

Wat zijn de risico's van een kortdurende onderbreking van een behandeling met orale anticoagulantia?

- **Klinische vraag** Hoe frequent komen trombo-embolische en hemorragische complicaties voor wanneer warfarine kortdurend wordt stopgezet voor een ambulante, invasieve ingreep?
- **Achtergrond** Het blijft moeilijk om de juiste aanpak te bepalen van patiënten onder orale anticoagulatietherapie (antivitamine K) die een noodzakelijke invasieve ingreep moeten ondergaan. Het was dus wenselijk om op grote schaal het risico van trombo-embolische gebeurtenissen bij onderbreking van de behandeling met anticoagulantia te evalueren.

Analyse
C. Hermans

Referentie
Garcia DA, Regan S, Henault LE, et al. Risk of thromboembolism with short-term interruption of warfarin therapy. *Arch Intern Med* 2008;168:63-9.

Bestudeerde populatie

- 1024 patiënten; gemiddelde leeftijd 71,9 (SD 10,6) jaar; 42,8% vrouwen; rekrutering in 101 Amerikaanse ambulante praktijken; tijdelijke onderbreking van de behandeling met orale anticoagulantia omwille van een mineure invasieve ambulante ingreep (vooral coloscopie en tand- of oogingreep en in mindere mate epidurale injectie, prostaat- of borstbiopsie en dermatologische ingreep)
- indicaties voor de behandeling met anticoagulantia: voorkamerfibrillatie (54%), voorgeschiedenis van veneuze tromboembolie (14%) en kunstmatige hartklep (13%)
- 73 patiënten (7,1%) met verhoogd risico van trombo-embolische gebeurtenis: mitralisklep, recente veneuze tromboembolie (< vier weken) of actieve kanker.

Onderzoeksoepzet

- observationele, prospectieve, multicenter studie (V.S.)
- exclusie: onderbreking van de anticoagulerende behandeling omwille van chirurgische interventies die hospitalisatie vereisten, vermits de deelnemende centra hier niet meer verantwoordelijk waren voor de aanpak van de anticoagulatie.

Uitkomstmeting

- incidentie van trombo-embolische gebeurtenissen en klinisch relevante bloedingen tijdens de dertig dagen na het stopzetten van warfarine.

Resultaten

- 1293 episodes van onderbreking van de orale anticoagulantia bij 1024 patiënten
- vervanging door heparine (bijna uitsluitend heparine met laag moleculair gewicht): in totaal bij 8,3% van de patiënten, bij 2,7% van de patiënten met voorkamerfibrillatie en bij 28,8% van de patiënten met mechanische hartklep
- variabele onderbrekingsduur: bij 83,8% van de patiënten duurde de onderbreking maximum vijf dagen

- trombo-embolische gebeurtenissen bij zeven patiënten (vier arteriële en drie veneuze; twee van de zeven patiënten hadden een hoog risico) of 0,7% (95% BI van 0,3 tot 1,4%); 0,4% bij een onderbreking van \leq vijf dagen en 2,2% bij een onderbreking van \geq zeven dagen; 0,7% (95% BI van 0,2% tot 1,9%) bij patiënten met voorkamerfibrillatie (n=550); geen enkele van deze patiënten kreeg heparine
- majeure bloedingen bij zes patiënten of 0,6% (95% BI van 0,2% tot 1,3%)
- klinisch relevante, niet-majeure bloedingen bij zeventien patiënten of 1,7% (95% BI van 1,0% tot 2,6%); van de 23 patiënten met bloedingen kregen er 14 heparine.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten die langdurig behandeld worden met anticoagulantia, een kortdurende onderbreking (\leq vijf dagen) van warfarine omwille van een ambulante mineure chirurgische ingreep, gepaard gaat met een gering risico van trombo-embolie. Vooraleer een vervangingstherapie te starten, moet bij elke patiënt het risico van klinisch relevante bloedingen afgewogen worden tegen het trombo-embolische risico, zelfs bij een ambulante mineure ingreep.

Financiering: Bristol Myers Squibb

Belangenvermenging: twee auteurs kregen van verschillende farmaceutische firma's onderzoeksgelden en honoraria voor advies en 'consultancy'.

1. Torn M, Rosendaal FR. Oral anticoagulation in surgical procedures: risks and recommendations. *Br J Haematol* 2003;123:676-82.
2. Larson BJ, Zumberg MS, Kitchens CS. A feasibility study of continuing dose-reduced warfarin for invasive procedures in patients with high thromboembolic risk. *Chest* 2005;127:922-7.
3. Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, et al; American College of Chest Physicians. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 suppl):299S-339S.
4. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00786474>

Methodologische beschouwingen

In deze studie kunnen alle vormen van bias voorkomen, die eigen zijn aan observationeel onderzoek. Uit volgende cijfers blijkt dat alleen de hoogrisicopatiënten heparine kregen als vervangingstherapie (in hoofdzaak heparine met laag moleculair gewicht). Terwijl slechts 8,3% van alle patiënten samen een vervangingstherapie kreeg, was dit in de groep met voorkamerfibrillatie 2,7% en in de groep met mechanische hartklep 28,8%. Een mogelijke selectiebias voor de patiënten met mechanische hartklep en voor de subgroep van hoogrisicopatiënten met VKF en voorgeschiedenis van CVA wordt door de auteurs trouwens zelf toegegeven. Ook wijzen de auteurs zelf op de geringe power van hun studie (klein aantal trombo-embolische gebeurtenissen). Ze voerden geen multivariate regressie-analyse uit, wat meestal wel gedaan wordt in een observationeel onderzoek. Omwille van deze redenen is het niet mogelijk conclusies te formuleren voor subgroepen van patiënten.

Resultaten in perspectief

Uit deze studie blijkt dat de gecumuleerde incidentie van trombo-embolische gebeurtenissen na één maand gering is bij patiënten waarbij warfarine tijdelijk (\leq vijf dagen) gestopt wordt omwille van een mineure invasieve ingreep. Het is belangrijk om te weten dat de meeste patiënten in deze studie een laag tot middelmatig risico hadden van trombo-embolische complicaties. Slechts 7% van de cohort had een hoog risico. We kunnen deze bevindingen dus niet extrapoleren naar hoogrisicopatiënten: mechanische hartklep, recente veneuze trombo-embolie, antecedenten van trombo-embolisch CVA of maligniteit. Het besluit van deze studie geldt evenmin voor patiënten die zware chirurgie moeten ondergaan of andere invasieve procedures waarbij hospitalisatie nodig is. Zowel het trombotische risico als het bloedingsrisico zijn bij deze procedures groter.

Er zijn voorlopig geen RCT's die een dergelijke aanpak evalueren. De resultaten van vroegere observationele studies lopen uiteen. In een retrospectieve cohortstudie (n=603) nam bij een chirurgische ingreep het merendeel van de patiënten de anticoagulerende behandeling verder¹. De incidentie van ernstige peri-operatieve bloedingen bedroeg 9,5% (95% BI van 7,1 tot 12,1). Het bloedingsrisico was veel hoger bij een INR >3 dan bij een INR <2. Een andere retrospectieve studie evalueerde het bloedingsrisico bij 100 patiënten (majeure ingreep bij 58) met een gedeeltelijke onderbreking van de anticoagulerende behandeling. De gemiddelde INR was 1,8 (range 1,2 tot 4,9) op de dag van de ingreep. Slechts bij twee patiënten (2%) deed zich een majeure bloeding voor. 34 patiënten (34%) had echter een transfusie nodig². Niettegenstaande de klassieke beperkingen van observationeel onderzoek, kunnen we toch stellen dat het individuele risico voor patiënten zeer uiteenlopend is (bijvoorbeeld mineure of majeure ingreep).

Uit het hier besproken observationele onderzoek blijkt dat bij een groot deel van de patiënten zonder verhoogd risico, een vervangingstherapie met heparine niet nodig is wanneer de anticoagulerende behandeling tijdelijk gestopt wordt. De American College of Chest Physicians raadt in haar recente richtlijnen echter wel een vervangingstherapie met heparine aan bij patiënten met verhoogd risico³. Rekening houdende met de halfwaardetijd van warfarine van 36 tot 42 uur, stellen experts voor om, indien nodig, te stoppen met warfarine ongeveer vijf dagen vóór de chirurgische interventie. Voor fenprocoumon is het interval tien dagen³. De richtlijnen geven geen interval aan voor acenocoumarol, maar vermits de halfwaardetijd hier korter is (acht uur), stellen experts vaak een interval van vijf dagen voor, wat misschien te lang is en opnieuw moet geëvalueerd worden.

Risico's bij het verderzetten van de behandeling

Bloedingen deden zich vooral voor bij de patiënten met een vervangingstherapie met heparine. Deze vaststelling bevestigt eens te meer dat het overschakelen op heparine niet zonder bloedingsrisico is. Dit bloedingsrisico moet afgewogen worden tegen het risico voor recidief van trombotische gebeurtenissen wanneer geen vervangingstherapie gestart wordt. In dit verband zou een gerandomiseerde, gecontroleerde studie die vervanging door heparine vergelijkt met placebo, zeer nuttig zijn. Dat is de doelstelling van de door de National Institutes of Health (NIH, V.S.) opgezette BRIDGE-studie (The Bridge study - Effectiveness of bridging anticoagulation for surgery)⁴. In afwachting van de resultaten van deze studie is het voor de clinicus een afwegen van risico's en voordelen van de verschillende mogelijkheden: orale anticoagulatie verderzetten of stoppen, met of zonder vervanging met heparine.

Voor de praktijk

Bij een groot aantal patiënten zonder verhoogd risico van trombose (geen mechanische hartklep, geen recente veneuze trombo-embolie, geen antecedenten van CVA door embolie, geen maligniteit) is vervanging met heparine niet nodig bij een tijdelijke onderbreking (\leq vijf dagen) van de anticoagulerende behandeling. Deze conclusies sluiten aan bij de huidige aanbevelingen³.

● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat bij patiënten met een laag tot middelmatig risico, die chronisch worden behandeld met warfarine, het trombo-embolische risico gering is, wanneer warfarine, zonder vervanging met heparine, kortdurend (\leq vijf dagen) wordt gestopt voor een mineure ambulante chirurgische ingreep.

