



# Transiënte therapie met heparines met laag moleculair gewicht tijdens de start van orale anticoagulatie bij patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie na een beroerte?

### Referentie

Altavilla R, Caso V, Bandini F, et al. Anticoagulation after stroke in patients with atrial fibrillation. *Stroke*;50:2093-100. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.0228560

### Duiding

Alexandra Nunes de Sousa, médecin généraliste

Het doel van secundaire preventie na een beroerte is het risico op recidief en andere cardiovasculaire gebeurtenissen te verminderen. Als de patiënt ook voorkamerfibrillatie heeft, een goed gekende risicofactor voor beroerte, is secundaire preventie nog belangrijker en wordt antistolling aanbevolen. Orale anticoagulantia (vitamine K-antagonisten of directe orale anticoagulantia) zijn voor deze indicatie toegelaten (1). Vaak worden heparines met een laag moleculair gewicht (HLMW's) ingezet tot wanneer de therapeutische INR-streefwaarde bereikt is. In dat geval spreken we van 'overbrugging' of 'transiënte therapie'.

In Minerva kwamen nog geen studies met deze specifieke indicatie aan bod. Anderzijds is de wetenschappelijke gemeenschap wel geïnteresseerd in het al dan niet gebruiken van heparines met laag moleculair gewicht wanneer orale anticoagulantia onderbroken worden. Verschillende richtlijnen (Canadian Cardiovascular Society en European Society of Cardiology) (2,3) verwijzen naar de BRIDGE-studie. Deze RCT toont een groter risico van majeure bloedingen bij het overschakelen op heparines met laag moleculair gewicht wanneer warfarine onderbroken wordt in het kader van een electieve ingreep, zonder inferieur te zijn aan een stopzetting zonder overschakeling (4). In 2015 zag men in de studie van Kim et al. meer majeure bloedingen bij patiënten die een heparine met laag moleculair gewicht hadden gekregen tijdens het initiëren van orale anticoagulatie bij patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie die nog niet onder een behandeling met warfarine stonden (5).

De cohortstudie van Altavilla et al (2019) (6), gebaseerd op de RAF- (7) en RAF-NOAC-studie (8), selecteerde patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie die een ischemische beroerte hadden doorgemaakt (n=1 810). De studie had als doel het risico van recidief ischemische gebeurtenissen of majeure bloedingen te bepalen in functie van het geïnitieerde antistollingsschema. Men vergeleek het gebruik van heparines met laag moleculair gewicht als 'overbruggingstherapie' (n=371) tot de INR-streefwaarde met vitamine K-antagonisten bereikt was met het niet gebruiken van heparines met laag moleculair gewicht (hetzij met vitamine K-antagonisten, hetzij met directe orale anticoagulantia). Het primaire eindpunt was samengesteld uit: CVA, TIA, systemische embolie, symptomatische hersenbloeding en majeure extracerebrale bloedingen.

Heparine met laag moleculair gewicht werd opgestart bij 371 patiënten, warfarine bij 561 patiënten en directe orale anticoagulantia bij 1 219 patiënten. Dertig patiënten gingen verloren tijdens de follow-up. Men voerde een multivariate **logistische regressie** uit om de onafhankelijke variabelen en hun mogelijke correlaties met de overbruggingstherapie te evalueren. De geïnccludeerde variabelen in het model waren de NIHSS-score (National Institutes of Health Stroke Scale), de aanwezigheid van diabetes mellitus, hypertensie, dyslipidemie, paroxysmale voorkamerfibrillatie, pacemaker; de grootte van het letsel, aanwezigheid van leukoaraïosis, de CHA2DS2-VASc-score na de gebeurtenis, een voorgeschiedenis van beroerte of TIA, actief roken, congestief hartfalen en myocardinfarct. Patiënten werden prospectief opgevolgd door middel van face-to-face of telefonische interviews.

Na 90 dagen zag men dat het gebruik van heparine met laag moleculair gewicht statistisch significant gecorreleerd was met een groter risico op het primaire eindpunt: OR van 2,3 (met 95% BI van 1,4 tot 3,7;  $p < 0,0001$ ), zowel ischemisch (OR van 2,2 met 95% BI van 1,3 tot 3,9;  $p = 0,005$ ) als hemorragisch (OR van 2,4 met 95% BI van 1,2 tot 4,9;  $p = 0,01$ ).

De beperkingen van deze studie, die de auteurs zelf erkennen, zijn: 1/ er was geen randomisatie, het is dus mogelijk dat enkele confounders de resultaten hebben beïnvloed; 2/ de auteurs hadden geen informatie over het exacte tijdstip waarop de INR-streefwaarde bereikt werd bij patiënten onder behandeling met warfarine; 3/ de twee groepen waren in omvang niet gelijk (slechts 20,5% van de patiënten kreeg een transiënte therapie met heparine met laag moleculair gewicht); 4/ de soorten bloedingen konden niet worden gespecificeerd omdat de RAF- en RAF-NOAC-studies niet waren opgezet om dergelijke gegevens te verzamelen.

## Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Een consensusvergadering van het RIZIV over het rationeel gebruik van directe orale anticoagulantia (DOAC) of vitamine K-antagonisten (VKA) bij voorkamerfibrillatie (trombo-embolie preventie) en bij veneuze trombo-embolie (zowel behandeling als secundaire preventie) gaat niet in op de specifieke vraag naar het gebruik van heparines met laag moleculair gewicht tijdens de start van orale anticoagulatie bij patiënten post-CVA met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie (9).

De ESC-richtlijn van 2020 stelt dat bij patiënten met voorkamerfibrillatie en een ischemisch CVA of TIA, langdurige secundaire preventie met een oraal anticoagulans wordt aanbevolen als er geen strikte contra-indicatie voor bestaat. Daarbij gaat de voorkeur naar DOAC boven VKA (aanbeveling klasse I; niveau van bewijs A) (10). Bij patiënten met voorkamerfibrillatie en een acuut ischemisch CVA wordt een zeer snelle (<48 uur) anticoagulatie met niet-gefractioneerd heparine, heparine met laag moleculair gewicht of vitamine K-antagonisten niet aanbevolen (aanbeveling klasse III; niveau van bewijs B). In alle gevallen wordt een gespecialiseerde multidisciplinaire beoordeling geadviseerd.

## Besluit

Deze methodologisch correct uitgevoerde cohortstudie, die uiteraard niet de methodologische sterktes van een RCT heeft, toont aan dat het gebruik van heparine met laag moleculair gewicht als transiënte therapie tijdens de start van een antistollingstherapie bij patiënten met een ischemisch CVA en niet-valvulaire voorkamerfibrillatie na 90 dagen statistisch significant gepaard gaat met een verhoogd risico van een samengesteld eindpunt van CVA, TIA, systemische embolie, symptomatische hersenbloeding en majeure extracerebrale bloedingen.

## Referenties

1. Xian Y, Wu J, O'Brien E, et al. Real world effectiveness of warfarin among ischemic stroke patients with atrial fibrillation: observational analysis from Patient-Centered Research into Outcomes Stroke Patients Prefer and Effectiveness Research (PROSPER) study. *BMJ* 2015;351:h3786. DOI: 10.1136/bmj.h3786
2. Andrade JG, Verma A, Mitchell LB, et al. 2018 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol* 2018;34:1371-92. DOI: 10.1016/j.cjca.2018.08.026
3. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018;36:1953-2041. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001940
4. Clark NP, Douketis JD, Hasselblad V, et al. Predictors of perioperative major bleeding in patients who interrupt warfarin for an elective surgery or procedure: analysis of the BRIDGE trial. *Am Heart J* 2018;195:108-14. DOI: 10.1016/j.ahj.2017.09.015
5. Kim TH, Kim JY, Mun HS, et al. Heparin bridging in warfarin anticoagulation therapy initiation could increase bleeding in non-valvular atrial fibrillation patients: a multicenter propensity-matched analysis. *J Thromb Haemost* 2015;13:182-90. DOI: 10.1111/jth.12810
6. Altavilla R, Caso V, Bandini F, et al. Anticoagulation after stroke in patients with atrial fibrillation. *Stroke*;50:2093-100. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.022856
7. Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, et al. Early recurrence and cerebral bleeding in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation: effect of anticoagulation and its timing: the RAF study. *Stroke* 2015;46:2175-82. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.008891
8. Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, et al. Early recurrence and major bleeding in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation treated with non-vitamin- K oral anticoagulants (RAF-NOACs) study. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e007034. DOI: 10.1161/JAHA.117.007034
9. RIZIV. Het rationeel gebruik van de orale anticoagulantia directe (DOAC) of vitamine K antagonist (VKA) in voorkamerfibrillatie (trombo-embolische preventie) en veneuze trombo-embolie (behandeling en secundaire preventie). Consensusvergadering van 30/07/2017. Conclusies - Juryrapport – lange tekst.
10. ESC Clinical Practice Guidelines. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2020; ehaa612. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612