



FEDERATIE VAN NEDERLANDSE
TROMBOSEDIENSTEN



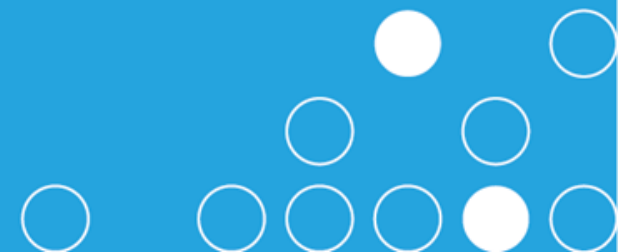
UMC Utrecht

Kunnen kwetsbare ouderen over op een DOAC?



Melchior Nierman

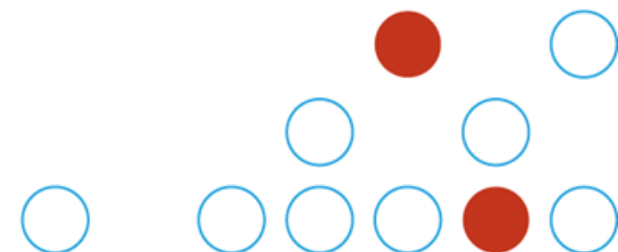
FNT nascholingsdag zaterdag 13 april





Disclosures

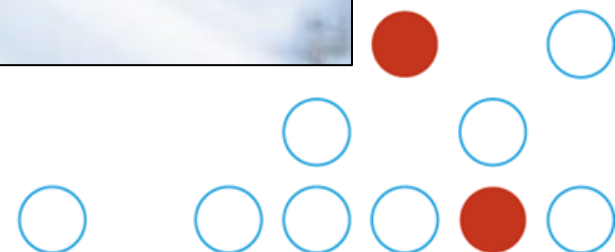
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties	geen
Sponsoring of onderzoeksgeld	geen
Honorarium of andere (financiële) vergoeding	geen
Aandeelhouder	geen
Andere relatie, namelijk	geen





Indeling

- ❑ **Trombosezorg anno 2024**
- ❑ **Atriumfibrilleren & beroerte preventie**
- ❑ **Kwetsbaarheid & antistolling**
- ❑ **FRAIL-AF**



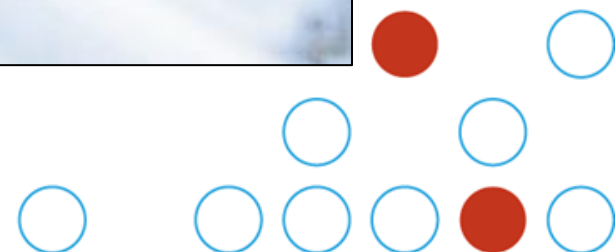


❑ Trombosezorg anno 2024

❑ Atriumfibrilleren & beroerte preventie

❑ Kwetsbaarheid & antistolling

❑ FRAIL-AF

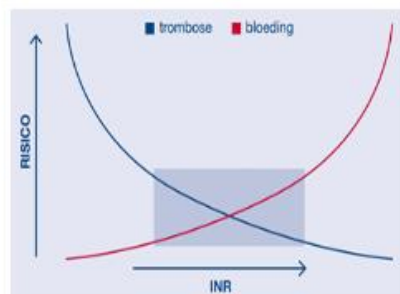




Trombosezorg anno nu

Vitamine K Antagonisten

- Acenocoumarol
- Fenprocoumon



Directe Orale Anticoagulantia

Factor Xa remmers

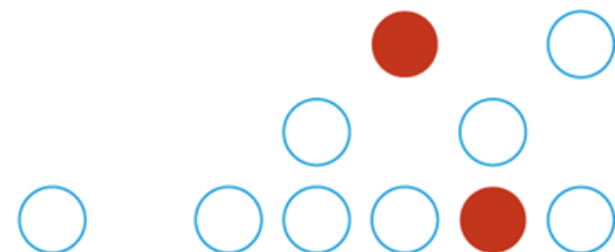
Xarelto
rivaroxaban
Rivaroxaban

ELIQUIS
apixaban
Apixaban

LIXIANA
edoxaban tablets
Edoxaban

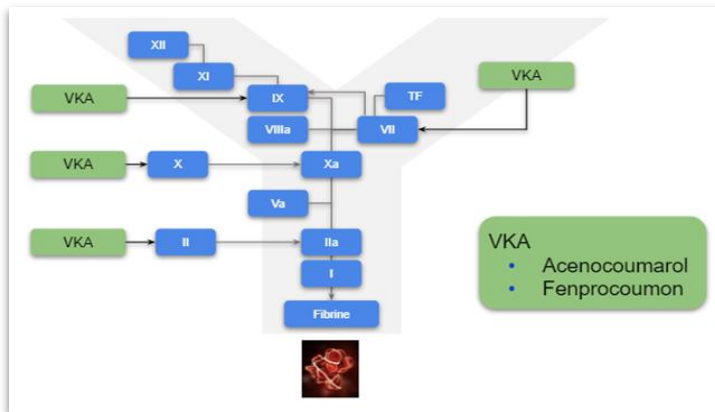
Factor IIa remmer

Pradaxa
dabigatran etexilate
Dabigatran

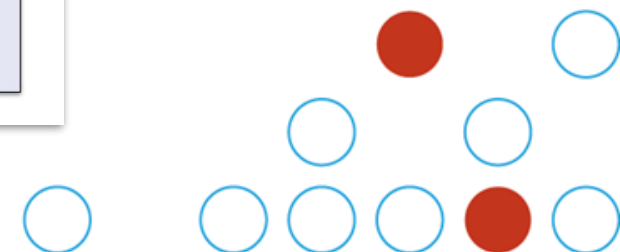
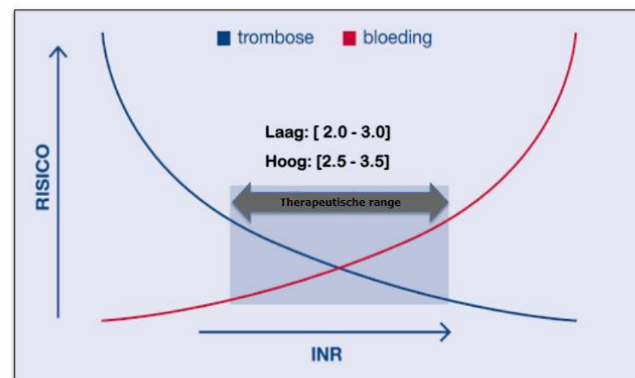




Vitamine K Antagonisten (VKA)



INR = International Normalized Ratio





Vitamine K Antagonisten (VKA)

Acenocoumarol

1 mg

Hele tabletten

T $\frac{1}{2}$ = 11 uur (8-14)



Fenprocoumon

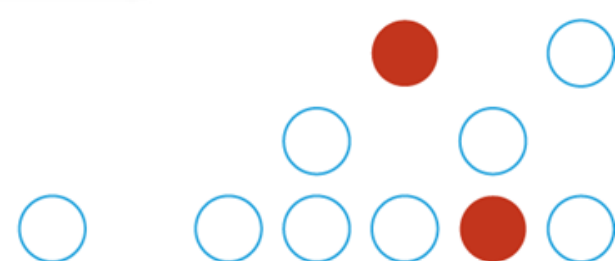
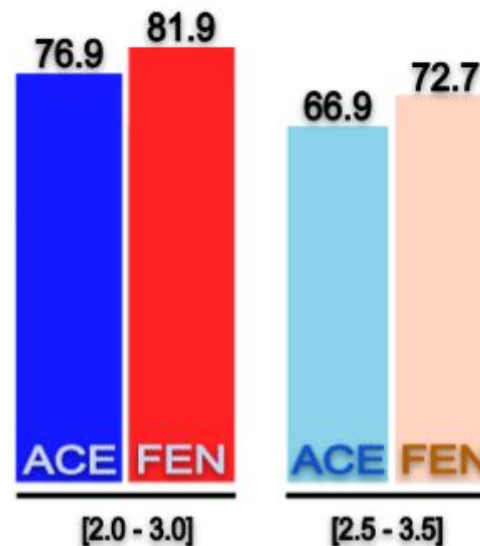
3 mg

Deelbare tabletten

T $\frac{1}{2}$ = 160 uur (120-200)



Tijd in Therapeutische Range

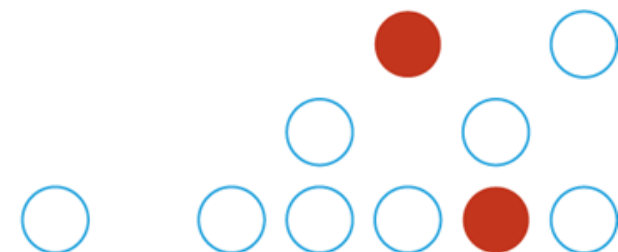




Invloeden op antistolling

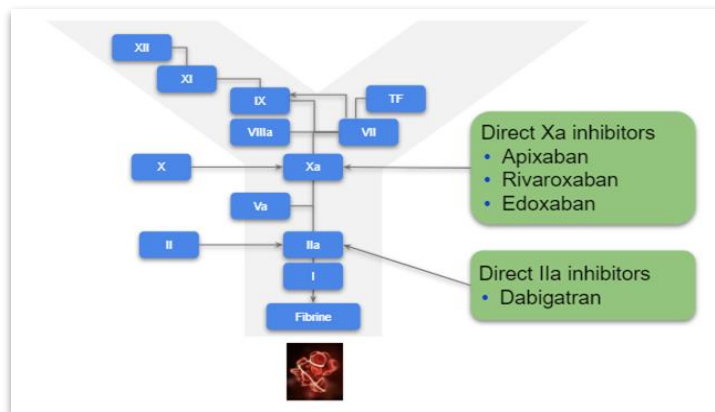


- Therapie-ontrouw
- Andere medicijnen (bijv. antibiotica, aspirine, NSAIDS, dactarin)
- Diarree - braken – koorts
- Ziekte in het algemeen...
- Vakantie (!!!)
- Stress, zorgen, verdriet
- Alcohol
- Voedingspatroon (incl. voedingssupplementen en bijvoeding)





Directwerkende orale anticoagulantia (DOAC)



Factor Xa remmers

Xarelto
rivaroxaban
Rivaroxaban

ELIQUIS
Apixaban

LIXIANA
edoxaban tablets
Edoxaban

Factor IIa remmer

Pradaxa
dabigatran etexilate
Dabigatran

- | | |
|--------------------------------|--------------|
| - Mortaliteit | 10% reductie |
| - Beroerte/systemische embolie | 19% reductie |
| - Grote bloedingen | 14% reductie |
| - Intracraniele bloeding | 52% reductie |

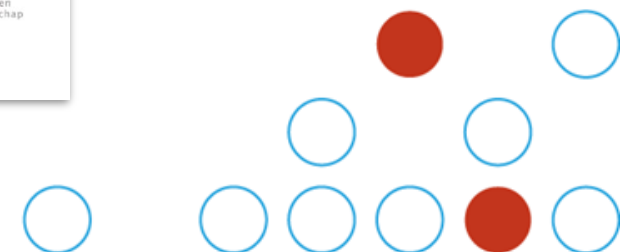
- NVVC/ESC 2016
→ **DOAC 1^{ste} keus**



- NIV-richtlijn 2016
→ **DOAC 1^{ste} keus**



- NHG-standaard 2023
→ **DOAC 1^{ste} keus**



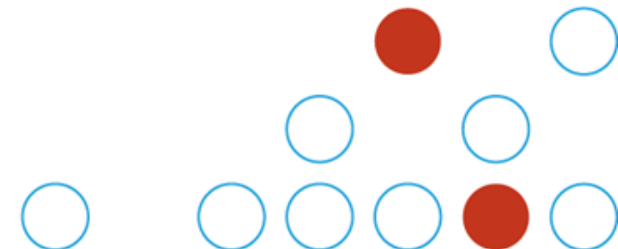


Verschillen

DOAC

VKA

- | | | |
|------------------------------------|---|---|
| Snelle werking (1-4 uur na inname) | - | Langzame werking (36-72 uur) |
| Weinig medicatie interacties | - | Veel medicatie interacties |
| Geen voedsel interacties | - | Interacties met vitamine K-rijk voedsel |
| Na staken effect snel verdwenen | - | Na staken houdt effect langer aan |
| Geen controles nodig | - | Frequente INR-controles nodig |

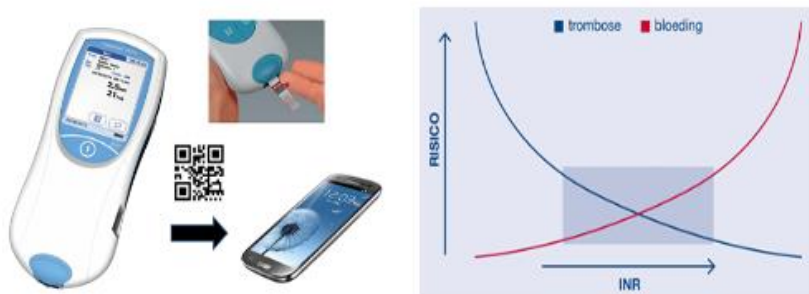




Trombosezorg anno 2024

Vitamine K Antagonisten

- Acenocoumarol
- Fenprocoumon



Directe Orale Anticoagulantia

Factor Xa remmers

Xarelto
rivaroxaban

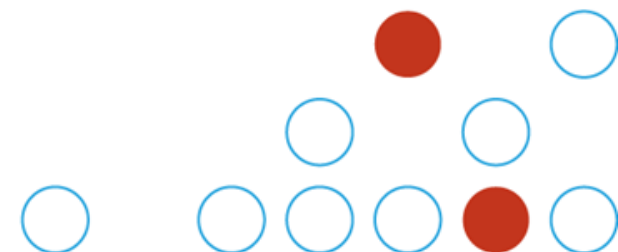
ELIQUIS
apixaban

LIXIANA
edoxaban tablets

Factor IIa remmer

Pradaxa
dabigatran etexilate

Dabigatran

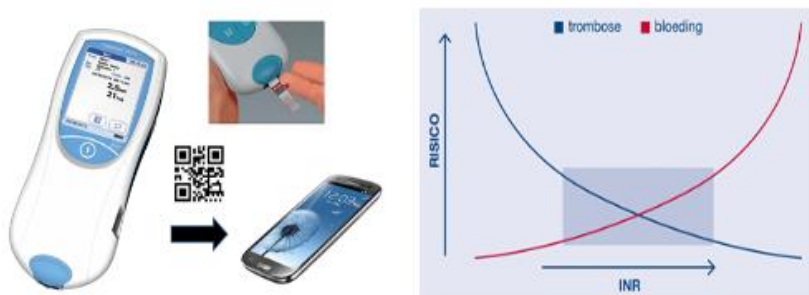




Trombosezorg anno 2024

Vitamine K Antagonisten

- Acenocoumarol
- Fenprocoumon



Directe Orale Anticoagulantia

Factor Xa remmers

Xarelto
rivaroxaban

ELIQUIS
apixaban

LIXIANA
edoxaban tablets

Factor IIa remmer

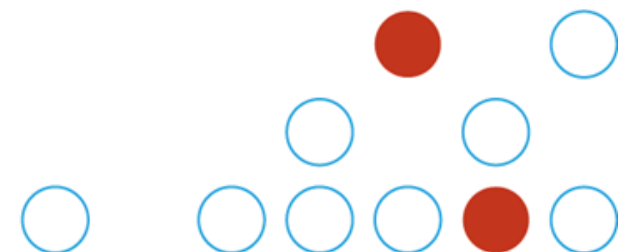
Pradaxa
dabigatran etexilate

Dabigatran

VKA



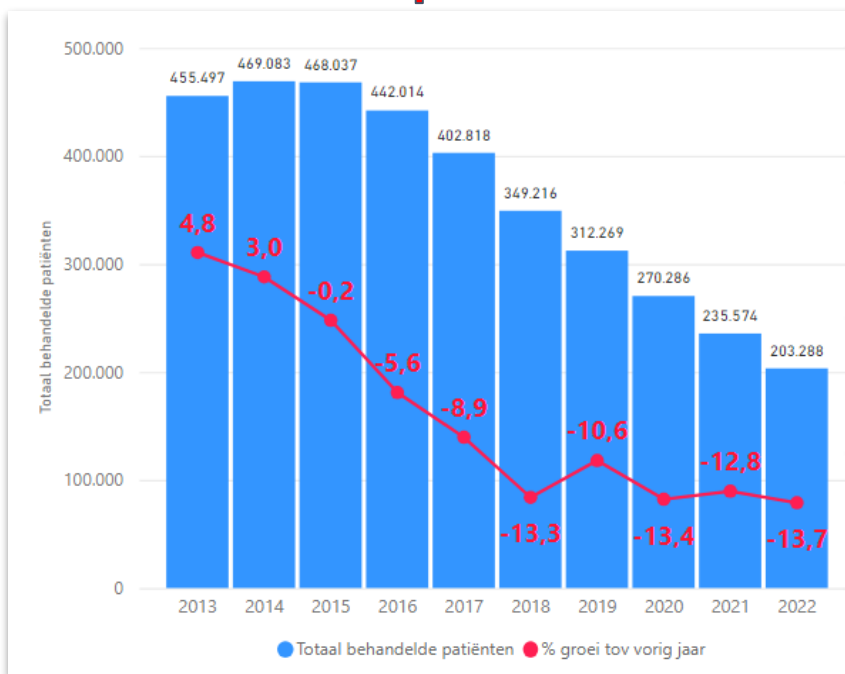
DOAC



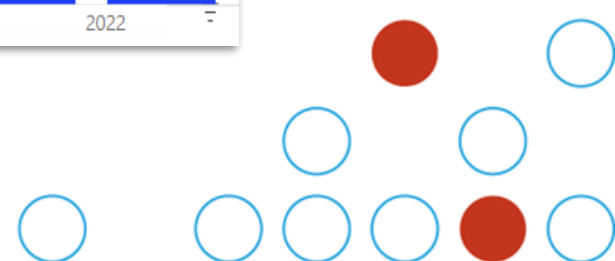
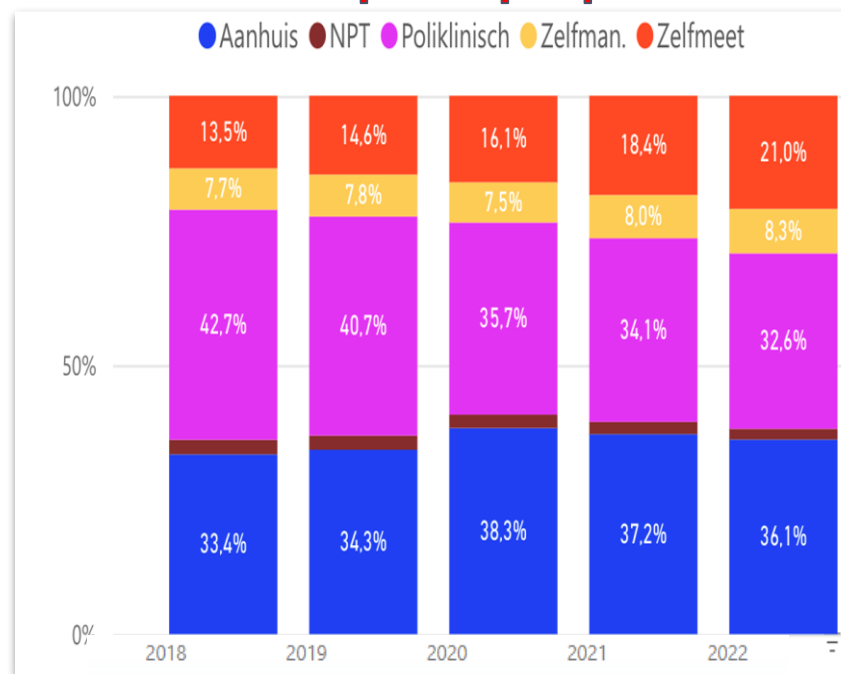


Trombosezorg over de tijd

Afname patiënten

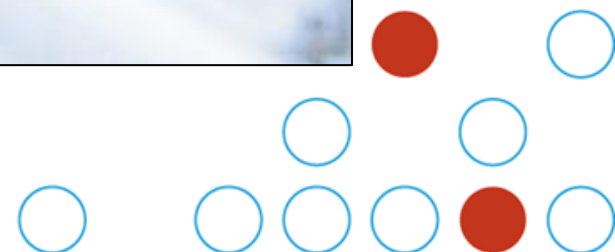


Afname poli-populatie





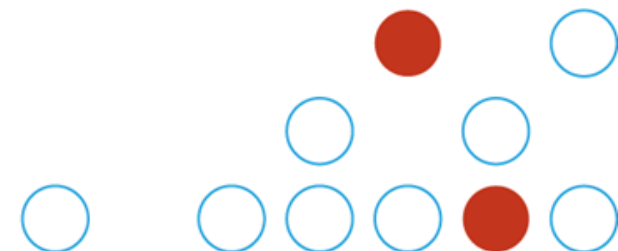
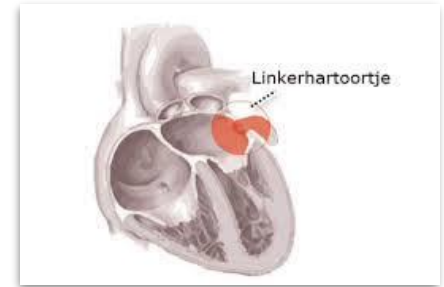
- Trombosezorg anno 2024
- **Atriumfibrilleren en beroerte preventie**
- Kwetsbaarheid en antistolling
- FRAIL-AF

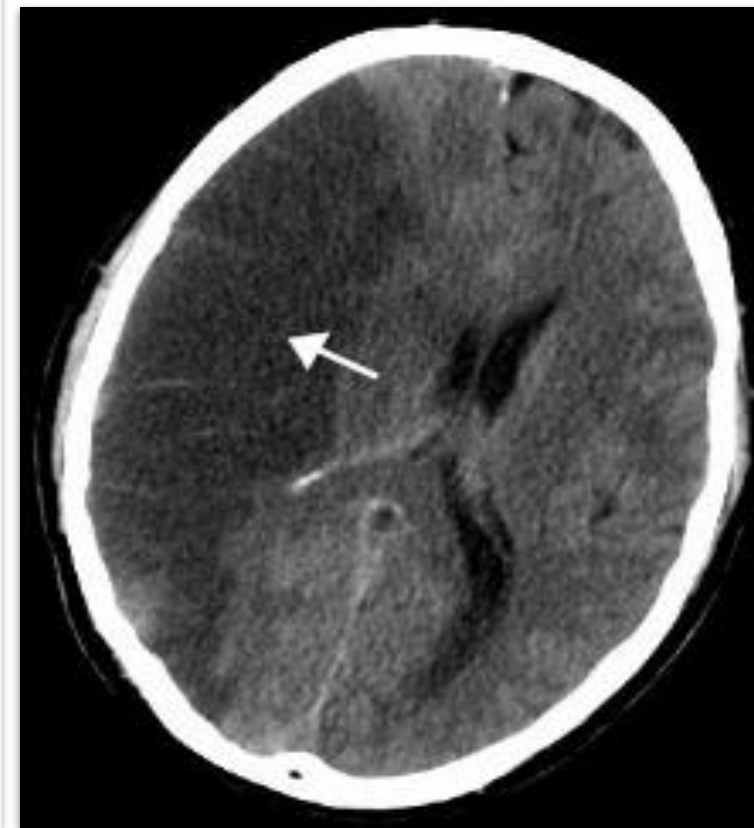
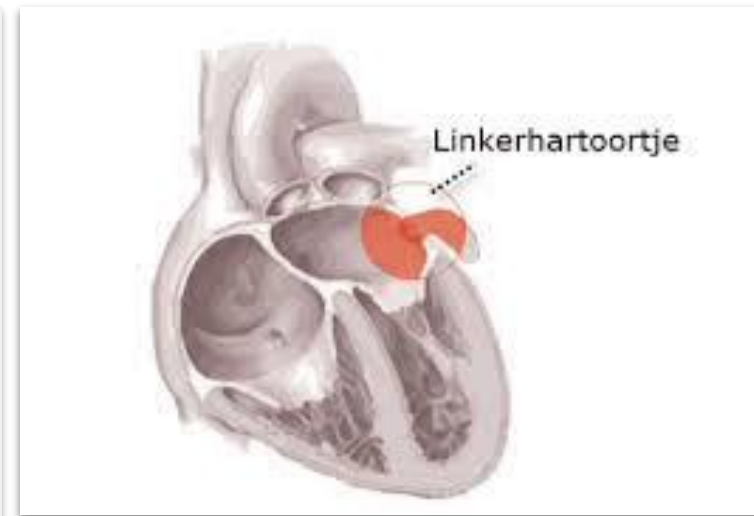
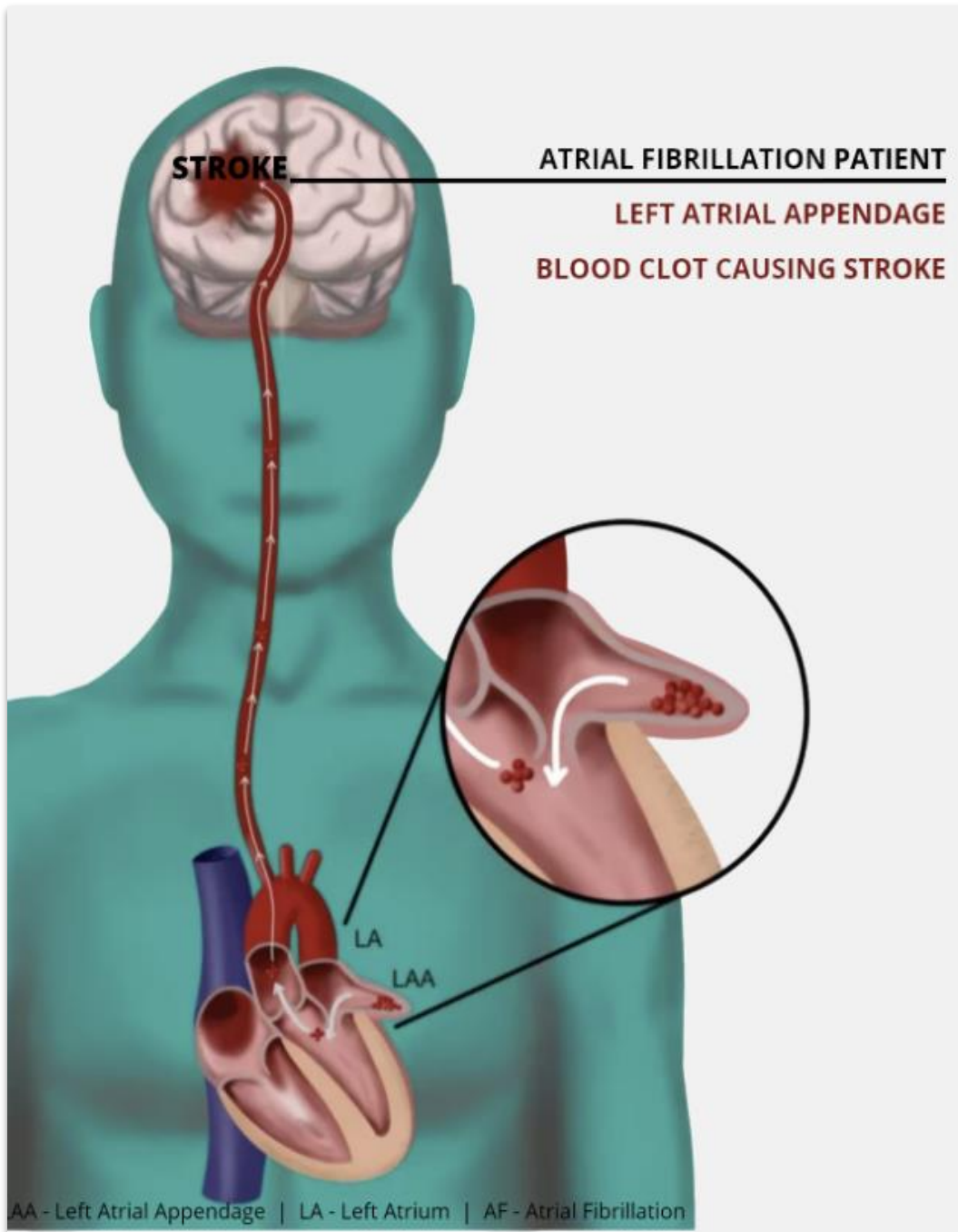




Atriumfibrilleren (AF)

- Bij atriumfibrilleren
 - contraheren de atria niet meer goed.
 - is de hartslag onregelmatig/snel.
- Patiënten voelen zich onrustig en/of angstig.
- Duizelig, kortademig, minder uithoudingsvermogen.
- Stolselvorming (in hartoor)
- Verhoogde kans op ischemisch CVA
- Medicatie:
 - hartfrequentie
 - antistolling

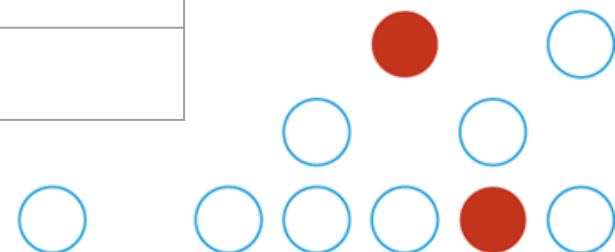






CHA2DS2-VASc-score

Letter	Kenmerk	1
C	Hartfalen	1
H	Hypertensie	2
A2	Leeftijd \geq 75 jaar	1
D	Diabetes mellitus	1
S2	Herseninfarct/TIA/trombo-embolie	2
V	Vaatlijden	1
A	Leeftijd 65-74 jaar	1
Sc	Vrouwelijk geslacht	1

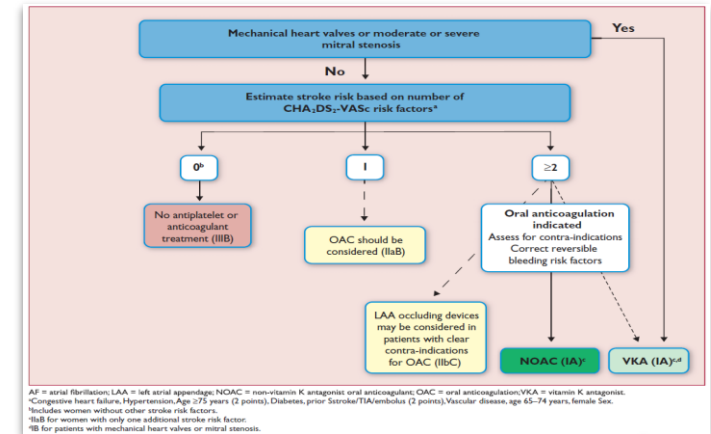




AF - richtlijnen

DOAC niet zomaar starten bij:

- Valvulair AF
- <65jr zonder andere risicofactoren
- Contra-indicaties



Behandel met orale anticoagulantia:

- vrouwen met CHA₂DS₂-VASc-score ≥ 3
- mannen met CHA₂DS₂-VASc-score ≥ 2

- NVVC/ESC 2016 → **DOAC 1^{ste} keus**
 - NIV-richtlijn 2016 → **DOAC 1^{ste} keus**
 - NHG-standaard 2023 → **DOAC 1^{ste} keus**
-



AF in Nederland

AF in Nederland

500.000 gediagnosticeerd
100.000 ongediagnosticeerd
>65% van de patiënten: >75 jaar

AF-risico's

5x meer kans op een beroerte
AF veroorzaakt 1/3 van alle beroertes

AF-beroertes

80% = herseninfarct
20% = hersenbloeding

Doodsoorzaak

4^{de} doodsoorzaak in Nederland
>65: 3^{de} doodsoorzaak en
belangrijkste oorzaak van invaliditeit

AF-impact op het zorgstelsel

29.000 ziekenhuisopnames
> 27.000 dagopnamen

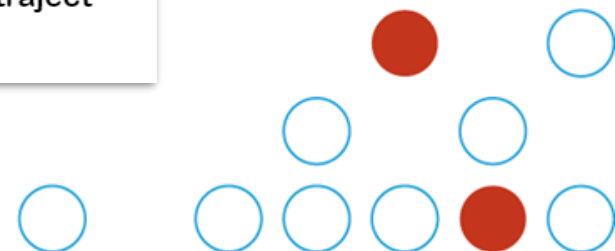
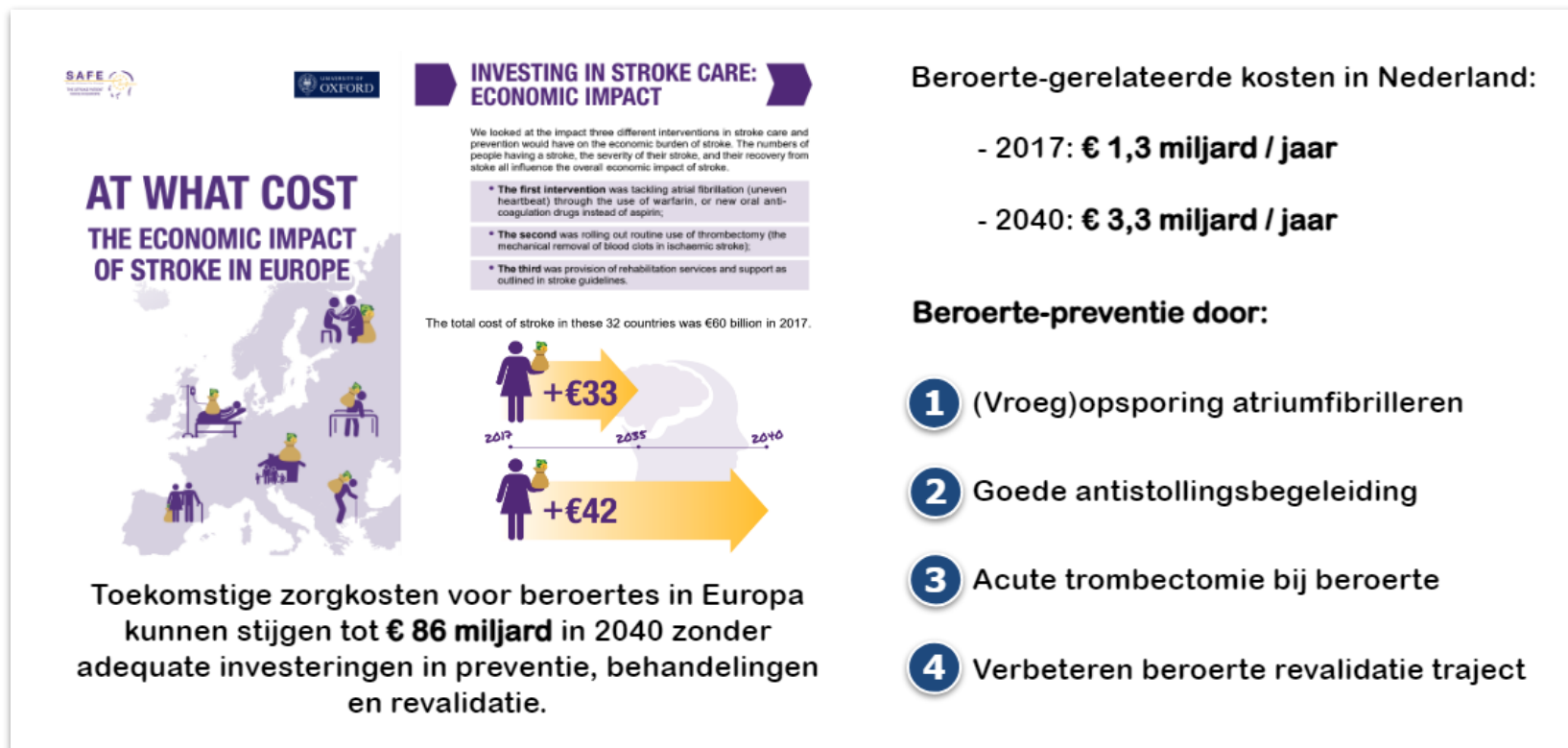
In 2021

40.000 beroertes en 53.000 TIAs
Per dag: 110 beroertes en 146 TIAs





Economische Impact van 'beroerte'





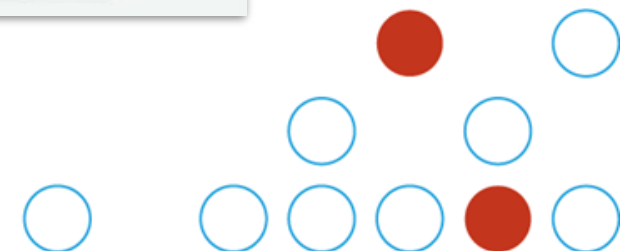
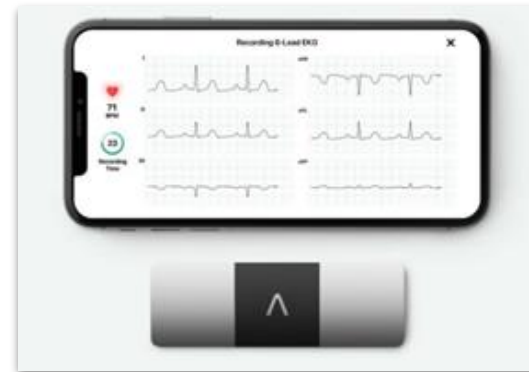
1

(Vroeg)opsporing atriumfibrilleren

BEROERTE PREVENTIE CHALLENGE

Unieke nascholing voor de POH

Kijk op **BEROERTEPREVENTIE.NL** en doe mee





2

Goede antistollingsbegeleiding

ESC European Society of Cardiology
European Heart Journal (2021) 42, 4136–4137
doi:10.1093/eurheartj/ehab421

CLINICAL RESEARCH
Epidemiology and prevention

Predictors, time course, and outcomes of persistence patterns in oral anticoagulation for non-valvular atrial fibrillation: a Dutch Nationwide Cohort Study

Myrthe M.A. Toorop^{1,2}, Qingui Chen^{1,2}, Vladimir Y.I.G. Tichelaar², Suzanne C. Cannegieter^{1,3}, and Willem M. Lijfering^{1,2*}

Departments of Clinical Epidemiology, Leiden University Medical Center, Albinusdreef 2, Box 9001, Leiden 3000AC, The Netherlands; ¹Department of Hematology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groninger 9710 GB, The Netherlands; and ²Department of Internal Medicine, Section of Thrombosis and Haemostasis, Leiden University Medical Center, Albinusdreef 2, Box 9001, Leiden 3000AC, The Netherlands.

Received 1 December 2020; revised 18 April 2021; editorial decision 8 June 2021; accepted 18 June 2021; online publication 14 July 2021

See page 4138 for the editorial comment on this article 'Persistence with treatment in atrial fibrillation: still a pressing issue in the era of direct oral anticoagulants', by P.V. Namasen and E. Hylek, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab324>.

Aims Persistence with direct oral anticoagulants (DOACs) has become a concern in non-valvular atrial fibrillation (NVAF) patients, but whether this affects prognosis is rarely studied. We investigated the persistence with oral anticoagulants (OACs) and its association with prognosis among a nationwide cohort of NVAF patients.

Methods and results DOAC-naïve NVAF patients who started to use DOACs for ischaemic stroke prevention between 2013 and 2018 were included using Dutch national statistics. Persistence with OACs was determined based on the presence of a 100-day gap between the last prescription and the end of study period. In 93 048 patients, 75.7% had a baseline CHA₂DS₂-VASc score ≥ 2 . The cumulative incidence of persistence with OACs was 88.1% [95% confidence interval (CI) 87.9–88.3%], 82.6% (95% CI 82.3–82.9%), 77.7% (95% CI 77.3–78.1%), and 72.0% (95% CI 71.5–72.5%) at 1, 2, 3, and 4 years after receiving DOACs, respectively. Baseline characteristics associated with better persistence with OACs included female sex, age range 65–74 years, permanent atrial fibrillation, previous exposure to vitamin K antagonists, stroke history (including transient ischaemic attack), and a CHA₂DS₂-VASc score ≥ 2 . Non-persistence with OACs was associated with an increased risk of the composite outcome of ischaemic stroke and ischaemic stroke-related death [adjusted hazard ratio (aHR) 1.29, 95% CI 1.49–2.15] and ischaemic stroke (aHR 1.58, 95% CI 1.29–1.93) compared with being persistent with OACs.


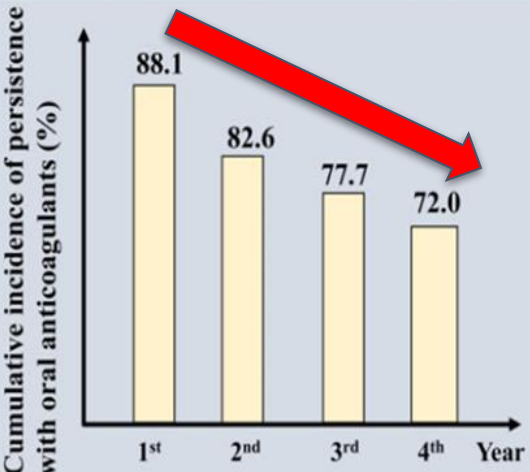
Conclusion At least a quarter of NVAF patients were non-persistent with OACs within 4 years, which was associated with poor efficacy of ischaemic stroke prevention. The identified baseline characteristics may help identify patients at risk of non-persistence.

*Corresponding author. Tel: +31 71 526 1264. Email: w.m.lifering@amc.uva.nl

†These authors contributed equally to this work.

© The Author(s) 2021. Published by Oxford University Press on behalf of the European Society of Cardiology. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits non-commercial re-use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. For commercial re-use, please contact journals.permissions@oup.com

Persistence with oral anticoagulants and its association with prognosis in non-valvular atrial fibrillation: a nationwide cohort study


Cumulative incidence of persistence with oral anticoagulants (%)


1st: 88.1
2nd: 82.6
3rd: 77.7
4th: 72.0

Year

93,048 DOAC-naïve non-valvular atrial fibrillation patients who started DOAC for ischemic stroke prevention between 2013–2018

- Baseline characteristics associated with better persistence with oral anticoagulants: female sex, age ranged 65–74 years, permanent atrial fibrillation, previous exposure to VKA, stroke history (including TIA), CHA₂DS₂-VASc score ≥ 2

Non-persistent with oral anticoagulants  **Risk of ischemic stroke and ischemic stroke-related death**

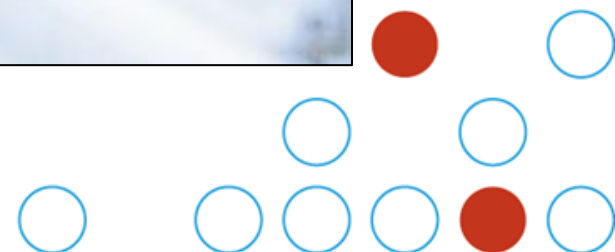
Persistent with oral anticoagulants  **Risk of ischemic stroke**

79% increase (95%CI 49%–115%)

58% increase (95%CI 29%–93%)

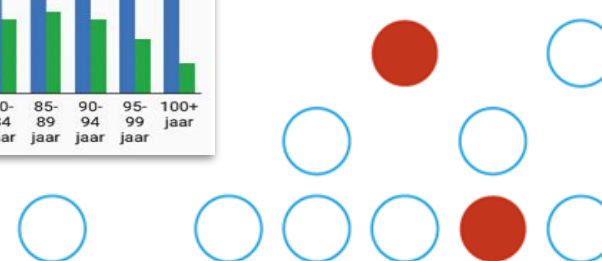
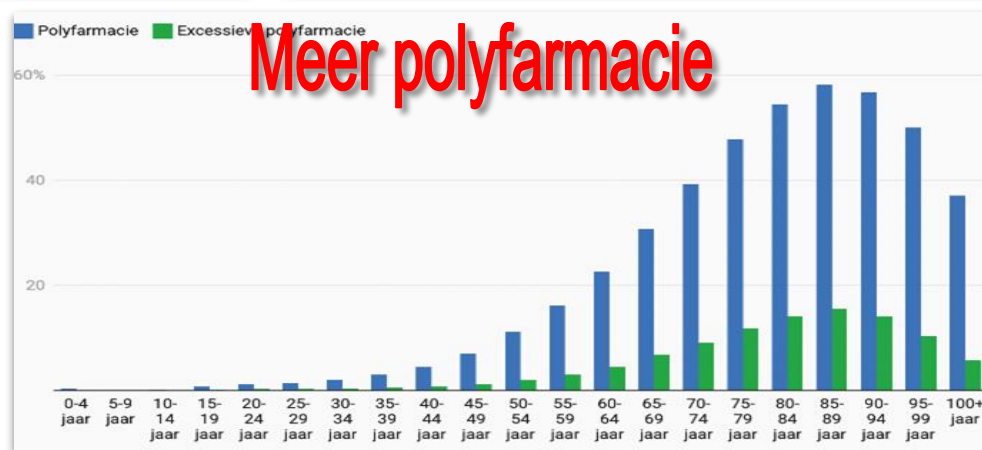
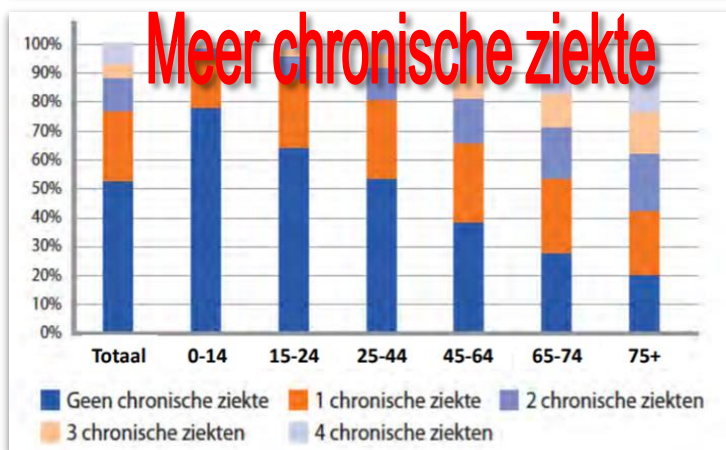
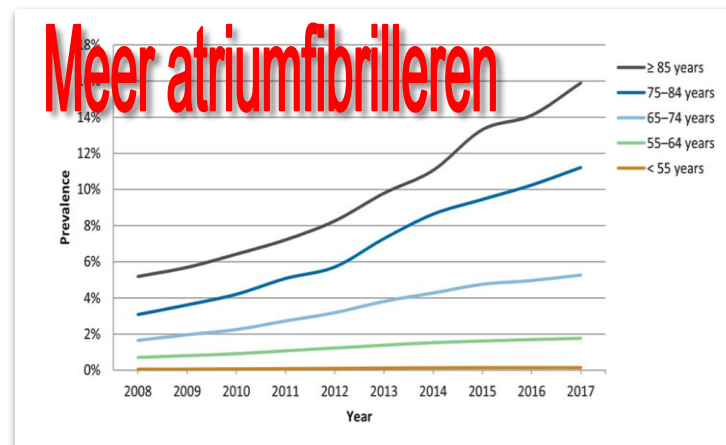
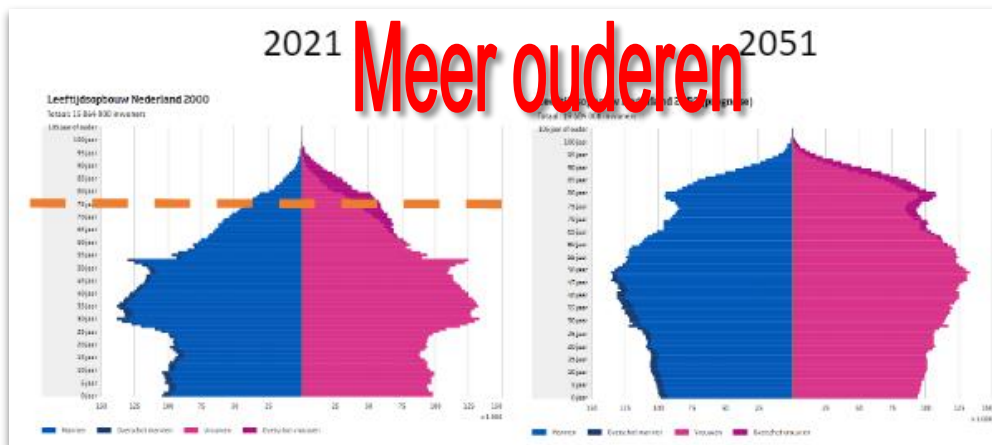


- 
- ❑ Trombosezorg anno 2024
 - ❑ Atriumfibrilleren en beroerte preventie
 - ❑ **Kwetsbaarheid en antistolling**
 - ❑ FRAIL-AF





Oplopende leeftijd





Kwetsbaarheid

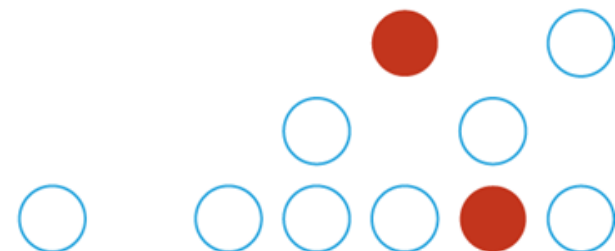
Kwetsbaarheid

- veel meer dan alleen ouder worden, multiële comorbiditeit en polyfarmacie
- klinisch syndroom gekenmerkt door
 - een hoge biologische kwetsbaarheid
 - afhankelijkheid van anderen
 - verminderd vermogen om stressoren te weerstaan



In Nederland (2021)

- 20% ouderen
- 4% kwetsbare ouderen (zijn 600.000-700.000 mensen)
- 18% van kwetsbare ouderen heeft AF
- 3x zo vaak CVA bij kwetsbare AF-patiënten





Kwetsbare oudere VKA-patiënten

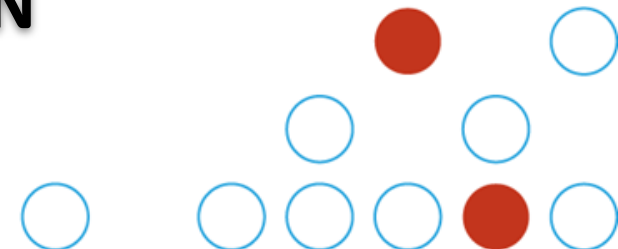
Characteristic	70-79 years			80-89 years			≥ 90 years		
	Inception Cohort	Long-Term Cohort	Event Rate ^a	Inception Cohort	Long-Term Cohort	Event Rate ^a	Inception Cohort	Long-Term Cohort	Event Rate ^a
Patients, No.	385	719		385	715		385	724	
Observation-years	424	1962		432	1832		365	1404	
Total bleeding events, No. (major bleeding events, No.)	90 (6)	263 (16)	14.8 (0.9)	87 (9)	290 (13)	16.7 (1.0)	93 (4)	227 (16)	18.1 (1.1)
Skin	22 (0)	67 (0)	3.7	26 (0)	94 (0)	5.3	32 (1)	86 (0)	6.7
Nose	21 (0)	46 (0)	2.8	13 (0)	66 (0)	3.5	30 (0)	40 (0)	4.0
Urogenital tract	20 (0)	57 (0)	3.2	16 (0)	51 (1)	3.0	11 (1)	30 (0)	2.3
Gastrointestinal tract	7 (1)	52 (5)	2.5	19 (4)	40 (3)	2.6	10 (1)	44 (11)	3.1
Conjunctiva	9 (0)	9 (0)	0.8	4 (0)	13 (0)	0.8	8 (0)	7 (0)	0.8
Lung	2 (0)	8 (0)	0.4	3 (0)	12 (1)	0.7	1 (0)	10 (1)	0.6
Intracranial	2 (2)	9 (9)	0.5	2 (2)	8 (8)	0.4	1 (1)	4 (4)	0.3
Others	7 (3)	15 (2)	0.9	4 (3)	6 (0)	0.4	0 (0)	6 (0)	0.3
Total deaths, No.	34	138	7.2	65	207	12.0	129	353	27.2
Related to bleeding or thromboses	6	12	0.8	3	15	0.8	10	26	2.0
Bleeding	4	7	0.5	3	9	0.5	1	11	0.7
Thrombosis	2	5	0.3	0	6	0.3	9	15	1.4
Permanent discontinuations of VKA owing to bleeding, No.	3	7	0.4	7	13	0.9	6	17	1.3



FRAIL-AF: Kwetsbare ouderen

NOAC's	Stroke/Systemische embolie: OR (95% CI)	Intracraniële bloeding: OR (95% CI)	Klinisch relevante bloeding: OR (95% CI)	Fatale bloeding: OR (95% CI)	Gastro-intestinale bloeding: OR (95% CI)
Dabigatran 150mg	0,66 (0,49-0,90)	0,43 (0,26-0,72)	0,73 (0,41-1,29)	0,92 (0,46-1,82)	1,78 (1,35,2,35)
Dabigatran 110mg	0,88 (0,66-1,18)	0,36 (0,22-0,61)	-	0,73 (0,35-1,51)	1,40 (1,04-1,90)
Rivaroxaban	0,80 (0,63-1,02)	0,77 (0,48-1,23)	1,10 (0,82-1,48)	0,53 (0,30-0,93)	-
Apixaban	0,71 (0,53-0,95)	0,38 (0,24-0,59)	0,64 (0,54-0,76)	0,80 (0,22-2,94)	-
Edoxaban 60mg	0,81 (0,65-1,03)	-	0,80 (0,57-1,13)	-	-
Edoxaban 30mg	1,12 (0,90-1,39)	-	-	-	-

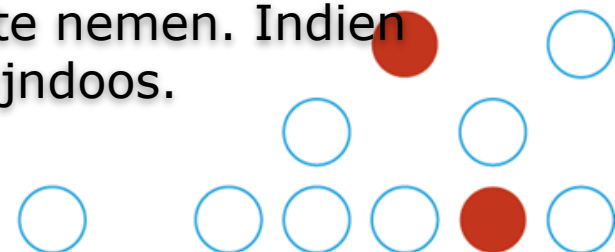
**ONDUIDELIJK OF DOAC MINDER BLOEDINGEN
GEEFT BIJ AF-PATIËNTEN >75jr.**





Kanttekeningen NHG bij DOAC's (2017)

- **Verminderde nierfunctie (eGFR < 50 ml/min):** Verwijs deze patiënten die toch met een DOAC willen starten, naar de tweede lijn.
- **Kwetsbare ouderen:** lopen een verhoogd risico op GI-bloedingen, vooral als ze eerder een dergelijke bloeding hebben gehad.
- **Slechte therapietrouw:** Zonder INR-controles bij het gebruik van een DOAC is het essentieel dat de huisarts zeker weet dat de patiënt therapietrouw is. Een strikte inname op vaste tijdstippen is vereist.
- De patiënt moet het belang van therapietrouw begrijpen en **voldoende motivatie** en **cognitieve vermogens** hebben om de tabletten volgens voorschrift in te nemen. Indien nodig kan ondersteuning worden geboden met een medicijnrol of medicijndoos.





Atriumfibrilleren – *richtlijnen 2019*

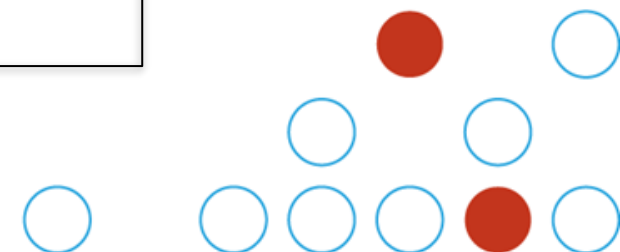
- NVVC/ESC
→ **DOAC 1^{ste} keus**



- NIV-richtlijn
→ **DOAC 1^{ste} keus**



- NHG-standaard
→ **VKA en DOAC - gelijkwaardig**



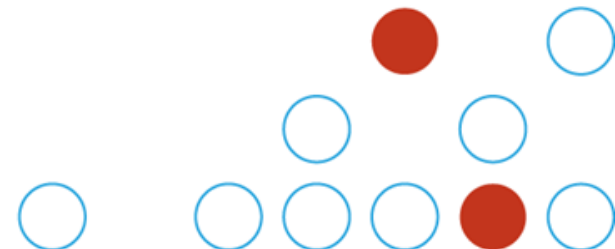


Kwetsbare ouderen

Regelmatig worden ouderen met atriumfibrilleren omgezet van een VKA naar een DOAC.

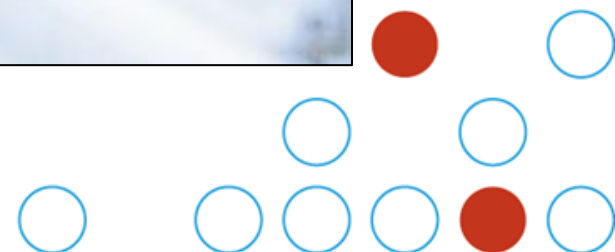
Uit studies bij volwassenen en ouderen blijkt dat DOAC's namelijk minstens zo effectief zijn en tot minder bloedingen zouden leiden.

Hoe zit het nou met kwetsbare ouderen?





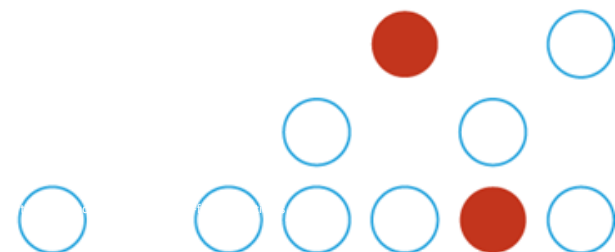
- ❑ Trombosezorg anno 2024
- ❑ Atriumfibrilleren en beroerte preventie
- ❑ Kwetsbaarheid en antistolling
- ❑ **FRAIL-AF**





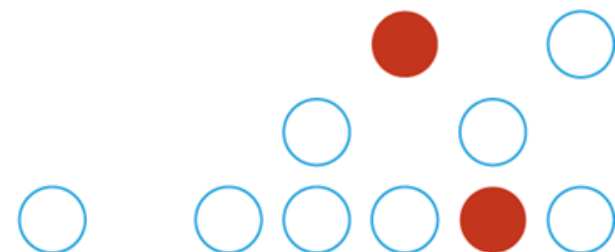
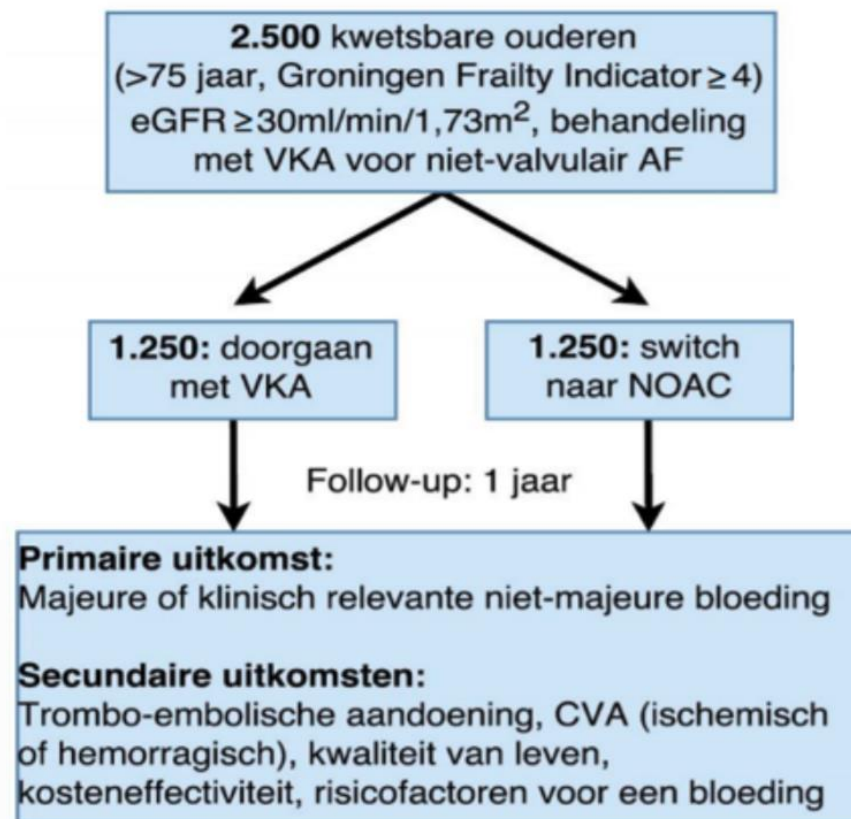
Onderzoeksvraag FRAIL-AF studie

Vermindert het **overstappen van een VKA naar een DOAC** vergeleken met het voortzetten van een VKA het aantal **bloedingen** bij **kwetsbare ouderen met AF**?





FRAIL-AF: opzet



Rationale and design of the FRAIL-AF randomised controlled trial



Linda Joosten

Open access Protocol

BMJ Open Safety of switching from vitamin K antagonist to non-vitamin K antagonist oral anticoagulant in frail elderly with atrial fibrillation: rationale and design of the FRAIL-AF randomised controlled trial

Linda P T Joosten¹, Sander van Doorn¹, Arno W Hoes¹, Melchior C Nierman², Nynke M Wiersma³, Huiberdina L Koek⁴, Martin E W Hemels^{5,6}, Menno V Huisman⁷, Kit C Roes¹, Rutger M van den Bor¹, Wim F Buding⁸, Frans H Rutten¹, Geert-Jan Geersing¹

ABSTRACT
Introduction Clinical guidelines recommend non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) over vitamin K antagonists (VKAs) for stroke prevention in most patients with atrial fibrillation (AF). Frail elderly were under-represented in the landmark NOAC-trials, leaving a knowledge gap on the optimal anticoagulant management (VKA or NOAC) in this increasing population. The aim of the Frail-AF (FRAIL-AF) study is to assess whether switching from international normalised ratio (INR)-guided VKA-management to a NOAC-based treatment strategy compared with continuing VKA-management is safe in frail elderly patients with AF.
Methods and analysis The FRAIL-AF study is a pragmatic, multicentre, open-label, randomised controlled clinical trial. Frail elderly (age >75 years plus a Groningen Frailty Indicator score >3) who receive VKA-treatment for AF in the absence of a mechanical heart valve or severe mitral valve stenosis will be randomised to switch to a NOAC-based treatment strategy or to continue INR-guided VKA-management. Patients with severe renal impairment (estimated glomerular filtration rate <30 mL/min/1.73 m²) will be excluded from randomisation. Based on existing trial evidence in non-trial patients, we will aim to explore whether NOAC-treatment is superior to VKA-therapy in reducing major or clinically relevant non-major bleeding events. Secondary outcomes include minor bleeding, the composite of ischaemic and haemorrhagic stroke, health-related quality of life and cost-effectiveness. The follow-up period for all subjects is 12 months.
Ethics and dissemination The protocol was approved by the Medical Research Ethics Committee of the University Medical Center Utrecht, the Netherlands and by the Central Committee on Research Involving Human Subjects, the Netherlands. All patients are asked written informed consent. Results are expected in 2022 and will be disseminated through peer-reviewed journals as well as presentations at national and international conferences.

Strengths and limitations of this study

- ▶ This is the first randomised controlled trial that will demonstrate whether it is safe to switch from vitamin K antagonist (VKA) to non-VKA oral anticoagulant in frail elderly patients with atrial fibrillation.
- ▶ In addition to major or clinically relevant non-major (CRNM) bleeding events (primary outcome), thromboembolic events, quality of life and cost-effectiveness will be examined.
- ▶ An interim analysis in this superiority trial will be performed after having observed 160 major or CRNM bleeding events so that the study can be halted if necessary for futility or efficacy reasons.
- ▶ Due to the open-label pragmatic design of this study, reporting bias might be an important factor that needs to be taken into account during the interim and final analysis.

Trial registration number EudraCT: 2017-000393-11; The Netherlands Trial Registry: 6721 (FRAIL-AF study).

INTRODUCTION
Atrial fibrillation (AF) is the most common sustained cardiac arrhythmia with a prevalence rising to above 15% in the elderly.^{1,2} The most feared complication of AF is a thromboembolic event, notably ischaemic stroke.³ Anticoagulants are prescribed to reduce this risk, with vitamin K antagonists (VKAs) long being the cornerstone of stroke prevention. Although highly effective, VKAs are well known for their multiple food and drug interactions as well as changes in anticoagulation levels due to intercurrent diseases, both leading to the need for frequent international

Check for updates

© Author(s) (or their employer(s)) 2019. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to Linda P T Joosten; l.p.l.joosten-3@umcubrecht.nl

BMJ | Joosten LPT, et al. *BMJ Open* 2019;9:e032488. doi:10.1136/bmjopen-2019-032488



Geert-Jan Geersing

2019



FRAIL-AF: resultaten

Circulation

CIRCULATION. 2023; [PUBLISHED ONLINE AHEAD OF PRINT]. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066485

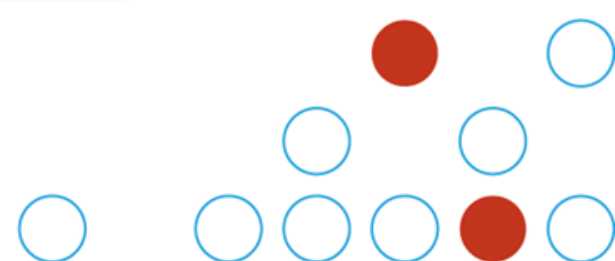
SAFETY OF SWITCHING FROM A VITAMIN K ANTAGONIST TO A NON -VITAMIN K ANTAGONIST ORAL ANTICOAGULANT IN FRAIL OLDER PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION: RESULTS OF THE FRAIL -AF RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

LINDA P.T. JOOSTEN, MD; SANDER VANDOORN, MD, PHD; PETER M. VAN DE VEN, PHD; BART T.G. KÖHLEN, MSC; MELCHIOR C. NIERMAN, MD, PHD; HUIBERDINA L. KOEK, MD, PHD; MARTIN E.W. HEMELS, MD, PHD, FESC; MENNO V. HUISMAN, MD, PHD, FESC; MARIËKE KRUIP, MD, PHD; LAURA M. FABER, MD, PHD; NYNKË M. WIERŚMA, MD; WIM F. BUDING; ROB FIJNHEËR, MD, PHD; HENK J. ADRIAANSEN, MD, PHD; KIT C. ROES, PHD; ARNO W. HOES, MD, PHD, FESC; FRANS H. RUTTEN, MD, PHD, FESC; GEERT-JAN GEERSING, MD, PHD

CIRCULATION

[HTTPS://WWW.AHAJOURNALS.ORG/DOI/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066485](https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066485)

2023





FRAIL-AF: Groningen Frailty Index

Mobiliteit	Met zelfstandig bedoelen we zonder enige vorm van hulp van iemand anders; gebruik maken van hulpmiddelen zoals stoel, stok, rollator of rolstoel geldt als zelfstandig	JA	NEE	SOMS
	Kunt u geheel zelfstandig boodschappen doen?	1	0	
	Kunt u geheel zelfstandig buitenshuis rondlopen? (rondom huis of naar de burenen?)	1	0	
	Kunt u zich geheel zelfstandig aan- en uitkleden?	1	0	
	Kunt u geheel zelfstandig van en naar het toilet gaan?	1	0	
Visus en gehoor	Ondervindt u problemen in het dagelijks leven doordat u slecht ziet?	1	0	
	Ondervindt u problemen in het dagelijks leven doordat u slecht hoort?	1	0	
Voeding	Bent u de afgelopen 6 maanden veel afgevallen zonder dat u dat wilde? (>10% gewichtsverlies in de afgelopen 6 maanden)	1	0	
Comorbiditeit	Gebruik u op dit moment 4 of meer soorten medicijnen?	1	0	
Cognitie en psychosociaal	Heeft u klachten over uw geheugen?	1	0	1
	Ervaat u wel eens een leegte om u heen?	1	0	1
	Mist u wel eens mensen om u heen?	1	0	1
	Voelt u zich wel eens in de steek gelaten?	1	0	1
	Heeft u zich de laatste tijd somber of neerslachtig gevoeld?	1	0	1
Lichamelijke fitheid	Als u een rapportcijfer zou moeten geven voor uw lichamelijke fitheid, waarbij een 1 staat voor heel slecht en een 10 staat voor uitstekend, wat zou dat cijfer dan zijn?	0-6	7-10	
		1	0	



Primaire uitkomst: bloedingen



- **Majeure bloeding**

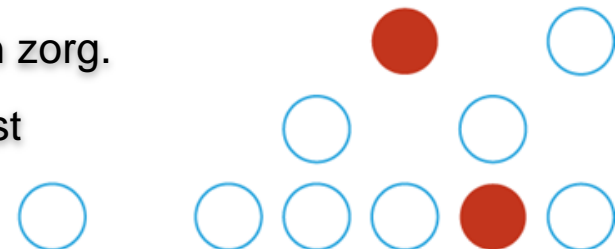
- Bloeding in een kritisch gebied of orgaan (bv. intracranieel)
- Fatale bloeding
- Bloeding die leidt tot transfusie van ≥ 2 zakken
- Bloeding die leidt tot een Hb-daling ≥ 1.25 mmol/L



- **Klinisch relevante niet-majeure bloeding**

≥ 1 van de volgende criteria bevat:

- Bloeding die leidt tot een artsbezoek
- Bloeding die leidt tot ziekenhuisopname of verhoogd niveau van zorg.
- Bloeding die medische interventie door zorgverleners vereist



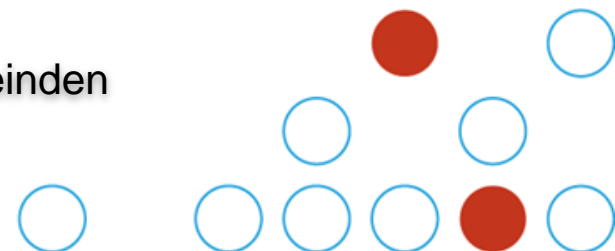


Studie design



● = trombosedienst

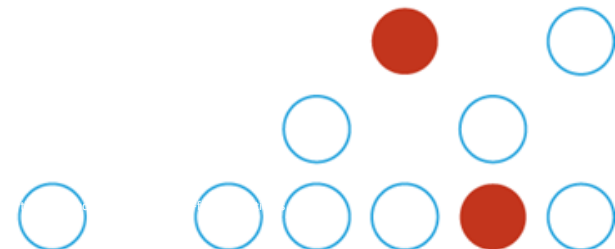
- **Investigator-initiated gerandomiseerde, pragmatische, multicenter, open-label, superioriteitsstudie.**
- **8 trombosediensten**
- **1 jaar follow-up**  **ZonMw**
- **Financiering van:**
 - Nederlandse overheid
 - Subsidies voor onderwijsdoeleinden van de 4 DOAC firma's





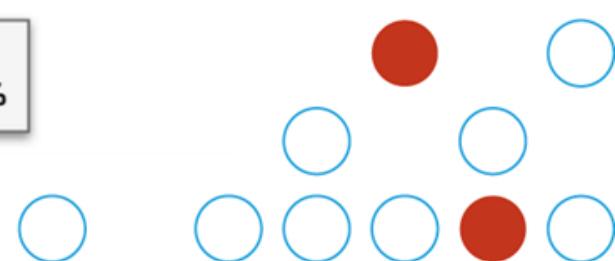
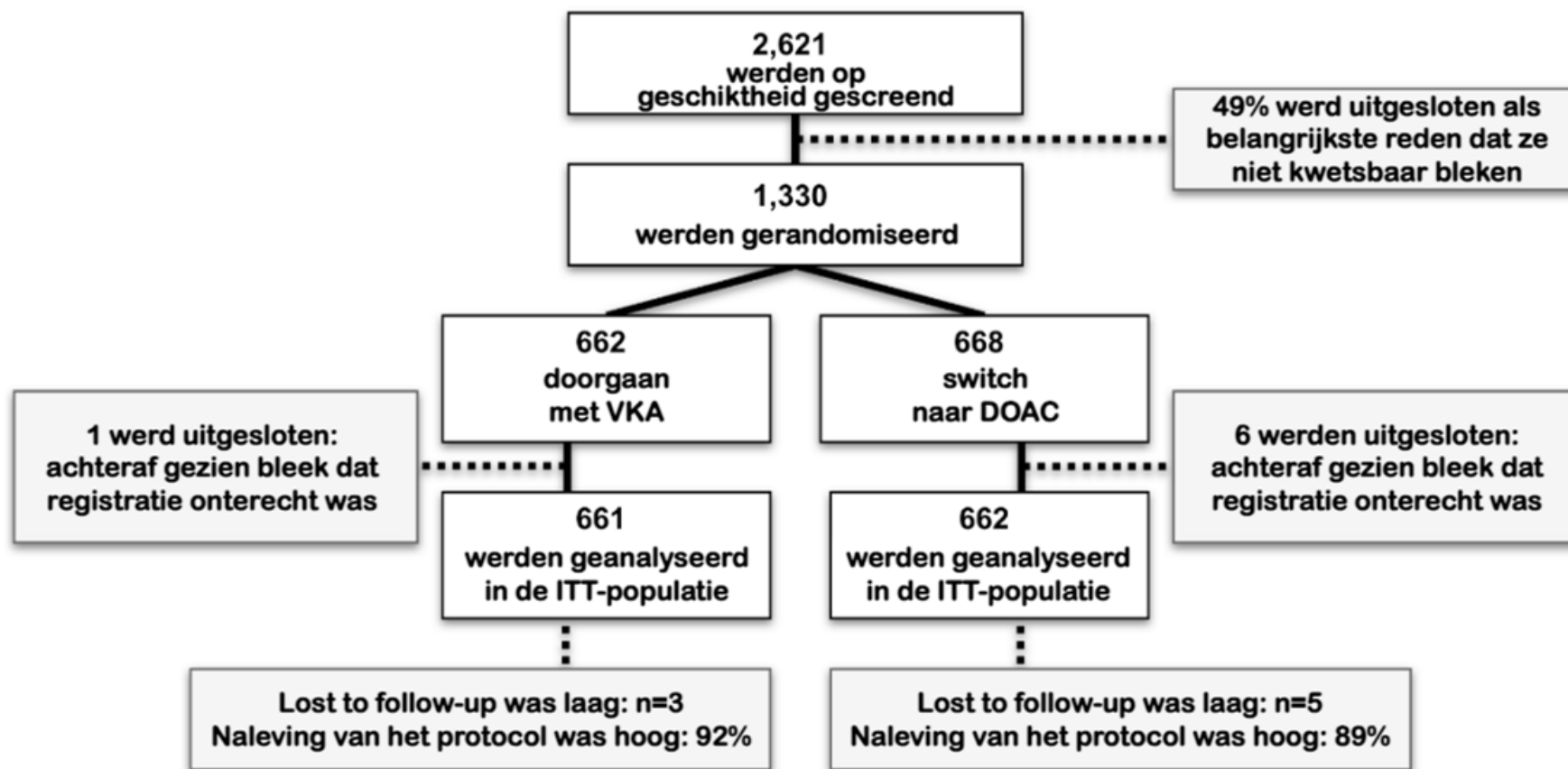
Statistische analyse

- **Superioriteitsstudie**
- **Sample size: 1250 patiënten per behandelarm**
- **Interim analyse na ≥ 160 primaire uitkomsten**
 - **DSMB kon adviseren om de studie te stoppen/aan te passen (indien P-waarde < 0.002)**
- **Cox regressie analyse met intention-to-treat principe**





Flowchart van geïnccludeerden

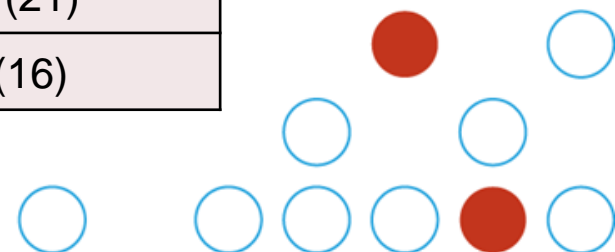




Baseline karakteristieken

	Continueren met VKA (n=661)	Switchen naar NOAC (n=662)
Leeftijd in jaren *	83 (5)	83 (5)
Vrouwelijk geslacht †	239 (36)	274 (41)
Groningen Frailty Indicator score‡	4 (3-6)	4 (3-6)
CHA ₂ DS ₂ -VASc score‡	4 (3-5)	4 (3-5)
Hartfalen†	150 (23)	129 (20)
Hypertensie†	336 (51)	365 (55)
Diabetes mellitus†	140 (21)	140 (21)
eGFR *	63 (16)	63 (16)

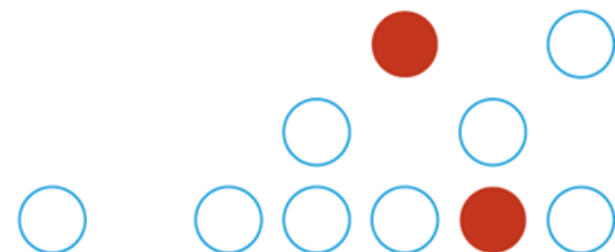
* gemiddelde (SD). † aantal (%). ‡ mediaan (IQR).





Baseline karakteristieken

	Continueren met VKA (n=661)	Switchen naar NOAC (n=662)
AF-duur *	13.0 (9.9)	12.0 (9.2)
Ernstige bloedingen in VG†	88 (13.3)	105 (15.9)
Trombo-embolische event in VG†	117 (17.7)	139 (21.0)
Actieve kanker †	35 (5.3)	44 (6.6)
Body Mass Index *	27.4 (11.7)	27.4 (6.0)
Gelijktijdig bloedplaatjesremmers †	13 (2.0)	16 (2.4)

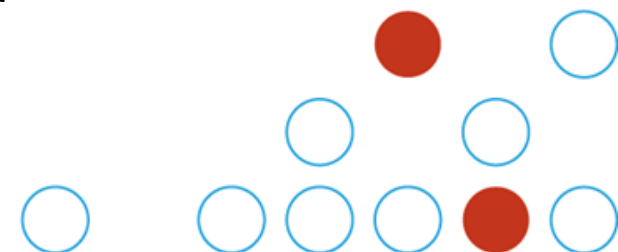




Interventie arm

DOAC	Aantal (%)
Rivaroxaban	332 (50.2)
Apixaban	115 (17.4)
Edoxaban	109 (16.5)
Dabigatran	57 (8.6)

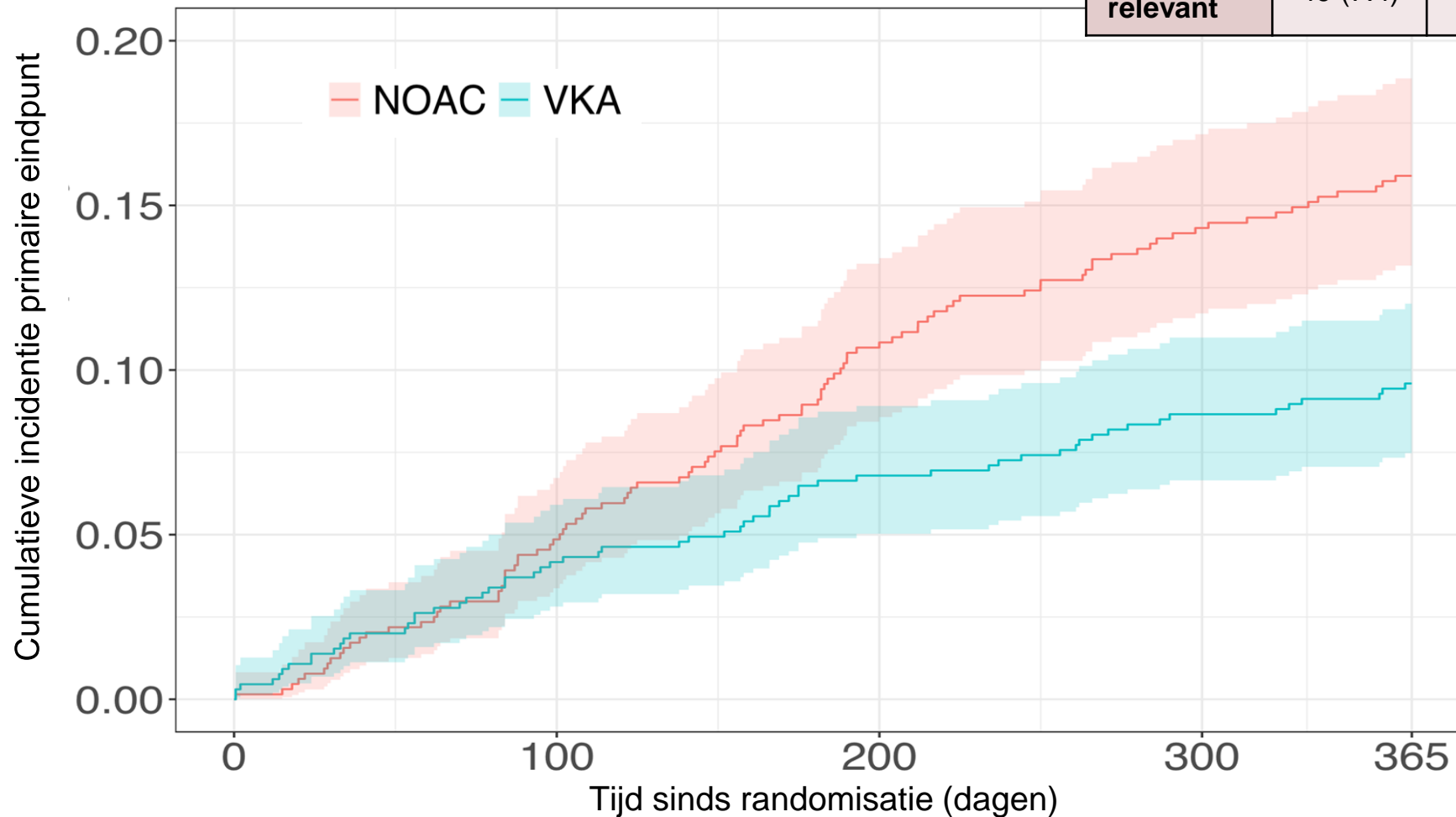
DOAC dosering	Aantal (%)
Off-label reductie van de dosering	44 (6.6)



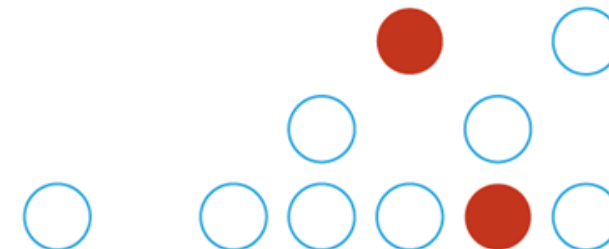
Primaire uitkomst



	VKA	DOAC	HR (95% CI)	P-waarde
Bloeding	62 (9.4)	101 (15.3)	1.69 (1.23-2.32)	0.00112
Majeur	16 (2.4)	24 (3.6)	1.52 (0.81-2.87)	
Klinisch relevant	49 (7.4)	84 (12.7)	1.77 (1.24-2.52)	



69%
meer
bloeding
met
DOAC

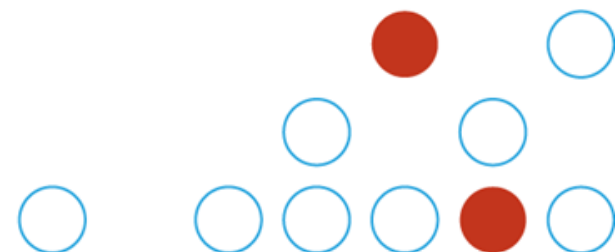




Secundaire uitkomsten

	VKA-arm no. (%)	NOAC-arm no. (%)	Hazard ratio (95% CI)
Trombo-embolieën	13 (2.0)	16 (2.4)	1.26 (0.60-2.61)
Mortaliteit	46 (7.0)	44 (6.7)	0.96 (0.64-1.45)

Geen verschil





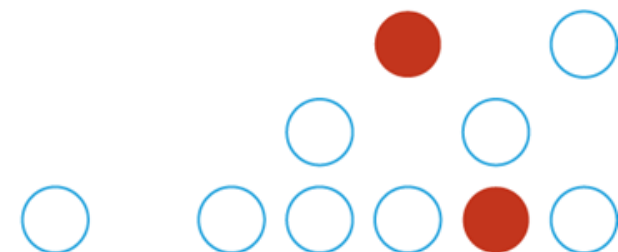
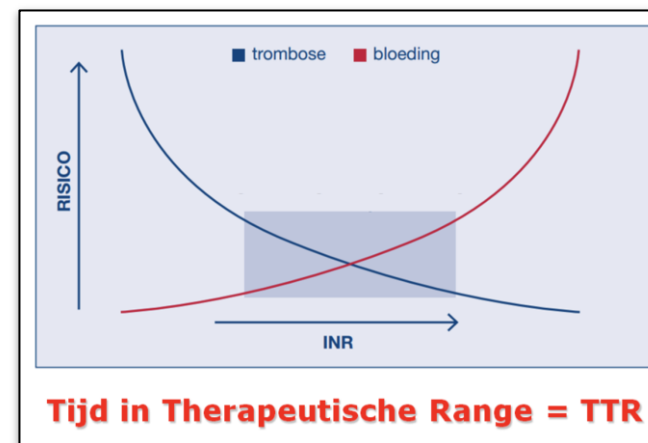
Locatie bloeding

Locatie - aantal (%)	Majeure bloeding (n=32)		Klinisch relevante niet-majeure bloeding (n=131)	
	NOAC-arm (n=19)	VKA-arm (n=13)	NOAC-arm (n=82)	VKA-arm (n=49)
Huid			23 (3.5)	10 (1.5)
Oropharyngeaal		1 (0.2)	19 (2.9)	16 (2.3)
Gastrointestinaal	9 (1.4)	1 (0.2)	8 (1.2)	3 (0.5)
Urogenitaal			20 (3.0)	11 (1.7)
Cerebraal	7 (1.1)	6 (0.9)		
Oog		1 (0.2)	3 (0.5)	2 (0.3)
Musculoskeetaal	1 (0.2)		1 (0.2)	4 (0.6)
Longen		1 (0.2)		
Ander	2 (0.3)	3 (0.5)	8 (1.2)	3 (0.5)



Tijd in Therapeutische Range (TTR)

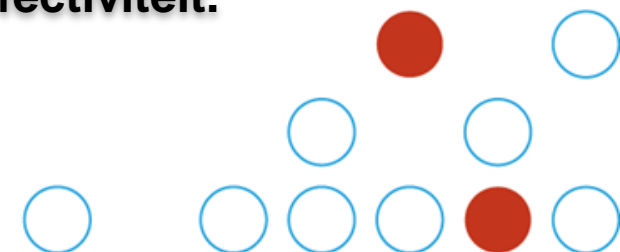
- Geen individuele TTR-waarden geregistreerd in de FRAIL-AF studie.
- TTR-range voor oudere patiënten met thuis-INR bepaling: 65.3%-74.0%
- Median TTR van Nederlandse deelnemers in de Aristotle trial: 66.4%, vergelijkbaar met andere landen zoals UK, Italië, Duitsland, Canada en USA.





Samenvatting

- **Steeds meer mensen gaan antistolling gebruiken**
- *omdat we ouder worden en vaker last krijgen van atriumfibrilleren.*
- **Patiënten verdienen de beste antistolling die bij hen past**
- *of dat nu met een DOAC of een VKA is.*
- **Bloedingen zijn onvermijdelijk bij het gebruik van antistollingsmedicatie**
- *kies de juiste strategie voor de laagste bloeding risico's*
- **Kwetsbare ouderen verdienen extra aandacht**
- *sowieso, en zeker als het gaat om antistollingsbehandeling.*
- **FRAIL-AF: 69% meer klinisch relevante bloedingen, geen verschil in effectiviteit.**
- *dus niet zomaar overstappen van een VKA op een DOAC*





Conclusies

1. Patiënten verdienen de best mogelijke antistollingszorg die op dat moment het beste bij hen past.
2. Het is geen goed idee om bij kwetsbare ouderen met AF over te stappen van een VKA naar een DOAC, dat zonder een hele duidelijke reden voor is.

