

Geen overbrugging nodig met heparines met laag moleculair gewicht bij een onderbreking van orale anticoagulantia voor een electieve ingreep met bleedingsrisico bij patiënten met voorkamerfibrillatie?

Referentie

Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al; BRIDGE Investigators. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015;373:823-33.

Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Klinische vraag

Heeft bij volwassenen met voorkamerfibrillatie de vervanging van warfarine door een heparine met laag moleculair gewicht op het vlak van arteriële tromboembolie of majeure bloedingen een meerwaarde boven geen vervanging in de periode vóór een geplande chirurgische interventie (of een invasief onderzoek)?

Achtergrond

Klinische richtlijnen raden aan om 5 dagen vóór een geplande, risicovolle chirurgische interventie (of invasief onderzoek), de orale anticoagulatiebehandeling met een vitamine K-antagonist te onderbreken. Over het al dan niet vervangen door een heparine met laag moleculair gewicht (LMWH, low molecular weight heparin) tijdens de onderbreking lopen de aanbevelingen in de richtlijnen uiteen. Bij ingrepen met een hoog risico (bv. bij patiënten met een mechanische hartklep) wordt een vervanging aanbevolen (1,2). Voor patiënten met voorkamerfibrillatie zijn de richtlijnen niet eenduidig. De ACCP-richtlijn (American College of Chest Physicians) (2012) raadt een systematische vervanging aan, maar deze aanbeveling is gebaseerd op gering niveau van bewijskracht (2). De AHA/ACC/HRS-richtlijn (American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society), gepubliceerd in 2014, beveelt een overbrugging aan bij patiënten met voorkamerfibrillatie en hoog risico (niveau van bewijskracht C) (3). Bij patiënten met voorkamerfibrillatie zonder hartkleprothese stelt deze richtlijn voor om de risico's en de voordelen van een overbrugging af te wegen tegen de risico's en de voordelen van geen overbrugging (niveau van bewijskracht C). De hoofdauteurs van de ACCP-richtlijn werkten mee aan de hier besproken RCT waarin ze betrouwbaar bewijs zochten voor het nut van vervanging bij een perioperatieve onderbreking van de anticoagulatie bij patiënten met voorkamerfibrillatie.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- 1 884 patiënten met chronische voorkamerfibrillatie (persisterend of paroxismaal) of flutter; minstens 18 jaar oud; sinds minstens 3 maanden behandeld met warfarine; met INR tussen 2 en 3; met een geplande chirurgische interventie of een invasief onderzoek die een onderbreking van de warfarinebehandeling vereisten; met minstens 1 van de CHADS₂-risicofactoren (congestief hartfalen of linkerventrikeldisfunctie, hypertensie, ≥75 jaar, diabetes, en antecedenten van ischemisch CVA, systemische embolie of TIA)
- exclusiecriteria: patiënten met hartkleprothese; CVA, systemische embolie of TIA in de voorbije 12 weken; majeure bloeding in de voorbije 6 weken; creatinineklaring <30 ml per minuut; bloedplaatjes <100x10³/ml; geplande cardiale, intracranieële of intraspinale chirurgie

- belangrijkste kenmerken van de geïncludeerde patiënten: gemiddelde leeftijd van 71,7 jaar; 73,4% mannen; in beide groepen resp. 40,2 en 37,6% van de patiënten met een CHADS₂-score=2; gemiddelde CHADS₂-score=2,3; 87% van de patiënten had hypertensie, 41% diabetes en 11% nierinsufficiëntie; 34,7% van de patiënten nam aspirine (60% van hen ononderbroken)
- 89,4% van de uitgevoerde ingrepen waren ingrepen met een gering bloedingsrisico.

Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, **multicenter non-inferioriteitsstudie** (V.S. en Canada)
- onderbreking van warfarine 5 dagen vóór de ingreep en herstart de avond na de ingreep of de dag nadien
- toediening van dalteparine 100 IE per kg lichaamsgewicht 2 maal per dag (n=934) versus placebo (n=950) in subcutane vorm vanaf 3 dagen vóór de ingreep tot 24 uur vóór de ingreep; de toediening werd hervat 12 tot 24 uur na een ingreep met gering bloedingsrisico en 48 tot 72 uur na een ingreep met hoog bloedingsrisico, tot een INR ≥ 2 bereikt was
- bloedingsrisico bepaald op basis van een classificatie, maar uiteindelijk overgelaten aan het oordeel van de onderzoekers.

Uitkomstmeting

- evaluatie van alle uitkomstmaten op dag 37 na de ingreep; vergelijking van de primaire uitkomstmaat tussen beide groepen op dag 30
- primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid: incidentie van arteriële trombo-embolie (inclusief ischemisch of hemorragisch CVA, TIA, systemische embolie)
- secundaire uitkomstmaten voor werkzaamheid: acuut myocardiinfarct, diepe veneuze trombose, longembool, overlijden
- primaire uitkomstmaat voor veiligheid: majeure bloeding
- secundaire uitkomstmaat voor veiligheid: mineure bloeding
- non-inferioriteitsanalyse voor de primaire uitkomstmaat van werkzaamheid.

Resultaten

- 71 patiënten zetten de studie stop en 162 patiënten ondergingen niet de voorziene ingreep
- primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid: incidentie van arteriële trombo-embolie bij 0,4% van de patiënten zonder vervanging door een LMWH versus 0,3% van de patiënten met vervanging; 0,1% verschil (95% BI van -0,6 tot 0,8) met $p=0,01$ voor non-inferioriteit en $p=0,73$ voor superioriteit; bij analyse van alleen de patiënten die de voorziene ingreep ondergingen, waren de resultaten gelijkaardig; de mediane tijd tot een arteriële trombo-embolie na de ingreep bedroeg 19 dagen (IQR van 6 tot 23)
- secundaire uitkomstmaten voor werkzaamheid: geen statistisch significante verschillen
- primaire uitkomstmaat voor veiligheid: majeure bloeding bij 1,3% van de patiënten zonder vervanging en bij 3,2% van de patiënten met vervanging; superioriteit voor geen vervanging door een LMWH: RR van 0,41 met 95% BI van 0,20 tot 0,78 en $p=0,005$; geen enkele majeure bloeding was fataal; de mediane tijd tot een majeure bloeding bedroeg 7 dagen (IQR van 4 tot 18)
- secundaire uitkomstmaat voor veiligheid: minder mineure bloedingen zonder vervanging (12,0%) dan met vervanging (20,9%) ($p<0,001$).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten met voorkamerfibrillatie die hun warfarinebehandeling onderbreken voor een chirurgische ingreep of voor een andere invasieve electieve ingreep, het niet vervangen van de anticoagulatiebehandeling niet inferieur is aan een vervanging door een heparine met laag moleculair gewicht voor de preventie van arteriële trombo-embolie en dat het niet vervangen van de anticoagulatie het risico van majeure bloedingen doet dalen.

Financiering van de studie

National Heart, Lung, and Blood Institute of the National Institutes of Health (NHLBI, USA); de firma Eisai leverde dalteparine zonder zich te mengen in het verloop van de studie of de publicatie ervan.

Belangenconflicten van de auteurs

4 van de 14 auteurs verklaren voor dit onderzoek mogelijke belangenconflicten te hebben (waaronder 3 auteurs die verklaren vergoedingen te hebben gekregen van het NHLBI).

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De opzet en het protocol van deze studie zijn van goede methodologische kwaliteit. De uitkomstmaten zijn goed gedefinieerd.

Voor de berekening van de steekproefgrootte gingen de auteurs uit van een power van 80% voor werkzaamheid en 99% voor veiligheid. Omdat uit intermediaire analyses bleek dat de incidentie van arteriële trombo-embolie lager was dan voorzien, moesten de auteurs in de loop van de studie de steekproefgrootte herzien om minstens 90% power te bekomen voor de primaire uitkomstmaten. De primaire analyse volgens het protocol was een non-inferioriteitsanalyse met een non-inferioriteitsmarge van 1,0% en dat is correct in het licht van de resultaten van andere studies. De toegediende dosis van dalteparine komt overeen met de in België aanbevolen behandelingsdosis. De belangrijke beperkingen van deze studie situeren zich op het vlak van de interpretatie van de resultaten (*zie volgende paragraaf*).

Interpretatie van de resultaten

De resultaten van deze RCT tonen aan dat op het vlak van werkzaamheid (preventie van arteriële trombo-embolie) geen substitutie van warfarine door LMWH niet inferieur is aan substitutie bij patiënten met voorkamerfibrillatie op het ogenblik dat de orale anticoagulatie met warfarine onderbroken moet worden voor een ingreep met bloedingsrisico. In deze RCT onderging de overgrote meerderheid van de patiënten (89,4%) een ingreep met mineur bloedingsrisico (volgens de opgegeven indeling van het protocol), maar in werkelijkheid werd slechts 69,1% van de patiënten behandeld als patiënten met een gering bloedingsrisico.

Het verschil tussen beide behandelingsopties situeert zich op het vlak van majeure bloedingen, waarvoor geen substitutie door LMWH duidelijk superieur is aan substitutie.

Door de talrijke exclusiecriteria zijn veel patiënten niet opgenomen in deze studie. We kunnen geen conclusies trekken voor patiënten met hogere CHADS₂-scores (>4), voor patiënten die een ingreep met een hoog bloedingsrisico en met een hoog risico van arteriële trombo-embolie moesten ondergaan, noch voor patiënten met een hartkleprothese.

Het lijkt ons belangrijk om te wijzen op 2 specifieke elementen. De patiënten bij wie een arteriële trombo-embolie optrad, hadden een gemiddelde CHADS₂-score van 2,6 (range 1 tot 4) en die score was dus hoger dan de gemiddelde CHADS₂-score van de totale studiebevolking. Verder duurde het mediaan 7 dagen vooraleer een majeure bloeding optrad, maar de mediane tijd tot een arteriële trombo-embolie bedroeg 19 dagen (IQR van 6 tot 23). Patiënten moeten dus relatief lang nauwkeurig opgevolgd worden.

Resultaten in perspectief

Bij de onderbreking van vitamine K-antagonisten lijkt de incidentie van trombo-embolie gering te zijn. In een prospectief observationeel onderzoek stelde men bij patiënten met voorkamerfibrillatie (54% van de studiebevolking waarvan slechts 2,7% met substitutie door LMWH) een incidentie van arteriële trombo-embolie vast van 0,7% (95% BI van 0,2 tot 1,9) (4).

Tot nu toe is de meerwaarde van substitutie door LMWH boven geen substitutie bijna uitsluitend onderzocht in observationeel onderzoek. In 2012 publiceerden Siegal et al. een meta-analyse van 33 observationele onderzoeken en 1 gerandomiseerd onderzoek (5). In deze studies waren onder meer

patiënten met voorkamerfibrillatie of met een mechanische hartklepprothese opgenomen. Substitutie door LMWH leidde niet tot een statistisch significante vermindering van het aantal trombo-embolische gebeurtenissen (OR 0,80 met 95% BI van 0,42 tot 1,54). Het risico van majeure bloedingen was echter hoger bij de patiënten die substitutie kregen (OR 3,60 met 95% BI van 1,52 tot 8,50). Deze vaststellingen zijn nadien bevestigd in ander prospectief observationeel onderzoek (6).

De aanbevelingen van de huidige richtlijnen om de perioperatieve onderbreking van een anticoagulerende behandeling met vitamine K-antagonisten al dan niet te overbruggen met heparine met laag moleculair gewicht zijn niet eenduidig (1-3). De ene richtlijn suggereert een systematische vervanging (2), terwijl andere richtlijnen een overbrugging in specifieke situaties aanbevelen (1,3). De auteurs van deze richtlijnen geven zelf aan dat de bewijskracht waarop de aanbevelingen gebaseerd zijn, zeer gering is.

Het nut van al of niet substitutie bij een onderbreking van orale anticoagulatie met de nieuwe orale anticoagulantia is nog niet uitgeklaard. Douketis et al. (dezelfde hoofdauteur als deze van de hier besproken studie) publiceerden in 2015 een subanalyse van de RE-LY-studie waarbij ze het nut evalueerden van substitutie bij onderbreking van orale anticoagulatie met dabigatran of warfarine (7). Zij stelden geen verschil vast tussen al of niet substitutie voor de incidentie van trombo-embolie, maar bij substitutie nam het risico van majeure bloedingen toe (6,8%) in vergelijking met geen substitutie (1,6%) ($p < 0,001$).

Besluit van Minerva

Deze RCT over de onderbreking van een vitamine K-antagonist bij patiënten met voorkamerfibrillatie en met een geplande risicovolle interventie, toont aan dat voor de preventie van arteriële trombo-embolie het niet vervangen van de anticoagulatie door een heparine met laag moleculair gewicht niet inferieur is aan het wel vervangen. Het risico van majeure bloedingen vermindert significant bij het niet vervangen van de anticoagulatie. Patiënten en ingrepen met een hoog risico waren niet opgenomen in deze studie.

Voor de praktijk

Als de behandeling van voorkamerfibrillatie met vitamine K-antagonisten moet stopgezet worden omwille van een electieve interventie met een hemorragisch risico, beveelt de richtlijn van het American College of Chest Physicians (2012) eerder een systematische vervanging aan met heparines met laag moleculair gewicht dan geen vervanging, maar deze aanbeveling is gebaseerd op een zeer gering niveau van bewijskracht (2). Andere richtlijnen raden vervanging aan in specifieke omstandigheden, maar ook hier is het niveau van bewijskracht gering (1,3). Een meta-analyse van hoofdzakelijk observationeel onderzoek en de resultaten van de hier besproken RCT trekken de zwakke aanbeveling om bij een perioperatieve onderbreking systematisch de anticoagulerende behandeling te vervangen, in twijfel. Voor patiënten met de meeste risico's en voor ingrepen met een hoog bloedingsrisico of een hoog trombo-embolisch risico kunnen we echter geen besluiten formuleren omdat er hiervoor geen gegevens beschikbaar zijn.

Referenties: zie website