

Observations on atrial fibrillation in primary care : the PATAF study: primary prevention of arterial thromboembolism in patients with nonrheumatic atrial fibrillation in primary care

Citation for published version (APA):

Hellemons-Boode, B., & Ledebøer, M. L. (1998). Observations on atrial fibrillation in primary care : the PATAF study: primary prevention of arterial thromboembolism in patients with nonrheumatic atrial fibrillation in primary care. Maastricht: Universiteit Maastricht.

Document status and date:

Published: 01/01/1998

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Download date: 04 Dec. 2019

Summary

In this thesis the results are presented concerning the PATAF study (Primary prevention of Arterial Thromboembolism in patients with nonrheumatic Atrial Fibrillation in general practice).

Chapter 1 represents an introduction to the thesis, being an aid in reading through the book. The various chapters are briefly quoted as to their main points.

Chapter 2 is an overview of current insights in atrial fibrillation (AF). AF is a heart rhythm disorder, frequently seen among elderly patients. Therefore in our aging society management of AF is of clinical significance. Patients with atrial fibrillation may present various symptoms, but sometimes have no complaints at all. AF mostly is caused by cardiac disorders, but there are also several extra-cardiac diseases causing AF. Treatment can be focused on the underlying cause of AF. Correction of this cause to restore sinus rhythm, is preferred. If not possible or not successful, several types of medication are available for chemical cardioversion. Or electrical cardioversion can be performed. When AF persists controlling of the ventricular rate is essential to avoid hemodynamic disturbances.

Another aim is the prevention of thromboembolic complications. There is an increased risk of thromboembolic complications in AF patients and several trials have studied types of medication to establish the best preventive medication. It is clear that there is a significant lowering of the risk of thromboembolism in the patients using oral coumarin or aspirin, but there also is an enhanced bleeding risk, especially in elderly patients. The prevention of thromboembolism and the enhanced bleeding risk must be balanced. The therapy of first choice for "low-risk patients" in primary care is not yet clear.

In *Chapter 3* we present a review of the trials on prevention of thromboembolism: SPAF I, II, III, BAATAF, CAFA, SPINAF, EAFT and SIFA. AFASAK 2 is described in short, because results were not available yet.

Nine trials are compared on the following items: patient selection, inclusion criteria, medication, exclusion criteria, randomisation, primary and secondary events, results, analyses, percentage within the target range, compliance, follow-up, risk factors, conclusions. The studies differed considerably, especially in patient selection, in population and in event rates. Analysis of the

pooled data from the 5 primary prevention trials (AFASAK, SPAF, BAATAF, CAFA, and SPINAF) showed that the efficacy of warfarin was consistent across all 5 studies and that the risk of stroke was decreased 68% in the warfarin group compared to the control group (placebo or aspirin). The preventive effect of aspirin showed less consistency in the event reduction, but aspirin had less bleeding risk.

Chapter 4 describes the PATAF study, a study developed to assess the preventive efficacy of oral coumarins and aspirin in a group of low risk patients with atrial fibrillation. In this chapter, the study question and methods are presented and logistics of the trial are described. Patients were recruited by their own general practitioner. GPs recruited both during daily work or by more active case finding, using several methods. The patients were screened for the study: the pulse was taken and, when irregular, an electrocardiogram was made. When AF was present, a medical history was taken and laboratory tests performed. Patients were randomised centrally between very-low intensity oral anticoagulation (low-intensity AC: International Normalised Ratio (INR) target range 1.1-1.6), regular-intensity AC (target range INR: 2.5-3.5) and aspirin 150 mg a day (Group I). In case of non-eligibility for regular-intensity AC, patients were randomised between aspirin and low-intensity AC (Group II). Primary outcome events were stroke (both ischemic and haemorrhagic), systemic embolism, major haemorrhage, and vascular death. Analysis was based on “intention-to-treat” approach. Interim analyses, logrank test, Cox regression analysis and a Cox regression with stepwise elimination for prognostic factors and effect modifiers were performed.

Chapter 5 describes the study on the prevalence of AF in general practice and on comorbidity in patients aged 60 years or over with AF. All elderly patients in 10 participating practices were examined when they visited the practice. Ten practices took part (18 GPs, total population 40 185), and additional methods were used to identify all patients with atrial fibrillation: all medical records were checked, and those patients aged 60 or over who had not visited their GP in the previous year were invited to the practice for screening. Almost 90% of the population was screened. Patients who were known to have paroxysmal AF were also registered. Prevalence of AF was 5.1%. In the age category of 60-69 it was 2.8%. Patients aged 70-79 had a prevalence of 6.6% and those aged 80 and over 10.0%. The odds ratio in a group of 1.234 AF patients compared with 11.288 non-AF patients for myocardial infarction was 4.4, for angina pectoris 2.6, for hypertension (160/95 mmHg) 2.6, for TIA 1.8, for previous stroke 2.8, for diabetes mellitus 1.8 and for hyperthyroidism 6.3.

Chapter 6 investigated the preventive effectiveness of aspirin and coumarin (in two different intensities) in patients with nonrheumatic atrial fibrillation in general practice.

A prospective randomised controlled trial was done. 284 general practitioners co-operated and included 729 AF patients. These patients were ≥ 60 years, with a mean age of 75 years. The mean follow-up time was 2.7 years.

There were 108 primary events (annual event rate 5.5%), including 13 major haemorrhages (0.7% per year). The three therapy groups did not statistically significantly differ: the hazard ratio (HR) was 0.91 for low-AC versus aspirin and 0.78 for regular-AC versus aspirin (Cox-regression). Nonvascular death was less frequent in the low-AC group compared with aspirin (HR 0.41, 95% CI 0.20-0.82).

There was no significant difference in bleeding incidence between the therapy groups. No obvious effect modifiers were found. High systolic, low diastolic blood pressure and age were independent prognostic factors.

As to primary outcome events, a superior preventive effect of low-AC or regular-AC treatment over aspirin 150 mg in this general practice population was not observed. Because of the differences found in baseline data and absolute risk differences in the populations studied, we cannot support the view that PATAF trial results are in agreement with the assumption that regular-AC is slightly superior to aspirin. Therefore, aspirin may be the first choice in AF patients in general practice.

Chapter 7 focuses on bleeding side effects as found in the PATAF patients. Coumarin therapy reduces the risk of thromboembolism in patients with AF, but enhances the bleeding risk. Therefore thrombosis prevention and risk of bleeding should carefully be balanced in individual patients. Cox regression analysis was carried out with bleeding events as outcome variables, to estimate if there was a significant difference in bleeding incidence between the event and co-medication, age, and systolic blood pressure at inclusion as dependent variables, to estimate the influence of these prognostic factors.

The annual major bleeding rate was low (1.2% per year) and the annual minor bleeding rate was 2.7%. There was a nonsignificant difference in bleeding rate between the different therapy groups with more minor bleedings in the regular-AC group. Most bleedings occurred in Group II, the group with elderly patients: annual major bleeding rate was 1.6% (low-AC) and 2.2% (aspirin).

Chapter 8 Prognostic (cardiovascular) risk factors for thromboembolism may characterise subgroups of patients who differ in risk. We assessed prognostic risk factors in a primary care population and compared them to other prevention trials. A Cox regression analysis with stepwise backward elimination with primary events as outcome variable (stroke, systemic embolism, major

haemorrhage or vascular death) was carried out for several prognostic factors. Advanced age and high systolic blood pressure were independent prognostic factors for thromboembolism in the PATAF population. In other prevention trials previous myocardial infarction, congestive heart failure, female gender, diabetes, and mitral annular calcification also were found as significant risk factors. Differences in baseline risk due to patient selection may explain these differences.

In *Chapter 9* data are presented of the patients who had echocardiography before or during the trial. A total number of 172 patients were screened, and the echocardiographic findings of those patients who had a primary event were compared to those without an event. Left atrial size and left ventricular ejection fraction are clinical risk factors for thromboembolic events. Because of the low event rate these risk factors did not differ significantly in this study, between the patients with or without events.

Chapter 10 describes an overview of studies on ‘minidose’ or very-low intensity coumarin therapy. Very-low-intensity oral anticoagulation (low-AC) has been investigated in atrial fibrillation patients, as in other patients at increased arterial or venous thromboembolic risk. This intensity may combine low bleeding risk with equal antithrombotic preventive effect, compared to regular-intensity coumarins (regular-AC)

A systematic review of publications on effectiveness of low-AC was described, focusing on cardiovascular trials. The Cochrane approach was applied. Studies with oral coumarins with an INR range 1.0-2.4 were searched. Primary events and major bleeding events of Randomised Controlled Trials (RCT) were pooled and analysed. Thirty studies were found, 18 on cardiovascular risks and 12 on venous thromboembolism. Odds ratios (both fixed effect and random effect analyses, for events and bleeding and weighted least square linear regression were computed for RCTs on atrial fibrillation and other cardiovascular trials with a non-coumarin control group and a regular-intensity coumarin control group.

The random effects odds ratio for events for coumarins versus placebo (or other non-coumarin medication) for the three studies on atrial fibrillation was 0.34 (95% Confidence Interval, CI 0.09-1.33), for the studies on cardiovascular risk 0.56 (95%: 0.39-0.79), the fixed effects OR 1.03 (95% CI 0.91-1.15). The bleeding odds ratio was 1.24 for low-AC versus non-coumarin controls. WLS linear regression did not show a significant difference in number of events between the experimental and the control group ($p=0.59$). Nine trials with a placebo control group had a significant random effects odds ratio of 0.34. Low-AC seems to offer a significant risk reduction of thromboembolic risk, when groups were compared to placebo. However, the point-estimates of the low-AC groups did not

show impressive risk reduction in the larger trials. Bleeding risk was lower when compared to regular-AC regimen, but increased when compared to a non-coumarin regimen.

Chapter 11 goes into aspects of very-low intensity coumarin therapy (low-AC). In PATAF patients using low-AC therapy, little was known about required doses, achievement of the INR-target range after the adjustment period (first 5 measurements), and INR fluctuations in this low-AC medication. Using a fixed daily dose would have practical advantages, but little was known about INR variability and achievement of the target range. In a pilot study, we studied INR values, daily coumarin dose, lab control frequency, percentage out of range, co-medication, type of oral coumarin, and dose fluctuations after the adjustment period in 83 PATAF patients, from the start of the therapy. Local thrombosis services adjusted the dose according to the target range of 1.1-1.6 INR. Student t test, chi-square and logistic regression were used for analyses.

Of the 1631 INR measurements, the percentage measurements within target range was 84%; 6% was beneath and 10% above the limits. The mean required daily coumarin dose was 1.15 mg. After the adjustment period, 25% of the patients needed at least once a dose of 2 mg a day (a double mean daily dose.) Patients with the 2 mg dose did not differ regarding age, gender, nor comedication. Differences between acenocoumarol and fenprocoumon were not found regarding the percentage out of range, but less patients on fenprocoumon fluctuated in daily dose (4%) compared to acenocoumarol (13%).

Dose fluctuations as well as INR fluctuations were not restricted to the adjustment period in this elderly group of patients with low-AC. We conclude that a fixed dose of very-low oral coumarin would fail to safeguard the target INR range in one quarter of the patients. With adjusted dose, coumarin percentages within target range are high in this outpatient population.

Chapter 12 describes a pilot study in 23 PATAF patients using very-low intensity coumarins (low-AC), to investigate coumarin activity. Prothrombin time sensitivity might not be optimal in the lower INR regions of anticoagulation therapy with oral coumarins. PIVKA levels (Protein Induced by Vitamin K absence of Antagonists, descarboxyprothrombin) form a sensitive parameter of coumarin activity. We studied whether measurement of PIVKA level could be of value in daily practice using very-low intensity coumarin therapy (INR \leq 1.6). Blood samples of 23 patients starting with low AC were taken at three different moments: at the start of the therapy (B), after 5-14 days (M) and after 1-3 months (E). Coumarin dose was adjusted according to the INR measurement. Changes in PIVKA and INR were quantified and 'INR E' was the semi-gold standard. The Wilcoxon signed ranks test compared the absolute changes. We corrected for the difference in units of measurement. Spearman rank correlations

compared the relative changes in PIVKA and INR measurements. Logistic regression was used to investigate if the occurrence of events were related to insufficient levels of PIVKA E or INR E.

PIVKA II values at start, as well as in the stable phase, were not related to the INR values. There were no correlations between INR%B-M and PIVKA%B-M ($p=.082$) and almost none between INR%M-E and PIVKA%M-E ($p=.054$).

The occurrence of events was not related to low PIVKA values at time E ($p=.72$), nor were they related to low INR values ($p=.87$). So, PIVKA II levels were deviant from the INR-measurements in a group of 23 patients, followed from the start of coumarin therapy. No relation could be found between PIVKA measurements and the INR measurement at time E, indicating that PIVKA II measurement does not seem to contribute to the coumarin therapy monitoring. Also, some patients might have an insufficient anticoagulation level, according to PIVKA measurements. In this latter group of 23 patients no increase of events could be seen.

Chapter 13

In this study we have compared the effects of oral anticoagulants (AC) on circulating vitamin K-dependent proteins and on markers for calcium and bone metabolism in a subgroup of PATAF patients. At start and after one year of treatment, a number of biochemical markers were assessed. It was found that the activities of neither osteoblasts nor osteoclasts were affected by regular-intensity, but that bone resorption may be increased during long AC treatment. When comparing the effects of AC on various Gla-proteins, we observed that both their circulating levels and their degree of carboxylation were affected in a widely different way. It was confirmed that circulating osteocalcin is more sensitive to poor vitamin K-status than any of the other Gla-proteins. Whether the long-term production of undercarboxylated bone Gla-proteins may have a negative effect on bone mass or bone strength cannot be concluded from this study.

General discussion

This chapter describes the discussion on the main findings of PATAF. Logistics in PATAF were comprehensive, because of the large area the GPs practices were located. PATAF was a 'very multi-centered study'. Problems of checking in-and exclusion criteria and documenting the patients' follow-up evolved when daily practice' work interfered with the research work. But the GP setting and the active case-finding gave the opportunity to find asymptomatic patients with AF and study their comorbidity and event risk, in contrast to other studies.

Event rates appeared to be low in the intervention part of the study, due to a population selection with apparent healthier patients. Despite the 1.939 patient follow-up years, the power of the study was low, not because of a high

bleeding rate in the aspirin group, but as a consequence of low primary event rates. Especially the younger patient group with regular-AC had low event rates compared to other trials.

One-sided testing was applied, because if coumarin not demonstrated to be better, aspirin would be the treatment of choice, since this medication is less inconvenient to the patient.

Because the risk of both stroke and bleeding increases with age, extrapolation of trial results to a preventive regimen for the general AF population is a problem: in the other primary prevention studies only a minority of the patients concerned the target population in which prevention has to be applied. In the PATAF patients at higher age, the event rates and bleeding rates were high.

Comparison with a placebo group might have resulted in a more accurate estimate of the total benefit of AC and aspirin, but at the start of the trial withholding aspirin from AF patients was considered unethical given the state of knowledge at that time.

The finding of a difference in nonvascular deaths between low-AC and aspirin is probably due to chance.

Difficulties in use of coumarin medication were described. Despite careful laboratory monitoring, the percentages out of target range appeared to be high in this elderly population. Comorbidity, comedication, age, nor gender appeared to be related to this 'out of range behaviour' in a subgroup of patients with low-intensity AC. One might consider not to measure INR values in patients on very low intensity oral coumarins, but the analysis in the same subgroup as mentioned before, showed a 25% out of range. Another aspect of coumarin problems was the bleeding rate. This was higher in regular-intensity coumarin groups, compared to the rates in the aspirin and low-intensity regimen. But in these latter groups the bleeding incidence increased considerably at older age. In general, the bleeding rates in PATAF were low. The high aspirin bleeding rates in elderly patients (Group II) were not described by the other prevention trials. From the overview of low-intensity coumarin trials, it may be concluded that for subgroups of patients preventive effects can be confirmed, but more data are required.

PIVKA measurements stress the fact that we are not sure that INR measurements reliably reflect the coumarin activity in the very-low intensity target range.

Long-term coumarin therapy may affect bone metabolism as well, but results were not conclusive regarding the Gla-proteins metabolism.

Prognostic factors for thromboembolic events were age and high systolic blood pressure. Previous trials found other factors as well, but were little consistent. Probably due to low comorbidity rates and low event rates, and due to exclusion of patients with a history of thromboembolism, in PATAF only the 2

prognostic factors mentioned were found. Echocardiography did not help in risk stratification in the PATAF population.

Samenvatting

In dit proefschrift worden de resultaten beschreven van de PATAF studie: Primaire preventie van Arteriële Thrombo-embolieën bij patiënten met Atrium Fibrilleren in de huisartspraktijk. Daarnaast worden rond atriumfibrilleren in de huisartspraktijk een aantal zaken belicht.

Hoofdstuk 1 is de introductie op het proefschrift en dient als leeswijzer. De verschillende hoofdstukken worden op hun hoofdpunten kort samengevat.

Hoofdstuk 2 is een overzicht van de huidige inzichten in atriumfibrilleren. Atriumfibrilleren (AF) is een hartritmestoornis welke frequent gezien wordt bij oudere patiënten. Omdat de samenleving verouderd neemt de betekenis van atriumfibrilleren toe. Patiënten kunnen diverse klachten presenteren, maar hebben soms in het geheel geen klachten. Atriumfibrilleren wordt vaak veroorzaakt door een hartaandoening, maar ook buiten het hart liggen mogelijke oorzaken. Behandeling kan gericht zijn op de onderliggende (oorzakelijke) aandoening, zodanig dat het sinusritme wordt hersteld. Indien dit niet mogelijk (b)lijkt is chemische of elektrische cardioversie een optie. Indien AF persisteert, is het van belang het ventrikelritme te reguleren, teneinde hemodynamische verstoringen te vermijden.

Een ander doel is de preventie van thromboembolische complicaties. AF patiënten hebben een verhoogd risico op het krijgen van thromboembolische complicaties en diverse studies onderzochten preventieve medicatie. Het is duidelijk dat het risico op thromboembolieën verlaagd kan worden met oraal coumarine of acetylsalicylzuur preparaten, echter wordt, vooral bij de oudere patiënten, een verhoogd bloedingsrisico hierbij gezien. De preventie van thromboembolieën moet afgewogen worden tegen het bloedingsrisico. Het middel van eerste keuze voor “laag-risico patiënten” in de huisartspraktijk is nog niet duidelijk.

In *hoofdstuk 3* geven we een overzicht van de preventie studies bij atriumfibrilleren: SPAF I, II, III, BAATAF, CAFA, SPINAF, EAFT en SIFA. AFASAK 2 wordt kort beschreven, omdat de resultaten nog niet gepubliceerd zijn.

Negen studies worden op de volgende onderdelen vergeleken: patiënt selectie,

inclusie criteria, medicatie, exclusie criteria, randomisatie, primaire en secundaire eindpunten, resultaten, analyses, percentage binnen de INR target range, compliantie, follow-up, risico factoren, en conclusie.

De studies verschilden aanzienlijk, vooral in patiënt selectie, in populatie en in aantallen eindpunten. Analyse van de gepoolde data van de 5 primaire preventie studies (AFASAK, SPAF, BAATAF, CAFA, and SPINAF) lieten zien dat de effectiviteit van warfarine consistent was over alle 5 studies en dat het CVA of stroke risico afnam met 68% in de warfarine groep vergeleken met de controle groep (placebo of aspirine). De preventieve werking van aspirine liet minder consistentie zien in eindpunt reductie, echter het bloedingsrisico was lager dan in de warfarine groep.

Hoofdstuk 4 beschrijft de PATAF studie, een studie ontwikkeld teneinde de preventieve effectiviteit te onderzoeken van orale coumarines en aspirine in een groep laagrisico patiënten met atriumfibrilleren in de huisartspraktijk. In dit hoofdstuk worden de studie vragen, het studiedesign en de uitvoering van de studie beschreven. Patiënten werden door de eigen huisarts uitgenodigd deel te nemen aan de studie, na signalering op een al dan niet actieve manier. De huisarts hanteerde diverse methoden. Vervolgens werden de patiënten onderzocht: de pols werd opgenomen en, indien irregulair, werd er een electrocardiogram gemaakt. Bij gebleken AF werden in- en uitsluitcriteria onderzocht voor de studie en werden lab testen gedaan. Patiënten werden centraal gerandomiseerd tussen lage intensiteit orale antistolling (lage AC: International Normalized Ratio (INR) target range 1.1-1.6), normale intensiteit AC (target range INR: 2.5-3.5) en aspirine 150 mg per dag (Groep I).

In het geval van ongeschiktheid voor normale intensiteit AC werden de patiënten gerandomiseerd tussen aspirine en lage-AC (Groep II). Primaire eindpunten waren stroke (zowel ischemisch als bloedig CVA), systemische embolisatie, grote bloeding, en vasculair overlijden. De analyse was gebaseerd op "intention-to-treat". Interim analyses, logrank test, Cox regressie analyse en een Cox regressie met stapsgewijze eliminatie voor prognostische factoren en effect modifiers werden gedaan.

Hoofdstuk 5 beschrijft de studie naar AF prevalentie in de huisartspraktijk. Hierin wordt ook de co-morbiditeit van de patiënten ≥ 60 jaar met AF vergeleken met patiënten zonder AF. Alle oudere patiënten van 10 huisartsenpraktijken, in totaal 18 huisartsen (een populatie van 40 185), werden onderzocht indien zij de praktijk contacteerden. Extra methoden werden toegepast teneinde alle patiënten met AF te kunnen identificeren: alle patientenkaarten werden nagekeken, en patiënten die de huisarts niet bezocht hadden in het afgelopen jaar werden uitgenodigd voor screening. Zodoende werd ongeveer 90% van de populatie bereikt. Patiënten, bekend met paroxysmaal AF, werden ook geregi-

streerd. De prevalentie van AF was 5.1%. De prevalentie in de leeftijdscategorie 60-69 jarigen was 2.8%. Patiënten van 70-79 jaar hadden een prevalentie van 6.6% , en patiënten ≥ 80 jaar: 10.0%. De odds ratio in een groep van 1234 AF patiënten vergeleken met 11.288 niet-AF patiënten was 4.4 voor myocard infarct, 2.6 voor angina pectoris, voor hypertensie (160/95 mmHg) 2.6, voor TIA 1.8, voor CVA in de voorgeschiedenis 2.8, voor diabetes mellitus 1.8 en voor hyperthyreoïdie 6.3.

Hoofdstuk 6 beschrijft het onderzoek naar de preventieve effectiviteit van coumarine (in twee verschillende intensiteiten) ten opzichte van aspirine, bij patiënten met non-valvulair atriumfibrilleren in de huisartspraktijk.

We deden een prospectieve gerandomiseerde studie. 284 huisartsen werkten mee en includeerden 729 patiënten. Deze patiënten waren ≥ 60 jaar, met een gemiddelde leeftijd van 75 jaar. De patiënten werden gemiddeld 2.7 jaar gevolgd.

Er waren 108 primaire eindpunten (5.5% per jaar), inclusief 13 grote bloedingen (0.7% per jaar). De drie therapiegroepen verschilden niet statistisch significant van elkaar: de hazard ratio (HR) was 0.91 voor lage intensiteit AC versus aspirine en 0.78 voor normale intensiteit AC versus aspirine (Cox-regressie).

Nonvasculair overlijden kwam minder frequent voor in de lage intensiteit AC groep vergeleken met aspirine (HR 0.41, 95% BI 0.20-0.82).

Er werd geen significant verschil in bloeding incidentie gevonden tussen de therapie groepen. Duidelijke effect modifiers werden niet gevonden. Hoge systolische bloeddruk, lage diastolische bloeddruk en leeftijd waren onafhankelijke prognostische factoren.

Voor wat betreft de primaire eindpunten werd geen beter preventief effect gezien voor lage intensiteit AC en normale intensiteit AC vergeleken met aspirine 150 mg in deze huisartspopulatie. Vanwege de verschillen gevonden in de baseline data en het absolute verschil in risico in de bestudeerde populatie, kunnen we de mening dat de resultaten van het PATAF onderzoek in overeenstemming zijn met de aanname dat de preventieve werking van normale intensiteit AC beter is dan to aspirine, niet ondersteunen. Aspirine vormt in de huisartspraktijk de eerste keuze als preventiemiddel.

Hoofdstuk 7 richt zich op bloedingen als bijwerking van de studiemedicatie in het PATAF onderzoek. Coumarine therapie vermindert het thromboembolie risico bij patiënten met AF, maar verhoogt het risico van bloeding. De trombose preventie en het risico op bloeding moeten goed worden afgewogen tegen elkaar, bij individuele patiënten. Cox regressie analyse werd uitgevoerd met bloeding als uitkomst variabele, teneinde te bepalen of er een significant verschil in bloeding incidentie was tussen de diverse therapieën. Een aparte Cox regressie werd gedaan met bloedingen als uitkomstvariabele en leeftijd, co-medicatie en

systolische bloeddruk als onafhankelijke variabele, teneinde de invloed van deze prognostische factoren te onderzoeken.

De jaarlijkse incidentie voor bloedingen voor grote bloedingen was laag (1.2% per jaar) en voor kleine bloedingen was het 2.7%. Er werd een niet-significant verschil gevonden in bloedingsfrequentie tussen de therapiegroepen, met meer kleine bloedingen in de normale intensiteit AC groep. De meeste bloedingen traden op Groep II, de groep met oudere patiënten: het percentage bloedingen was 1.6% (lage intensiteit AC), respectievelijk 2.2% (aspirine).

Hoofdstuk 8 Prognostische (cardiovasculaire) risico factoren voor thromboembolie zouden verschillen in groepen van patiënten kunnen karakteriseren. We onderzochten prognostische risicofactoren in PATAF patiënten en vergeleken deze met andere preventie onderzoeken. Een Cox regressie analyse met stapsgewijze (backward) eliminatie met primaire events als uitkomst variabele (CVA, systemische embolie, grote bloeding of vasculair overlijden) werd uitgevoerd voor diverse prognostische factoren.

Vergevorderde leeftijd en hoge bloeddruk waren onafhankelijke prognostische factoren voor thromboembolie in de PATAF populatie. In andere preventie onderzoeken werden ook eerder myocard infarct, hartfalen, vrouwelijk geslacht, diabetes, en mitraalklep annulaire calcificatie gevonden als significante risicofactoren. Verschillen in baseline risico kunnen dit, mogelijk, verklaren.

In *Hoofdstuk 9* worden data gepresenteerd over echocardiografie gegevens van PATAF patiënten. Deze echocardiografie werd voor of tijdens het onderzoek uitgevoerd. In totaal werden 172 patiënten gescreend, en de echocardiografie bevindingen van die patiënten die een primair eindpunt hadden, werden vergeleken met patiënten zonder een eindpunt. Linker atrium grootte en de linker ventrikel ejectie fractie zijn klinische risicofactoren voor thromboembolische eindpunten. Doordat er weinig eindpunten waren, waren in de PATAF studie deze risicofactoren niet aantoonbaar.

Hoofdstuk 10 beschrijft een overzicht van studies over ‘mini-dosering’ of zeer lage intensiteit orale antistolling, zowel patiënten met atriumfibrilleren als andere patiënten met verhoogd risico op arteriële of veneuze thromboembolie. Deze intensiteit antistolling zou een laag bloedingsrisico kunnen combineren met een even effectief antithrombotisch preventief effect, indien het vergeleken wordt met normale intensiteit antistolling. Een systematisch review van studies over effectiviteit van lage intensiteit AC wordt beschreven, waarbij het focus ligt op de cardiovasculaire trials. De Cochrane-benadering werd toegepast. De studies met een coumarine groep met een target INR (International Normalized Ratio) range 1.0-2.4 werden gezocht. Primaire eindpunten en grote bloedingen in gerandomiseerde controlled trials (RCT) werden gepoold en ge-

analyseerd. Dertig studies werden gevonden, 18 over cardiovasculaire risico's en 12 over veneuze thromboembolieën. Odds ratios, zowel in de fixed effect analyse als in de random effect analyses, voor eindpunten en bloeding, en de weighted least square lineaire regressie werden berekend voor RCTs over atrium fibrilleren en andere cardiovasculaire onderzoeken met een non-coumarine controle groep en een normale-intensiteit coumarine controle groep.

De random effects odds ratio voor eindpunten voor coumarines versus placebo (of andere non-coumarine medicatie) voor de drie studies over atrium fibrilleren was 0.34 (95% Betrouwbaarheids Interval, BI 0.09-1.33), voor de studies over cardiovasculair risico 0.56 (95%BI: 0.39-0.79); de fixed effects OR was 1.03 (95% BI 0.91-1.15). De odds ratio betreffende de bloedingsrisico's was 1.24 voor lage intensiteit AC versus non-coumarine controles. WLS lineaire regressie gaf geen significant verschil te zien in het aantal eindpunten tussen de experimentele en de controle groep ($p=0.59$). Negen onderzoeken met een placebo controle groep hadden een significante random effects odds ratio van 0.34.

Lage intensiteit coumarine therapie lijkt een significante risico reductie voor thromboembolisch risico te geven, indien de groepen worden vergeleken met placebo. Echter, de punt-schatting voor de lage intensiteit groepen gaf geen indrukwekkende risico reductie te zien in de grotere onderzoeken. Het risico op bloeding was verlaagd, indien werd vergeleken met de normale-intensiteit antistolling, maar verhoogd indien werd vergeleken met een niet coumarine regime.

Hoofdstuk 11 behandelt aspecten van lage intensiteit coumarine therapie (lage intensiteit AC). Van PATAF patiënten die een lage intensiteit coumarine therapie hadden was weinig bekend omtrent benodigde dosering, het bereiken van de INR-target range na de instel-periode (de eerste 5 metingen), en de INR fluctuaties in deze lage intensiteit AC. Het gebruik van een vaste dagelijkse dosis coumarine zou praktische voordelen bieden, maar er was weinig bekend over INR variabiliteit en het bereiken van de target range. In een voorstudie bestudeerden we van 83 PATAF patiënten, vanaf de start van de therapie, de INR waarden, dagelijkse coumarine dosis, de frequentie van prikken, de percentages out of range, de co-medicatie, het type orale coumarine, en de dosis fluctuaties na de instel periode. Lokale thrombosediensten zorgden voor de juiste instelling met een target range van 1.1-1.6 INR. Student t test, chi-square en logistische regressie werden toegepast bij de analyse.

Van de 1631 INR metingen was het percentage metingen binnen de target range 84%; 6% was te laag en 10% hoger dan de limiet. De gemiddelde coumarine dagdosering was 1.15 mg. Na de instelperiode had 25% van de patiënten minstens eenmaal een dosering van 2 mg per dag nodig (tweemaal de gemiddelde dagdosering). Patiënten met deze 2 mg dosering verschilden niet van de andere patiënten voor wat betreft leeftijd, geslacht, of co-medicatie. Verschillen

tussen acenocoumarol en fenprocoumon werden niet gevonden voor wat betreft het percentage out of range, maar minder patiënten op fenprocoumon fluctueerden voor wat betreft de dagdosering (4%) vergeleken met acenocoumarol (13%). Dosis fluctuaties zowel als INR fluctuaties waren niet beperkt tot de instelperiode in deze groep oudere patiënten.

We concluderen dat een vaste dosering van lage intensiteit orale antistolling met coumarine niet zou kunnen garanderen dat de target INR range zou worden gehandhaafd bij een vierde van de patiënten. Met dosering aanpassing zijn de coumarine percentages binnen de target range hoog in deze patiënt populatie.

Hoofdstuk 12 beschrijft een voorstudie bij 23 PATAF patiënten. Deze patiënten gebruikten lage intensiteit coumarines. De prothrombinetijd bepaling zou mogelijk niet optimaal zijn in de lagere INR regionen. PIVKA waarden (Protein Induced by Vitamin K absence of Antagonists, descarboxyprothrombin) vormen een sensitieve parameter van coumarine activiteit. We bestudeerden of de meting van de PIVKA waarde in de dagelijkse praktijk van waarde zou kunnen zijn bij het gebruik van lage-intensiteit ($INR \leq 1.6$). Bloedmonsters van 23 patiënten die startten met lage-intensiteit AC werden gebruikt. Gekeken werd naar PIVKA waarden op 3 verschillende momenten bij de start: de eerste waarde (B), na 5-14 dagen (M) en na 1-3 maanden (E). Coumarine dosering werd ingesteld volgens de INR metingen. Veranderingen in PIVKA en INR werden gekwantificeerd en 'INR E' was de semi-gouden standaard.

De Wilcoxon signed ranks test vergeleek de absolute veranderingen. We corregeerden voor het verschil in meeteenheden. Spearman rank correlaties vergeleken de relatieve veranderingen in PIVKA en INR metingen. Logistische regressie werd gebruikt om te onderzoeken of het optreden van eindpunten gerelateerd was aan insufficiënte spiegels van PIVKA E of INR E.

PIVKA II waarden bij de start, als ook in de stabiele fase, bleken niet gerelateerd te zijn aan INR waarden. Er waren geen correlaties tussen $INR\%B-M$ en $PIVKA\%B-M$ ($p=.082$) en vrijwel geen tussen $INR\%M-E$ en $PIVKA\%M-E$ ($p=.054$). Eindpunten bleken niet gerelateerd te zijn aan lage PIVKA waarden op tijdstip E ($p=.72$), noch waren ze gerelateerd aan lage INR waarden ($p=.87$). PIVKA II waarden waren dus afwijkend van INR metingen in een groep van 23 met coumarine therapie startende patiënten. Er kon geen relatie gevonden worden tussen PIVKA metingen en de INR metingen op tijdstip E. Dit betekent dat PIVKA II metingen niet lijken bij te dragen aan het monitoren van coumarine therapie. Volgens de PIVKA metingen zouden sommige patiënten een onvoldoende nivo van stolling hebben. In deze groep patiënten werd geen verhoogd risico op thromboembolieën gezien.

Hoofdstuk 13

In deze studie vergeleken we de gevolgen van orale antistolling (AC) op circulerende vitamine K-afhankelijke proteïne en op markers voor calcium en bot metabolisme in een subgroep van PATAF patiënten. Bij de start en na een jaar van behandeling werden een aantal markers bepaald. We vonden dat noch de activiteit van osteoblasten noch die van de osteoclasten beïnvloed werd door normale-intensiteit AC, maar dat bot resorptie verhoogd kan zijn bij langdurige AC behandeling. Indien de effecten van AC op verschillende Gla-proteïnen werd bestudeerd bleek dat zowel de circulerende spiegels als hun mate van carboxylering werden beïnvloed. Circulerend osteocalcine is gevoeliger voor een slechte vitamine K-status dan andere Gla-proteïnen.

Of de lange termijn aanmaak van ondergecarboxyleerde bot Gla-proteïnen een negatief effect op botmassa of sterkte van het bot heeft, kan niet worden geconcludeerd uit deze studie.

Algemene discussie

Dit hoofdstuk beschrijft de belangrijkste discussiepunten van PATAF.

De logistiek in de PATAF studie was gecompliceerd en omvangrijk, mede vanwege het grote gebied waarin de huisartspraktijken gesitueerd waren. PATAF was een 'multi-centered studie'. Het nagaan van de in- en exclusie criteria en de documentering van de follow-up van patiënten werden moeilijk indien het dagelijkse werk in de huisartspraktijk interfereerde met de research. Maar de setting in de huisartspraktijk met de actieve case-finding gaven de mogelijkheid om asymptomatische patiënten met AF te vinden en om van deze patiënten de co-morbiditeit en het thromboembolie risico te bestuderen, in tegenstelling tot andere studies.

Eindpunten bleken weinig frequent voor te komen bij de interventie studie, mede ten gevolge van de patiënt selectie met blijkbaar meer gezonde patiënten. Ondanks de 1939 patiënt follow-up jaren was de power van de studie laag, niet vanwege een hoog bloedingsrisico in de aspirine groep, maar door de lage event rates. Vooral in de groep met normaal AC waren de aantallen laag, vergeleken met andere onderzoeken.

Eenzijdig toetsen werd toegepast, omdat, indien de coumarine therapie niet beter was dan aspirine, de eerste keuze aspirine zou zijn, vanwege het feit dat aspirine gemakkelijker is in het gebruik.

Omdat het risico op zowel CVA als bloeding toeneemt met de leeftijd is de vertaling en extrapolatie van onderzoeksresultaten naar een preventief regime voor de AF populatie in de algemene bevolking een probleem: in de andere primaire preventie studies betrof slechts een minderheid van de patiënten de beoogde populatie waar preventie bij zou moeten worden toegepast. Bij de PATAF patiënten met een hogere leeftijd waren de frequenties in eindpunten en bloedingen hoog.

Vergelijking met een placebogroep zou kunnen hebben resulteren in een meer precieze bepaling van de voordelen en nadelen van AC en aspirine, maar bij de start van het onderzoek werd het onthouden van aspirine, op grond van publicaties, als onethisch beschouwd.

De bevinding dat er een verschil is tussen nonvasculair overlijden bij lage intensiteit AC en bij aspirine mag toegerekend worden aan het toeval.

Problemen bij het gebruik van de coumarine medicatie werden beschreven. Ondanks zorgvuldig monitoren waren de percentages out of target range aanzienlijk, in deze populatie oudere patiënten. Co-morbiditeit, co-medicatie, leeftijd, noch geslacht bleken gerelateerd te zijn met dit 'out of range gedrag' in een subgroep van patiënten die lage intensiteit AC gebruikten. Men zou kunnen overwegen om de INR waarden dan maar niet te meten in deze groep patiënten, maar dan blijkt 25% out of range te zijn. Een ander aspect van coumarine therapie is het risico op bloedingen. Dit risico was hoger in de normale-intensiteit AC, vergeleken met aspirine en lage-intensiteit AC. Maar in beide laatstgenoemde groepen bleek het risico op bloedingen flink toe te nemen met het stijgen van de leeftijd. Het risico op bloedingen was over het algemeen laag in de PATAF trial. Het hoge risico op bloedingen in de aspirine groep met oudere patiënten (Groep II) wordt door andere preventie studies niet beschreven.

Uit het overview artikel van lage-intensiteit coumarine onderzoeken kan worden geconcludeerd dat bepaalde subgroepen kunnen profiteren van deze vorm van AC therapie, maar er zijn meer gegevens nodig.

PIVKA metingen benadrukken het feit dat we niet zeker zijn of de INR metingen betrouwbaar de coumarine activiteit weergeven in de lage -intensiteit regio's. Lange termijn coumarine therapie zou het botmetabolisme kunnen beïnvloeden, maar resultaten waren niet eensluidend, gezien de bevindingen over het Gla-metabolisme.

Prognostische factoren voor thromboembolische eindpunten bij PATAF patiënten bleken te zijn: leeftijd en hoge systolische bloeddruk. Andere onderzoeken vonden ook andere prognostische factoren, maar waren weinig consistent. Waarschijnlijk ten gevolge van de lage co-morbiditeit en de geringe hoeveelheid eindpunten en zeker door de exclusie van patiënten met een thromboembolie in de voorgeschiedenis konden we met de PATAF data maar 2 prognostische factoren aantonen. Echocardiographie hielp niet in de risicostratificatie van de PATAF populatie.