

FRAİL- AF trial:

Yaşlı Kırılgan AF Hastalarında Sabit VKA Tedavisinden, YOAK'a Geçiş Bir işe yaramadı

ESC sunum: 11 Eylül 2023

ESC kongesi aşağıdaki sunumu theheartorg and Medscape'da (www.Medscape /cardiology) sunumun bulgu ve yorumları ile Circulation'da yayınlanan özetinden yararlanılmıştır

Randomize çalışma sonuçları, atriyal fibrilasyonu (AF) olan kırılgan (*frail*) hastaların, Vitamin K antagonistleri (VKA)'lar ile antikoagülasyon tedavisinden yeni bir oral antikoagülana (YOAC) geçirilmesinin, tromboembolik komplikasyonlarda veya tüm nedenlere bağlı mortalitede herhangi bir azalma olmadan daha fazla kanamaya yol açtığını göstermektedir.

FRAİL-AF çalışması, yalnızca kırılgan yaşlı hastaları kapsayan ilk randomize YOAK çalışmasıdır. Bu beklenmedik bulgular şu anda mevcut olanın ötesine geçen kanıtlar sağlıyor.

FRAİL-AF çalışmasından elde edilen veriler, AF'si olan kırılgan yaşlı hastalarda VKA'dan YOAK'a geçişin açık bir endikasyon olmadan düşünülmemesi gerektiğini, çünkü YOAK'a geçişin Tromboembolik olaylar ve tüm nedenlere bağlı ölümler de dahil olmak üzere sekonder klinik sonuçların noktaları üzerinde herhangi bir fayda sağlanmadan %69 daha fazla kanamaya yol açtığını gösterdi.

Sonuçlar beklenenden farklı çıktı

Bu üstünlük çalışmasının hipotezi, VKA tedavisinden YOAK'a geçişin daha az kanamayla sonuçlanacağı yönündeydi oysa ki tam tersi gözlemlendi. Ara analizden sonra veri ve güvenlik izleme kurulu, VKA'dan YOAK'a geçişin 1,69'luk HR ve 0,001'lik son derece anlamlı P değeri ile açıkça kontrendike olması nedeniyle çalışmaya hasta alımını durdurmayı tavsiye etti.

FRAİL-AF'nin sonuçları Avrupa Kardiyoloji Derneği Kongresi 2023'te sunuldu ve 27 Ağustos'ta Circulation dergisinde çevrimiçi olarak yayınlandı (aşağıda özeti sunulmuştur).

Burada vurgulamak istenilen şey, randomize kontrollü çalışma verilerinin yokluğunda, dönüm noktası niteliğindeki çalışmalardan elde edilen verileri bunlara kayıtlı olmayan popülasyonları keşfederken çok dikkatli olunması ve yalnızca gözlemsel verilere güvenilmemesi gerektiğidir. Bazen şaşırtıcı sonuçlar veren randomize kontrollü çalışmalara da ihtiyaç vardır.

Kırılganlık Klinik Bir Sendromdur

ırılğanlığın yaşlanma, çoklu komorbiditeler ve çoklu ilaç kullanımından çok daha fazlası (ciddi kalp kapak hastalıkları, ileri KY dahil) olduğu açıklandı. Bu gerçekten klinik bir sendrom olup, yüksek biyolojik hassasiyete sahip, başkalarına bağımlı olan ve stres etkenlerine karşı direnç gösterme kapasitesi azalmış insanlarla ilgilidir; bunların tümü homeostatik rezervin azalmasına yol açıyor.

- Kırılğanlık toplumda yaygındır ve görülme sıklığı yaklaşık %12'dir ve daha da önemlisi, Kırılğan yaşlı kişilerde AF, %18'lik bir prevalansla çok yaygındır.

Hiç şüphe yok ki, yılda %12,4 insidanslakırılğan olmayanlardan (%3,9) daha yüksek inme riskine sahip oldukları için kırılğan AF hastaları yeterince antikoagüle edilmesi gerekiyor.

- Kırılğan olmayan AF hastalarında, Dabigatran ile RE-LY, Rivaroksaban ile ROCKET-AF, Apiksaban ile ARISTOTLE ve Edoksaban ile ENGAGE-AF olmak üzere YOAK tedavisinin daha az majör kanamayla sonuçlandığını, inme riskinin ise varfarin tedavisiyle birbirine yakın düzeyde olduğunu gösterdi; ve dört büyük çalışmadan sonra, YOAK'lar VKA'lara göre tercih edilmektedir.

- Kırılğanlık sendromunda aritmilerin yönetimine ilişkin 2023 Avrupa Kalp Ritmi Derneği fikir birliği belgesi (2023 European Heart Rhythm Association consensus document on management of arrhythmias): Kırılğan ve kırılğan olmayan AF hastalarında YOAK'ların VKA'lara göre avantajlarının muhtemelen tutarlı olduğu, fakat kanıt düzeyinin düşük olduğu sonucuna varmaktadır.

Kırılğan AF hastalarında Antikoagülasyon?

Bu nedenle, kırılğan AF hastalarında YOAK'ların VKA'lara tercih edilip edilmeyeceği bilinmiyor ve VKA kullanan hastaların YOAK tedavisine geçip geçmeyeceği daha da tartışmalıdır.

Bu yeni çalışması (FRAIL-AF), halihazırda VKA ile tedavi edilen kırılğan AF hastalarının YOAK'a geçirilmesinin kanamayı azaltıp azaltmayacağı sorusunu yanıtlamayı amaçladı.

- FRAIL-AF pragmatik, çok merkezli, açık etiketli, randomize kontrollü bir üstünlük çalışmasıydı.

- Daha yaşlı AF hastaları ≥ 75 yaşında olmaları ve doğrulanmış Groningen Kırılğanlık Göstergesi'nde (GFI [Groningen Frailty Indicator]) 3 veya daha fazla puana sahip olmaları durumunda kırılğan kabul edildi.
- Glomerüler filtrasyon hızı 30 mL/dak/1,73 m²'nin altında olan veya kapak AF'si olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.
- Daha sonra uygun hastalar, 1 mg Asenokumarol veya 3 mg Fenprokumon ile INR (International Normalized Ratio) kılavuzluğunda VKA tedavisinden YOAK'a geçmek veya VKA tedavisine devam etmek üzere rastgele atandılar.
- Primer sonuç (büyük kanama veya klinik olarak anlamlı majör olmayan kanama komplikasyonu, hangisi önce gelirse) açısından 12 ay boyunca takip edildiler, araştırmacılar ölümün rakip bir risk olarak hesaba katıldığını belirttiler.

Ocak 2018 ile Haziran 2022 arasında toplam 1330 hasta rastgele atandı. Ortalama yaşları 83 idi ve ortalama GFI'ları 4'tü. Randomizasyondan sonra, YOAK'a geçiş kolundaki altı hastanın ve VKA'ya devam kolundaki bir hastanın dışlama kriterlerine sahip olduğu bulundu. Böylece sonunda 662 hasta VKA'dan YOAK'a geçirilirken 661 hasta VKA tedavisine devam etti. YOAK seçimi tedaviyi yapan doktor tarafından yapıldı.

- Majör kanama ölümcül kanama olarak tanımlandı: Kritik bir bölgede veya organda kanama; transfüzyona yol açan kanama ve/veya hemoglobin düzeyinde 2 g/dL (1,24 mmol/L) veya daha fazla düşüşe yol açan kanama.
- Büyük olmayan kanama, büyük kabul edilmeyen ancak yüz yüze görüşme, hastaneye yatırılma veya artırılmış bakım düzeyi veya tıbbi müdahale gerektiren kanamaydı.
- 163 primer sonuç olayından sonra planlanan önceden belirlenmiş bir 'yararsızlık' analizinin ardından, devam kolundaki 62 olaya kıyasla değiştirme kolunda 101 primer sonuç olayının olduğu görüldüğünde çalışma durduruldu (Tablo 1).

Aradaki farkın klinik olarak anlamlı majör olmayan kanamadan kaynaklandığı ortaya çıktı.

Tablo1. FRAIL-AF: Primer Sonuç

Sonlanım noktası	VKA Devam kolu n (%)	YOAK'a Değiştirme kolu n (%)	Hazard Ratio (95% GA)	P değeri
Kanama	62 (9.4)	101 (15.3)	1.69 (1.23 – 2.32)	.00112
Major Kanama	16 (2.4)	24 (3.6)	1.52 (0.81 – 2.87)	--
Klinik olarak uygun kanama	49 (7.4)	84 (12.7)	1.77 (1.24 – 2.52)	--

Sekonder sonuçlar Tromboembolik olaylar ve tüm nedenlere bağlı ölümler grupları arasında benzerdi (Tablo 2).

Tablo 2. FRAIL-AF: Sekonder Sonuçlar

Sonlanım noktası	VKA Devam kolu n (%)	YOAK'a Değiştirme kolu n (%)	Hazard Ratio (95% CI)
Tromboembolik Olaylar	13 (2.0)	16 (2.4)	1.26 (0.60 – 2.61)
Tüm-sebeplerden Mortalite	46 (7.0)	44 (6.7)	0.96 (0.64 – 1.45)

Bulgular - Yorumlar & Açıklamalar

Yaş, Kırılgenlik skoru, ilaç kullanımı, bilinç, motor ve duyuşal defisitleri ile - Tamamen Farklı Hastalar...

Sunum için toplantının konuşmacısı, Isabelle C. Van Gelder: AF kılavuzlarındaki önemli bir bilgi boşluğuna ilişkin veriler ve tüm kardiyologlar için bir not sağladığından Sonuçların önemli ve anlamlı olduğunu söyledi. Bu çalışma hastanede yapılmamıştır. Bu çalışma pratisyen hekim uygulamalarında

yapıldı, dolayısıyla sanki gerçek dünya- sahada ('real world', 'on the field') yapılmış gibi dikkate alınması önemlidir.

FRAIL-AF hastalarını daha önceki dört YOAK çalışmasıyla karşılaştırıldığında yaştaki büyük fark dikkat çekiyor; bu çalışmalarda ortalama yaş 70-73'e karşı FRAIL-AF'de 83 idi. Bunlar daha önceki çalışmalara dahil edilenlerden tamamen farklı hastalardı:

- GFI puanı 4 veya daha fazla; dört veya daha fazla farklı türde ilaç kullanan ve ayrıca hafıza şikayetleri, evde yürüyememe ve görme veya duymayla ilgili sorunları bulunan hastaları içerir.

Bu fark neden meydana geldi?

FRAIL-AF'de YOAK'larla kanamada %69'luk bir artış bulgusu beklenmedi; kardiyologlar ve YOAK'a inananlar da bunu hiç beklemiyordu.

- Zamansal- Kanama insidansı Eğrileri hemen farklılaşmıyor, 3 ay veya daha sonra farklılaşıyor, dolayısıyla bunun geçiş süreciyle hiçbir ilgisi düşünülmedi. Tartışmacıların görüşüne göre en muhtemel şüpheli kırılmanın kendisi, özellikle de hastaların çok sayıda ilaç kullanma eğilimidir.
- Daha önce yapılan bir çalışma, örneğin, polifarmasinin, kırılmanın kanama riski üzerindeki etkisinin bir göstergesi olarak kullanılabileceğini gösterdi; 10 veya daha fazla ilaç kullanan hastalarda, 4 veya daha az ilaç kullananlara kıyasla Rivaroksaban tedavisinde kanama riski daha yüksekti.
- YOAK'ların hala nispeten yeni ilaçlar olduğunu ve olası bilinmeyen etkileşimlere sahip olduğu bir başka olumsuz faktördür. Dolayısı ile , kırılma ve çoklu ilaç kullanımından dolayı bu hastaların INR kontrolünden fayda görebileceği öne sürüldü.
- Dolayısı bu durumdaki hastalarda ile çok dikkatli olunmalıdır: Eğer bu kadar yaşlı, kırılma zayıf hastalar VKA ile hayatta kalıyorsa, ilaçlarını değiştirmeyin ve başka bir ilaca çevirmeyin/geçilmemesi tavsiye edilebilir.

- 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, Sander van Doorn, Peter M. van de Ven, Bart T.G. Köhlen, Melchior C. Nierman, Huiberdina L. Koek, Martin E.W. Hemels, Menno V. Huisman, Marieke Kruip, Laura M. Faber, Nynke M. Wiersma, Wim F. Buding, et al.

- Originally published 27 Aug 2023 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066485> Circulation. 2023;0

Atriyal Fibrilasyonu Olan Kırılma Yaşlı Hastalarda K Vitamini Antagonistinden K Vitamini Antagonisti Olmayan Oral Antikoagülana Geçişin Güvenliği

Özet

Arka plan- K vitamini antagonistleri (VKA'lar) ile tedavi edilen atriyal fibrilasyonu (AF) olan zayıf hastaların K vitamini antagonisti olmayan (VKAO) bir oral antikoagülana geçirilmesi gerekip gerekmediği konusunda belirsizlik vardır.

Metodlar- Pragmatik, çok merkezli, açık etiketli, randomize kontrollü bir üstünlük çalışması yürüttük. Kırılganlıkla yaşayan daha yaşlı AF hastaları (yaş ≥ 75 artı Groningen Kırılganlık Göstergesi (GFI) skoru ≥ 3), INR kılavuzluğunda VKA tedavisinden VKAO oral antikoagülana geçiş yapmak veya VKA tedavisine devam etmek üzere randomize edildi.

- Glomerüler filtrasyon hızı <30 mL/dak/1,73 m² olan veya kapak AF'si olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.
- Takip 12 ay sürdü. Nedene özgü hazard ratio (HR), rekabet eden bir risk olarak ölümü hesaba katan, hangisi önce gelirse, majör veya klinik olarak anlamlı majör olmayan kanama komplikasyonu olan primer sonucun ortaya çıkması için hesaplandı.

Analizler tedavi etme niyeti ilkesini takip etti. Sekonder sonuçlar tromboembolik olayları içeriyordu.

Bulgular- Ocak 2018 ile Haziran 2022 arasında toplam 2.621 hasta uygunluk açısından tarandı ve 1.330 hasta randomize edildi (ortalama yaş 83, medyan GFI 4).

Randomizasyondan sonra YOAK koluna geçiş yapan 6 hasta ve VKA koluna devam eden 1 hasta, hariç tutma kriterlerinin varlığı nedeniyle hariç tutuldu ve geriye 662 hasta VKA'dan VKAO oral antikoagülana geçti ve tedavi amaçlı popülasyonda 661 hasta VKA'lara devam etti.

- 163 primer sonuç olayından sonra (101'i değiştirme kolunda, 62'si devam kolunda), çalışma, önceden belirlenmiş bir yararsızlık analizine göre yararsızlık nedeniyle durduruldu: Primer sonucun HR'si = 1,69 (%95 GA 1,23-2,32) idi. Tromboembolik olaylara ilişkin HR= 1,26 (%95 GA 0,60 ila 2,61) idi.

Sonuçlar- AF'li, kırılgan yaşlı hastalarda INR kılavuzluğunda VKA tedavisinin VKAO oral antagoniste (YOAK) değiştirilmesi, devam eden VKA tedavisine kıyasla daha fazla kanama komplikasyonu ile ilişkiliydi, ancak tromboembolik komplikasyonlarda bununla ilişkili bir azalma da yoktu.