**ANTICOAGULANTIA BIJ PATIENTEN MET VKF: GEVOLGEN VAN DE NIEUWE RICHTLIJNEN EN IMPACT VAN DE NIEUWE MOLECULES VOOR DE HUISARTSENPRAKTIJK.**

**Phyline Van De Bruaene, MD*, Peter Verhamme, MD, PhD†, Melissa De Bliquy, MD* ,Koen Lievens, MD***

***Groepspraktijk Eernegem, †Universitaire Ziekenhuizen Leuven**

**Contactgegevens:**

Phyline Van De Bruaene, MD

Sint-Catharinastraat 10

8800 Beveren

Tel: 0473534305

Email: phyline@hotmail.com

***Abstract***

*Context*: VKF is een van de frequentst voorkomende cardiale aritmieën in de klinische praktijk en komt voor bij ongeveer 1-2% van de totale populatie. Patiënten met VKF hebben een verhoogd risico op overlijden, CVA, trombo-embolische accidenten, hartfalen en hospitalisaties. Ter preventie van trombo-embolische fenomenen kunnen orale anticoagulantia geïndiceerd zijn. Recent zijn nieuwe richtlijnen gepubliceerd waarbij de CHADS2-score wordt uitgebreid tot de CHADS-Vasc score en de HASBLED score wordt geïmplementeerd om het bloedingsrisico in te schatten. Bovendien werden recent enkele nieuwe orale anticoagulantia goedgekeurd waarbij een regelmatige INR controle niet meer nodig is. Deze nieuwe richtlijnen en nieuwe medicaties kunnen belangrijke implicaties hebben voor de patiënt met VKF.

*Onderzoeksvraag*: 1. Wat is de prevalentie van VKF binnenin de huisartsenpraktijk? 2. Hoeveel van de patiënten met VKF worden behandeld met orale anticoagulatie? Is dit conform de CHADS2 richtlijn? Welke zijn de factoren gerelateerd zijn aan het afwijken van de richtlijnen? 3. Zal het aanwenden van de nieuwe richtlijnen het aantal patienten die in aanmerking komen voor orale anticoagulatie significant veranderden? 4. Wat met de nieuwe therapieën? Bij welke patiënten zouden huisartsen geholpen zijn met de nieuwe medicatie zoals Dabigatran en Rivaroxaban?

*Methode* (literatuur & registratiewijze): Alle patiënten met VKF of een voorgeschiedenis van VKF in onze huisartsenpraktijk werden in de studie geïncludeerd. Demografische, klinische, biochemische en sociale parameters werden opgezocht in de dossiers van de patiënten op moment van inclusie in de studie. CHADS-2, CHADS-Vasc en HAS-BLED score werden berekend volgens de huidige richtlijnen. De patiënten werden opgevolgd via consecutieve consultaties en/of huisbezoeken. De tijd binnen de therapeutische range (INR streefwaarde tussen 2 en 3) werd berekend met behulp van lineaire interpolatie tussen 2 consecutieve INR metingen.

*Resultaten*: 43 Patiënten (gemiddelde leeftijd 73.6±9.9 jaar, 24 (55.8%) mannen werden geïdentificeerd in de groepspraktijk. De prevalentie van VKF in onze patiënten populatie kan geschat worden op 2.2%. Tijdens een gemiddelde opvolging van 9.8 ± 4 maand hadden de patiënten een TWTR van 54.3±23.5% (range 0 tot 100%).Leeftijd >75 jaar (R= -0.343; P=0.037) en aanwezigheid van depressie (R =-0.428; P=0.008) waren gerelateerd aan een slechtere TWTR. De inname van minstens 5 verschillende medicatie (R=0.328; P=0.047) was gerelateerd aan een betere TWTR. Door het toepassen van de nieuwe richtlijnen met de CHADS-Vasc score in onze groepspraktijk komen significant meer mensen in aanmerking voor het opstarten van orale anticoagulatie (P=0.003).

*Conclusies*: De prevalentie van VKF in oze huisartsenpraktijk is te vergelijken met de de prevalentie in de algemene populatie. De medicatie zouden een goede oplossing kunnen zijn voor oudere patiënten die in onze studie een slechter TWTR hebben, maar zouden echter geen oplossing zijn voor depressieve patiënten gezien compliance een belangrijke oorzaak is van een slechte INR controle. De nieuwe guidelines hebben als gevolg dat een significant groter aandeel van de patiënten met VKF moeten behandeld worden met orale anticoagulantia. In onze praktijk werd er reeds behandeld volgens de CHADS-Vasc score.

***Introductie***

Voorkamerfibrillatie (VKF) is de meest frequent voorkomende cardiale aritmie in de klinische praktijk en de prevalentie wordt geschat op 1-2 % van de populatie.De prevalentie van VKF is hoger bij mannen dan bij vrouwen en neemt toe met de leeftijd. Het komt voor in minder dan 1% van de mensen onder 60 jaar, maar bij meer dan 8% van de mensen boven de 80 jaar. Omwille van de toenemende vergrijzing van de bevolking verwacht men dat de prevalentie de komende 50 jaar nog zal verdubbelen.[1, 2]

VKF is een supraventriculaire tachyaritmie gekarakteriseerd door ongecoördineerde, asynchrone atriale activiteit die resulteert in een structurele remodeling van de voorkamers. Hierdoor ontstaat een elektrische dissociatie tussen de spierbundels en de lokale geleiding hetgeen op zijn beurt de VKF in stand houdt. Patiënten met VKF hebben een duidelijk verhoogd risico op intra-auricaulaire trombusvorming.VKF is geassocieerd met een verhoogd risico op overlijden, CVA, trombo-embolische accidenten, hartfalen en hospitalisaties.[3,4]VKF is ook gerelateerd aan een verminderde levenskwaliteit. Het voorkomen van ischemische CVA bij patiënten met VKF varieert rond de 5% per jaar, wat 2 tot 7 keer hoger is dan bij patiënten zonder VKF.[3] 1 op 5 beroertes komen voor bij patiënten met VKF met frequent ernstige gevolgen zoals dood of ernstige invaliditeit. [3,4]

De behandeling van VKF heeft als doel enerzijds de symptomen te verminderen, maar anderzijds de complicaties ten gevolge van VKF te voorkomen. Het risico op dood, CVA en andere trombo-embolische events kan gereduceerd worden door het gebruik van anticoagulantia. Tot voor kort werd de CHADS-2 score gehanteerd om te bepalen of een patiënt al dan niet gebaat zou zijn met anticoagulantia. In de CHADS-2 score vertegenwoordigen congestief hartfalen, hypertensie, leeftijd >75 jaar en diabetes telkens 1 punt en een voorgeschiedenis van CVA of TIA 2 punten. Een patient met een CHADS-2 score van minstens 1 kwam in aanmerking voor therapie met vitamine K antagonisten zoals warfarine, fenprocoumon of acenocoumarol, omdat de bescherming die deze medicatie konden bieden op dat moment groter werd dan het risico opbloedingen. Deze medicatie vereisenechter een nauwgezette INR controle waarbij een INR controle uitgevoerd wordt om de 2 tot 4 weken en er gestreefd wordt naar een INR-waarde tussen de 2 en 3. Het risico op intracraniële bloeding zou namelijk sterk verhogen bij een INR waarde boven de 3.5.[2,6,7]

De lange half waarde tijd, de noodzaak aan regelmatige monitoring, interacties met andere medicijnen en voeding vormden de basis voor verder onderzoek naar alternatieven voor deze medicatie.[6]Momenteel hebben verschillende nieuwe orale anticoagulantia zoals rivaroxaban (Xarelto®), dabigatran (Pradaxa®) en apixaban (Eliquis®) hun efficaciteit aangetoond.Daarenboven zijn dabigatran en rivaroxaban momenteel reeds beschikbaar in het kader van een 'medical need'

programma. Dabigatran is een specifieke en directe trombine-inhibitor met een biologische beschikbaarheid van 6.5%een half waarde tijd van 12 tot 17 uur en een renale excretie die 80% bedraagt. Dabigatran wordt oraal ingenomen en vereist geen regelmatige monitoring.[2]Ook rivaroxaban is een oraal actieve, directe factor Xa-inhibitor met een halfleven van vier uur. Ook hier is geen monitoring vereist.[5]Apixaban is eveneens een directe factor Xa inhibitor met een half-leven van negen tot veertien uur, maar de renale excretie bedraagt slechts 25%. Het gebruik van deze nieuwe anticoagulantia bij patiënten met VKF in de huisartsenpraktijk heeft mogelijk een grote impact op zowel de patiënten als de huisarts.

Daarenboven werden in 2010 recent nieuwe richtlijnen in verband met de behandeling van VKF gepubliceerd. Nieuwe criteria werden opgesteld voor het bepalen of het gebruik van anticoagulantia bij patiënten met VKF geïndiceerd is. De CHADS-2 score werd vervangen door de CHADS-VASC (congestief hartfalen 1, hypertensie 1, leeftijd boven de 75 jaar 2, diabetes 1, CVA 2, vasculaire aandoening 1, leeftijd tussen de 65 en de 75 jaar 1, en vrouwelijk geslacht 1). Bovendien kan nu met behulp van de HAS-BLED score (hypertensie 1, abnormale lever- en/ nierfunctie 1 of 2, CVA 1, voorgeschiedenis van bloeding of voorbeschikt 1, labiele INR 1, ouderen >65 jaar 1, drugs en alcohol 1 of 2) het bloedingsrisico van de patiënt tegelijkertijd nauwkeuriger ingeschat worden. Bij een CHADS-vasc score van minstens 1 zijn orale anticoagulantia aangewezen. Bij een HAS-BLED score van meer dan 3 moet ernstig overwogen worden of het risico op bloeding niet te hoog is. [6,7]

Deze studie heeft tot doel (1) de prevalentie van VKF binnen mijn huisartspraktijk na te gaan, (2) hoeveel van deze patiënten momenteel behandeld worden met anticoagulantia, (3) de tijd waarbij de INR binnen de therapeutische range (TWTR) blijft, (4) determinanten van TWTR, (5) of het gebruik van anticoagulantia conform is met de CHADS-2/CHADS-Vasc richtlijnen. Tot slot zal – op basis van deze gegevens – gereflecteerd worden over de impact en het belang van de nieuwe antitrombotica in onze huisartspraktijk.

***Methodes***

*Studiepopulatie*

Alle patiënten met VKF of voorgeschiedenis van VKF van onze groepspraktijk, gesitueerd te Eernegem, West-Vlaanderen. In de praktijk zijn 3 artsen en 1 HAIO werkzaam en het patiëntenbestand omvat 2000patiënten. Patiënten met VKF of voorgeschiedenis van VKF werden geïdentificeerd aan de hand van het programma MEDIDOC en WINDOC. Voorafgaand aan inclusie in de studie werd informed consent van de patiënten verkregen. Enkel patiënten die informed consent weigerden werden uit de studie geëxcludeerd.

Demografische, klinische, biochemische en sociale parameters werden opgezocht in de dossiers van de patiënten op moment van inclusie in de studie. Als mogelijke determinanten van verminderde TWTR werden meegenomen: leeftijd >75 jaar, geslacht, alleenstaand, thuiswonend, depressie, polyfarmacie (gedefinieerd als minstens 5 verschillende medicatie per dag), klaarzetten van medicatie door thuisverpleging en/of kinderen, transportmogelijkheden (gedefinieerd als al of niet beschikken over een auto) en noodzaak tot hospitalisatie tijdens de opvolging van de patiënten.

CHADS-2, CHADS-Vasc en HAS-BLED score werden berekend volgens de huidige richtlijnen.[1]

*Opvolging*

De patiënten werden opgevolgd via consecutieve consultaties en/of huisbezoeken. INR controles gebeurden naargelang de klinische noodzaak. De tijd binnen de therapeutische range (INR streefwaarde tussen 2 en 3) werd berekend met behulp van lineaire interpolatie tussen 2 consecutieve INR metingen (Roosendaal methode)[22]. Hospitalisaties en overlijdens van de geïncludeerde patiënten werden eveneens opgevolgd.

*Statische analyse*

Data werden geanalyseerd met behulp van SPSS® voor Windows (versie 18, SPSS, Chicago). Descriptieve data voor continue variabelen worden beschreven als gemiddelde ±standaard deviatie. Descriptieve data voor discrete variabelen worden beschreven als frequenties of percentages.

TWTR werd berekend door middel van lineaire interpolatie tussen 2 opeenvolgende INR metingen met een INR streefwaarde tussen 2 en 3 (Roosendaal methode)[22]. Pearsons correlatie coëfficient werd gebruikt om associaties te beschrijven tussen TWTR en de verschillende variabelen die vooraf gedefinieerd werden (cfr supra). Een student t-test werd verricht om het verschil in TWTR tussen de subgroepen te berekenen. Een Chi-Square test werd toegepast om te evalueren of onze huidige

behandeling significant verschilt van deze voorgeschreven door de richtlijnen (CHADS-2 of CHADS-Vasc) en of de nieuwe richtlijnen de proportie patiënten die anticoagulerende therapie vergt significant doet toenemen in onze huisartsenpraktijk.

***Resultaten***

*Patientenpopulatie*

Drieënveertig patiënten (gemiddelde leeftijd 73.6±9.9 jaar, 24 (55.8%) mannen) met VKF werden geïdentificeerd in de groepspraktijk. Er werden geen patiënten geëxcludeerd, waardoor de prevalentie van VKF in onze patiëntenpopulatie kan geschat worden op 2.2%. De demografische, klinische en biochemische karakteristieken van de populatie worden beschreven in Tabel 1.

*Opvolging*

Tijdens een gemiddelde opvolging van 9.8± 4.0maanden hadden de patiënten een TWTR van 54.3±23.5% (range 0 tot 100%). De verdeling van alle gemeten INR waarden wordt aangetoond in Figuur 1. Leeftijd >75 jaar (R= -0.343; P=0.037) en aanwezigheid van depressie (R =-0.428; P=0.008) waren gerelateerd aan een slechtere TWTR. De inname van ≥5 verschillende medicatie (R=0.328; P=0.047) was gerelateerd aan een betere TWTR. (Figuren 2-4)

Tijdens de opvolging werden 11 patiënten gehospitaliseerd (Tabel 6). Een patiënt werd gehospitaliseerd omwille van een ischemisch CVA(patiënt stond niet onder therapie met orale anticoagulatie.) Eén patiënt werd opgenomen omwille van recidief VKF en 2 patiënten kregen een pacemaker ingeplant. De reden voor opname voor de overige patiënten is samengevat in tabel 6

*Anticoagulatie en de huidige richtlijnen*

<u>CHADS-2 score</u>

Zes (13.9%) patiënten hadden een CHADS-2 score van 0, doch 4 (9.3%) van deze patiënten werden toch behandeld met vitamine-K antagonisten. Zevendertig (86.1%) patiënten hadden een CHADS-2 score van minstens 1, waarvan 6 (13.9%) niet behandeld werd met vitamine-K antagonisten. Reden voor het al of niet starten van anticoagulatie wordt beschreven in Tabel 3.

<u>CHADS-Vasc score</u>

Drie (7.1%) patiënten hadden een CHADS-Vasc score van 0, doch 1 (2.4%) patiënt werd toch behandeld met orale anticoagulatie. Negenendertig (92.9%) patiënten hadden een CHADS-Vasc score van minstens 1, waarvan slechts 1 (2.4%) niet behandeld werd met orale anticoagulatie. (Tabel 3)

In onze groepspraktijk werden significant meer patiënten behandeld met orale anticoagulantia dan geïndiceerd op basis van de vroegere CHADS-2 richtlijnen (P=0.048). Er was geen significant verschil tussen het aantal patiënten dat orale anticoagulatie voorgeschreven kreeg in onze praktijk en het

aantal patiënten dat in aanmerking kwam voor orale anticoagulatie zoals geïndiceerd op basis van de CHADS-Vasc richtlijnen (P=NS) Door het toepassen van de CHADS-Vasc score in onze groepspraktijk kwamen significant meer mensen in aanmerking voor het opstarten van orale anticoagulatie (P=0.003).

HAS-BLED score

In onze populatie hadden 23 (53.5%) patiënten een verhoogd risico op bloeding (HAS-BLED≥3). Van deze patiënten werden 21 (91.3%) toch behandeld met vitamine-K antagonisten. Deze cijfers worden weergegeven in tabel 5.

***Discussie***

Onze studie toonde aan dat de prevalentie van VKF bij de patiënten van onze huisartsenpraktijk2.2% bedraagt . Van deze patiënten wordt 88.1% behandeld met vitamine-K antagonisten. TWTR bedroeg 54.3±23.5%. Leeftijd>75 jaar en de aanwezigheid van depressie waren gerelateerd met een slechtere INR controle, terwijl de inname van minstens 5 medicatie gerelateerd was met een betere INR controle. Onze patiënten werden overbehandeldop basis van de CHADS-2 richtlijnen maar werden eerder conform de CHADS-Vasc richtlijnen behandeld. Een belangrijk percentage van de patienten met een hoog risico op bloeding werd toch behandeld met orale anticoagulatie.

***Prevalentie van VKF***

Onze studie toonde een prevalentie van VKF patiënten van 2.2% in onze groepspraktijk. De gemiddelde leeftijd van de studiegroep was 73.6±9.9 jaarmet een predominantie van het mannelijke geslacht. De Renfrew/ Paisley studie van Stewart et al. toonde een prevalentie van 0.65% voor een leeftijdsgroep van 45-65 jaar. Er was wel een duidelijke stijging van de prevalentie met de leeftijd en VKF kwam daar ook duidelijk frequenter voor bij mannen dan bij vrouwen. De Framingham studie toonde een prevalentie van VKF van 0.5% bij patiënten tussen de 50 en 59 jaar, hetgeen steeg naar 1.8% bij patiënten tussen de 60 en 69 jaar en tot 4.8% bij patiënten tussen de 70-79%. In de ACC/AHA/ESC richtlijnen van VKF wordt een prevalentie van 0.4 % geschat voor de volledige populatie maar dit stijgt naar 6% bij personen boven de 80 jaar. We kunnen stellen dat onze praktijk een mooie doorsnede biedt van de populatie met beperkte selectiebias waardoor de VKF prevalentie licht hoger ligt dan vermeld in een aantal grote registers.

Tabel 1 geeft een weergave van de klinische karakteristieken van onze patiëntenpopulatiein vergelijking met de populaties gerekruteerde door de RE-LY studie, de ROCKET AF studie en de ARISTOTLE studie. Onze studiepopulatie leunt duidelijk dichter aan bij de studiepopulatie van de RE-LY en ARISTOTLE studie dan bij die van de ROCKET AF- studie. Als we vergelijken met depatiëntenpopulatie geïncludeerd in de RE-LY en de ROCKET-AF studie zien we de gemiddelde leeftijd, de proportie mannen, de gemiddelde systolische en diastolische bloeddruk vrij goed te vergelijken zijn de populatie van onze huisartsenpraktijk. Het percentage patiënten met diabetes mellitus, hypertensie of een CVA/TIA in de voorgeschiedenis was ook min of meer gelijklopend. Onze patiënten groep heeft iets minder patiënten met een myocardinfarct in de voorgeschiedenis en duidelijk minder patiënten met hartfalen (hetgeen resulteert in een kleinere proportie van de patiënten behandeld met een ACE inhibitor of angiotensinogeenreceptor blokker). Opvallend is ook

het hoge percentage patiënten behandeld met een statine in vergelijking met de drie VKF studies. Patiënten geïncludeerd in de ROCKET-AF studie hebben duidelijk een hoger risicoprofiel met een beduidende grotere proportie van de patiënten die een voorgeschiedenis van een CVA/TIA of myocardinfarct hadden doorgemaakt. Ook hartfalen, hypertensie en diabetes mellitus waren duidelijk frequenter aanwezig in de studiepopulatie van de ROCKET-AF in vergelijking met onze patiënten populatie.

Hieruit volgt dat de resultaten van de RELY en de ARISTOTLE studie vrij gemakkelijk te transponeren zijn op onze huisartsenpraktijk, terwijl de resultaten van de ROCKET-AF meer representatief zijn voor een hoog risicopopulatie, of de patiënten aan het ene hoog-risico eind van het spectrum in onze praktijk .

***Opvolging***

***TWTR***

De TWTR in onze studie bedraagt 54.3±23.5%hetgeen betekent dat onze patiënten slechts de helft van de tijd goed geregeld zijn. .Desondanks is dit geen onrealistisch of perse slecht resultaat als men weet dat de TWTR te vergelijken is met de hierboven vermelde studies. In de ROCKET- AF is de TWTR gemiddeld 55% is, in de ARISTOTLE studiegemiddeld TWTR 62.6% en in de RELY studie gemiddeld 64%.In een meta-analyse van Baker et al. werden 8 studies geïncludeerd van in de Verenigde Staten met een totaal van 22 237 warfarine behandelde VKF-patiënten. Deze meta-analyse toonde aan dat de VKF patiënten van alle 14 groepen gemiddeld 55 % van de tijd een INR binnen de therapeutische range hebben. Van deze 14 groepen konden ze bij 13 groepen een onderscheid maken tussen groepen waarbij de warfarine dosis gecontroleerd werd door anticoagulatie klinieken (9 groepen) en groepen waarbij de INR controle gebeurd door huisartsen (4 groepen). Dit toonde heel duidelijk aan dat de TWTR duidelijk hoger ligt bij patiënten in anticoagulatie klinieken (gemiddeld 63 ± 5%) dan bij patiënten in de algemene praktijk ( gemiddeld 51 ±4%). Terwijl de TWTR in onze praktijk dus duidelijk overeenkomt met de resultaten bekomen in de Verenigde Staten, zijn deze echter duidelijk lager dan de resultaten bekomen in de Scandinavische landen. Een studie van Wieloch et al. uit Zweden met een studiepopulatie bestaande uit 18391 patiënten vanuit 67 verschillende centra in Zweden had een gemiddelde TWTR was 76.2%. Als verklaring voor deze duidelijk betere performantie van het Scandinavische systeem haaltAndersson et al aan dat in Zweden de structurele en praktische organisatie van INR monitoring veel omvattender is. De patiënten onder anticoagulerende medicatie worden gevolgd in anticoagulatie klinieken, in primaire gezondheidscentra of bij de patiënten thuis.

Hierbij worden verpleegkundigen, assistenten van verpleegkundigen en artsen ingeschakeld om de opvolging van de patiënten te optimaliseren. Meest waarschijnlijk resulteert die in een betere opvolging en betere TWTR dan in België.Meestal worden VKF patiënten die onder anticoagulatie staan gevolgd in de huisartspraktijk.

***Determinanten van TWTR***

Aangezien een hogere TWTR gerelateerd is aan een betere prognose van de patiënten, wilden we onderzoeken welke factoren mogelijk gerelateerd zijn aan een slechte INR controle. Onze gegevens toonden dat een leeftijd boven de 75 jaar en depressie gerelateerd zijn aan een slechte INR controle, terwijl de inname van minstens 5 verschillende medicatie gerelateerd was met een betere INR controle.

Leeftijd boven de 75 jaar was de eerste determinant die overeenstemde met een slechtere TWTR. In een studie van Masaki et al. was dit echter niet terug te vinden. Zowel in de groep met een TWTR >68% als <68% was de gemiddelde leeftijd 77 ± 5 jaar.Deze studie includeerde echter enkel patiënten boven de 70 jaar. Net zoals in onze populatie werd in deze studie geen significant verschil in INR controle waargenomen bij patiënten die roken, mannen of vrouwen, patiënten met diabetes, hypercholesterolemie of hypertensie.

In onze studie was er wel een significante slechtere INR controle bij patiënten met een depressie. Verschillende studies toonden reeds aan dat de therapietrouw duidelijk daalt bij patiënten met depressie en dat depressie bijgevolg als een belangrijke co-morbiditeit is bij patiënten met hartziekten moet beschouwd worden. De belangrijkste reden waarom depressie een belangrijke factor is van slechte INR controle is de slechte compliance in medicatie-inname. Bij de inname van anticoagulerende medicatie is het belangrijk om de medicatie correct in te nemen gezien het nauwe therapeutische venster en grote variabiliteit. [17] De Studie van Di Matteo et al. toonde aan dat de kans 3 keer zo groot is dat depressieve patiënt non-compliant zullen zijn met medicatie in vergelijking met niet-depressieve patiënten. Piatkov et al. vermeldtbovendien een belangrijke interactie tussen SSRI ’s en warfarine. SSRI’s zouden de plaatjesaggregatie remmen en daardoor het risico op bloeding verhogen.

Verrassend was dat er een significant beter INR controle werd gezien bij patiënten die minstens 5 verschillende medicaties namen. Verschillende studies toonden reeds aan dat er belangrijk voedsel- en geneesmiddeleninteracties bestaan met anticoagulerende medicaties[19],hoewel de vatbaarheid hiervoor zeker individueel verschillend is.[18]In onze huisartsenpraktijk wordt actief gelet op eventuele geneesmiddeleninteracties, waarbij deze dus waarschijnlijk eerder beperkt blijven. We vermoeden

ook dat patiënten die reeds verschillende medicatie moeten innemen vaak beter georganiseerd zijn naar medicatie inname toe. De andere determinanten die we in onze studiepopulatie bekeken hadden geen significant effect op de TWTR.

***Therapie en de richtlijnen***

De indicatie voor het al dan niet opstarten van anticoagulantia kan bepaald worden aan de hand van de CHADS-2 score. Vanaf een score van 1 of hoger is opstarten van anticoagulerende medicatie bij patiënten met VKF aangewezen aangezien het beschermend effect groter wordt dan het bloedingsrisico. In tegenstelling tot sommige studies waarbij gesteld wordt dat VKF patiënten vaak onder behandeld zijn, werd in onze praktijk een verassend hoog percentage van de patiënten geanticoaguleerd. Meer nog, er werden significant meer patiënten behandeld met antistollende medicatie dan in principe geïndiceerd op basis van de CHADS-2 score (Tabel 2) Bungard et al. toonde dat patiënten met VKFonder behandeld zijn. Slechts 15-44% van de patiënten zonder contra-indicatie kreeg warfarine toegediend. Als mogelijke oorzaken vermelden zij zowelpatiënt-gerelateerde factoren, arts gerelateerde factoren als factoren gerelateerd met hetgezondheidszorgsysteem. Patiënt gerelateerde factoren omvatten onder meer de angst voor bloeding, noodzaak van follow-up en gevorderde leeftijd als belangrijke barrière om te starten met anticoagulantia. Artsen nemen ook de therapietrouw van hun patiëntenwaarbij ze warfarine willen starten in acht. Het gezondheidszorgsysteem speelt zeker ook een bepalende rolin al dan niet nemen van anticoagulerende medicatie. Naarmate het systeem beter georganiseerd is voor de opvolging en controle van INR, des te meer anticoagulantia zullen worden voorgeschreven.[20]In onze huisartsenpraktijk lijkt dit echter niet het geval te zijn: Slechts 2 patiënten met CHADS-2 score van minstens 2 krijgen geen anticoagulantia en 2 patiënten die een CHADS -2 score van 0 worden toch behandeld met orale anticoagulantia. Redenen van deze 4 patiënten voor het afwijken van de richtlijnen wordt weergegeven in tabel 3.

In 2010 werden nieuwe richtlijnen in verband met de behandeling van VKF gepubliceerd. Significant meer patiënten met VKF komen in aanmerking voor anticoagulatie door het toepassen van de CHADS-Vasc score in plaats van de CHADS-2score. (figuur 5)De CHADS-Vasc is gebaseerd op dezelfde predictieve factoren als de CHADS2- score met, bestaande vasculaire aandoening, leeftijd tussen 65-74 jaar en vrouwelijk geslacht als bijkomende factoren. Hierdoor zou een meer precieze inschatting van het risico op trombose bekomen worden. Dit heeft echter zowel klinische als economische complicaties. Klinisch gezien zullen meer mensen nauwer moeten opgevolgd worden gezien ze anticoagulantia nemen. De INR controles die daarmee gepaard gaan vertegenwoordigen het

economische aspect. Een overzicht van de CHADS-VASC score bij onze studiepopulatie en hun therapie wordt weergegeven in tabel 4. Opvallend is dat ons therapiegedrag meer in overeenstemming is met de CHADS-Vasc score. Dit betekent dat in onze huisartsenpraktijk weinig aanpassingen in het voorschrijfgedrag dienen te gebeuren. Een mogelijke verklaring zou kunnen zijn dat orale anticoagulantia bij patiënten in onze huisartsenpraktijk meestal onder supervisie van de behandelend cardioloog gebeurt. Ondanks het recent verschijnen van deze richtlijnen is het mogelijk dat het opstarten van anticoagulantia reeds gebeurde met de CHADS-Vasc richtlijnen in het achterhoofd. Toch zijn er nog enkele patiënten die afwijken van de richtlijnen, ook volgens de CHADS- Vasc en de reden hiervoor wordt weergegeven in tabel 3.

De nieuwe richtlijnen hebben niet alleen een nieuw score systeem om het risico op trombose te bepalen, ze hebben tevens een systeem om het risico op bloeding te bepalen. De HASBLED- score bepaalt het risico op bloeding. Vanaf een HASBLED score van 3 of meer valt te overwegen of het risico op bloeding niet opweegt tegenover het risico op trombose.[7,21] Als we onze studiepopulatie bekijken, stellen we vast dat ondanks de relatief hoge HASBLED score, veel patiënten met anticoagulantia worden behandeld. Alhoewel de waarde van de HAS-BLED score hierdoor wat in twijfel kan getrokken worden, biedt het op deze manier toch een meer objectief inzicht in het bloedingsrisico van iedere individuele patiënt. Het is uiteraard aan de arts om te beslissen of het bloedingsrisico opweegt tegenover het risico op trombose. [7](Tabel 5)

Als we het aantal hospitalisaties omwille van bloedingscomplicaties bekijken in onze studiepopulatie is dit eerder beperkt. Slechts 2 patiënten werden omwille van deze reden gehospitaliseerd (Tabel 6), maar zorgen mogelijk wel voor een wijziging in therapie: Bij patiënte nr. 1 in de tabel werd Marevan gestopt omwille van het te hoog risico op bloeding, zij heeft een HASBLED-score van 4 en een CHADS-vasc score van 7, maar omwille van toenemende dementie en valrisico heeft men toch beslist om de anticoagulatie te stoppen. Bij patiënt nr. 2 werd door de cardioloog Pradaxa ® opgestart in studieverband. Hij neemt dit nu ongeveer vier maanden en heeft sindsdien geen hemartrose van de knie meer gehad. Bij patiënt nr. 10 werd eveneens beslist om de orale anticoagulantia te stoppen omwille van toenemend valrisico en te hoog bloedingsrisico. Haar HASBLED-score is 5 en CHADS-Vasc score is 6. Bij patiënt nr. 11 werd anticoagulantia opgestart omwille van VKF. Deze wijzigingen zijn gebeurd door de cardioloog, maar dezelfde patiënten kunnen verschillende therapie krijgen naargelang de arts.

***Nieuwe medicatie op basis van huidige resultaten***

Uit onze studie blijkt dat oudere en depressieve patiënten het slechter doen met orale anticoagulantia.(figuur 2-3) Bij hen zien we frequenter een labiele INR. Stanley et al en Piatkov et al gaven 2 redenen aan waarom patiënten met depressie een labielere INR hebben: enerzijds kunnen SSRI's zorgen voor het hinderen van de plaatjesaggregatie en op die manier het risico op bloeding verhogen, maar vooral de non-compliance van de patiënt is een belangrijke factor die zorgt voor de slechte INR – controles.[16-18]Gezien therapietrouw even belangrijk tot zelfs belangrijker is bij de nieuwe groep medicatie, zal dit wellicht geen oplossing zijn voor deze groep patiënten.

Voor oudere patiënten zijn de nieuwe medicaties mogelijks wel een goede oplossing. Dabigatran wordt wel voor 85% renaal geklaard en er bestaat bijgevolg een contra-indicatie bij patiënten met een creatinineklaring onder de 30 ml/min. [2]Alhoewel men redelijkerwijs kan verwachten dat oudere mensen frequenter een slechte nierfunctie zullen hebben, was een GFR van <30 ml/min eerder zeldzaam in onze studiepopulatie. Geneesmiddelen interacties kunnen voorkomen bij zowel de klassieke als de nieuwe antistollingsmiddelen, hoewel in onze analyse patiënten met polyfarmacie niet noodzakelijk een slechte TWTR hadden.

De nieuwe richtlijnen zorgen ervoor dat significant meer patiënten moeten behandeld worden met orale anticoagulantia. Dit heeft ook belangrijke economische implicaties. Bij een therapie met warfarine of fenprocoumon wordt gemiddeld 2 keer per maand de INR opgevolgd met behulp van een bloedafname. Die bloedafnameskosten dus per patiënt ongeveer 44.90 euro per maand. Tel daarbij de kostprijs van de klassieke orale anticoagulantia kosten per maand ongeveer tussen de 6 en 6.5 euro. Dit komt met andere woorden neer op een maandelijkse kost van ongeveer 50 euro per patiënt of een jaarlijks bedrag van 25800 euro voor al onze patiënten. Inclusief consultatie komt dit bedrag op ongeveer 50138 euro kostprijs per jaar voor 43 patiënten.Dabigatran kost momenteel 131.74 euro voor een therapie van één maand, hetgeen resulteert in een totaalbedrag van ongeveer 68000 euro (zonder consultaties) Met andere woorden zelfs zonder consultaties (die desondanks nodig zullen zijn voor deze groep van hoog risico patiënten zijnde nieuwe orale anticoagulantia blijven dus significant duurder.

Connoly et al gaf in de RE-LY studie aan dat lage dosissen van dabigatran een gelijkaardige vermindering van het aantal trombose als warfarine hebben maar een significant minder aantal bloedingen. Bij hoge dosissen dabigatran was een lager aantal trombose in vergelijking met warfarine maar een gelijkaardig risico op bloeding. Dabigatran komt naar mijn mening dan vooral in aanmerking bij hoog-risico bloeding patiënten. [2]

Ook in een studie van Schulman et al. werd aangetoond dat de nieuwe medicatie vooral nuttig blijken bij patiënten die een TWTR hebben lager dan 65% zonder duidelijke oorzaak of bij patiënten met een slechte INR controle te wijten aan geneesmiddeleninteracties. Hierbij wordt vooral gedacht aan patiënten onder chemotherapie, amiodarone, frequente nood aan antibiotica waarvan geweten is dat er interacties optreden met warfarine. Hij gaf ook aan dat de nieuwe anticoagulantia geen oplossing bieden voor patiënten met slechte INR controle ten gevolge van non-compliance. Bovendien is het ook in deze studie duidelijk dat men rekening moet houden met de hogere kost van de nieuwe anticoagulantia. [23]

***Limitaties***

Dit onderzoek heft belangrijke beperkingen, met name de beperkte studiepopulatie van 43 patiënten en de beperkte opvolgperiode. Er was ook geen gelijke opvolging van INR data bij de patiënten die onder orale anticoagulantia namen en tevens geen geobjectiveerde controle naar therapietrouw toe. Sommige patiënten komen om de twee weken voor INR controle, andere pas om de vier tot soms zes weken.

***Conclusie***

De prevalentie van VKF in onze huisartsenpraktijk bedraagt 2.2% en is licht hoger dan deze vermeld in grote registers, hetgeen meest waarschijnlijk te wijten is aan een selectiebias (populatiestudie versus patiënten van een huisartsenpraktijk). De karakteristieken van onze populatie zijn het sterkst te vergelijken met de populatie van de RE-LY en ARISTOTLE studie. Bijgevolg kunnen de conclusies die voorvloeien uit deze studies, vrij gemakkelijk overgebracht worden naar onze patiëntenpopulatie.

De TWTR is significant slechter bij oudere patiënten en patiënten met depressie. Contraintuitief zien we een betere opvolging bij onze patiënten die minstens 5 pillen per dag innemen. De nieuwe richtlijnen met de CHADS-vasc score hebben tot gevolg dat significant meer patiënten met VKF moeten behandeld worden met orale anticoagulantia. In onze praktijk werden reeds 88.1 % van de patiënten met VKF behandeld met orale anticoagulantia, ondanks een hoge HASBLED score bij enkele patiënten.

De nieuwe orale anticoagulantia zouden een oplossing kunnen zijn voor oudere patiënten en patiënten waarbij momenteel geen orale anticoagulantia worden gegeven omwille van intolerantie over vergroot valrisico. Bovendien kunnen de nieuwe medicatie een oplossing zijn voor patiënten met een slechte INR controle zonder duidelijke oorzaak of bij patiënten waarvan gekend is dat ze medicatie moeten nemen die interageert met warfarine. De nieuwe anticoagulantia bieden geen oplossing voor patiënten met een slechte compliance. Alle patiënten met VKF overschakelen op de nieuwe medicatie heeft wellicht een te grote financiële impact op onze maatschappij, gezien ze een stuk duurder zijn dan de huidige orale anticoagulantia.

***Referenties***


1. Camm AJ et al; The task force management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology. (ESC) Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J. 2010 31, 2369-2429
2. Stuart J. Connoly, et al. Dabigatran versus Warfarine in patients with atrial fibrillation. RELY Study. The New England journal of Medicine. 2009; 361;12
3. Emelia J. Benjamin, Philip A. Wolf, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham heart study. Circulation 1998; 98:946-952
4. Philip A Wolf, Robert D. Abbott, et al. Atrial Fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham study. Stroke 1991;22: 983-988
5. Bauersachs D, Scott D., et al. Oral Rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. Einstein Study. The New England journal of medicine. 2010; 363:2499-2510
6. Naccarelli G.V., Curtis A.B., et al. Optimizing the management of atrial fibrillation: focus on current guidelines and the impact of new agents on future recommendations. Journal of Cardiovascular pharmacology and therapy. 2010; 15(3) 244-256
7. Rodriguze-Manero M., et al. Impact of new criteria for anticoagulant treatment in atrial fibrillation. Rev. Esp. Cardiology; 2011; 64(8): 649-653
8. Manesh R. Patel, Kenneth W. Mahaffrey, et al. Rivaroxaban versus warfarine in non-valvularartrial fibrillation. ROCKET –AF studie. The New England Journal of Medicine; 2011
9. Stuart J. Connolly, M.D., John Eikelboom, et al. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. The New England Journal of Medicine. 2011;364:806-17
10. Christopher B. Granger, M.D., John H. Alexander. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. ARISTOTLE Study. N Engl J Med 2011; 365:981-992.
11. William L. Baker, Deborah A. Cois, et al. Meta-analysis to asses the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the united states. Journal of managed cara pharmacy 2009, vol 9 N° 3.
12. Rose A.J., Ozonoff A. et al. Warfarin dose management affects INR control. J. ThrombHaemost. 2009;7: 94-101
13. Wieloch M, Själander A, et al. Anticoagulation control in Sweden: reports of time in therapeutic range, major bleeding, and thrombo-embolic complications from the national quality registry AuriculA.Eur Heart J. 2011 Sep;32(18):2282-9
14. StinaAndersson, IngelaBjörholt et al. Resource consumption and management associated withmonitoring of warfarin treatment in primary health care in Sweden. BMC Family Practice 2006, 7:67

15. S. Jo-Anne Wilson, Philip S. Wells, et al. Comparing the quality of oral anticoagulant management by anticoagulation clinics and by familyphysicians: a randomized controlled trial. CMAJ 2003;169(4):293-8.
16. Graham A. Walker, MD; Paul A. Heidenreich .Mental Illness and Warfarin Use in Atrial Fibrillation. Am J Manag Care. 2011;17(9):617-624
17. Stanley S. Lui, Ziegelstein Roy C., et al. Depression in patients with heart disease: the case for more trials. Future Cardiology. 2010; 6(4): 547-556
18. Piatkov I. et al. Warfarin Toxicity and Individual Variability—Clinical Case. Toxins 2010, 2, 2584-2592.
19. Geneesmiddelenrepertorium 2012. Vit- K- Antagonisten. Tabel 2a. invloed van geneesmiddelen op het effect van de vitamine K- antagonisten.
20. Tammy J. Bungard, William A. Ghali, et al. Why Do Patients With Atrial fibrillation not receive warfarin? Arch Intern Med. 2000;160:41-46
21. Trappe Hans-Joachim et al. Atrial Fibrillation. Deutschesarzeblatt international.2012; 109 (1-2) 1-7
22. Torn M, cannegieter SC, et al. Optimal level of oral anticoagulant therapy for the prevention of arterial thrombosis in patients with mechanical heart valve prostheses, atrial fibrillation, or myocardial infarction: a prospective study of 4202 patients. Arch Intern Med. 2009 Jul 13;169(13):1203-9.
23. Schulman S., Crowther M.A.. How I anticoagulate in 2012, new and old anticoagulant agents, and when and how to switch. Bloodjournal. 2012. 10.1182

**Tabellen**

**Tabel 1: vergelijking van de karakteristieken van de studiepopulatie in de groepspraktijk eernegem met die van de RE-LY studie.**

| **Karakteristiek** | **Groepspraktijk Eernegem** | **RE-LY studie** | **ROCKET AF studie** | **ARISTOTLE studie** |
|---|---|---|---|---|
| Leeftijd - jaar | 73.7 ± 9.9 | 71.6 ± 8.6 | 73 (mediaan) | 70 (mediaan) |
| Bloeddruk – mmHg | | | | |
| Systolisch | 131.7± 12.3 | 131.2 ± 17.4 | 130 (mediaan) | 130 (mediaan) |
| Diastolisch | 74.2 ± 8.2 | 77.1 ± 10.4 | 80 (mediaan) | |
| Mannelijk geslacht (%) | 55.8 | 63.3 | 60.3 | 64.7 |
| CVA/TIA in voorgeschiedenis(%) | 23.3 | 19.8 | 54.6 | 19.7 |
| Doorgemaakt AMI (%) | 11.6 | 16.1 | 18 | 13.9 |
| Hartfalen (%) | 16.3 | 31.9 | 62.3 | 35.4 |
| Diabetes Mellitus (%) | 20.9 | 23.4 | 39.5 | 24.9 |
| Hypertensie (%) | 69.7 | 78.9 | 90.8 | 87.9 |
| Medicatie (%) | | | | |
| Aspirine | 20.9 | 40.6 | 36.7 | 30.5 |
| ARB/ACE-I | 39.5 | 65.5 | | 70 |
| Beta-Blokker | 65.1 | 61.8 | | 62.6 |
| Statine | 69.8 | 44.4 | | 45.1 |
| CHADS -2 score | 2.6 | 2.1 | 3.0 | 2.1 |

**Tabel 2: CHADS -2 score met bijhorende therapie bij het begin van de studie**

| **CHADS-2 score** | **OAC** | **Geen OAC** | |
|---|---|---|---|
| 0 | 4 | 2 | 6 |
| 1 | 8 | 3 | 11 |
| ≥ 2 | 24 | 2 | 26 |
| | 36 | 7 | 43 |

**Tabel 3 Afwijkingen van de richtlijnen met bijhorende reden**

| Patiënt | CHADS 2 score | CHADS-VASC score | OAC | reden |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 0 | 0 | Ja | Gestart door cardioloog bij start van studie, maar na 6 maanden gestopt. |
| 2 | 0 | 0 | ja | Gestart door cardioloog voor ons onbekende redenen. |
| 3 | 0 | 1 | ja | Volgens de nieuwe richtlijnen mag deze patiënt wel OAC krijgen |
| 4 | 0 | 2 | ja | Volgens de nieuwe richtlijnen mag deze patiënt wel OAC krijgen |
| 5 | 6 | 8 | neen | Intolerantie voor anticoagulantia |
| 6 | 4 | 6 | Neen | Dementie en groot valrisico |
| 7 | 1 | 2 | neen | Nieuwe richtlijnen niet toegepast. Patiënt ziet de continue INR monitoring niet zitten. |
| 8 | 0 | 2 | neen | Intussen wel gestart met anticoagulantia op basis van nieuwe richtlijnen. |
| 9 | 1 | 1 | nee | Momenteel is patiënt sinusaal en er wordt geopteerd op geen OAC te geven. |
| 10 | 1 | 1 | nee | Patiënt is jong en is sinusaal. Er wordt geopteerd om geen OAC te geven. |

**Tabel 4 CHADS –Vasc score met bijhorende therapie bij begin van studie.**

| CHADS- VASC score | OAC | Geen OAC | |
|---|---|---|---|
| 0 | 2 | 1 | 3 |
| 1 | 2 | 2 | 4 |
| ≥ 2 | 32 | 4 | 36 |
| | 36 | 7 | 43 |

**Tabel 5 HASBLED score bij patiënten onder OAC**

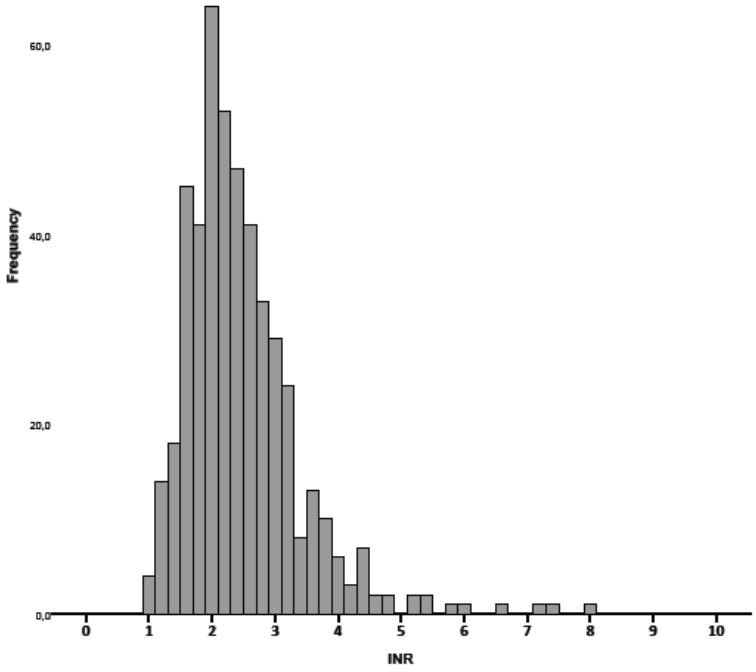
| **HASBLED** | **aantal patiënten onder OAC** |
|---|---|
| 0 | 1 |
| 1 | 3 |
| 2 | 11 |
| ≥3 | 21 |

**Tabel 6: hospitalisaties tijdens de studie.**

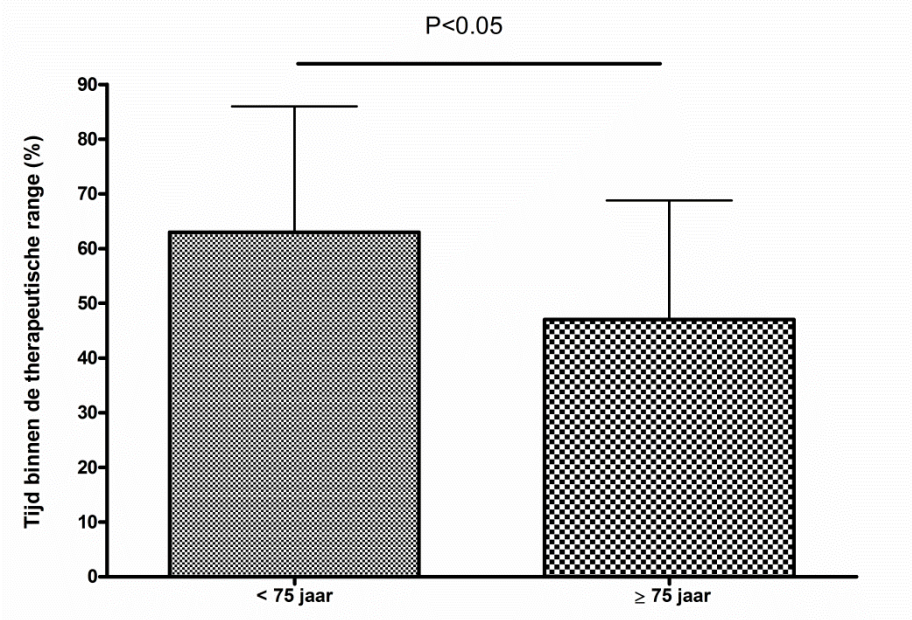
| **Patiënt** | **OAC** | **Reden hospitalisatie** | **CHADS-Vasc score** | **HASBLED- score** |
|---|---|---|---|---|
| 1 | ja | Hemorragisch CVA | 7 | 4 |
| 2 | ja | Hemartrose knie | 4 | 3 |
| 3 | Ja | Prostaat CA | 2 | 3 |
| 4 | ja | Longcarcinoom | 5 | 4 |
| 5 | ja | Val op hoofd met bloeding, geen intra-craniële bloeding | 6 | 4 |
| 6 | Ja | Pacemakerimplantatie; fistulostomie; lumbale sympatectomie | 4 | 3 |
| 7 | ja | hartdecompensatie | 6 | 4 |
| 8 | ja | Rugoperatie | 0 | 1 |
| 9 | neen | CVA | 8 | 4 |
| 10 | Ja | Val met heupfractuur | 6 | 5 |
| 11 | neen | CVA op basis van VKF waarna start marevan | 2 | 1 |

**Figuren**

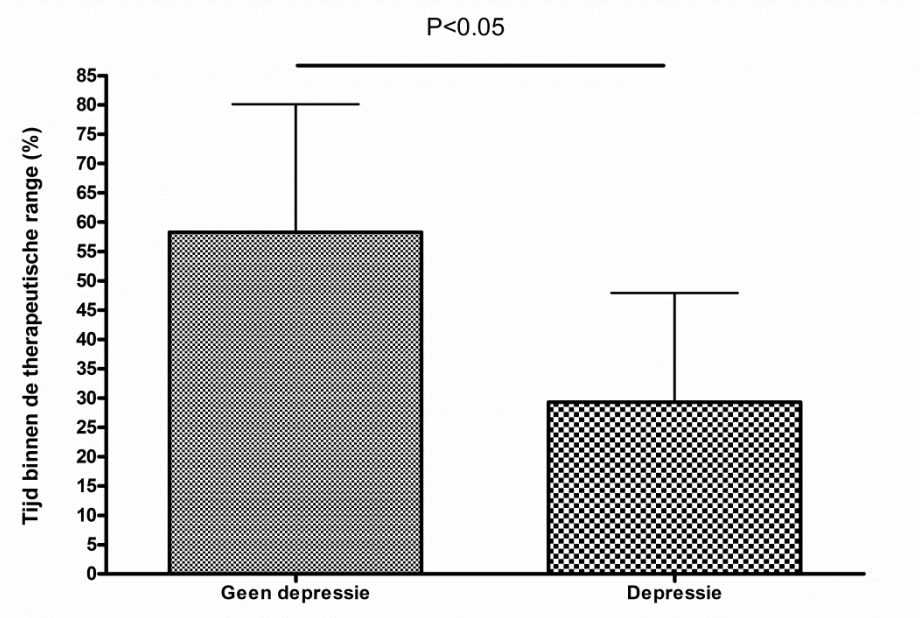
**Figuur 1: de verdeling van de INR- waarden: normaal verdeeld.**



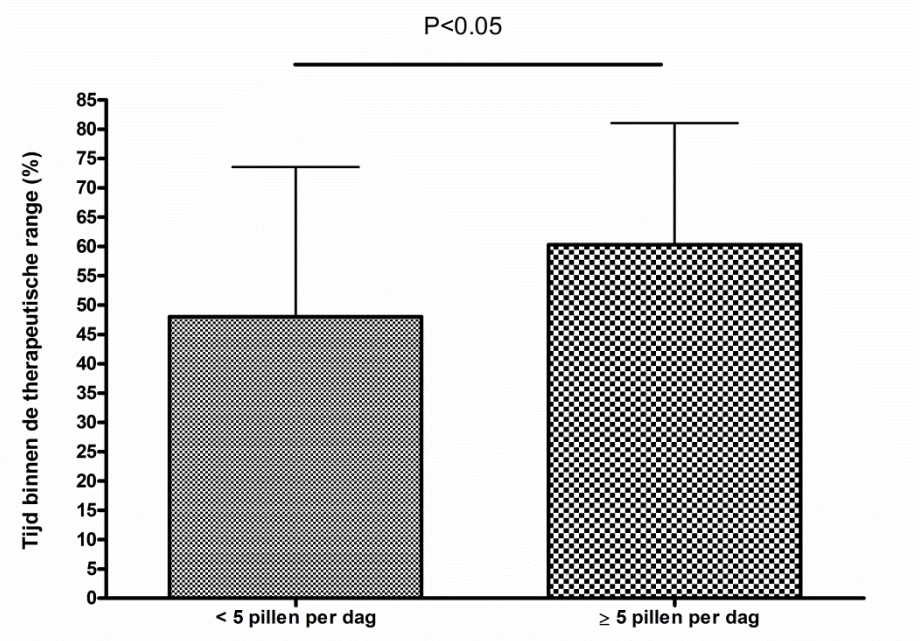

**Figuur 2: TWTR bij patiënten ≥75 jaar en < 75 jaar**



**Figuur 3: TWTR bij patiënten met en zonder depressie**




**Figuur 4: TWTR bij patiënten die minstens 5 pillen per dag innemen in vergelijking met patiënten die minder dan 5 pillen per dag nemen.**



**Figuur 5: implicaties van de nieuwe richtlijnen; Vergelijking van de CHADS 2- score met de CHADS-Vasc score.**

