. AF kan søges konverteret medicinsk eller med synkroniseret *direct current* (DC)-konvertering. Recidiv af AF er hyppigt forekommende. I et studie med en initial succesrate på 86% var blot 23% i sinusrytme efter et år og 16% efter to år [2].

Forsøg på konvertering har især tidligere været den almindelige praksis (rytmekontrol). Flere randomiserede kontrollerede kliniske undersøgelser (RACE og AFFIRM) har imidlertid sat spørgsmålstegn ved denne strategi. Studierne viste nemlig, at rytmekontrol ikke var frekvenskontrol overlegen mht. mortalitet, hospitalisering og et kombineret kardiovaskulært udfald [3, 4]. Nu anses de to strategier for ligeværdige, og valget af behandling bør derfor være vejledt af patientens

symptomatologi. Med de aktuelt tilgængelige antiarytmika anbefaler internationale og nationale kliniske retningslinjer, at den primære behandlingsstrategi er frekvenskontrol, men rytmekontrol, det vil sige konvertering til SR og efterfølgende behandling for at undgå recidiv, er relevant hos yngre patienter, patienter med førstegangs-AF og især hos patienter, der er symptomatiske trods relevant frekvenskontrol [2].

Cochrane-review

Adskillige antiarytmika har været benyttet til at opretholde SR efter konvertering fra AF. Formålet med det aktuelle Cochrane-review [5] er at vurdere effekten af langvarig behandling med antiarytmika på kliniske udfald som død, emboli-forekomst, bivirkninger og tilbagefald af AF, og sekundært at sammenligne udfaldet af anvendelsen af forskellige effektive antiarytmika.

Ved en systematisk søgning i de relevante litteraturdatabaser Cochrane-databasen, MEDLINE og EMBASE blev der fundet 2.576 artikler om emnet. For at blive inkluderet i dette review skulle visse kriterier være opfyldt: Kontrollerede undersøgelser publiceret frem til maj 2005, hvor alle patienter var konverteret fra AF til SR og randomiseret til enten en interventionsgruppe eller kontrolgruppe. Interventionsgruppen skulle have modtaget behandling i mindst seks måneder med et relevant antiarytmikum. 45 artikler opfyldte inklusionskriterierne. Der indgik i alt 12.259 patienter. Nogle studier var

Abstract

Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation

Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longas-Tejero MA, Bergmann JF

*Cochrane Database of Systematic Reviews 2007 Issue 4 (Status: New) Copyright © 2007 The Cochrane Collaboration.**Published by John Wiley & Sons, Ltd.**DOI: 10.1002/14651858.CD005049.pub2. This version first published online: 17 October 2007 in Issue 4, 2007**Date of Most Recent Substantive Amendment: 23 June 2007.**This record should be cited as: Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longas-Tejero MA, Bergmann JF. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 4. Art. No.: CD005049. DOI: 10.1002/14651858.CD005049.pub2.***Background**

Atrial fibrillation (AF) is the most frequent sustained arrhythmia. After restoration of normal sinus rhythm, the recurrence rate of AF is high. Antiarrhythmic drugs have been widely used to prevent recurrence, but the effect of these drugs on mortality and other clinical outcomes is unclear.

Objectives

To determine, in patients who recovered sinus rhythm after AF, the effect of long-term treatment with antiarrhythmic drugs on death, stroke and embolism, adverse effects, pro-arrhythmia and recurrence of AF. If several antiarrhythmics were effective our secondary aim was to compare them.

Search strategy

The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) on The Cochrane Library (Issue 2, 2005), MEDLINE (1950 to May 2005) and EMBASE (1966 to May 2005) were searched. The reference lists of retrieved articles, recent reviews and meta-analyses were checked. No language restrictions were applied.

Selection criteria

Two independent reviewers selected randomised controlled trials comparing any antiarrhythmic with a control (no treatment, placebo or drugs for rate control) or with another antiarrhythmic, in adults who had AF and in whom sinus rhythm was restored. Post-operative AF was excluded.

Data collection and analysis

Two reviewers independently assessed quality and extracted data, on an intention-to-treat basis. Disagreements were resolved by discussion. Studies were pooled, if appropriate, using Peto odds ratio (OR).

Main results

A total of 45 studies met inclusion criteria, comprising 12,559 patients. All results were calculated at one year of follow-up. Class IA drugs (disopyramide, quinidine) were associated with increased mortality compared with controls (OR 2.39, 95% confidence interval (CI) 1.03 to 5.59, $p = 0.04$, number needed to harm (NNH) 109, 95% CI 34 to 4985). Other antiarrhythmics did not modify mortality. Several class IA (disopyramide, quinidine), IC (flecainide, propafenone) and III (amiodarone, dofetilide, dronedarone, sotalol) drugs significantly reduced recurrence of AF (OR 0.19 to 0.60, number needed to treat 2 to 9), but all increased withdrawals due to adverse effects (NNH 17 to 36) and all but amiodarone and propafenone increased pro-arrhythmia (NNH 17 to 119).

Authors' conclusions

Several class IA, IC and III drugs are effective in maintaining sinus rhythm but increase adverse events, including pro-arrhythmia, and disopyramide and quinidine are associated with increased mortality. Any benefit on clinically relevant outcomes (embolisms, heart failure, mortality) remains to be established.

placebokontrollerede, andre sammenlignede flere antiarytmika. Gennemsnitsalderen i studierne var omkring 60 år.

Hovedresultater

Som udgangspunkt var mortaliteten lav i alle studierne (0-4,4%), undtagen i DIAMOND-studiet [6] (41-42%), der udelukkende inkluderede AF-patienter med hjertesvigt og/eller myokardieinfarkt. Der fandtes en ikkesignifikant øget mortalitet i forhold til kontrolgrupperne ved behandling med kinidin. Øgningen blev signifikant, når klasse Ia-farmaka (kinidin og disopyramid) blev kombineret. *Number Needed to Harm* (NNH): 109 behandlet i et år førte til et ekstra dødsfald (95%

konfidensinterval (KI), spændvidde: 34-4.895). På grund af insufficente data var det ikke muligt at evaluere effekten af de kliniske udfald apopleksi og hjertesvigt.

Recidivfrekvensen var høj. Blandt patienter i kontrolgrupperne var tilbagefaldsraten 71-84% pr. år, blandt aktivt behandlede patienter var den 42-67%. *Number Needed to Treat* (NNT) i et år for at undgå et tilfælde af AF-recidiv var lavest for amiodaron ($n = 3$) og højest for dronedaron ($n = 10$) (95% konfidensinterval, spænvidde: 3-18). Mens både klasse Ia-, Ic- og III-antiarytmika signifikant reducerede recidiv af AF, angives det, at metoprolol samt klasse Ib-antiarytmika ikke var mere effektive end placebo.

Faktaboks

Atrieflimren er hyppigt forekommende. I alt 6% af befolkningen over 65 år har atrieflimren. Det medfører en betydeligt øget risiko for tromboemboliske komplikationer, især cerebrovaskulære tilfælde. Behandlingen er hovedsagelig antikoagulansbehandling. Desuden bør frekvenskontrol eller rytmekontrol overvejes.

Andelen af patienter, der udgik af studierne på grund af bivirkninger, var for alle antiarytmika undtagen aprindin og dofetilid højere i de behandlede grupper end i kontrolgrupperne. Bortfaldsfrekvensen var opgjort til 9-23%. Bortset fra propafenon og amiodaron medførte de undersøgte antiarytmika alle en øget frekvens af proarytmier. Frekvensen var 1-7%. NNH var lavest for flecainid (n = 17) og højest for dofetilid (n = 119). Lavdosis-kinidin og verapamil i kombination fremhæves som en effektiv behandling, der tilsyneladende ikke giver anledning til øget mortalitet.

Når man sammenstiller de enkelte antiarytmika i hver klasse, ses det, at i klasse I gav kinidin flere frafald, men ikke flere proarytmier. Amiodaron gav både færre frafald og proarytmier end andre antiarytmika. Amiodaron havde dog en højere oddsratio (OR) for frafald end kontroller (OR 5,55).

Kommentar til Cochrane-review

Formålet med Cochranes systematiske *reviews* er på et højt videnskabeligt niveau og med minimal bias at afdække en klinisk problemstilling og at danne basis for kliniske beslutninger. Dette *review* har imidlertid en række svagheder, der gør den kliniske relevans problematisk.

I forhold til forfatternes publikation af den samme meta-analyse i *Archives of Internal Medicine* [5] er der en difference i det samlede antal patienter på 937. Dette kan forklares ved, at der i dette Cochrane-*review* indgår upublicerede data fra EURIDIS- og ADONIS-studierne samt upublicerede data fra *Chanter 2004*. Disse er udeladt i den oprindelige artikel. Det er naturligvis fuldstændig legitimt at supplere litteraturen fra det ene *review* til det næste, men det burde være omtalt i metodepræsentationen. Er der mon flere studier, der ikke er kommet med i analysen? Under alle omstændigheder ændrede inklusionen af »nye« studier ikke på konklusionerne.

DIAMOND-AF-studiet er et post hoc-stratificeret substudie, der samler data fra to randomiserede kontrollerede studier. Med risikoen for bias ved post hoc-stratifikation in mente kan man mene, at dette i øvrigt udmærkede arbejde ikke opfylder Cochranes egne kriterier for inklusion af arbejder i deres systematiske *reviews*.

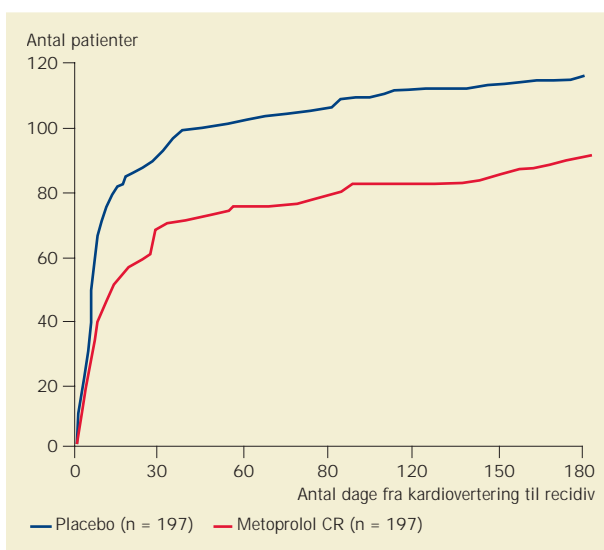
Dette *review* indledes med en lidt klunget præsentation af stoffet. For eksempel hedder det om AF: »Hos personer, der har AF, afbrydes normal SR af perioder med AF, der enten

kan være symptomatiske eller asymptomatiske«. Hvad menes der? Forfatterne fremhæver, at dette *review* har den fordel frem for andre oversigtsartikler, at analysen er udført både efter farmakologisk klasse og individuelle farmaka. Cochrane-analysen inddrager flere studier, der beskriver effekten af antiarytmika, som ikke er registrerede, eller som ikke er markedsført, og som derfor ikke er tilgængelige.

Cochrane-analysen beskæftiger sig indgående med kinidin og munder ud i en slags anbefaling af kombinationsbehandling med kinidin og verapamil. Kinidin er et effektivt antiarytmikum, men det er ledsaget af så hyppige og alvorlige bivirkninger, at stoffet ikke bør anvendes. Cirka 30% af patienter i kinidinbehandling oplever gastrointestinale bivirkninger i form af diaré og kvalme, og dødeligheden blandt kinidinbehandlede patienter er tre gange så stor som blandt placebobehandlede patienter (2,9% vs. 0,8%, OR 2,98) [7].

Dette *review* distancerer sig yderligere fra det klinisk anvendelige ved at undersøge dronedaron, der endnu ikke er registreret som lægemiddel. Dronedaron blev ikke markedsført, efter at det i ANDROMEDA-studiet viste sig at være forbundet med forøget mortalitet [8]. Dofetilid er heller ikke markedsført. Disopyramid er ikke anbefalelsesværdigt til fastholdelse af SR ved AF pga. dets negative inotrope og antikolinerge effekt. Aprindin betragtes som obsolet ved behandling af AF på grund af en negativ inotropisk effekt og øvrige alvorlige bivirkninger.

Man kunne ønske sig større fokus på betablokkere, som anbefales og benyttes til både rytme- og frekvenskontrol i klinikken. Metodemæssigt burde carvedilol og metoprolol figurere sammen med bisoprolol og esmolol i søgeordlisten, især



Figur 1. Kumuleret antal patienter med recidiv (atrieflimren/atrieflagren) opdelt på behandlingsgruppe. Log-rank-test gav en p-værdi på 0,005; de to grupper havde altså signifikant forskellige recidivrater. p-værdien refererer til den samlede opfølgningstid (*intention-to-treat approach*). Gengivet efter [10] med tilladelse fra Elsevier Ltd.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

da betablokkere har individuelle antiarytmiske effekter [9]. Analysen skaber ingen klarhed omkring anvendeligheden af betablokkere. Der indgår kun ét studie, hvor metoprolol er undersøgt. Dette veludvalgte studie er lavet af *Kühlkamp* og inkluderer 394 patienter [10]. Konklusionen i den originale publikation var, at metoprolol signifikant reducerer recidiv af AF og hjertefrekvens i tilfælde af recidiv (Figur 1). Det fremgår derimod af dette *review*, at metoprolol ikke er mere effektivt end placebo til forebyggelse af recidiv. Det ser ud til, at reviewerne har fortolket en positiv konklusion som værende negativ. Det skyldes formentlig fejltolkning af Figur 1.

Kliniske og videnskabelige perspektiver

Atriefibrillen er en sygdom i tiltagende, og alene det øgede antal ældre i befolkningen støtter relevansen af dette *review*. Det er overordentligt værdifuldt at samle den forhåndenværende evidens for farmakologisk fastholdelse af SR efter kardiovertering. Det er ingen tvivl om, at dette *review* er resultatet af et meget omfattende arbejde, et forsøg som er al ære værd. Men desværre skæmmes det af en række svagheder, der sætter spørgsmålstegn ved dets anvendelighed. Ud over det allerede påpegede besvarer analysen ikke spørgsmålet om, hvilken effekt langtidsbehandling med antiarytmika har på klinisk relevante udfald som apopleksi og hjertesvigt. Derfor kan dette *review* ikke alene danne baggrund for valg af behandling.

Konklusion

Formålet med dette systematiske Cochrane-*review* var primært at undersøge effekten af langtidsbehandling med antiarytmika ved AF i relation til udfald som død, embolier, bivirkninger og recidiv af AF, sekundært at sammenligne effektive antiarytmika. Cochrane-analysen konkluderer, at adskillige antiarytmika er mere effektive end placebo til opretholdelse af SR efter konvertering af AF, men at der desværre er hyppige tilbagefald. Det er vi enige i.

I realiteten står vi i klinikken med valget mellem få antiarytmika: betablokkere og egentlige antiarytmika som propafenon, flecainid og amiodaron. Fokus på netop disse farmaka ville have øget metaanalysens kliniske anvendelighed.

Dette *review* kan ikke danne baggrund for beslutninger vedrørende antiarytmisk behandling af AF. Hertil er kliniske retningslinjer [2] essentielle.

Korrespondance: Gorm Boje Jensen, Hjerte-lunge-afdelingen, Hvidovre Hospital, DK-2650 Hvidovre. E-mail: gorm.jensen@hvh.regionh.dk

Antaget: 18. marts 2008
Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Friberg J, Buch P, Scharling H et al. Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation. *Epidemiology* 2003;14:666-72.
2. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the

- European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2006;8:651-745.
3. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA et al. For the 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.
4. The atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AF-FIRM) investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825-33.
5. Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longas-Tejero MA et al. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007:CD005049.
6. Pedersen OD, Bagger H, Keller N et al. A Danish investigation of arrhythmia and mortality on dofetilide (diamond) substudy. *Circulation* 2001;104:292-6.
7. Coplen SEM, Antman EMM, Berlin JAS et al. Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion: A meta-analysis of randomized control trials. *Circulation* 1990;82:1106-16.
8. Kathofer S, Thomas D, Karle CA. The novel antiarrhythmic drug dronedarone: comparison with amiodarone. *Cardiovascular Drug Review* 2005;23:217-30.
9. Kowey PR. A review of carvedilol arrhythmia data in clinical trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2005;10:S59-S68.
10. Kühlkamp V, Schirdewan A, Stangl K et al. Use of metoprolol CR/XL to maintain sinus rhythm after conversion from persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:139-46.