

Dabigatran of warfarine bij voorkamerfibrillatie?

- **Klinische vraag** Wat zijn bij voorkamerfibrillatie de werkzaamheid en de veiligheid van dabigatran in vergelijking met warfarine voor de preventie van cerebrovasculaire accidenten of systemische trombo-embolie?
- **Achtergrond** Bij patiënten met voorkamerfibrillatie en met een hoog risico van CVA, is warfarine doeltreffender dan aspirine voor de preventie van trombo-embolieën, ongeacht de leeftijd van de patiënt. Warfarine verhoogt echter sterk het bloedingsrisico (extracranieel en vooral intracranieel) en vereist regelmatige INR-controle, met aanpassing van de posologie en een nauwkeurige bewaking van de interacties. Dabigatran (een directe trombine-inhibitor) is een anticoagulans voor oraal gebruik, met een vaste dosis en zonder de noodzaak van biologische monitoring. Wat zijn, naast de gebruiksvriendelijkheid, de doeltreffendheid en de veiligheid van dabigatran in vergelijking met warfarine bij chronisch gebruik?

Analyse
P. Chevalier

Referentie
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.

Bestudeerde populatie

- 18 113 patiënten met voorkamerfibrillatie op ECG en hoog risico van CVA, gemiddelde leeftijd 71 jaar, helft van de patiënten kreeg reeds lang vitamine K-antagonisten
- rekrutering in 951 centra verspreid over 44 landen
- hoog risico van CVA op basis van minstens één van de volgende kenmerken: antecedenten van CVA of TIA, linkerventrikeldisfunctie (ejectiefractie minder dan 40%), hartfalen **NYHA-klasse** ≥ 2 , ≥ 75 jaar oud of tussen 65 en 74 jaar met diabetes, arteriële hypertensie of coronaire hartziekte
- exclusie: ernstige hartkleppathologie, CVA in de voorbije veertien dagen of ernstig CVA in de voorbije zes maanden, verhoogd bloedingsrisico, creatinineklaring < 30 ml/min, leverlijden, zwangerschap
- 20% van de patiënten gebruikte gelijktijdig acetylsalicylzuur.

Onderzoeksoepzet

- **non-inferioriteitsstudie** met twee doses dabigatran in vergelijking met warfarine (superioriteitsanalyse indien non-inferioriteit was aangetoond); bovengrens van het 97,5% BI voor het relatieve risico van een uitkomst met dabigatran in vergelijking met warfarine moest kleiner zijn dan 1,46 en de p-waarde $< 0,025$
- interventie: blind, tweemaal per dag 110 mg (n=6015) of 150 mg (n=6076) dabigatran
- vergelijking: **open label**, warfarine (n=6022) getitreerd tot INR van 2 tot 3 (bereikt bij 64% van de patiënten in de loop van de studie)
- gemiddelde opvolging van twee jaar
- **analyse volgens intention to treat.**

Productnaam
Dabigatran: Pradaxa®

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid: CVA of systemische embolie
- primaire uitkomstmaat voor veiligheid: ernstige bloeding
- secundaire uitkomstmaten: CVA, systemische embolie, overlijden
- andere uitkomstmaten: myocardinfarct, longembolie, TIA, hospitalisatie.

Resultaten

- 99,9% van de patiënten met volledige follow-up; na twee jaar minder behandelingsstop met warfarine (16,6%) dan met dabigatran 110 mg (20,7%) en 150 mg (21,2%)
- primaire uitkomstmaten: *zie tabel*
- geen significant verschil voor overlijden en voor myocardinfarct (randsignificant hoger voor dabigatran 150 mg)
- dyspepsie was het enige ongewenste effect dat frequenter voorkwam met dabigatran dan met warfarine.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij voorkamerfibrillatie de kans op CVA en systemische embolie even groot is met 110 mg dabigatran als met warfarine, en de kans op ernstige bloedingen kleiner is met 110 mg dabigatran. Dabigatran aan een dosis van 150 mg gaat gepaard met minder CVA en systemische embolie dan warfarine, maar met een vergelijkbaar risico van ernstige bloedingen.

Financiering: Boehringer Ingelheim

Belangenconflicten: 19 van de 21 auteurs verklaren dat ze diverse vergoedingen kregen van verschillende firma's voor allerlei redenen; twee auteurs zijn tewerkgesteld bij Boehringer Ingelheim.

Tabel. Jaarincidentie van de uitkomstmaten in de verschillende studie-armen, met relatief risico (95% BI) voor de twee doses dabigatran versus warfarine.

Uitkomstmaat	Dabigatran 110 mg	Dabigatran 150 mg	Warfarine getitreerd
Primaire uitkomstmaat werkzaamheid	1,53%; non-inferioriteit vs warfarine; geen superioriteit vs warfarine: RR =0,91; 95% BI 0,74 - 1,11	1,11%; non-inferioriteit vs warfarine; superioriteit vs warfarine: RR =0,66; 95% BI 0,53 - 0,82	1,69%
Primaire uitkomstmaat veiligheid	2,71%; RR versus warfarine =0,80; 95% BI 0,69 - 0,93	3,11%; RR versus warfarine =0,93; 95% BI 0,81 - 1,07	3,36%

Methodologische beschouwingen

Het protocol van deze studie is complex. De auteurs combineren immers een non-inferioriteitsdesign met een superioriteitsdesign (indien non-inferioriteit is aangetoond). Dat was ook het geval bij een eerder verschenen en ook in Minerva besproken studie over rivaroxaban, een ander oraal anticoagulans en directe trombine-inhibitor¹. De auteurs geven een correcte berekening van de non-inferioriteitsmarge die ze afleiden uit een meta-analyse over vitamine K-antagonisten. Ze vermelden echter ook dat ze alle analyses uitvoerden volgens intention to treat. Een non-inferioriteitsstudie vereist echter een **per protocolanalyse** en geen intention to treat analyse. Dat laatste is zeker van belang in deze studie met bijna 20% behandelingsstop, wat betekent dat 20% van de gegevens ontbreekt of niet overeenkomt met een goed opgevolgde behandeling. Beide studie-armen met dabigatran waren volgens de auteurs blind. Dat is echter misleidend gezien de toediening van het vergelijkingsproduct (warfarine) niet blind gebeurde. De open labelopzet in de warfarinegroep in plaats van een dubbele blindering kan aanleiding gegeven hebben tot bias bij het signaleren of bij het toewijzen van gebeurtenissen. De toewijzing gebeurde echter centraal, door personen die niet op de hoogte waren van de behandeling en op basis van een duidelijke omschrijving van de te rapporteren gebeurtenissen. Het patiëntenaantal van deze studie was groot en bedroeg meer dan de 15 000 patiënten die nodig waren om een power te bekomen van 84%.

Interpretatie van de resultaten

Voor het primaire eindpunt werkzaamheid was er een non-inferioriteit aangetoond van beide doses dabigatran ten opzichte van warfarine. Dabigatran 150 mg tweemaal per dag was zelfs superieur aan warfarine. Het berekend NNT bedroeg 172 (het betrouwbaarheidsinterval kunnen we niet berekenen, vermits er geen gegevens zijn voor het betrouwbaarheidsinterval van de **absolute risicoreductie**). Het risico van ernstige bloedingen was kleiner met dabigatran dan met warfarine, maar dit gold alleen voor de dosis van 110 mg (men vermijdt één ernstige bloeding door 153 personen gedurende één jaar met dabigatran te behandelen in plaats van met warfarine). Gastro-intestinale bloedingen kwamen frequenter voor met dabigatran dan met warfarine. Er was een significant verschil voor de dosis van 150 mg. De aanpak van bloedingen onder dabigatran kwam in deze studie niet ter sprake. Dat is echter een cruciaal punt omdat de samenvatting van de producteigenschappen vermeldt dat er geen enkel antidoot bestaat voor dabigatran. Levertoxiciteit is niet gerapporteerd in deze studie en evenmin in vroegere studies. Ximelagatran is wereldwijd uit de handel

genomen omwille van levertoxiciteit, een ongewenst effect dat pas laat is aangetoond. De auteurs wijzen ook op de hogere incidentie van myocardinfarct met dabigatran dan met warfarine. Het verschil was echter niet significant voor de dosis van 110 mg en randsignificant voor de dosis van 150 mg. De biodisponibiliteit van dabigatran is bij matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring tussen 30 en 50 ml/min) ongeveer 2,7 maal en bij ouderen ongeveer 50% groter². Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van glycoproteïne P-inhibitoren (bv. amiodaron en quinidine). Al deze vaststellingen moeten ons aanzetten tot een klinisch nauwgezette opvolging van patiënten die dabigatran gebruiken en tot een nauwkeurige farmacovigilantie. In België is dabigatran niet geregistreerd voor voorkamerfibrillatie.

Alternatieven voor warfarine

In 2007 verscheen een meta-analyse over de preventie van CVA bij niet-valvulaire voorkamerfibrillatie^{3,4}. Orale anticoagulantia waren werkzamer dan anti-aggregantia. De associatie van clopidogrel met aspirine was minder effectief dan warfarine. Bij contra-indicaties voor warfarine toonden de resultaten van de ACTIVE-studie een voordeel aan van de combinatie clopidogrel/aspirine ten opzichte van aspirine alleen. Dit voordeel zou lichtjes kunnen opwegen tegen het verhoogde bleedingsrisico, maar dat moet nog bevestigd worden in de praktijk⁵. Idraparinux (via subcutane weg) gaat gepaard met een groter bleedingsrisico en is in België niet beschikbaar. Andere directe trombine-inhibitoren of factor X-inhibitoren, waaronder rivaroxaban, worden nog onderzocht voor de behandeling van voorkamerfibrillatie.

Voor de praktijk

Een antitrombotische behandeling bij voorkamerfibrillatie dient rekening te houden met het absolute risico van CVA: bij een verhoogd risico zijn anticoagulantia aangewezen. Vooraleer een anticoagulerende behandeling te starten moeten we rekening houden met het bleedingsrisico maar ook met de mogelijke kwaliteit van het opvolgen van de INR. Aspirine is een alternatief wanneer de risico's van een anticoagulerende behandeling te groot zijn omwille van contra-indicaties, problemen van therapietrouw, co-morbiditeit en polyfarmacie⁶. In de hier besproken studie met dabigatran waren de patiënten met verhoogd bleedingsrisico uitgesloten. Wanneer er geen contra-indicaties zijn voor een anticoagulerende behandeling, zijn directe trombine-inhibitoren in theorie een interessant alternatief (geen biologische monitoring nodig). Deze middelen zijn echter niet vrij van medicamenteuze interacties, er is geen antidoot beschikbaar in geval van overdosering en de veiligheid op lange termijn moet nog onderzocht worden.

● Besluit Minerva

De resultaten van deze RCT tonen aan dat bij patiënten met voorkamerfibrillatie en verhoogd risico van CVA maar zonder verhoogd bleedingsrisico, dabigatran aan een dosis van tweemaal 110 mg per dag een interessant alternatief kan zijn voor warfarine. De risico's van dit geneesmiddel, vooral bij chronisch gebruik, moeten nog verder onderzocht worden en er is geen antidoot beschikbaar.

Referenties

- Chevalier P. Na majeure electieve orthopedische ingreep: eerder rivaroxaban dan een heparine met laag moleculair gewicht? *Minerva* 2008;7(10):148-9.
- Dabigatran : en rester à une héparine, mieux connue. *Rev Presc* 2008;28:806-10.
- Hart RC, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-67.
- Willems R, De Cort P. Voorkomt een antitrombotische behandeling CVA bij patiënten met niet-valvulaire VKF? *Minerva* 2008;7(5):74-5.
- Chevalier P. Clopidogrel en aspirine bij voorkamerfibrillatie. *Minerva* 2009;8(9):134-5.
- Preventie van trombo-embolie bij voorkamerfibrillatie. *Folia Pharmacotheapeutica* 2008;35:2-3.