



Orale anticoagulatie bij patiënten met voorkamerfibrillatie en ernstig nierlijden

dr. An De Vriese
dienst Nefrologie en infectieziekten, campus Sint-Jan

Als men bij een patiënt voorkamerfibrillatie vaststelt en inschat dat de kans op een trombo-embolische beroerte groter is dan het risico op een ernstige bloeding, schrijft men standaard een behandeling met orale anticoagulantia voor.

PROBLEMATISCH GEBRUIK VAN VKA

Vitamine K-antagonisten (VKA) zijn erg efficiënt in de algemene populatie: ze voorkomen bijna twee derde van de beroertes terwijl het risico op ernstige bloedingen aanvaardbaar blijft. Het gebruik van VKA bij gevorderde nierinsufficiëntie

is echter problematisch en dit om diverse redenen. Naarmate de nierfunctie afneemt, wordt het moeilijker om de stolling goed te regelen. De tijd binnen de therapeutische range (met name een INR tussen 2 en 3) wordt korter en het risico op zowel over- als onder-coagulatie neemt toe. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat VKA vooral bij patiënten met nierproblemen het ontstaan van vasculaire calcificaties versnellen. Ten slotte zijn VKA gelinkt aan een verhoogde kans op intracranieële bloedingen, waar patiënten met ernstig nierlijden al sowieso gevoelig voor zijn.

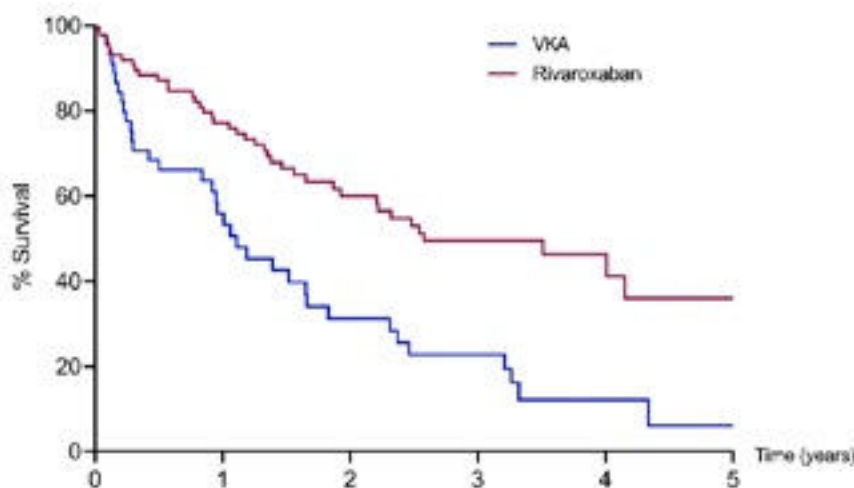
SOMMIGE DOAC LIEVER NIET BIJ STERK VERMINDERDE NIERFUNCTIE

Directe orale anticoagulantia (DOAC) hebben theoretisch een beter veiligheidsprofiel bij nierinsufficiëntie. Ze hebben immers een meer voorspelbaar effect, veroorzaken geen vasculaire calcificaties en zijn minder geassocieerd met intracranieële bloedingen. Het probleem is echter dat de eliminatie van DOAC deels of grotendeels via de nieren gebeurt. Daarom is in sommige situaties dosisaanpassing nodig en geldt voor bepaalde middelen dat zij bij een sterk verminderde nierfunctie beter niet voorgeschreven worden.

Patiënten met ernstige nierproblemen worden doorgaans uitgesloten uit grote gerandomiseerde studies, zodat er weinig of geen harde evidentie is in deze populatie. Welke vorm van orale anticoagulatie bij nierinsufficiëntie de voorkeur verdient, is dan ook onduidelijk, zodat in de praktijk het voorschrijfgedrag nogal uiteenloopt.

DE EERSTE GERANDOMISEERDE KLINISCHE TRIAL OVER ORALE ANTICOAGULATIE IN DIALYSE

Omwille van deze grote leemte aan harde evidentie hebben de artsen van de dienst Nefrologie en infectieziekten van campus Sint-Jan zelf het initiatief genomen om een studie op te zetten. De VALKYRIE-studie



▲ Fig. 1. Kaplan-Meier curve voor het primaire eindpunt (fatale en niet-fatale cardiovasculaire events) in de VKA-arm versus de gepoolde rivaroxaban-armen

is de eerste gerandomiseerde klinische trial over orale anticoagulatie bij dialysepatiënten. Hemodialysepatiënten met voorkamerfibrillatie die in aanmerking kwamen voor behandeling met orale anticoagulatie werden gerandomiseerd in drie behandelingsarmen: VKA (getitreerd tot een INR tussen 2 en 3), rivaroxaban (10 mg per dag, een aangepaste dosis voor dialysepatiënten) of rivaroxaban met een supplement vitamine K. De artsen volgden de patiënten gedurende 18 maanden op en maten diverse eindpunten. Na afloop van de trial observeerden ze de patiënten gedurende een additionele 18 maanden, wat aanleiding gaf tot zeer interessante bevindingen. Beide studies werden gepubliceerd in het toptijdschrift binnen de nefrologie (zie referenties onder).

DOAC VERDIENEN DE VOORKEUR

De belangrijkste bevinding van de studie was dat VKA geassocieerd zijn met een hogere incidentie van fatale en niet-fatale cardiovasculaire eindpunten dan rivaroxaban (Fig. 1).

Opvallend was dat het aantal patiënten met een ernstige ischemie van de onderste ledematen hoger lag in de VKA-groep dan in de rivaroxaban-groep. Gezien er geen placebogroep opgenomen was in de studie, is het theoretisch niet mogelijk om uit te maken of deze grote verschillen het gevolg zijn van een nefast effect van VKA (vb. door versnellen van vasculaire calcificaties) of van een beschermend effect van DOAC. Een aantal nieuwe wetenschappelijke gegevens ondersteunt echter de hypothese dat DOAC een intrinsiek vaatbeschermend effect hebben. Onder meer de COMPASS-studie toonde aan dat de combinatie van een lage dosis rivaroxaban met aspirine geassocieerd is met minder cardiovasculaire events dan

Tabel 1: Bloedingen in de VKA-groep versus de rivaroxaban-groep				
	VKA (n=44)	Pooled Rivaroxaban (N=88)	P _{Cox}	P _{Cox-adj}
Levensbedreigende bloeding	11 (12)	9 (11)	P=0.036	P=0.033
Levensbedreigende of majeure bloeding	17 (30)	17 (23)	P=0.017	P=0.015
Mineure bloeding	13 (19)	32 (49)	P=0.379	P=0.407
Gastro-intestinale bloeding	12 (23)	22 (35)	P=0.738	P=0.744

▲ De celinvoer betreft het aantal patiënten met minstens één bloedingsincident (totaal aantal bloedingsincidenten) - P_{Cox}: significantie van de verschillen in tijd tot het eerste bloedingsincident volgens de Cox-regressieanalyse van de proportionele risico's - P_{Cox-adj}: P_{Cox} aangepast aan het bestaande overlijdensrisico (competing risk of death) - VKA: vitamine K-antagonist.

aspirine alleen. Deze studie suggereert dus ook dat DOAC op zichzelf een gunstig effect hebben op het cardiovasculair systeem.

Een andere belangrijke bevinding van de studie is dat de behandeling met rivaroxaban gepaard ging met minder levensbedreigende en ernstige bloedingen dan de behandeling met VKA (Tabel 1). Dit verschil bleef bestaan na statistische correctie voor 'competing risk of death'. Daartegenover stond dat het risico op mineure bloeding en gastro-intestinale bloeding niet verminderd was in de rivaroxaban-groep. Hemodialysepatiënten zijn een erg kwetsbare populatie met een sterk verhoogd basaal bloedingsrisico. De nefrologen speculeren dat rivaroxaban een soort van shift veroorzaakt van ernstige naar minder ernstige bloedingen, omdat het een meer stabiele en voorspelbare anticoagulatie induceert dan VKA.

Wanneer men orale anticoagulatie toedient ter preventie van beroerte bij een patiënt met voorkamerfibrillatie is een goede risicostratificatie essentieel. De officiële richtlijnen raden aan om te starten met orale anticoagulatie wanneer de CHA2DS2-VASc score ≥ 2 bij een man en ≥ 3 bij een vrouw. Voor de algemene populatie is dit een goede

regel, omdat de bescherming tegen beroerte opweegt tegen het risico op belangrijke bloeding. Dit geldt echter niet noodzakelijk voor patiënten met gevorderd nierlijden en in het bijzonder niet voor hemodialysepatiënten, bij wie het risico op een fatale bloeding hoog is. Een goede risicostratificatie bij deze patiënten moet dus niet alleen rekening houden met de kans op een beroerte, maar dient idealiter het globale cardiovasculaire en bloedingsrisico te integreren. Berekening wees uit dat er een zeer groot *net clinical benefit* was van rivaroxaban ten opzichte van VKA, omdat deze medicatie zowel het cardiovasculair als het bloedingsrisico gunstig beïnvloedt.

DOAC: PRAKTISCHE PROBLEMEN BIJ NIERLIJDEN

De studies toonden duidelijk aan dat bij hemodialysepatiënten DOAC een gunstiger risico-baten verhouding hebben dan VKA. In deze populatie zouden VKA dus best vermeden en vervangen worden door DOAC. Er is echter een belangrijk praktisch probleem. In Europa zijn DOAC voorlopig nog off-label en dan ook niet terugbetaald bij patiënten met een creatinineklaring van < 15 ml/min (Tabel 2). In de VS is apixaban officieel geïndiceerd en terugbetaald

Tabel 2: Gebruik van orale anticoagulantia bij de verschillende graden van nierlijden				
Drug (% renal excretion)	CrCl ≥ 50	CrCl 30-49	CrCl 15-29	CrCl < 15 and RRT
VKA	Maintain TTR $\geq 70\%$	Maintain TTR $\geq 70\%$	Maintain TTR $\geq 70\%$	Maintain TTR $\geq 70\%$
Dabigatran (80 %)	150 mg bid 110 mg bid if ≥ 80 y, increased bleeding risk	150 mg bid (USA) 110 mg bid if ≥ 80 y, increased bleeding risk 75 mg bid if dronedarone or ketaconazole	Do not use (other areas) 75 mg bid (USA)	Do not use
Edoxaban (35 %)	60 mg od 30 mg od if ≤ 60 kg, P-glycoprotein inhibitor	30 mg od	30 mg od	Do not use
Rivaroxaban (35 %)	20 mg od	15 mg od	15 mg od	Do not use (other areas) 10 mg od (Brugge)
Apixaban (27 %)	5 mg bid 2.5 mg bid if ≥ 2 of: ≥ 80 y, ≤ 60 kg, sCr ≥ 1.5 mg/dL	5 mg bid 2.5 mg bid if ≥ 2 of: ≥ 80 y, ≤ 60 kg, sCr ≥ 1.5 mg/dL	2.5 mg bid 5 mg bid (USA) 2.5 mg bid if ≥ 80 y, ≤ 60 kg (USA)	Do not use (other areas) 5 mg bid (USA) 2.5 mg bid if ≥ 80 y, ≤ 60 kg (USA)

wanneer de creatinineklaring < 15 ml/min is, inclusief bij patiënten in dialyse. Het wordt ook courant gebruikt bij deze populatie. Uiteraard dient men aandacht te besteden aan een correcte aanpassing van de dosis, gezien er een substantiële renale klaring is.

De nefrologen hopen dat deze studies de autoriteiten in Europa zullen motiveren om net zoals in de VS de indicaties aan te passen, zodat hun patiënten met gevorderd nierlijden de voordelen van DOAC kunnen ondervinden.

BALANCEREN OP EEN SLAPPE KOORD

Patiënten met nierlijden hebben een hogere prevalentie van voorkamerfibrillatie in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie. Zij hebben daarnaast meestal een belangrijke co-morbiditeit en een hoge CHA₂DS₂-VASc Score. Het risico op een ischemische beroerte is sterk toegenomen bij patiënten met nierproblemen en zeker bij deze met eindstadium-nierlijden. Wanneer men de officiële richtlijnen toepast komen deze patiënten dus voor de overgrote meerderheid in aanmerking voor orale anticoagulatie.

Het grote probleem is echter dat nierinsufficiëntie ook gepaard gaat met een sterk verhoogd bloedingsrisico, onder meer als gevolg van uremische plaatjesdysfunctie. Zo stelt men vast dat het risico op een gastro-intestinale bloeding tot vijf keer verhoogd is en de kans op een intracerebrale

bloeding tot tien keer hoger ligt bij patiënten met gevorderd nierlijden ten opzichte van leeftijdsgenoten met normale nierfunctie.

Deze combinatie van verhoogde neiging tot trombose en toegenomen bloedingsrisico stelt artsen die zorgen voor patiënten met voorkamerfibrillatie en verminderde nierfunctie voor een grote uitdaging. Het is als balanceren op een slappe koord. Bovendien is er een groot gebrek aan solide data die klinici kunnen bijstaan bij het afwegen van het risico op beroerte tegenover het risico op bloeding verbonden aan therapeutische anticoagulatie. De resultaten van de gerandomiseerde studie van de dienst Nefrologie en infectieziekten helpt nefrologen om bij patiënten met ernstig nierlijden de juiste vorm van anticoagulatie te kiezen.

REFERENTIES

1. De Vriese AS, Caluwé R, Pyfferoen L, De Bacquer D, De Boeck K, Delanote J, De Surgeloose D, Van Hoenacker P, Van Vlem B, Verbeke F. Multicenter Randomized Controlled Trial of Vitamin K Antagonist Replacement by Rivaroxaban with or without Vitamin K2 in Hemodialysis Patients with Atrial Fibrillation: the Valkyrie Study. *J Am Soc Nephrol* 2020; 31: 186-196.

2. De Vriese AS, Caluwé R, Van Der Meersch H, De Boeck K, De Bacquer D. Safety and efficacy of vitamin K antagonists versus rivaroxaban in hemodialysis patients with atrial fibrillation: a multicenter randomized controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2021; 32: 1474-1483.

AUTEUR



dr. An De Vriese

*dienst Nefrologie en infectieziekten,
campus Sint-Jan*

NIEUWE ARTSEN



dr. Anaïs De Landtsheer

*Endocrinoloog - dienst Endocrinologie
campus Sint-Jan*

☎ 050 45 23 30
✉ endocrinologie@azsintjan.be

Sinds augustus 2022 maakt dr. Anaïs De Landtsheer deel uit van de dienst Endocrinologie van het AZ Sint-Jan Brugge-Oostende AV, campus Sint-Jan. Dr. De Landtsheer behaalde in 2016 haar diploma geneeskunde met grote onderscheiding aan de KU Leuven. Tijdens haar verdere specialisatie in de inwendige geneeskunde en nadien endocrinologie werkte zij in het AZ Nikolaas, het AZ Glorieux, het AZ Sint-Jan Brugge-Oostende AV, campus Sint-Jan en het UZ Leuven. Dr. De Landtsheer zal zich naast de algemene endocrinologie en diabetologie specifiek toeleggen op het gebied van de andrologie, onder meer in het centrum voor reproductieve geneeskunde. Zij volgde hiervoor een aanvullende klinische opleiding in het UZ Leuven en zal in het voorjaar van 2023 het Europees examen voor de erkenning als androloog afleggen. Dr. Anaïs De Landtsheer zal samen met dr. Youri Taes werkzaam zijn op de diabetische voetkliniek. Zij zal ook samen met dr. Sara Vandewalle instaan voor de opvolging van patiënten met zwangerschapsdiabetes.



dr. Michiel Vande Kerckhove

*Orthopedist - dienst Orthopedie
campus Sint-Jan*

☎ 050 45 21 60
✉ ortho@azsintjan.be

Dr. Michiel Vande Kerckhove behaalde zijn diploma geneeskunde aan de Universiteit Gent en startte nadien zijn opleiding tot orthopedisch chirurg en traumatoloog aan het Universitair Ziekenhuis van Aken (Duitsland). Tijdens zijn fellowships bij dr. Vincent Fiere in Centre Santy Lyon (Frankrijk), prof. dr. Philippe Lauweryns in Sint-Truiden en dr. Luc Vanden Berghe in Brugge, specialiseerde hij zich verder in rug- en nekchirurgie. Vervolgens werkte hij gedurende 2 jaar als stafid voor rug- en nekchirurgie in het UZ Gent. Sinds 1 augustus 2022 is hij werkzaam als rug- en nekchirurg in de Orthoclinic Brugge (AZ Sint-Jan Brugge-Oostende AV en AZ Sint-Lucas Brugge). Dr. Michiel Vande Kerckhove zal zich binnen de associatie samen met dr. Davy Hoste en prof. dr. Frank Plasschaert focussen op het gehele spectrum van aandoeningen van de rug en nek. Hij neemt ook deel aan de algemene traumatologie-wachtdienst.



Meer info beschikbaar in de azlink-app

