

# Verder vitamine K-antagonisten gebruiken of overschakelen naar directe orale anticoagulantia bij fragiele oudere personen met voorkamerfibrillatie?

## Referentie

Joosten LP, van Doorn S, van de Ven PM, et al. Safety of switching from a vitamin K antagonist to a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant in frail older patients with atrial fibrillation: results of the FRAIL-AF randomized controlled trial. *Circulation* 2024;149:279-89.  
DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066485

## Duiding

Lorenz Van der Linden, ziekenhuisapotheek, UZ Leuven; Departement van Farmaceutische en Farmacologische Wetenschappen, KU Leuven  
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

## Klinische vraag

Wat is de veiligheid op vlak van bloedingen wanneer fragiele oudere personen met voorkamerfibrillatie overschakelen naar directe orale anticoagulantia (DOAC's) in plaats van verder vitamine K-antagonisten (VKA) in te nemen?

## Achtergrond

Voorkamerfibrillatie (VKF) is een ritmestoornis met een prevalentie van meer dan 10% bij personen ouder dan 80 jaar. Het risico van een beroerte is vijfmaal hoger bij personen met voorkamerfibrillatie, maar dit verhoogde risico wordt met 2/3<sup>e</sup> gereduceerd door gebruik van anticoagulatie (1). Initieel werden er alleen vitamine K-antagonisten (VKA) gebruikt, maar wegens de nauwe therapeutische marge en de vele interacties zijn er alternatieven ontwikkeld (2). In verschillende eerdere duidingen van Minerva werd aangetoond dat de werkzaamheid van directe orale anticoagulantia (DOAC's) niet significant verschilt van vitamine K-antagonisten om recidief veneuze trombo-embolie, recidief diepe veneuze trombose en longembolie te voorkomen tijdens een follow-up van 12 maanden (3-6). In een andere duiding van een studie bij oudere personen in woonzorgcentra met voorkamerfibrillatie bleken DOAC's wel geassocieerd te zijn met een lagere mortaliteit in vergelijking met warfarine (7,8). In alle duidingen werd echter benadrukt dat meer onderzoek nodig is naar de veiligheid van verschillende DOAC's zeker met betrekking tot majeure bloedingen (3-8). In registratiestudies met DOAC's zijn patiënten vaak jonger, minder gepolymediceerd en klinisch robuuster dan patiënten in de klinische praktijk (9-11). Fragiele oudere personen werden bovendien in de regel uitgesloten (11). Het is bijgevolg niet zeker of de voordelen van DOAC's zonder meer te vertalen zijn naar oudere fragiele personen met voorkamerfibrillatie. Dit werd onderzocht in een recente pragmatische RCT (12).

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: fragiele (**Groningen Frailty Indicator (GFI)  $\geq 3$** ) oudere personen ( $\geq 75$  jaar) die wegens voorkamerfibrillatie in behandeling zijn met vitamine K-antagonisten in 8 Nederlandse trombosediensten en bereid zijn om over te schakelen naar directe orale anticoagulantia
- exclusiecriteria: valvulaire voorkamerfibrillatie (= mechanische kunstklep en/of ernstige mitraalklepstenose), reeds deelnemen aan geneesmiddelenonderzoek, geen getekende geïnformeerde toestemming, ernstige nierfunctievermindering (eGFR  $< 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>)
- uiteindelijke inclusie van 1 323 personen met een gemiddelde leeftijd van 83 jaar (SD 5,1), 36% tot 41% vrouwen, met een mediane GFI van 4 (IQR 3-6); de **CHA2DS2-VASc-score** bedroeg mediaan 4 (IQR 3-5) en de **eGFR** was gemiddeld  $63 \pm 16$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

## Onderzoeksopzet

Multicenter pragmatische open-label 1:1 gerandomiseerde gecontroleerde superioriteitsstudie

- met stratificatie volgens trombosedienst en nierfunctie (eGFR  $\geq 50$  versus eGFR tussen 30 en 50 ml/min/1,73m<sup>2</sup>)
- interventiegroep (n=662): stop vitamine K-antagonisten en overschakelen naar directe orale anticoagulantia (DOAC's) wanneer INR  $< 1,3$ 
  - keuze van DOAC werd bepaald door de behandelende arts; dosering en dosisaanpassingen gebeurden op basis van de samenvattingen van de productkenmerken
  - mediane tijd van randomisatie tot overschakelen naar DOAC's bedroeg 52 (IQR 35-72) dagen
  - respectievelijk kregen 332, 115, 109 en 57 patiënten rivaroxaban, apixaban, edoxaban en dabigatran
- controlegroep (n=661): verderzetten van vitamine K-antagonisten (1 mg acenocoumarol of 3 mg fenprocoumon) op geleide van INR (range 2-3).

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: majeure of klinisch relevante niet-majeure bloeding (respectievelijk gedefinieerd als 'fatale bloeding, bloeding in een belangrijk gebied of orgaan (zoals intracranieel), bloeding met een daling van hemoglobine  $\geq 2$  g/dl of waarvoor een transfusie met  $\geq 2$  units vol bloed nodig is' en 'niet-majeure bloeding waarvoor een dringende consultatie en/of een medische interventie en/of hospitalisatie vereist is')
- secundaire uitkomstmaten: globale mortaliteit, majeure bloedingen, klinisch relevante niet-majeure bloedingen, trombo-embolische gebeurtenissen (ischemisch CVA, TIA, perifeer arterieel lijden), combinatie van majeure of klinisch relevante niet-majeure bloedingen en trombo-embolische gebeurtenissen, combinatie van ischemisch en hemorragisch CVA
- patiënten werden telefonisch opgevolgd 1, 3, 6, 9 en 12 maanden na randomisatie; wanneer zich een eindpunt voordeed werd bijkomend medische informatie opgevraagd
- analyses volgens intention-to-treat
- Cox proportional hazards model.

## Resultaten

- tijdens een mediane follow-up van 344 dagen stierven 44 personen in de interventiegroep en 46 personen in de controlegroep
- primaire uitkomstmaat: groter risico op een majeure of klinisch relevante niet-majeure bloeding in de interventiegroep dan in de controlegroep: 15,3% versus 9,4%; HR 1,69 met 95% BI van 1,23 tot 2,23,  $p=0,001$ ); het ging om 17 (2,6%) versus 4 (0,6%) gastro-intestinale bloedingen en 20 (3,0%) versus 11 (1,7%) urogenitale bloedingen in de interventie- versus de controlegroep
- secundaire uitkomstmaten:
  - geen verschil in majeure bloedingen
  - meer klinisch relevante niet-majeure bloeding in de interventiegroep dan in de controlegroep: 12,7% versus 7,4%; HR 1,77 met 95% BI van 1,24 tot 2,52
  - geen verschil in aantal trombo-embolische gebeurtenissen en globale mortaliteit tussen de interventie- en de controlegroep
- sensitiviteitsanalyse voor de primaire uitkomstmaat: HR 1,17 (95% BI van 0,70 tot 1,96) van dag 0 tot dag 100 en HR 2,10 (95% BI van 1,40 tot 3,16) van dag 100 tot 365
- geen andere resultaten met subgroepanalyses op basis van geslacht, leeftijd, type DOAC, niveau van frailty en nierfunctie.

## Besluit van de auteurs

Het overschakelen van een internationale genormaliseerde ratio (INR)-geleide behandeling met vitamine K-antagonisten naar directe orale anticoagulantia bij fragiele oudere personen met voorkamerfibrillatie was geassocieerd met meer bloedingen in vergelijking met het verderzetten van de

behandeling met vitamine K-antagonisten en ging niet gepaard met een vermindering van het aantal trombo-embolische gebeurtenissen.

### **Financiering van de studie**

Gefinancierd door de Nederlandse overheid (ZonMw) met extra ondersteuning van Boehringer-Ingelheim, BMS-Pfizer, Bayer, Daiichi-Sankyo en UMC Utrecht.

### **Belangenvermenging van de auteurs**

Vier auteurs melden betalingen van farmaceutische firma's als Bayer (Health Care), BMS/Pfizer, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Sobi en Roche; twee auteurs meldden vergoedingen van organisaties (Nederlands Zorgfonds; Nederlandse Organisatie voor Gezondheidsonderzoek en Ontwikkeling; de Nederlandse Trombosestichting en de Nederlandse Hartstichting).

## **Bespreking**

### **Beoordeling van de methodologie**

Deze gerandomiseerde gecontroleerde studie werd uitgevoerd op basis van een eerder gepubliceerd protocol (13). De auteurs spreken zelf over een pragmatische RCT. Dit design heeft als voordeel onder andere dat het nauw aansluit bij de klinische realiteit. De in- en exclusiecriteria zijn helder beschreven, alsook de uitgevoerde (interim) analyses. Er werd a priori een steekproefberekening uitgevoerd en er waren voldoende deelnemers om een verschil in de primaire uitkomstmaat tussen beide behandelgroepen aan te tonen. Tijdens een interim analyse van 163 primaire gebeurtenissen (101 (15,3%) bij overschakeling naar DOAC's versus 62 (9,4%) bij verderzetting van vitamine K-antagonisten) werd de studie stopgezet op basis van vooraf bepaalde stopregels. Men schatte de kans op een voordelig effect van overschakelen naar DOAC's bij de finale analyse immers als zeer gering in. Het gebruik van dergelijke stopregels voor futiliteit kan patiënten beschermen tegen ineffectieve en onveilige behandelingen en bespaart bovendien tijd en onderzoeksgeld. Door het vroegtijdig stopzetten van de studie moeten we er wel rekening mee houden dat er voor sommige uitkomstmaten mogelijk te weinig power was. Het is dan ook enigszins verwonderlijk dat de onderzoekers post hoc subgroepanalyses uitvoerden.

De gebruikte uitkomstmaten zijn objectieve uitkomstmaten die goed gedefinieerd worden, wat het risico van bias vermindert. Omdat ze bij de patiënt zelf bevraagd werden, kan er echter wel sociale wenselijkheid of herinneringsbias opgetreden zijn. Wanneer men al langer vitamine K-antagonisten tolereert, is de kans niet onbestaande dat er meer bloedingen gerapporteerd zullen worden wanneer wordt overgeschakeld naar een ander geneesmiddel. Maar we mogen de invloed hiervan op de resultaten zeker niet overschatten aangezien er extra informatie aan de behandelende arts gevraagd kon worden wanneer er zich een gebeurtenis voordeed. In welke mate dat systematisch ook gebeurde, is echter niet gerapporteerd.

### **Beoordeling van resultaten**

De resultaten van deze studie kunnen relevant zijn voor de klinische praktijk maar het specifieke kader dient wel in beschouwing genomen te worden. De meeste patiënten in de interventiegroep kregen rivaroxaban. Uit een eerdere studie is gebleken dat rivaroxaban niet minder majeure bloedingen veroorzaakt dan warfarine (14). In een post-hoc-analyse zag men zelfs dat de incidentie van het gecombineerde eindpunt van majeure bloedingen en klinisch relevante niet-majeure bloedingen hoger was bij oudere personen (75+) onder rivaroxaban (HR 1,13 met 95% BI van 1,02 tot 1,25) (15). Zoals ook in andere duidingen van Minerva werd aangehaald, moet er echter meer onderzoek gebeuren naar de veiligheid van verschillende DOAC's. De auteurs van de hier besproken studie voerden een subgroepanalyse uit naargelang het type DOAC, waaruit bleek dat er geen verschillen bestaan tussen de verschillende DOAC's. Zoals hoger reeds aangehaald moeten we echter voorzichtig zijn om hier conclusies uit te trekken wegens een mogelijk tekort aan power.

Het ging in deze studie om klinisch stabiele patiënten waarvan de coagulatie werd opgevolgd door Nederlandse trombosediensten. De Time in Therapeutic Range (TTR) bedroeg gemiddeld 65,3-74%.

De vraag is of we dit kunnen extrapoleren naar onze gezondheidszorg waar de opvolging van INR minder gecoördineerd gebeurt. We kunnen bovendien niets besluiten in hoeverre patiënten met een minder goed geregelde INR toch meer baat zouden kunnen hebben bij een overschakeling naar DOAC's. De resultaten laten ten slotte zien dat het bloedingsrisico pas toenam na 100 dagen. Mogelijk heeft dat te maken met het feit dat het mediaan 52 (IQR 35-72) dagen duurde vooraleer men in de interventiegroep na randomisatie overschakelde naar DOAC's. Maar anderzijds zou dit fenomeen ook verklaard kunnen worden door de mindere tot afwezige opvolging van DOAC-gebruikers door trombosediensten. Het is overigens niet duidelijk in hoeverre doseringen van DOAC's correct waren gedurende de volledige studieperiode.

### **Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?**

In afwezigheid van absolute contra-indicaties voor directe orale anticoagulantia (DOAC's) (bij voorbeeld mechanische hartkleppen en/of matige tot ernstige mitralisklepstenose) geven zowel de Europese als de Amerikaanse richtlijnen de voorkeur aan directe orale anticoagulantia boven vitamine K-antagonisten als trombo-embolische preventie bij patiënten met voorkamerfibrillatie wanneer anticoagulatie aangewezen is (1,16). De ESC stelt in haar richtlijn over voorkamerfibrillatie tevens dat de nadelen van antistolling niet groter zijn dan de voordelen bij fragiele ouderen met voorkamerfibrillatie en mogelijk zouden DOAC's meer voordelen kunnen hebben dan vitamine K-antagonisten (1).

## **Besluit van Minerva**

Uit deze pragmatische gerandomiseerde gecontroleerde studie blijkt dat bij een oudere fragiele populatie met voorkamerfibrillatie waarvan de antistollingsbehandeling met vitamine K-antagonisten goed geregeld werd, vitamine K-antagonisten verderzetten veiliger was dan overschakelen naar directe orale anticoagulantia op vlak van een gecombineerd eindpunt van majeure en klinisch relevante niet-majeure bloedingen.

**Referenties** zie website