



Patiënten met voorkamerfibrillatie in woonzorgcentra: directe orale anticoagulantia of warfarine?

Referentie

Alcuskay M, Tjia J, McManus DD, et al. Comparative safety and effectiveness of direct-acting oral anticoagulants versus warfarin: a national cohort study of nursing home residents. *J Gen Intern Med* 2020;35:2329-37. DOI: 10.1007/s11606-020-05777-3

Duiding

Valentin Stéphanie,
pharmacienne

De plaats van directe orale anticoagulantia (DOAC's) bij voorkamerfibrillatie (VKF) is reeds verschillende malen besproken in Minerva (1-4). De RE-LY-studie (5,6) en de ROCKET-AF-studie (7,8) toonden geen meerwaarde van dabigatran ten opzichte van warfarine (een vitamine K-antagonist of VKA) inzake mortaliteit. De ARISTOTLE-studie toonde "een lagere incidentie van mortaliteit, die flirt met de drempel van klinische relevantie" van apixaban versus warfarine (9). Al deze studies sluiten echter patiënten uit die in zorginstellingen (woonzorgcentra) verblijven. Het veralgemenen van de resultaten van bestaande studies naar patiënten die in woonzorgcentra verblijven, is moeilijk wegens de aanwezigheid van comorbiditeiten, polyfarmacie en functionele en cognitieve beperkingen. Via een retrospectieve cohortstudie wilden Alcuskay et al. de werkzaamheid en veiligheid van DOAC's versus warfarine in deze risicopopulatie onderzoeken (10).

Deze studie includeerde bewoners van woonzorgcentra en vergeleek apixaban, rivaroxaban en dabigatran met warfarine. De geïncludeerde patiënten waren >65 jaar oud, nieuwe gebruikers van DOAC/warfarine en waren gedekt door de ziekteverzekering sinds meer dan 6 maanden. Ze hadden voorkamerfibrillatie, voorkamerflutter of een ritmestoornis. Exclusiecriteria waren: patiënten met een andere indicatie voor het opstarten van een anticoagulant, zoals een diagnose van veneuze trombo-embolie (VTE), een hartklepaandoening of een totale heup-/knieprothese binnen de eerste 6 referentiemaanden, alsook kanker- en comapatiënten. De studieperiode liep van 2011 tot 2016. Er gebeurde een subgroepanalyse om de consistentie tussen de gebruikte en de aanbevolen doseringen te beoordelen. Heterogeniteit werd niet gerapporteerd.

De primaire uitkomstmaten waren het optreden van ischemische gebeurtenissen (CVA of TIA), intra- of extracranieële bloedingen, alsook een samengestelde uitkomstmaat voor het globaal klinisch voordeel (CVA, TIA, bloedingen, trombo-embolische gebeurtenissen, myocardinfarct en mortaliteit door alle oorzaken). Elk element van de samengestelde uitkomstmaat werd vervolgens afzonderlijk beoordeeld als een secundaire uitkomstmaat. De meest voorkomende reden voor studie-uitval was stopzetting van de studie in de apixaban-groep en stopzetting van de behandeling in de dabigatran- en rivaroxaban-groepen. De auteurs zagen erop toe dat geschikte statistische methoden werden toegepast.

In totaal werden 21 346 patiënten in de studie opgenomen. De gemiddelde leeftijd van de patiënten bedroeg 84 jaar, hun risicoscores op de CHAD₂DS₂-VASC (mediaan 5) en de ATRIA (mediaan 3) waren homogeen, en de anticoagulatietherapie was recent opgestart. Het aantal ischemische gebeurtenissen was vergelijkbaar in de dabigatran-, rivaroxaban- en warfarinegroep.

In vergelijking met warfarine hadden patiënten behandeld met apixaban een hoger percentage CVA/TIA, dat op de grens lag van statistische significantie (HR van 1,86 met een 95% BI van 1,00 tot 3,45, hoewel het aantal gebeurtenissen klein was), maar minder bloedingen (HR van 0,66 met een 95% BI van 0,49 tot 0,88). Het sterftcijfer was in het voordeel van apixaban: HR 0,79 met 95% BI van 0,71 tot 0,88. Subgroepanalyse onderzocht de invloed van de apixaban-dosering op het optreden van bloedingen of trombotische gebeurtenissen en neigde in het voordeel van apixaban door te slaan, behalve wanneer de patiënt een standaarddosis kreeg, terwijl er een indicatie was voor een dosisverlaging.

Bij patiënten behandeld met dabigatran was er geen statistisch significant verschil voor wat betreft het aantal CVA/TIA's (HR van 0,92 met een 95% BI van 0,51 tot 1,65), ook hier was het aantal gebeurtenissen klein, terwijl de HR in het voordeel van dabigatran op het vlak van mortaliteit 0,68 bedroeg (95% BI van 0,59 tot 0,79).

In de rivaroxaban-groep bleek het verschil in werkzaamheid evenmin statistisch significant (HR van 1,09 met een 95% BI van 0,73 tot 1,63), maar de balans neigde in het voordeel van DOAC op het vlak van mortaliteit: HR van 0,79 (95% BI van 0,72 tot 0,87).

Globaal suggereren de auteurs van deze studie dat:

- het gebruik van apixaban, rivaroxaban en dabigatran versus warfarine, geassocieerd is met een lagere globale mortaliteit. Het verband is meer of minder uitgesproken naargelang het gebruikte DOAC.
- ondanks de vele cardiovasculaire risicofactoren bij patiënten in woonzorgcentra, de waargenomen incidentie van trombo-embolische gebeurtenissen vergelijkbaar is met die in controlestudies (3-5), maar dat het DOAC-gebruik, in vergelijking met warfarine, geassocieerd is met een lagere mortaliteit door alle oorzaken.
- de incidentie van TIA/CVA en bloedingen varieert naargelang het gebruikte DOAC, maar ook naargelang de geschiktheid van de gebruikte dosering voor de klinische toestand van de patiënt. Over- en onderdosering van DOAC's komt vaker voor bij patiënten in woonzorgcentra (wat we reeds wisten (5)) en gaat gepaard met een hoog risico van ongewenste effecten. Hoewel slechts enkele van deze onjuiste doseringen potentieel ongeschikt zijn, lijkt het dat ze vaker het gevolg zijn van een gedeelde (door klinische richtlijnen aanbevolen) besluitvorming tussen clinici, zorgverleners en patiënten. Volgens de auteurs kunnen de resultaten van deze studie worden gebruikt in een dergelijk besluitvormingsproces, en tonen ze aan dat werkzaamheid, veiligheid en dosisaanpassing kunnen worden afgestemd op de patiëntkenmerken en de zorgdoelen.

We benadrukken dat het hier gaat om een retrospectieve observationele cohortstudie en dat de resultaten ervan bijgevolg met de nodige voorzichtigheid geïnterpreteerd moeten worden. Hoewel patiënten behandeld met DOAC's een lagere mortaliteit lijken te hebben, gebeuren er vaak doseringsfouten (tussen 33 en 55% naargelang het bestudeerde DOAC (tot zelfs gemiddeld 43%, volgens het KCE (11)), blijven er interacties tussen geneesmiddelen bestaan en maakt de werkingsduur van DOAC's ze minder veilig in geval van verminderde therapietrouw, zeker bij patiënten in woonzorgcentra, bij wie vaker polyfarmacie voorkomt.

Wat zeggen de richtlijnen voor klinische praktijk?

De European Society of Cardiology (ESC) (12) beveelt DOAC's aan (apixaban, dabigatran, edoxaban of rivaroxaban) in plaats van vitamine K-antagonisten (VKA's) wanneer orale anticoagulatie aangewezen is (ESC-klasse I, Niveau A). In de Folia van 2020 (13) herhaalt het BCFI dat gegevens uit observationele studies met de nodige voorzichtigheid geïnterpreteerd moeten worden en stelt men dat VKA's een goede eerste keuze blijven bij de start van langdurige anticoagulatie bij patiënten met voorkamerfibrillatie. Nochtans schoof het tijdschrift Prescrire anticoagulatie met apixaban naar voren als een aanvaardbaar alternatief wanneer er geen sprake is van ernstige klepbeschadiging, ernstige nierinsufficiëntie en aandoeningen of behandelingen die gepaard gaan met een verhoogd bloedingsrisico (14). Er is een gebrek aan voldoende degelijke studies om het ene DOAC boven het andere te verkiezen.

Besluit

Deze retrospectieve cohortstudie van goede methodologische kwaliteit, maar met beperkingen die inherent zijn aan dit type studie, toont bij bewoners in woonzorgcentra in de Verenigde Staten aan dat elk van de bestudeerde DOAC's geassocieerd was met een lagere mortaliteit in vergelijking met warfarine. Het kwam echter vaak voor dat de dosering van het DOAC niet aangepast was aan de klinische toestand van de patiënt. Dat werd in verband gebracht met een hoger risico van ongewenste effecten en mortaliteit.

Referenties

1. Chevalier P. Nieuwe orale anticoagulantia bij voorkamerfibrillatie en veneuze trombo-embolie: effect op mortaliteit in RCT's versus literatuuroverzichten. *Minerva bondig* 15/11/2016.
2. Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Isayama T, et al. Mortality outcomes in patients receiving direct oral anticoagulants : a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost* 2015;13:2012-20. DOI: 10.1111/jth.13139
3. Chevalier P. Apixaban, dabigatran en rivaroxaban bij voorkamerfibrillatie: een meta-analyse met gunstige resultaten? *Minerva* 2012;11(7):84-5.
4. Miller CS, Grandi SM, Shimony A, et al. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2012;110:453-60. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.03.049
5. Chevalier P. Dabigatran of warfarine bij voorkamerfibrillatie? *Minerva* 2010;9(5):58-9.

6. Connolly SJ, Ezekowitz MD, S. Yusuf, 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. Nieuwe orale anticoagulantia bij VKF: het nut van rivaroxaban. *Minerva* 2011;10(9):106-7.
8. 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
9. Steinberg BA, Shrader P, Thomas L, et al. Off-label dosing of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and adverse outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2597-604. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.09.966.
10. Alcusky M, Tjia J, McManus DD, et al. Comparative safety and effectiveness of direct-acting oral anticoagulants versus warfarin: a national cohort study of nursing home residents. *J Gen Intern Med* 2020;35:2329-37. DOI: 10.1007/s11606-020-05777-3
11. Van Brabandt H, San Miguel L, Fairon N, et al. Anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation. Health Technology Assessment (HTA) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2016. KCE Reports 279. D/2016/10.273/101. Available at:
12. 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
13. BCFI. Vergelijkingen tussen vitamine K-antagonisten en DOAC's en tussen DOAC's onderling. *Folia Pharmaceutica* 2020;47(01):4-6.
14. Prescrire Rédaction. Anticoagulant oral dans la fibrillation auriculaire. *Prescrire* 2019;425:194-205.