

Nieuwe orale anticoagulantia bij VKF: het nut van rivaroxaban

Duiding: P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, UCL

Referentie: 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.

Klinische vraag

Is bij patiënten met VKF en een hoog risico van CVA rivaroxaban in vergelijking met warfarine even doeltreffend voor de preventie van een CVA of een systemische embolie en even veilig als het gaat om het risico van bloedingen?

Achtergrond

Bij patiënten met voorkamerfibrillatie (VKF) bedraagt de jaarlijkse incidentie van CVA ongeveer 4,5% en deze neemt toe met de leeftijd¹. Vitamine K-antagonisten verminderen het risico van CVA, maar hebben een aantal nadelen: noodzaak van strikte monitoring (volgens INR), risico van interacties en van bloedingen. Andere orale anticoagulantia zijn reeds of worden momenteel onderzocht. Men legt hierbij vooral de nadruk op het gebruiksgemak: geen biologische monitoring nodig, vaste dosis, minder risico's van interacties. De nadelen komen echter minder aan bod. Na apixaban en dabigatran verscheen nu ook een studie over het nut van rivaroxaban bij patiënten met VKF en verhoogd risico van CVA.

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- randomisatie van 14264 patiënten (1178 centra, 45 landen) met gedocumenteerde niet-valvulaire VKF op ECG; met matig tot ernstig risico van CVA (CVA, TIA of systemische embolie in de voorgeschiedenis of minstens twee van de volgende risicofactoren: hartfalen of linkerventrieklejectiefractie $\leq 35\%$, hypertensie, leeftijd ≥ 75 jaar of diabetes (overeenkomend met een CHADS₂-score ≥ 2))
- mediane leeftijd van 73 jaar (1/4 ≥ 78 jaar); 39,7% vrouwen; 90,5% patiënten met hypertensie; 62,5% met hartfalen; 40% met diabetes; 54,8% met CVA, TIA of systemische embolie in de voorgeschiedenis; gemiddelde CHADS₂-scores van 3,5; 62,4% van de patiënten nam een vitamine K-antagonist vóór de studie en 36,5% gebruikte aspirine gedurende de studie
- exclusie: o.a. tijdelijke VKF als gevolg van een voorbijgaande aandoening; endocarditis; bloedingsrisico (bv. laag aantal bloedplaatjes, systolische bloeddruk ≥ 180 mmHg); ernstig CVA tijdens de laatste drie maanden; gelijktijdige behandeling met o.m. aspirine >100 mg per dag; chronisch NSAID-gebruik; behandeling met potente cytochroom P450 3A4-inhibitoren of -inductoren; ernstige nier- of leveraandoening.

Onderzoekopzet

- gecontroleerde, dubbelblinde, multicenter, non-inferioriteitsstudie (non-inferioriteitsdrempel vastgelegd op 1,46)
- interventie: rivaroxaban 20 mg per dag (15 mg in het geval van creatinineklaring van 30 tot 49 ml/min.) (n=7133) versus warfarine (met INR-streefwaarde van 2,0 tot 3,0) (n=7131); beide groepen kregen ook een placebo en de rivaroxabangroep een sham-INR controle
- mediane opvolgingsduur: 707 dagen (590 dagen behandeling).

Uitkomstmeting

- primaire samengestelde uitkomstmaat voor werkzaamheid: CVA (ischemisch of hemorragisch) of systemische embolie (bij perifere vaatlijden angiografie vereist voor bevestiging diagnose)
- secundaire uitkomstmaten: samengesteld eindpunt (CVA, systemische embolie, cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct) en afzonderlijke elementen van de samengestelde uitkomstmaat
- primaire samengestelde uitkomstmaat voor veiligheid: majeure bloedingen en niet-majeure maar klinisch relevante bloedingen
- centrale toewijzing van de gebeurtenissen
- per protocol analyse voor werkzaamheid: inclusie van de patiënten die minstens één dosis van het onderzochte middel namen, zonder belangrijke schending van het protocol en met registratie van gebeurtenissen tijdens de inname van de studiemedicatie of binnen de twee dagen na het stopzetten ervan; ook **intention to treat analyse analyse**: inclusie van de pa-

tiënten die minstens één dosis van de studiemedicatie namen en bij wie men de gebeurtenissen registreerde tijdens de behandeling of binnen de twee dagen na het stopzetten ervan, onafgezien of het protocol werd gevolgd of niet.

Resultaten

- vroegtijdig stopzetten van de behandeling: 23,7% in de rivaroxabangroep en 22,2% in de warfarinegroep; slechts 32 patiënten stapten uit de studie
- INR in de warfarinegroep tussen 2,0 en 3,0 gedurende gemiddeld 55% van de tijd (mediaan 58%)
- primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid: per protocol analyse (met 6958 + 7004 patiënten: 1,7% gebeurtenissen per jaar in de rivaroxabangroep versus 2,2% in de warfarinegroep: HR 0,79; 95% BI van 0,66 tot 0,96; $p < 0,001$ voor non-inferioriteit; intention to treat analyse (met 7081 + 7090 patiënten: HR 0,88; 95% BI van 0,74 tot 1,03; $p = 0,12$ voor superioriteit)
- secundaire uitkomstmaten voor werkzaamheid: geen verschil in incidentie van myocardinfarct en van sterfte
- primaire uitkomstmaat voor veiligheid (modified intention to treat analyse met 7061 + 7082 patiënten): 14,9% per jaar in de rivaroxabangroep vs 14,5% in de warfarinegroep: HR 1,03 (95% BI van 0,96 tot 1,11; $p = 0,44$ voor superioriteit)
- secundaire uitkomstmaten voor veiligheid (rivaroxaban versus warfarine), uitgedrukt in absoluut risico:
 - ~ intracraniale bloedingen: 0,5% vs 0,7%; $p = 0,02$ (NNH=246; 95% BI van 1220 tot 136)
 - ~ fatale bloedingen: 0,2% vs 0,5%; $p = 0,003$ (NNH=254; 95% BI van 693 tot 153)
 - ~ majeure gastro-intestinale bloedingen: 3,2% vs 2,2%; $p < 0,001$ (NNH=101; 95% BI van 217 tot 66)
 - ~ daling Hb ≥ 2 g/dl: 2,8% vs 2,3%; $p = 0,02$ (NNH=138; 95% BI van 1167 tot 73)
 - ~ nood aan transfusie: 1,6% vs 1,3%; $p = 0,04$ (NNH=207; 95% BI van 6944 tot 102).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat rivaroxaban niet inferieur is aan warfarine voor de preventie van CVA of systemische embolie bij patiënten met VKF. Tussen beide groepen is er geen verschil in risico van majeure bloedingen, behalve voor intracraniale en fatale bloedingen die minder optreden in de rivaroxabangroep.

Financiering van de studie: Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development, Bayer Healthcare

Belangenconflicten: de meerderheid van de auteurs zijn ofwel tewerkgesteld bij de firma's die de studie financierden (vier auteurs) ofwel verklaren ze vergoedingen te hebben ontvangen van verschillende firma's voor diverse redenen (zeven auteurs).

Methodologische beschouwingen

Op het eerste zicht is deze RCT methodologisch goed opgezet: non-inferioriteitsstudie voor de uitkomstmaat van werkzaamheid met analyse van de superioriteit indien non-inferioriteit is vastgesteld. De grenswaarde voor non-inferioriteit is correct vastgelegd, maar lijkt toch uitermate breed (1,46) om non-inferioriteit op te sporen; de waarde van het vastgestelde verschil met betrouwbaarheidsinterval is veel kleiner dan 1,46. De auteurs zijn dus zeer voorzichtig geweest! Om met een power van 95% de non-inferioriteit van rivaroxaban te kunnen aantonen, moesten de onderzoekers 14 000 patiënten includeren, wat ook gelukt is. De voorziene studieduur is niet vermeld in de publicatie. Het meest verwartende aspect van deze studie is het includeren van hemorragisch CVA zowel in de primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid als in de primaire uitkomstmaat voor veiligheid. Bij de interpretatie van de resultaten moeten we hier zeker rekening mee houden. Het feit dat verschillende populaties werden geanalyseerd naargelang de uitkomstmaten, noopt eveneens tot voorzichtigheid bij de interpretatie (zie volgende paragraaf).

Interpretatie van de resultaten

Deze studie onderzoekt het effect van rivaroxaban bij patiënten met niet-valvulaire VKF en met verhoogd risico van CVA. Bij alle patiënten was de CHADS₂-score ≥ 2 , wat beantwoordt aan de aanbeveling om een anticoagulerende behandeling op te starten. Bij de aanvang van de studie kreeg slechts 62% van de patiënten een vitamine K-antagonist. Zoals we reeds vermeldden in de vorige paragraaf, waren de onderzochte populaties verschillend naargelang de te evalueren uitkomstmaat. Naar analogie met wat Minerva reeds deed in verband met andere studies over rivaroxaban², wijzen ook del Zoppo et al. in een bijhorend editoriaal op het probleem van deze multipale analyses³. Dat bemoeilijkt het uitklaren van de werkzaamheid en het nut van de nieuwe orale anticoagulantia in vergelijking met een comparator. Op het vlak van veiligheid was het belangrijkste resultaat dat rivaroxaban niet superieur was. Voor totale mortaliteit was er in de intention to treat analyse eveneens geen verschil in vergelijking met warfarine. De auteurs benadrukken de intracranieële bloedingen, omdat deze minder voorkwamen in de rivaroxabangroep. Dat is misleidend: er was geen verschil voor alle CVA's samen (met inbegrip van hemorragisch CVA, een element van de primaire uitkomstmaat). Daarentegen traden er in de rivaroxabangroep meer majeure gastro-intestinale bloedingen op, waren er meer transfusies nodig, en leidde rivaroxaban in absolute cijfers tot meer intracranieële bloedingen. In een subgroepanalyse konden de auteurs geen verschil vaststellen tussen rivaroxaban en warfarine wanneer de INR-waarden in de warfarinegroep zich gedurende een langere periode binnen de vastgelegde range (2,0 tot 3,0) bevonden. De auteurs berekenden ook niet de nettowinst van rivaroxaban versus warfarine.

Resultaten in perspectief

Over het effect van de nieuwe orale anticoagulantia bij niet-valvulaire VKF zijn twee andere studies verschenen. De RE-LY-studie vergeleek dabigatran met warfarine⁴. Minerva publiceerde ook hierover een duiding⁵. De auteurs ontwikkelden een eindpunt waarmee ze de netto klinische winst van dabigatran konden berekenen. Dat eindpunt bestond uit ischemische gebeurtenissen en majeure bloedingen (majeure vasculaire gebeurtenis, majeure bloeding, sterfte). Voor dabigatran 220 mg was er geen netto winst in vergelijking met warfarine (7,09% versus 7,64%; RR 0,92; 95% BI van 0,84 tot 1,02; $p=0,10$). Voor dabigatran 300 mg

was het voordeel randsignificant (6,91%; RR 0,91; 95% BI van 0,82 tot 1,00; $p=0,04$). De AVERROES-studie vergeleek apixaban met aspirine en ook deze studie is besproken in Minerva^{6,7}. De auteurs gebruikten hetzelfde eindpunt om het netto klinische voordeel in te schatten. Hieruit bleek dat apixaban voordeliger was dan aspirine (5,3% vs 7,2%; $p=0,003$). Over de vergelijking tussen apixaban en warfarine kunnen we geen conclusies trekken, vermits warfarine 'niet aangewezen' was bij de patiënten van deze studie.

De verschillende secundaire analyses van de RE-LY-studie over het nut van dabigatran voor bepaalde subgroepen van patiënten of over het economische aspect, bevestigen de bovenvermelde conclusies⁸: het netto klinische voordeel is onduidelijk en de kostprijs is hoog. Bij oudere patiënten (≥ 75 jaar) zou het risico van bloedingen met dabigatran 300 mg hoger kunnen zijn dan met warfarine⁹.

De werkzaamheid en de veiligheid van de nieuwe orale anticoagulantia moeten nog beter geëvalueerd worden bij oudere patiënten¹⁰, evenals de toepassing in de dagelijkse praktijk. Ouderen hebben meestal last van nierinsufficiëntie, gebruiken vaak anti-aggregantia en lopen een groter hemorragisch risico.

In de APPRAISE-2-studie evalueerden de auteurs de werkzaamheid van apixaban in associatie met een anti-aggregerende behandeling na een acuut coronair syndroom¹¹. De studie is vroegtijdig beëindigd omdat er teveel bloedingen optraden met de combinatietherapie terwijl er geen verschil was op het vlak van heroptreden van coronaire ischemie.

In case-reports veroorzaakten de nieuwe orale anticoagulantia incidenten bij ouderen (>80 jaar, vaak met nierinsufficiëntie en soms met een laag lichaamsgewicht)¹². In Japan overleden vijf personen ten gevolge van dabigatran¹³. Naar aanleiding hiervan verscherpte de producent de voorzorgsmaatregelen in de bijsluiters¹⁴.

Besluit Minerva

In de ROCKET AF-studie is rivaroxaban bij patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie en een verhoogd risico van CVA (CHADS₂ ≥ 2) niet inferieur aan warfarine voor de preventie van CVA en systemische embolie. Het risico van bloedingen was niet verschillend tussen beide behandelingen.

Voor de praktijk

Als trombofolytische behandeling bij voorkamerfibrillatie raadt de richtlijn van de European Society of Cardiology¹⁵ aan om zich in de eerste plaats te baseren op de CHADS₂-score (0 tot 6). Bij een CHADS₂-score ≥ 2 , schrijft men een vitamine K-antagonist voor (streefwaarde INR van 2,5 of tussen 2 en 3)(GRADE I A); dabigatran kan men in overweging nemen (op basis van de resultaten van de RE-LY-studie, aan een dosis van 220 of 300 mg per dag naargelang het bloedingsrisico volgens de HAS-BLED-score).

Op basis van de resultaten van de ROCKET AF-studie kan men ook rivaroxaban in overweging nemen. De doeltreffendheid en de risico/batenverhouding van rivaroxaban, dabigatran en apixaban moeten echter nog geëvalueerd worden en op dit ogenblik is er geen antidoot beschikbaar.

Referenties: zie www.minerva-ebm.be