

Warfarine of aspirine voor voorkamerfibrillatie bij ouderen?

- **Klinische vraag** Wat is het effect van warfarine versus lage dosis aspirine ter preventie van CVA en arteriële trombo-embolie bij 75-plussers met voorkamerfibrillatie (VKF)?

Duiding

P. Verhamme
P. De Cort

Bespreking van

Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al; BAFTA investigators; Midland Research Practices Network (MidReC). 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;370:493-503.

Achtergrond

Bij ouderen is VKF de meest frequente ritmestoornis. Ze is aanwezig bij ongeveer 12% van de mensen ouder dan 75 jaar. In de vorige bespreking zagen we dat bij patiënten met VKF orale antistolling met vitamine K-antagonisten effectiever is dan anti-aggregantia ter preventie van CVA¹. Naast een hoger risico van CVA hebben oudere patiënten met VKF een hoger risico van majeure bloedingen, wat vaak leidt tot terughoudendheid voor het opstarten van antistolling. De balans tussen enerzijds preventie van CVA en anderzijds een verhoogd bloedingsrisico is trouwens slecht gekend voor oudere patiënten omdat ouderen ondervertegenwoordigd zijn in klinische studies.

Bestudeerde populatie

- inclusie: patiënten uit 260 huisartspraktijken in Engeland en Wales; minstens 75 jaar; met VKF of atriale flutter bevestigd met EKG
- exclusie: patiënten met reumatisch hartlijden, majeure niet-traumatische bloeding in de voorbije vijf jaar, endoscopisch bewezen maagulcera in het voorbije jaar, slokdarmvarices, allergie voor warfarine of aspirine, terminale ziekte, recente heelkunde (< drie maanden), hypertensie (>180/110 mmHg), warfarine reeds eerder aangeraden of afgeraden door de arts in functie van de risicofactoren voor CVA of bloedingen
- 973 patiënten geïncludeerd (van de 4639 gescreende); gemiddelde leeftijd: 81 jaar (SD 4,2).

Onderzoeksopzet

- prospectieve, **open label**, gerandomiseerde studie met blinding van de effectbeoordelaars
- interventie: ofwel warfarine in aangepaste dosis (streef-INR 2,5) (n= 488) ofwel dagelijks aspirine in lage dosis (75 mg) (n=485)
- gemiddelde studieduur: 2,7 jaar (SD 1,2)
- analyse volgens **intention to treat**.

Uitkomstmeting

- primair eindpunt: fataal of invaliderend CVA (zowel ischemisch als hemorrhagisch), andere intracraniale bloeding of klinisch relevante arteriële trombo-embolie
- secundaire eindpunten: majeure bloeding (fataal of met noodzakelijke transfusie of heelkunde), hospitalisatie omwille van bloeding, hospitalisatie of overlijden omwille van vasculaire gebeurtenis, globale mortaliteit.

Resultaten

- studieuitval: vier patiënten in beide groepen
- aantal primaire eindpunten op jaarbasis: kleiner in de warfarine- dan in de aspirinegroep (zie tabel)
- aantal majeure bloedingen op jaarbasis: geen verschil tussen de warfarine- en de aspirinegroep.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de resultaten van deze BAFTA-studie het gebruik van orale anticoagulatie ondersteunen bij patiënten ouder dan 75 jaar met voorkamerfibrillatie, behalve bij contra-indicaties of wanneer de patiënt beslist dat de voordelen niet opwegen tegen het ongemak.

Financiering: Medical Research Council, Midlands Research Consortium en de Primary Care Research Trust (Verenigd Koninkrijk)

Belangenvermenging: één van de auteurs verklaart vergoedingen te hebben ontvangen van verschillende farmaceutische firma's en betrokken te zijn geweest bij de ontwikkeling van verschillende richtlijnen over antitrombotische behandeling van VKF. Alle andere auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

1. Willems R, De Cort P. Voorkomt een antitrombotische behandeling CVA bij patiënten met niet-valvulaire VKF? *Minerva* 2008(7);5:74-5.
2. Jaffer AK. Warfarin reduced major stroke more than aspirin in elderly patients with atrial fibrillation in primary care. *Evid Based Med* 2008;12:172.
3. Claes N, Buntinx F, Vijgen J, et al. The Belgian Improvement Study on Oral Anticoagulation Therapy: a randomized clinical trial. *Eur Heart J* 2005;26:2159-65.
4. Claes N, Buntinx F, Vijgen J, et al. Quality assessment of oral anticoagulation in Belgium, as practiced by a group of general practitioners. *Acta Cardiol* 2005;60:247-52.
5. Burton C, Isles C, Norrie J, et al. The safety and adequacy of antithrombotic therapy for atrial fibrillation: a regional cohort study. *Br J Gen Pract* 2006;56:697-702.
6. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for

- atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903-12.
7. van Walraven C, Hart RC, Wells CA, et al. A clinical prediction rule to identify patients with atrial fibrillation and a low risk for stroke while taking aspirin. *Arch Intern Med* 2003;163:936-43.
5. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al; Task Force on Practice Guidelines, American College of Cardiology/American Heart Association; Committee for Practice Guidelines, European Society of Cardiology; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: 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). *Eur Heart J* 2006;27:1979-2030.

Methodologische beschouwingen

De randomisatie van deze prospectieve interventiestudie werd correct uitgevoerd. Zo was de CHADS2-score gelijk verdeeld in beide groepen (1 of 2 bij meer dan 70% van de patiënten). Slechts één op vijf gescreende patiënten werd uiteindelijk op zeer selectieve wijze geïncludeerd. We moeten hiermee rekening houden wanneer we de resultaten extrapoleren (zie volgende paragraaf). Het totale aantal geïncludeerde patiënten was lager dan wat de auteurs berekend hadden om met een power van 90% een verschil te kunnen vaststellen. Het is mogelijk dat men hierdoor op het vlak van ernstige bloedingen geen verschil heeft kunnen vaststellen. Het was een open label onderzoek. De toewijzing van 'events' voor het primaire eindpunt gebeurde op basis van het medische dossier, de post mortem gegevens en beeldvorming van de hersenen door twee neurologen die verder niet bij het onderzoek betrokken waren en niet wisten tot welke behandelingsgroep de patiënt behoorde. De studieuitval was zeer laag en er was weinig cross-over tussen de groepen.

Interpretatie van de resultaten

De resultaten van de BAFTA-studie bevestigen dat ook bij oudere patiënten met VKF warfarine beduidend effectiever is dan aspirine in de preventie van CVA. Eénentwintig patiënten (95% BI van 12 tot 58) moesten met warfarine in plaats van met aspirine behandeld worden om na 2,7 jaar één extra CVA te vermijden². De totale mortaliteit was niet significant verschillend: jaarlijks 8% in de warfarine- versus 8,4% in de aspirinegroep. Voor 42,8% van de patiënten die vóór randomisatie werden uitgesloten (1/5) oordeelde de arts dat warfarine absoluut voordelig was. Het is dus mogelijk dat men uiteindelijk patiënten selecteerde met een vrij klein risico van CVA waardoor het voordeel van warfarine in de preventie van CVA bij mensen ouder dan 75 jaar in deze studie wordt onderschat. Misschien werden bij deze patiënten ook andere risicofactoren (hypertensie, hyperlipidemie) beter behandeld.

De lage incidentiegraad (2% in beide groepen) van fatale en niet-fatale majeure bloedingen kan waarschijnlijk ook verklaard worden door het uitsluiten van patiënten met verhoogd bloedingsrisico. De arts oordeelde dat het risico van bloeding te hoog was voor 11,3% van de niet-geïncludeerde patiënten. Ook de uitmuntende opvolging van de ingestelde antistollingstherapie in deze studie kan de lage incidentie van bloedingen verklaren. In deze oudere patiëntenpopulatie waren patiënten gemiddeld 67% van de tijd goed geregeld (INR tussen 2 en 3). Jaffer merkt op dat de extrapolatie van deze studie daarom eerder beperkt is².

Bij de helft van de patiënten werd via het ziekenhuis de dosis aanpassing van warfarine op basis van INR geregeld, in de andere helft was de huisarts hiervoor verantwoordelijk. In een recente Belgische studie in de huisartspraktijk bereikte men slechts in 50% van de gevallen de streef-INR³. Uit ander onderzoek van dezelfde auteurs blijkt dat een meer optimale INR controle gerealiseerd kan worden als de huisarts een gemakkelijk implementeerbare procedure toepast, waarbij hij eventueel zelf beschikt over een toestel om de INR te bepalen⁴! Ook Burton vindt dat de International Normalised Ratio perfect kan worden geregeld in een eerstelijnssetting⁵.

Ten slotte stond 40% van de BAFTA studiepopulatie reeds op orale anticoagulatie vóór het starten van de studie. Recent kon worden aangetoond dat het risico van verwikkelingen kleiner is bij patiënten die vroeger succesvol met orale anticoagulatie behandeld waren dan bij patiënten die voor de eerste maal deze therapie starten⁶.

Andere studies

In subgroepanalyses van de BAFTA-studie vonden de auteurs dat de relatieve risicoreductie niet afhankelijk was van de leeftijd en de gemiddelde CHADS2-score (CHADS2 ≤ 2 vs CHADS2 ≥ 3). CHADS2 ≤ 2 werd echter niet onderverdeeld in score 1 (enkel 75+ als risicofactor) en score 2 (leeftijd + bijkomende risicofactor). Daardoor kan deze studie niet onmiddellijk een antwoord geven op de vraag of oudere patiënten zonder bijkomende risicofactoren (de groep met het 'laagste risico' die weliswaar een minderheid vormt) ook baat hebben van antistolling. Sommigen³ pleiten voor een meer liberaal gebruik van antistolling, ook bij 75-plussers zonder bijkomende risicofactoren.

De studie van van Walraven et al.⁷ toonde echter aan dat, onafhankelijk van de leeftijd, een behandeling met aspirine voldoende bescherming biedt bij patiënten met VKF zonder voorgeschiedenis van CVA of TIA én zonder coronair lijden, hypertensie en diabetes.

Voor de praktijk

De BAFTA-studie ondersteunt de huidige richtlijnen⁸ die het gebruik van orale antistolling aanbevelen bij 75-plussers met VKF zeker indien er ook een bijkomende risicofactor voor trombo-embolie aanwezig is (hartfalen, hypertensie, diabetes, voorgeschiedenis van TIA of CVA). Het risico van majeure bloedingen kan worden beperkt door een zeer strikte opvolging van de ingestelde antistollingstherapie. Dit vergt een doorgedreven engagement van arts en patiënt. De selectie van patiënten met verhoogd bloedingsrisico die niet in aanmerking komen voor behandeling met warfarine berust grotendeels op het klinische oordeel van de arts.

● Besluit Minerva

De BAFTA-studie toont aan dat warfarine met een streef-INR van 2,5 (tussen 2 en 3) effectiever is dan 75 mg aspirine, ook bij personen van minstens 75 jaar met VKF zonder contra-indicaties voor orale antistolling.

Tabel: Incidentie van primair eindpunt en majeure bloeding op jaarbasis in de warfarine- versus de aspirinegroep met absolute risicoreductie (95% BI) en relatief risico (95% BI; p-waarde).

Uitkomstmaat	warfarine	aspirine	ARR (95% BI)	RR (95% BI; p-waarde)
Primair eindpunt	1,8 %*	3,8%*	2% (0,7 tot 3,2)	0,48 (0,28 tot 0,8; 0,003)
Majeure bloeding	1,4%	1,6%	0,2% (-0,7 tot 1,2)†	0,87 (0,43 tot 1,73; 0,67)†

* waarvan 1,6% vs 3,4% fatale of invaliderende CVA's; † niet significant