



Anticoagulatetherapie bij voorkamerfibrillatie: het risico voorspellen van arteriële trombo-embolie en ernstige bloedingen?

Referentie

Wang SV, Franklin JM, Glynn RJ, et al. Prediction of rates of thromboembolic and major bleeding outcomes with dabigatran or warfarin among patients with atrial fibrillation: new initiator cohort study. *BMJ* 2016;353:i2607. DOI: 10.1136/bmj.i2607

Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Voordelen en risico's van orale anticoagulantia bij patiënten met voorkamerfibrillatie

Minerva heeft al talrijke besprekingen gepubliceerd over anticoagulatie bij patiënten met voorkamerfibrillatie (zie o.a. het syntheses dossier “Orale anticoagulatie: nieuwe geneesmiddelen” op deze website (1)).

Bij patiënten met voorkamerfibrillatie leiden orale anticoagulantia globaal tot 60% reductie van CVA's (2), maar het bloedingsrisico neemt toe.

Verschillende scorelijsten kunnen helpen om het risico van arteriële trombo-embolie (CVA) te voorspellen bij patiënten met voorkamerfibrillatie. De belangrijkste zijn de CHADS₂-score en de CHA₂DS₂-VASc-score. Voor het beoordelen van het bloedingsrisico bij een anticoagulerende behandeling met een vitamine K-antagonist wordt vooral de HAS-BLED-score gebruikt. In een korte bespreking besloten we dat de predictieve waarde van deze scorelijsten beperkt is, vooral voor het voorspellen van het bloedingsrisico (3,4). We merkten ook al op dat de veiligheid van orale anticoagulantia (zowel vitamine K-antagonisten als nieuwe orale anticoagulantia) anders is in een studiecontext dan in de reële praktijk (5,6). De scorelijsten zijn overigens ontwikkeld bij populaties die niet of wel (voor een deel van de populatie) behandeld werden met een vitamine K-antagonist. Ze houden geen rekening met het specifieke effect van een geneesmiddel op het voorspelde risico.

Voordelen en risico's voorspellen

Om bij patiënten met voorkamerfibrillatie beter het potentiële voordeel van een anticoagulatetherapie af te wegen tegen het bloedingsrisico is de vraag zeer actueel welke scores het best het risico van arteriële trombo-embolie voorspellen en het meest afgestemd zijn op de individuele patiënt.

Wang et al. publiceerden in 2016 een **cohortstudie** bij patiënten onder anticoagulatetherapie voor voorkamerfibrillatie (7). Bij deze patiënten vergeleken ze de risico's van trombo-embolie en majeure bloedingen met de risico's die werden vastgesteld in RCT's bij patiënten onder behandeling met warfarine en dabigatran. Op basis van hun observationele gegevens ontwikkelden ze modellen om de risico's in te schatten en vergeleken ze de performantie van deze modellen met de performantie in RCT's. De auteurs volgden tussen 2009 en 2013 14 miljoen volwassen Amerikanen op aan de hand van een databank van een private verzekeringsmaatschappij en registreerden de incidentie van CVA en het bloedingsrisico. In de cohort werden 21 934 patiënten opgenomen van wie 30% dabigatran en 70% warfarine toegediend kregen. Voor warfarine waren er dus meer gegevens beschikbaar over het aantal gebeurtenissen dan voor dabigatran, wat zeer belangrijk is omdat de patiëntkenmerken verschilden naargelang de toegediende behandeling. Zo had bijvoorbeeld 29% van de patiënten onder warfarine een bloeding in de voorgeschiedenis versus 16% onder dabigatran en had 23% van de patiënten die warfarine toegediend kregen valvulaire voorkamerfibrillatie versus 14% van de patiënten die dabigatran toegediend kregen.

De auteurs vergeleken het risico van arteriële trombo-embolie in hun cohort met het risico dat men op basis van de hoger vermelde klassieke scorelijsten vastgesteld had in de RE-LY-studie met dabigatran (8,9). De RE-LY-studie bevatte echter voor de HAS-BLED-score onvoldoende gedifferentieerde gegevens en cijfers over het initiële bloedingsrisico van de patiënten en daarom gebruikten de auteurs de gegevens van de ARISTOTLE-studie voor het voorspellen van het bloedingsrisico (10,11).

Ze vertrokken van de veronderstelling dat het risico van trombo-embolie en bloedingen in RCT's met (sterk) geselecteerde populaties geen goede weergave is van het risico bij populaties in de dagelijkse praktijk die een anticoagulatetherapie krijgen. Daarom vergeleken ze op basis van dezelfde scorelijsten het risico in RCT's met hun observationele gegevens. Voor de inschatting van het risico van arteriële trombo-embolie hielden ze in hun modellen rekening met geslacht, leeftijd (65 tot 74 jaar of ≥ 75 jaar), voorgeschiedenis van CVA, TIA of trombo-

embolie, congestief hartfalen, hypertensie, diabetes en vasculaire aandoening. De modellen voor het voorspellen van een majeur bloedingsrisico hielden rekening met de indicatoren die van toepassing zijn op 65-plussers: hypertensie, nierinsufficiëntie, leverinsufficiëntie, antecedenten van CVA of bloedingen (of voorbeschiktheid voor bloedingen), inname van geneesmiddelen met een bloedingsrisico, alcoholproblemen en een labiele INR-waarde. Het discriminerende vermogen van de verschillende predictiemodellen om patiënten met een gebeurtenis te kunnen onderscheiden van patiënten zonder de gebeurtenis, werd berekend op basis van de **C-index**. Als het discriminerende vermogen van een model niet beter is dan het toeval, is de C-index=0,5. Als het model een perfect discriminerend vermogen heeft, is de C-index=1,0. Op basis van RCT's bedroeg de C-index voor trombo-embolie met de CHADS₂-score 0,59 bij gebruikers van dabigatran en 0,66 voor warfarinegebruikers. De C-index in de predictiemodellen op basis van hun observationele gegevens bedroeg 0,52 voor gebruikers van dabigatran versus 0,70 voor warfarinegebruikers. De performantie van hun modellen op basis van observationele gegevens is dus alleen hoger voor warfarine, waarschijnlijk omdat er zich tijdens de ontwikkeling van het model te weinig gebeurtenissen voordeden onder dabigatran.

Voor het voorspellen van het bloedingsrisico tonen de predictiemodellen op basis van de observationele gegevens duidelijk aan dat de HAS-BLED-score niet volstaat voor het voorspellen van bloedingen in de dagelijkse realiteit. De HAS-BLED doet het niet goed bij gebruikers van dabigatran, maar nog minder bij warfarinegebruikers, vooral bij patiënten met een HAS-BLED-score ≥ 3 (onderschatting van ongeveer 4 majeure bloedingen per 100 patiëntjaren).

Het risico inschatten is niet vanzelfsprekend

De predictiemodellen van deze auteurs zijn gebaseerd op observationele gegevens, met alle beperkingen eigen aan dit soort onderzoek, o.a.: geen centrale toewijzing van de gebeurtenissen, mogelijke onderrapportering van risicofactoren (o.a. bloedingsrisico), confounding, enzovoort.

De berekeningen van de auteurs wijzen op de zwakke plekken in de huidige scorelijsten om de risico's te voorspellen, in het bijzonder het bloedingsrisico, bij populaties die een beetje of sterk verschillen van de populaties die in studies geïnccludeerd werden. Bij de opvolging beperkten ze zich tot patiënten die dabigatran of warfarine gebruikten, zodat hun bevindingen niet geëxtrapolerd kunnen worden naar de andere nieuwe orale anticoagulantia. Andere observationele studies toonden aan dat er in de dagelijkse praktijk bij de behandeling van niet-valvulaire voorkamerfibrillatie verschillen zijn in werkzaamheid en veiligheid tussen de nieuwe orale anticoagulantia (12). We beschikken niet over een directe vergelijking tussen de nieuwe orale anticoagulantia onderling. De vele meta-analyses hierover (zowel klassieke als **netwerk meta-analyses**) die een deel of alle RCT's includeerden (selectieve keuze en/of keuze in functie van de datum waarop het literatuuroverzicht werd uitgevoerd) laten niet toe om nuttige conclusies te trekken voor de praktijk over de keuze van een nieuw oraal anticoagulans bij patiënten met voorkamerfibrillatie. Daarvoor is de klinische heterogeniteit van de studiepopulaties en vaak ook de heterogeniteit van de studieresultaten te groot (13).

Besluit

In dit onderzoek wordt voorgesteld om de predictiescores voor arteriële trombo-embolie (bijvoorbeeld CHADS₂ en CHA₂DS₂-VASc) en voor bloedingen (bijvoorbeeld HAS-BLED) bij patiënten onder anticoagulatietherapie (warfarine en dabigatran) voor voorkamerfibrillatie, aan te vullen met observationele gegevens van patiënten in de dagelijkse praktijk. Hierdoor zou men een beter gevalideerde anticoagulatietherapie kunnen instellen die afgestemd is op de individuele patiënt. Dit onderzoek is beperkt door zijn observationeel karakter, maar bevestigt de beperkte predictieve waarde van de scorelijsten.

Referenties

1. Minerva. Orale anticoagulatie: nieuwe geneesmiddelen. Themadossier. Synthese. Laatste update 29/03/2014.
2. Camm AJ, Lip GY, De Caterina, R, et al; ESC Committee for Practice Guidelines-CPG; Document Reviewers. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J 2012;33:2719-47. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs253

3. Chevalier P. Voorkamerfibrillatie en anticoagulatie: het bloedingsrisico inschatten. *Minerva* bondig 15/11/2014.
4. Roldán V, Marín F, Manzano-Fernández S, et al. The HAS-BLED score has better prediction accuracy for major bleeding than the CHADS2 or CHA2DS2-VASc scores in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2199-204. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.08.1623
5. Chevalier P. Voorkamerfibrillatie en veneuze trombo-embolie: nieuwe orale anticoagulantia versus warfarine. *Minerva* 2013;12(3):28-9.
6. Adam SS, McDuffie JR, Ortel TL, Williams JW Jr. Comparative effectiveness of warfarin and new oral anticoagulants for the management of atrial fibrillation and venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2012;157:796-807. DOI: 10.7326/0003-4819-157-10-201211200-00532
7. Wang SV, Franklin JM, Glynn RJ, et al. Prediction of rates of thromboembolic and major bleeding outcomes with dabigatran or warfarin among patients with atrial fibrillation: new initiator cohort study. *BMJ* 2016;353:i2607. DOI: 10.1136/bmj.i2607
8. Connolly SJ, Ezekowitz MD, S. Yusuf, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561. Erratum in: *N Engl J Med* 2010;363:1877.
9. Chevalier P. Dabigatran of warfarine bij voorkamerfibrillatie? *Minerva* 2010;9(5):58-9.
10. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039
11. Chevalier P. De nieuwe orale anticoagulantia bij voorkamerfibrillatie: apixaban. *Minerva* bondig 28/10/2011.
12. Larsen TB, Skjoth F, Nielsen PB, et al. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation : propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ* 2016;353:i3189. DOI: 10.1136/bmj.i3189
13. Steinberg BA. Non-vitamin-K oral anticoagulants reduce mortality, stroke and intracranial haemorrhage when compared with warfarin in randomised trials of patients with non-valvular atrial fibrillation. *Evid Based Med* 2014;19:182. DOI: 10.1136/ebmed-2014-110004