

Recente Onderzoeksliteratuur

Hoe belangrijk is het risico op een klinisch relevante bloeding bij ouderen tijdens het eerste jaar anticoagulatie omwille van boezemfibrilleren?

Major hemorrhage and tolerability of Warfarin in the First year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. Hylek E., Evans-Molina C., Shea C., Henault L. and Regan S.. Circulation 2007; 115: 2689-2696.

Conclusie van het artikel

- Het risico op bloeding onder orale anticoagulatie voor boezemfibrilleren wordt in de meeste studies onderschat omdat die studies vooral een jongere populatie bestudeerden evenals patiënten die reeds geruime tijd onder orale anticoagulatie stonden.
- Het grootste risico op bloeding situeerde zich vooral bij personen ouder dan 80 jaar, tijdens de eerste 90 dagen na de start van de therapie en bij personen waarbij de INR, ondanks strikte opvolging, groter of gelijk was aan 4.
- De kans op een klinisch relevante bloeding alsook de noodzaak tot stopzetten van de therapie was het grootst bij diegenen die een hoge CHADS₂ score vertoonden, dus juist diegenen waar het niet anticoaguleren het hoogste risico op ischemisch CVA inhoudt.

Bespreking van de studie

Opzet

Cohortstudie van patiënten bij het begin van Warfarine gebruik. Doel: het bepalen van het risico op een klinisch relevante bloeding en de noodzaak tot staking van deze therapie tijdens het eerste jaar na het begin van Warfarine therapie.

Deelnemers

Potentiële kandidaten werden gescreend via elektronische database van ingeschreven patiënten. De patiënten verblijvend op een chirurgische of stroke afdeling werden niet gescreend, gezien hun hoger risico op bloeding. Patiënten recent gestart door een arts buiten het ziekenhuis werden geïncludeerd bij hun eerste consultatie op de anticoagulatie kliniek.

Diegenen met een CVA op basis van boezemfibrilleren werden alleen geïncludeerd indien het event zich minstens 4 weken voordien voorgedaan had.

Van alle deelnemers werden uit het medisch dossier de volgende elementen opgezocht:

bekende risicofactoren voor CVA: hypertensie, voorafgaand CVA, hartfalen, diabetes mellitus) Het risico op een CVA werd berekend volgens de CHADS₂ score.

risicofactoren voor bloeding (voorafgaande bloeding, leverziekte, val, actief alcoholmisbruik, actieve maligniteit, nierinsufficiëntie, dementie).

gelijktijdig medicatiegebruik (zeker het gebruik van aspirine of NSAID's)

Inclusiecriteria:

- ≥ 65 jaar
- boezemfibrilleren gedocumenteerd op ECG tot hiertoe nooit Warfarine genomen of anderszins geen gebruik in de voorbije 12 maanden opvolging in het studiecentrum haalbaar
- warfarine controle op de lokale anticoagulatie raadpleging

Exclusiecriteria

Patiënten werden wanneer opgenomen op de stroke of chirurgische afdeling niet geïncludeerd, gezien hun hoger risico op bloeding.

Interventie

Alle geïncludeerde patiënten (periode 2001-2003) werden gevolgd gedurende 1 jaar en vervolgens werd voor verschillende subgroepen (leeftijdsgroep, INR range, dagen na het begin van Warfarine therapie) de primaire eindpunten nagekeken.

Primaire eindpunten

- Klinisch relevante bloeding (fataal, nood aan transfusie van minstens 2 units PC of localisatie op een cruciale plaats (intracranieel, retroperitoneaal, intraspinaal, intraoculair, pericardiaal of atraumatische intra-articulair bloeding))
- Tolerantie voor Warfarine
- Tijd tot beëindigen Warfarine therapie
- Reden van arts voor het beëindigen therapie

Follow-up

Patiënten werden gedurende 1 jaar gevolgd en aan het eind van het jaar werden de eindpunten bepaald. Alle patiënten kregen een 60 minuten durende educatie sessie over het gebruik van Warfarine.

Analyse

Men hield voor de analyse van de resultaten rekening met alle patiënten die geïncludeerd waren.

Risicofactor (patiëntjaren follow-up)	Klinisch relevante bloeding (aantal)	Incidence rate per 100 patientjaren	Incidence rate ratio (IRR) (95% CI)
Leeftijd ≥ 80 j (107) < 80 j (253)	14 12	13,08 4,75	2,75 (1.27-5.95)
Tijd gespenseerd in INR range <2 (97) 2 - 3 (195) 3,1 - 4 (38) >4 (8)	4 7 6 8	4,11 3,78 15,78 99,26	19,34 (8.26-45.34)
Timing van events (d) ≤ 90 d (105) >90 d (254)	15 11	14,23 4,13	3,31 (1.51-7.25)

Resultaten

533 patiënten beantwoordden aan de inclusiecriteria; 472, waarvan 319 jonger dan 80 jaar, werden geïncludeerd, de overige 61 lieten zich opvolgen in andere centra. De follow-up bedroeg 100% (geen drop-outs).

1^{ste} eindpunt: klinisch relevante bloeding (zie overzicht boven)

Binnen de groep met INR < 4 is er ook een verhoogd risico bij patiënten ≥ 80 jaar: IRR=2.65
Binnen de groep met INR < 4 is er ook een verhoogd risico de eerste 90 dagen na start therapie: IRR=3.47

Binnen de groep met INR ≥ 4 is er ook een verhoogd risico bij patiënten ≥ 80 jaar: IRR=3.80
Binnen de groep met INR ≥ 4 is er ook een ver-

hoogd risico de eerste 90 dagen na start therapie: IRR=1.95

Het aantal klinisch relevante bloedingen was hoger bij diegenen met een CHADS₂ score ≥ 3 (IRR =8.19 , 95% CI: 3.37-19.88)

2^{de} eindpunt : stopzetting van de anticoagulatie

In totaal werd bij 134 patiënten de therapie tijdens dit jaar gestopt, bij 80-plussers voornamelijk omwille van veiligheidsoverwegingen (bloeding, valepisodes, slecht volgen van medicatievoorschriften)

Warfarine werd vaker gestopt bij diegenen die een CHADS₂ score hadden ≥ 3 (IRR= 2.27, 95% CI: 1.41-3.66).

Reden voor stoppen therapie	Blijvend sinusritme	Veiligheidsredenen
≥ 80 jaar	19%	81%
< 80 jaar	63%	37%

Commentaar op deze studie

Vroegere studies geven een lager bloedingsrisico, dit kan worden verklaard omdat hier een oudere studiepopulatie onderzocht is en omdat het patiënten waren die pas gestart waren met warfarine.

Het fenomeen van verhoogd bloedingsrisico bij aanvang van de therapie was reeds bekend maar kreeg tot nu toe weinig aandacht.

De patiënten met het hoogste risico op CVA hebben blijkbaar ook het hoogste risico op een bloeding. Daarom moeten we de risicofactoren op een bloeding verminderen.

- Voor de intracranieële bloedingen is het belangrijk de bloeddruk te controleren.
- Het gelijktijdig gebruik van aspirine en orale anticoagulatie met Warfarine omwille van cardiovasculaire pathologie zou rigoureuus moeten

worden bekeken. Bij boezemfibrilleren en stabiele coronaire pathologie is dit volgens de guidelines niet strikt meer nodig.

- Valpreventie is belangrijk.
- Lagere INR streefwaarden (tussen 2,0 en 2,5 in plaats van tussen 2,0 en 3,0) lijken wel een zinvol compromis maar tot nu toe is dit niet bestudeerd.
- Het heel strikt opvolgen van de INR tijdens het begin van de therapie is heel belangrijk.

Bij elke patiënt opnieuw zal men een afweging moeten maken tussen de potentiële voordelen (duidelijke verlaging van het risico op ischemisch CVA) en de potentiële risico's (van bloeding).

Prof. dr. E. Dejaeger.