



Verlaagde dosis edoxaban bij 80-plussers met voorkamerfibrillatie?

Referentie

Okumura K, Akao M, Yoshida T, et al. Low-dose edoxaban in very elderly patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2020;383:1735-45. DOI: 10.1056/NEJMoa2012883

Duiding

Lorenz Van der Linden, ziekenhuisapotheek UZ Leuven; Departement van Farmaceutische en Farmacologische Wetenschappen, KU Leuven

Huidige richtlijnen bevelen aan om directe orale anticoagulantia (DOAC's) voor te schrijven bij alle patiënten met voorkamerfibrillatie en een CHA₂DS₂VASC-score ≥ 2 bij mannen en ≥ 3 bij vrouwen (1). De keuze voor DOAC's boven vitamine K-antagonisten wordt onderbouwd door een systematische review van de Cochrane Collaboration, besproken in Minerva (2,3). Een hoge leeftijd ≥ 80 jaar is volgens de huidige richtlijnen geen afdoende reden om orale anticoagulantia te mijden of om een lagere dosis voor te schrijven (1). Het risico van CVA en systemische trombo-embolie lijkt bij ouderen met voorkamerfibrillatie proportioneel meer toe te nemen dan het risico van majeure bloedingen door gebruik van orale anticoagulantia (4). Het blijft echter niet geheel duidelijk welke doseringen best ingesteld worden bij ouderen ≥ 80 jaar mét additionele risicofactoren voor majeure bloedingen. In de grote RCT's met DOAC's includeerde men tot dusver slechts weinig ouderen en hield men bovendien alleen rekening met de kalenderleeftijd (5-12). Vermoedelijk werden fragielere ouderen met een verhoogd bloedingsrisico meestal uitgesloten (13). De balans tussen winst en risico van verschillende dosissen DOAC bij fragiele ouderen met voorkamerfibrillatie blijft dus onduidelijk.

Een multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde **event-driven** studie onderzocht het effect van een lage dosis edoxaban bij Japanse ouderen ≥ 80 jaar met gedocumenteerde voorkamerfibrillatie en een CHADS₂-score ≥ 2 , waarbij het gebruik van een standaard dosis orale anticoagulantia als ongeschikt beschouwd werd (14,15). De reden voor dit laatste was de aanwezigheid van minstens 1 van de volgende factoren: creatinineklaring 15-30 ml/min, een voorgeschiedenis van een majeure bloeding of een gastro-intestinale bloeding; laag lichaamsgewicht (≤ 45 kg), continu gebruik van NSAID's, concomitant gebruik van antiaggregantia. Uiteindelijk includeerde men 984 patiënten met een gemiddelde leeftijd van $86,6 \pm 4,2$ jaar, een gemiddelde CHADS₂-score van $3,1 \pm 1,1$, een gemiddelde GFR van $36,3 \pm 14,4$ ml/min en een gemiddeld gewicht van $50,6 \pm 11,0$ kg. Ongeveer 41% werd beschouwd als fragiel. De patiënten werden 1:1 gerandomiseerd in een interventiegroep (n=492) en een placebogroep (n=492) met stratificatie volgens CHADS₂-score (2 punten of ≥ 3 punten). Patiënten, onderzoekers en sponsor waren blind voor de geautomatiseerde randomisatie. De interventiegroep kreeg edoxaban 1x15 mg per dag. Deze dosis was gebaseerd op de resultaten van een secundaire analyse van de ENGAGE AF TIMI 48-studie die twee dosissen edoxaban (30 mg en 60 mg) vergeleek met warfarine, waaruit bleek dat een halvering van de dosis edoxaban (naar 15 mg of 30 mg) in vergelijking met warfarine niet leidde tot een toename van de incidentie van CVA en trombo-embolie maar wel tot een verlaging van het risico van majeure bloedingen (16). De mediane follow-up bedroeg 466,0 dagen (IQR 293,5 tot 708,0 dagen). In totaal 301 patiënten stopten met hun deelname aan de studie en dat was niet verschillend tussen beide studiearmen.

Het primaire samengestelde eindpunt van CVA of systemische trombo-embolie werd door een onafhankelijk studiegerechtigd vastgesteld bij 2,3% van de patiënten per jaar in de edoxabangroep en bij 6,7% van de patiënten per jaar in de placebogroep (HR 0,34 met 95% BI van 0,19 tot 0,61, $p < 0,001$ voor superioriteit). Dit resultaat werd vooral gedreven door een verschil in ischemische CVA's (1,8% versus 5,9% per jaar). Het verschil in hemorragische CVA's (0,0% versus 0,3% per jaar) was verwaarloosbaar. Er was geen statistisch significant verschil in de primaire uitkomstmaat voor veiligheid, zijnde majeure bloedingen gedefinieerd volgens de criteria van de International Society on Thrombosis and Haemostasis, tussen de edoxabangroep en de placebogroep (respectievelijk 3,3% versus 1,8% per jaar; HR 1,87 met 95% BI van 0,90 tot 3,89, $p = 0,09$). Er was evenmin een statistisch significant verschil in intracranieële bloedingen (0,3% versus 0,6% per jaar) maar wel in gastro-intestinale bloedingen (2,3% versus 0,8% per jaar; HR 2,85 met 95% BI van 1,03 tot 7,88). Voor de secundaire uitkomstmaat globale mortaliteit was er geen verschil tussen beide groepen (9,9% versus 10,2% per jaar). De belangrijkste doodsoorzaken waren hartfalen en infectie. Alle analyses gebeurden volgens intention to treat.

Slechts 17% van de patiënten in de ENGAGE AF TIMI 48-studie waren ouder dan 80 jaar en slechts 4% ouder dan 85 jaar. Het jaarlijkse risico van CVA en systemische trombo-embolie was bedroeg in deze groep 2,8% met 30 mg/d en 2,5% met 60 mg/d edoxaban. Dat is vergelijkbaar met het jaarlijkse risico in de huidige studie (2,3% met edoxaban 15 mg/d). Ook het jaarlijkse risico van majeure bloedingen en intracranieële bloedingen was vergelijkbaar tussen patiënten die 30 mg/d namen in de ENGAGE AF TIMI 48-studie en patiënten in de huidige studie (respectievelijk 2,6% en 0,5% versus 3,3% en 0,3%). Mogelijk ligt de verminderde creatinineklaring door een verminderde nierfunctie (CrCl <30 ml/min) bij ouderen mee aan de basis van deze verwaarloosbare verschillen in farmacokinetiek en uitkomsten (17). Het jaarlijkse risico van majeure bloedingen en intracranieële bloedingen was wel groter tussen patiënten die 60 mg/d namen in de ENGAGE AF TIMI 48-studie en patiënten van deze studie (respectievelijk 6,2% en 1,6% versus 3,3% en 0,3%).

De voornaamste beperking van deze studie situeert zich op het vlak van de externe validiteit. Er zijn alleen data verzameld bij Japanse ouderen en er zijn aanwijzingen dat het risico van trombo-embolie en bloedingen kan verschillen met een westerse populatie (18,19). Tot dusver is het echter niet duidelijk en mogelijk zelfs onwaarschijnlijk dat een gelijkaardige studie herhaald zal worden buiten Japan.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De meest recente richtlijn beveelt aan om directe orale anticoagulantia (DOAC's) voor te schrijven bij alle patiënten met voorkamerfibrillatie en een CHA₂DS₂VASC-score ≥ 2 bij mannen en ≥ 3 bij vrouwen (1). Bij een CHA₂DS₂VASC-score =1 bij mannen en =2 bij vrouwen zou het gebruik van directe orale anticoagulantia (DOAC's) overwogen moeten worden.

Besluit

Deze correct uitgevoerde dubbelblinde gerandomiseerde studie bij Japanse ouderen (≥ 80 jaar) met voorkamerfibrillatie en minsten één extra risicofactor voor majeure bloedingen toont aan dat een lage dosis edoxaban (15 mg/d) superieur was ten opzichte van placebo in de preventie van beroerte en systematische trombo-embolie. Er was bovendien geen verschil in majeure bloedingen.

Referenties

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2021;42:373-498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612
2. Chevalier P. Factor Xa-inhibitoren versus vitamine K-antagonisten bij voorkamerfibrillatie. *Minerva bondig* 15/06/2019.
3. Bruins Slot KM, Berge E. Factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in patients with atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2018, Issue 3. DOI: 10.1002/14651858.CD008980.pub3
4. Bai Y, Guo SD, Deng H, et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants in older patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-regression analysis. *Age Ageing* 2018;47:9-17. DOI: 10.1093/ageing/afx103
5. Chevalier P. Dabigatran of warfarine bij voorkamerfibrillatie? *Minerva* 2010;9(5):58-9.
6. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561
7. Chevalier P. De nieuwe orale anticoagulantia bij voorkamerfibrillatie: apixaban. *Minerva bondig* 28/10/2011.
8. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039
9. Chevalier P. Nieuwe orale anticoagulantia bij VKF: het nut van rivaroxaban. *Minerva* 2011;10(9):106-7.
10. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638
11. Chevalier P. Voorkamerfibrillatie: heeft edoxaban een meerwaarde boven warfarine? *Minerva* 2016;15(1):4-8.
12. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-104. DOI: 10.1056/NEJMoa1310907
13. Desmaele S, Steurbaut S, Cornu P, et al. Clinical trials with direct oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: how representative are they for real life patients? *Eur J Clin Pharmacol* 2016;72:1125-34. DOI: 10.1007/s00228-016-2078-1

14. Okumura K, Lip GY, Akao M, et al. Edoxaban for the management of elderly Japanese patients with atrial fibrillation ineligible for standard oral anticoagulant therapies: rationale and design of the ELDERCARE-AF study. *Am Heart J* 2017;194:99-106. DOI: 10.1016/j.ahj.2017.08.017
15. Okumura K, Akao M, Yoshida T, et al. Low-dose edoxaban in very elderly patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2020;383:1735-45. DOI: 10.1056/NEJMoa2012883
16. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet* 2015;385:2288-95. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61943-7
17. Koretsune Y, Yamashita T, Kimura T, et al. Short-term safety and plasma concentrations of edoxaban in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation and severe renal impairment. *Circ J* 2015;79:1486-95. DOI: 10.1253/circj.CJ-14-0942
18. Van der Linden L. INR-streefwaarde voor vitamine K-antagonisten bij voorkamerfibrillatie ligt tussen 2 en 3, niet lager. *Minerva bondig* 17/12/2020.
19. Pandey AK, Xu K, Zhang L, et al. Lower versus standard INR targets in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Thromb Haemost* 2020;120:484-94. DOI: 10.1055/s-0039-3401823