
Antistolling en atrium fibrilleren: Consequenties voor de kwetsbare oudere, en de valrisicomythe

Auteurs: Tim A. Simmers

Samenvatting

Atrium fibrilleren (AF) is de meest voorkomende ritmestoornis bij de mens. Incidentie neemt toe met de leeftijd, het aantal ischemische beroertes als gevolg van AF disproportioneel meer. Antistolling is om die reden een van de hoekstenen van behandeling. Gepercipieerde ernst van bloedingsrisico's van antistolling maken echter juist dat de groep met hoogste risico, de bejaarde populatie, relatief wordt onderbehandeld. Dit artikel belicht beide risico's voor de traditionele vitamine K antagonist, alsook de nieuwe orale anti-coagulantia uit de families directe thrombine antagonist en factor Xa antagonist.

Anticoagulation and atrial fibrillation

Abstract

Atrial fibrillation (AF) is the most prevalent arrhythmia in man. Incidence increases with age, risk of ischemic stroke as a result of AF disproportionately so. Anticoagulation is therefore one of the cornerstones of treatment. Perceived severity of bleeding risk on anticoagulants is, however, one of the main reasons that the elderly population at highest risk is relatively under-treated. This article describes both risks for the traditional vitamin K antagonists, in addition to the new direct thrombin and factor Xa antagonists.

Kernwoorden: atrium fibrilleren, bloedingsrisico, nieuwe orale anticoagulantia, orale anticoagulantia, ouderen

Keywords: Atrial fibrillation, Bleeding risk, Elderly people, New oral anticoagulants, Oral anticoagulation

Inleiding

Atrium fibrilleren (AF) is de meest voorkomende ritmestoornis bij de mens. Iedereen die werkzaam is in de patiëntenzorg kent de problematiek: hartkloppingen, hartfalen, en als meest gevreesd gevolg van de ritmestoornis de trombo-embolische complicaties. Niet zelden is een CVA helaas ook de eerste openbaring, vooral bij de oudere patiënt. AF is ook een ziekte van de oude dag, ruim 10% van de 80-plussers heeft er mee te maken. Bovendien is er in deze leeftijdsgroep een disproportioneel groot aandeel CVA's met AF als onderliggend oorzaak.¹ Om de misère compleet te maken, zijn CVA's in het kader van AF meer invaliderend, met een hoger recidief kans, en met een hogere mortaliteit.² Om die reden is antistolling ook een van de hoekstenen van de behandeling van de patiënt met AF. Van de ruim 300.000 mensen die bij de trombosedienst zijn ingeschreven, zijn er circa 200.000 met AF als indicatie.

Onderbehandeling, percepties en angst

Toch blijkt dat juist de meest kwetsbare groep, met de hoogste kans op zowel de aandoening als de trombo-embolische gevolgen, het meest wordt onderbehandeld. Tegen een niet geringe onderbenutting van antistolling van ruim 30% in de algemene populatie,³ liet Go zien dat een overweldigende 65% van ouderen met een harde indicatie voor antistolling het niet kregen.⁴ Hylek beschreef een vergelijkbaar beeld. Meer specifiek observeerde zij een sterke afname van voorschrift van vitamine K-antagonisten tot nauwelijks meer dan 20% bij patiënten boven de 90 jaar, met een evenredige stijging van

voorschrift juist van aspirine bij deze patiënten.⁵ Een recenter studie van Tulner in een poliklinische praktijk voor geriatrie liet ook zien dat hogere leeftijd een onafhankelijke voorspeller was voor het niet ontvangen van volgens richtlijn geïndiceerde antistolling.⁶ Hoe komt dit? Het antwoord in een notendop is: angst. Het Janusgezicht van antistolling, het voorkomt trombo-embolie complicaties maar veroorzaakt bloedingen, maakt behandelaars bang om een patiënt de juiste behandeling aan te bieden. Het is ook wat om een brief van de neuroloog te lezen met de mededeling dat jouw patiënt *een intracranieële bloeding heeft gehad onder de antistolling die u haar voorschreef vanwege boezemfibrilleren*; helaas krijgen we nu eenmaal geen brieven over alle patiënten die *geen* ischemisch CVA kregen vanwege diezelfde antistolling. Kortom, er is een probleem ten aanzien van het gepercipieerde gevaar van antistolling. In een studie van McCrory is onder huisartsen, neurologen en cardiologen onderzocht wat de meest voorkomende redenen waren om een patiënt geen antistolling voor te schrijven; daarbij bleken “te hoog bloedingsrisico”, en “te laag trombo-embool risico” op 1 en 2 te staan.⁷ In de eerder geciteerde studie van Hylek, waren statistisch significante door de behandelaar opgegeven redenen om geen antistolling te geven leeftijd (met een oddsratio van 1,49 per decade), naast zaken zoals cognitieve dysfunctie, valneiging of een voorgeschiedenis van bloeding.

Afweging bloedingsrisico en thrombo-embool risico

Om een gewogen oordeel te vormen over de zin of onzin van een behandeling, en het blijft bij AF steeds een afweging van bloedingsrisico en thrombo-embool risico bij individuele patiënten, moeten wij weg blijven bij het onderbuik- gevoel. We moeten kijken naar de feiten.

Risico op ischemische complicaties van AF wordt geschat met behulp van de CHA2DS2- VASc score. Dit acroniem is een opsomming van de risicofactoren Congestief hartfalen, Hypertensie, Age (>75, telt voor 2 punten!), Diabetes, eerder Stroke (ook 2 punten), Vasculaire voorgeschiedenis (lees perifere vaatlijden of myocard infarct), weer Age (maar dan <75), en vrouwelijke Sekse. Bij een score van 2 of hoger, is uit grote studies naar antistolling en AF gebleken dat het risico op een ischemisch CVA dan boven de 3% per jaar uitkomt (voor een score van 6 of hoger loopt dit op tot boven de 10% per jaar). Daarmee was antistolling geïndiceerd volgens de 2010 Europese richtlijn voor cardiologen.⁸ Voor een score van 6 of hoger loopt dit op tot boven de 10% per jaar. Kortom, ook bij al die 75-plussers (is al 2 punten) die juist het meest worden onderbehandeld. Complicerende factor in dit verband is dat de huidige NHG-standaard leeftijd als risicofactor onderschat, zodat er een discrepantie kan ontstaan in behandeling tussen eerste en tweede lijn. De recent verschenen 2012-update van de ESC richtlijn versterkt dit verder door een wezenlijke verschuiving in de kijk op risicostratificatie:⁹ waar in de oudere richtlijn de nadruk ligt op het zoeken naar hoog-risico patiënten en die antistollen, is de teneur van de update juist het zoeken naar echte laag-risico individuen met AF en die niet antistollen. De directe consequentie hiervan is dat daar waar een CHA2DS2-VASc score van 1 voorheen enige keuze liet tussen aspirine en een vitamine K antagonist (weliswaar met een voorkeur voor laatstgenoemde), de plaats van aspirine in 2012 volledig is verdwenen ten faveure van antistolling. Hoe zit het dan met de bloedingsrisico's, vooral de meest gevreesde intracranieële? In twee zeer grote meta-analyses van Hart wordt een incidentie van intracranieële bloedingen onder antistolling gezien van 0,2% per jaar.^{10, 11} Ter vergelijking: in de algemene populatie bedraagt dat 0,15% per jaar. Dit is hoger in een bejaarden cohort van zowel de ATRIA-¹² als AFFIRM-¹³ studies (0,6% per jaar). Hoewel jaarlijks risico op een intracranieële bloeding onder antistolling verder oploopt naar 1,14% in de ATRIA-studie bij patiënten boven de 85 jaar, moet dit worden afgezet tegen een eveneens sterke stijging tot 0,79% bij leeftijd gemaakte patiënten zonder antistolling.¹² Al met al zijn de trombo-embolie risico's met andere woorden nog steeds aanzienlijk hoger. Dat geldt a fortiori voor nieuwe klassen anticoagulantia waarover recent is gepubliceerd, de directe thrombine antagonist dabigatran en de factor Xa remmers rivaroxaban en apixaban. Zij laten allemaal winst zien ten aanzien van trombo-embolie complicaties van AF in vergelijking met vitamine K-antagonisten, met significant minder intracranieële bloeding.

Vitamine K-antagonisten en nieuwe orale anticoagulantia

In aanvank ontwikkeld als rattengif, hebben de vitamine K-antagonisten (VKA) decennia lang goede diensten bewezen in de preventie van trombo-embolische complicaties van atrium fibrilleren, met een relatieve risicoreductie ten opzichte van placebo van ruim 60%, tegenover maar 20% voor aspirine in de gerandomiseerde trials die deze therapieën vergeleken. In de huidige discussie kan niet onopgemerkt blijven dat de meerderheid van de geïnccludeerde patiënten niet hoog bejaard waren (zij het wel ouderen met vaak multi-pele risicofactoren). In een literatuur overzicht van Rash worden aantallen >65 en >80 jaar

gemeld van respectievelijk 14-45% en 16- 20%.¹⁴ Een nadrukkelijke uitzondering is de BAFTA studie van Mant et al.¹⁵ In deze gerandomiseerde studie naar het effect van aspirine versus warfarine in een populatie met AF allemaal ouder dan 75 jaar (gemiddeld zelfs >80), was er geen significant verschil in het aantal majeure bloedingen (2.0 vs. 1.9%/jr) noch bloedige CVA's (0.4 vs. 0.5%/jr.), maar wel een ruim drievoudige incidentie van ischemisch CVA in de aspirinegroep (2.5 vs. 0.8%/jr.).¹⁵ Resultaten van deze belangrijke studie logenstraffen de tendens om, zoals door Hylek en anderen beschreven, de hoogbejaarde patiënt VKA te onthouden ten gunste van aspirine. Dit gezegd hebbend, zijn er ook beperkingen inherent aan de farmacokinetiek en -dynamiek van VKA: trage onset en offset van effect, lastige instelling door interacties met andere middelen en voedsel en een zeer smalle therapeutische breedte. Dit alles leidt zoals eerder besproken tot onderutilisatie en ook vroegtijdig staken van therapie, en is de afgelopen jaren een sterke motor geweest achter de ontwikkeling van nieuwe orale anticoagulantia. De eerste om resultaten van een fase 3 studie te publiceren was RE-LY.¹⁶ Daarin zijn 18.000 patiënten gerandomiseerd naar warfarine (open label) of de directe thrombine antagonist dabigatran tweemaal daags 110mg of 150mg (dubbelblind). Resultaten van deze non-inferioriteitsstudie waren om twee redenen belangwekkend: ten eerste vanwege aangetoonde superioriteit juist van de 150mg dosering in reductie van het primaire eindpunt CVA/system embolie (relatieve risicoreductie 35% ten opzichte van warfarine), ten tweede omdat beide dosis dabigatran met significant minder intracraniale bloedingen gepaard gingen (0,12%/jaar voor de 110mg groep en 0,10%/jaar voor de 150mg groep versus 0,38%/jaar voor warfarine, $p < 0,001$ voor beide vergelijkingen). Deze resultaten golden ongeacht leeftijd¹⁷ of het eerder doorgemaakt hebben van een TIA of CVA.¹⁸ Het aantal overige majeure bloedingen daarentegen was alleen lager dan warfarine voor patiënten jonger dan 75 jaar, significant voor beide dosis dabigatran. Boven de 75 jaar ging dit gunstige effect volledig verloren met zelfs een statistisch niet-significante trend naar meer bloedingen voor de 150mg groep.¹⁷ De 150mg dosering dabigatran ging wel gepaard met meer gastro-intestinale bloedingen (1.5%/jr. versus 1.02%/jr. voor warfarine, $p < 0,001$); het verschil was voor de 110mg dosering dabigatran niet significant. Een en ander wordt weerspiegeld in het doseringsadvies, 110mg bid voor alle patiënten boven de 80 jaar, en overwegen bij patiënten van 75-80 jaar met een laag trombo-embolisch en hoog bleedingsrisico. Een vergelijkbare verhouding tussen effectiviteit en veiligheid tekende zich ook af voor de fase 3 trials met twee directe factor Xa antagonisten die kort na elkaar gepubliceerd zijn, ROCKET-AF (rivaroxaban 20mg eenmaal daags dubbelblind, dubbel-dummy versus warfarine in 14.269 patiënten),¹⁹ en ARISTOTLE (apixaban 5 mg tweemaal daags dubbelblind versus warfarine in 18.201 patiënten).²⁰ In een relatief hoog risicopopulatie met een gemiddelde CHADS2 score van 3,48 (versus iets boven de 2 voor de andere twee studies), toonde ROCKET-AF non-inferioriteit van rivaroxaban voor het primaire eindpunt, weer significant minder intracraniale bloedingen (0.49% versus 0.74% voor warfarine, $p = 0,019$) en minder fatale bloedingen (0,24% versus 0,48%, $p = 0,003$). Ook hier waren er significant meer gastrointestinale bloedingen (3.2% versus 2.2% voor warfarine, $P < 0,001$). Net als voor dabigatran bleven resultaten staan ook voor de hoogste risico patiënten met een eerder TIA of CVA.²¹ ARISTOTLE, tot slot: superioriteit voor het primaire eindpunt (1,27%/jaar voor apixaban versus 1,6%/ jaar voor warfarine, $p = 0,01$), ongeacht wel of niet eerder TIA of CVA,²² opnieuw significant minder intracraniale bloedingen (0,33% versus 0,8%, $p < 0,001$), majeure bloedingen (2,13% versus 3,09%, $p < 0,001$) en als enige van de drie beschreven fase 3 studies ook mortaliteitsreductie (3,52% versus 3,94%, $p = 0,047$). Hoewel het vergoedingsdossier in Nederland nog in behandeling is, kan het niet anders zijn dat de behandeling van onze patiënten met AF de komende jaren ingrijpend zal veranderen met deze waardevolle uitbreidingen van ons therapeutisch arsenaal.

De valrisicomythe

Dit is meestal het moment dat de "non-believers" zeggen: ja maar, al die patiënten uit deze studies zijn verder relatief gezonde bejaarden, en niet degenen die al eerder een CVA hadden, cognitieve problemen hebben, of andere co-morbiditeit waardoor zij bijvoorbeeld vallen, en dus een veel groter risico lopen. Een paar woorden dus over de valrisicomythe. Een grote retrospectieve analyse van ziekenhuis opnames in de staat New York liet zien dat 5,1% van een totaal van 47.717 vallers een intracraniale bloeding had. Van de 3,2% totaal aantal mensen met antistolling, liet univariate analyse zien dat er wel vaker intracraniale bloeding was onder antistolling (8% vs. 5,3%, $p < 0,001$), maar dat totale mortaliteit niet verschilde met of zonder antistolling.²³ Een retrospectieve studie van Bond over 2.635 valpartijen in instellingen voor gezondheidszorg liet juist geen verschil zien in bleedingsrisico ten nadele van antistolde patiënten, en in de hele populatie slechts één intracraniale bloeding.²⁴ Dat er een moment komt dat herhaaldelijk vallen wel degelijk een bleedingsrisico gaat vormen, ligt voor de hand. Een klassieke publicatie van Man-Son-Hing brengt dit echter wel in een bepaald perspectief. Het beschreven Markov model

nuanceert risico op intracraniele bloeding ten gevolge van vallen.²⁵ Met wetenschap over risicofactoren voor vallen, kan tegenover de reflex om antistolling te staken of niet voor te schrijven, dan ook valpreventie als opdracht komen. Zo stelde Tinetti al eind jaren 80 vast dat gebruik van sedativa, cognitieve dys- functie, evenwichtsstoornissen en problemen aan de onderste extremiteiten belangrijkste risicofactoren zijn, met een kans van 19% per jaar om te vallen bij 1, en 78% bij 4 of meer risicofactoren.²⁶ Kort samengevat, antistolling heeft onterecht een slecht imago. Ons aller adagium 'primum non nocere' maakt in vele gevallen dat wij de patiënt met AF vanwege hardnekkige misvattingen juist tekort doen.

Auteurs

T.A. Simmers

Catharina Ziekenhuis Eindhoven

Cardioloog, Catherina Ziekenhuis, Eindhoven

Literatuurlijst

1. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study. *Stroke*. 1991;22:983-8. 10.1161/01.STR.22.8.983
2. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M. Stroke severity in atrial fibrillation: the Framingham study. *Stroke*. 1996;27:1760-4. 10.1161/01.STR.27.10.1760
3. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2005;26:2422-34. 10.1093/eurheartj/ehi505
4. Go AS, Hylek M, Borowsky LH, Phillips KA, Selby JV, Singer DE. Warfarin use among ambulatory patients with nonvalvular atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Ann Intern Med*. 1999;131:927-
5. Hylek EM, D'Antonio J, Evans-Monila C, Shea C, Henault LE, Regan S. Translating the results of randomized trials into clinical practice. The challenge of warfarin candidacy among hospitalized elderly patients with atrial fibrillation. *Stroke*. 2006;37:1075-80. 10.1161/01.STR.0000209239.71702.ce
6. Tulner LR, Campen JP, Kuper IM. Reasons for undertreatment with anticoagulants in frail geriatric outpatients with atrial fibrillation: a prospective, descriptive study. *Drugs Aging*. 2010;27:39-50. 10.2165/11319540-000000000-00000
7. McCrory DC, Matchar DB, Samsa G, Sanders LL, Pritchett EL. Physician attitudes about anticoagulation for nonvalvular atrial fibrillation in the elderly. *Arch Intern Med*. 1995;155:277-81. 10.1001/archinte.1995.00430030071008
8. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2010;31:2369-2429. 10.1093/eurheartj/ehq278
9. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R et al. 2012 focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012;aug 24 epub ahead of print
10. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Int Med*. 1999;131:492-501.
11. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Int Med*. 2007;146:857-67.
12. Singer DE, Chang Y, Fang MC. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Int Med*. 2009;151:297-305.
13. DiMarco JP, Flaker G, Waldo AL. Factors affecting bleeding risk during anticoagulation therapy in patients with atrial fibrillation: observations from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AF-FIRM) study. *Am Heart J*. 2005;149:650-6. 10.1016/j.ahj.2004.11.015
14. Rash A, Downes T, Portner R, Yeo WW, Morgan N, Channer KS. A randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). *Age Ageing*. 2007;36:151-6. 10.1093/ageing/af1129
15. Mant J, Hobbs R, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GYH. 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;370493-503. 10.1016/S0140-6736(07)61233-1
16. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;3611139-51. 10.1056/NEJMoa0905561
 17. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anti-coagulation therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2011;1232363-72. 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747
 18. Diener H-C, Connolly SJ, Ezekowitz MD. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol*. 2010;91157-63. 10.1016/S1474-4422(10)70274-X
 19. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365883-91. 10.1056/NEJMoa1009638
 20. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365981-5. 10.1056/NEJMoa1107039
 21. Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: a subgroup analysis of ROCKET-AF. *Lancet Neurol*. 2012;11315-22. 10.1016/S1474-4422(12)70042-X
 22. Easton JD, Lopes RD, Bahit MC. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol*. 2012;11503-11. 10.1016/S1474-4422(12)70092-3
 23. Pieracci FM, Eachempati SR, Shou J, Hydo LJ, Barie PS. Use of long-term anticoagulation is associated with traumatic intracranial hemorrhage and subsequent mortality in elderly patients hospitalised after falls: analysis of the New York State administrative database. *J Trauma*. 2007;63519-24. 10.1097/TA.0b013e31812e519b
 24. Bond AJ, Molnar FJ, Li M, Mackey M, Man-Son-Hing M. The risk of hemorrhagic complications in in-hospital patients who fall while receiving antithrombotic therapy. *Thrombosis Journal*. 2005;31-6. 10.1186/1477-9560-3-1
 25. Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, Laupacis A. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are risk for falls. *Arch Int Med*. 1999;159677-85. 10.1001/archinte.159.7.677
 26. Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med*. 1988;3191701-7. 10.1056/NEJM198812293192604