

Voorkamerfibrillatie: heeft edoxaban een meerwaarde boven warfarine?

Referentie

Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2013;369:2093-104.

Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Klinische vraag

Is bij patiënten met voorkamerfibrillatie en een CHADS₂-score van minstens 2 punten, edoxaban met een dosis van 30 of 60 mg per dag even werkzaam op het vlak van preventie van CVA of longembool en even veilig op het vlak van bloedingsrisico als warfarine?

Achtergrond

Voor de preventie van een arterieel embool (CVA, longembool) bij patiënten met voorkamerfibrillatie (VKF) en een verhoogd risico van trombo-embolie (op basis van bv. de CHADS₂-score), kunnen we een behandeling starten met anticoagulantia en met aspirine (1). Voor deze indicatie worden de orale anticoagulantia het meest gebruikt. Het gaat hierbij om de klassieke vitamine K-antagonisten (VKA, waarvan warfarine het best onderzocht is) of om één van de nieuwe orale anticoagulantia (NOAC's) zoals dabigatran (trombine-inhibitor) en rivaroxaban en apixaban (factor Xa-inhibitoren). Edoxaban is een nieuwe factor Xa-inhibitor die beschikbaar komt op de markt. Wat is het nut van edoxaban in vergelijking met warfarine en in vergelijking met de andere NOAC's?

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: patiënten met voorkamerfibrillatie, minstens 21 jaar oud, CHADS₂-score ≥ 2
- exclusiecriteria: voorkamerfibrillatie veroorzaakt door een reversibele aandoening, creatinineklaring < 30 ml/min, verhoogd bloedingsrisico, gebruik van duale plaatjesremmers, matige tot ernstige mitraalklepstenose, andere indicaties voor anticoagulatetherapie, acuut coronair syndroom, coronaire revascularisatie of CVA in de 30 dagen vóór randomisatie, onmogelijkheid om het studieprotocol na te leven
- inclusie van 21 105 patiënten, mediane leeftijd van 72 jaar, 36 tot 39% vrouwen, gemiddelde CHADS₂-score van 2,8 (77% van de patiënten met een score van ≤ 3); 59% van de patiënten gebruikte in het verleden een VKA gedurende minstens 60 dagen, 30% nam aspirine bij aanvang van de studie.

Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde, dubbelblinde, **dubbel placebo**gecontroleerde, multinationale (46 landen), multicenter (1 393 centra), **parallelgroepen studie** met noninferioriteits- en superioriteitsprotocol
- behandeling: edoxaban 60 mg per dag (n=7 035) versus edoxaban 30 mg per dag (n=7 034) versus warfarine met INR-streefwaarde van 2-3 (n=7 036); corresponderende placebo's in

iedere studie-arm; halvering van de dosis edoxaban bij een creatinineklaring van 30 tot 50 ml/min, een lichaamsgewicht ≤ 60 kg of een gelijktijdige behandeling met een krachtige inhibitor van P-glycoproteïne (bv. verapamil, quinidine)

- stratificatie in functie van de CHADS₂-score (2 of 3 versus 4 tot 6) en in functie van de noodzaak om de dosis van edoxaban te verminderen (*zie hoger*)
- mediane opvolgingsduur van 1 022 dagen (2,8 jaar)
- INR-meting (sham-INR-meting in de edoxabangroep) minstens eenmaal per maand
- bepaling van de inferioriteitsdrempel op basis van de vooronderstelling dat het effect van edoxaban minstens 50% bedraagt van het effect van warfarine versus placebo.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid: tijd tot het eerste ischemisch of hemorragisch CVA of het eerste systemisch embolus tijdens de behandelingsperiode voor de inferioriteitsanalyse en tijdens de volledige studieduur voor de superioriteitsanalyse
- samengestelde secundaire uitkomstmaten: CVA, systemisch embolus of cardiovasculaire sterfte (incl. omwille van bloeding); myocardinfarct, CVA, systemisch embolus of cardiovasculaire sterfte; CVA, systemisch embolus of globale mortaliteit
- belangrijkste uitkomstmaat voor veiligheid: majeure bloeding gedurende de behandeling
- **modified intention to treat-analyse** (alle patiënten die minstens 1 dosis namen) (*zie ook 'EBM-concepten'-bijdrage in dit nummer*).

Resultaten

- **tijd binnen de therapeutische range (TTR)** met een INR 2-3 bedroeg mediaan 68,4% in de warfarinegroep
- primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid: 1,50% in de warfarinegroep versus 1,18% in de edoxabangroep met hoge dosis (HR 0,79 ; 97,5% BI van 0,63 tot 0,99; $p < 0,001$ voor non-inferioriteit; $p = 0,02$ voor superioriteit) en versus 1,61% in de edoxabangroep met lage dosis (HR 1,07; 97,5% BI van 0,87 tot 1,31; $p = 0,005$ voor non-inferioriteit; $p = 0,44$ voor superioriteit)
- totale studieduur (behandeling + opvolging): beide doses edoxaban zijn niet superieur aan warfarine
- samengestelde secundaire uitkomstmaten: versus warfarine zijn de resultaten statistisch significant beter voor de hoge dosis, maar niet voor de lage dosis edoxaban
- globale mortaliteit: geen significant verschil voor de hoge dosis edoxaban, maar wel voor de lage dosis
- belangrijkste uitkomstmaat voor veiligheid (majeure bloeding tijdens de behandeling): 3,43% per jaar in de warfarinegroep versus 2,75% in de edoxabangroep met hoge dosis (HR 0,80; 95% BI van 0,71 tot 0,91; $p < 0,001$) en versus 1,61% in de edoxabangroep met lage dosis (HR 0,47; 95% BI van 0,41 tot 0,55; $p < 0,001$)
- de hoge dosis edoxaban veroorzaakt meer gastro-intestinale bloedingen (HR 1,23; 95% BI van 1,02 tot 1,50) dan warfarine, maar minder intracranieële bloedingen (HR 0,47; 95% BI van 0,34 tot 0,63).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat beide doseringen van edoxaban met een eenmalige toediening per dag, niet inferieur zijn aan warfarine op het vlak van preventie van CVA of systemische embolus en gepaard gaan met significant minder bloedingen en cardiovasculaire sterfte.

Financiering van de studie

Daiichi Sankyo Pharma Development.

Belangenconflicten van de auteurs

Negen van de 21 auteurs verklaren verschillende belangenconflicten te hebben met meerdere firma's; 4 auteurs zijn werknemer bij Daiichi-Sankyo en 3 auteurs verklaren dat hun instituut financiering ontving van Daiichi-Sankyo.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Het initiële protocol van deze studie is methodologisch correct. De klinische gebeurtenissen werden **centraal toegewezen**, wat noodzakelijk was omwille van de vele meewerkende centra en onderzoekers. De drempel voor non-inferioriteit lijkt ons echter zeer ruim (2): minstens 50% van het effect van warfarine versus placebo.

De auteurs suggereren een superioriteit van edoxaban voor de primaire uitkomstmaat van werkzaamheid, maar in de primaire analyse van dit eindpunt, die voorzien was gedurende de volledige studieduur, is de superioriteit duidelijk niet aangetoond. Deze misleiding (totale studieduur in het protocol versus duur van de behandeling voor de analyse) werd al toegepast bij de promotie van de studie met rivaroxaban bij patiënten met voorkamerfibrillatie (3,4).

Uit de subgroepanalyses die beschikbaar zijn op de website van de N Engl J Med, blijkt dat de resultaten van de hogere doses gemiddeld gunstiger uitvallen in Oosterse landen. Gemiddeld includeerde ieder centrum 15 patiënten. Het gemiddelde per land varieerde van 5 (Zwitserland) tot 31 patiënten (Bulgarije) met een gemiddelde van ongeveer 10 per land in West-Europa en de V.S., terwijl het gemiddelde aantal deelnemers per land hoger was in Oost-Europese landen. Dat zijn elementen die erop wijzen dat het hier om een 'seeding trial' gaat (5).

Interpretatie van de resultaten

In hun abstract vermelden de auteurs een tendens tot superioriteit in werkzaamheid voor de hoge dosis edoxaban versus warfarine terwijl uit de cijfers van de intention to treat-analyse voor de totale studieperiode blijkt dat de resultaten statistisch niet-significant zijn: HR 0,87; 95% BI van 0,73 tot 1,04 met $p=0,08$ (*meer over het verschil tussen een klassieke intention to treat-analyse en een modified intention to treat-analyse in 'EBM-concepten' van dit nummer*). De claim voor superioriteit is dus niet correct.

De auteurs besluiten dat edoxaban significant de frequentie van bloedingen vermindert (we schatten de NNT op 150 per patiëntjaar) alsook de cardiovasculaire sterfte. Ze vermelden echter niet dat de hoge dosis edoxaban het risico van gastro-intestinale bloedingen doet toenemen en niet verschilt van warfarine op het vlak van globale mortaliteit.

De auteurs van deze studie gaven subgroepanalyses vrij die voor de FDA de aanleiding waren om in de bijsluiter te laten opnemen dat edoxaban minder werkzaam is dan vitamine K-antagonisten voor de preventie van CVA bij patiënten met een 'normale' nierfunctie (creatinineklaring >95 ml/min) (6).

Resultaten in perspectief

We beschikken niet over rechtstreekse vergelijkingen tussen de verschillende NOAC's. Wat kunnen we leren wanneer we de resultaten en de geïncludeerde populaties uit de fase-3-studies met de verschillende NOAC's naast elkaar leggen?

De hier besproken studie met edoxaban includeerde patiënten met een CHADS₂-score ≥ 2 ; de gemiddelde score bedroeg 2,8 en bij 77% van de patiënten was de score ≤ 3 . In vergelijking met de andere fase-3-studies met NOAC's (7-11) heeft de populatie in de hier besproken studie verhoudingsgewijs een hoger risico dan de populaties waarbij dabigatran en apixaban geëvalueerd werden (30% van de patiënten met een CHADS₂-score < 2) en een lager risico dan de populatie waarbij het effect van rivaroxaban onderzocht werd (44,1% met een CHADS₂-score > 3 versus 22,6% in de hier besproken studie).

We willen er ook op wijzen dat 60% van de patiënten een vitamine K-antagonist nam vóór inclusie in de studie. Uit de online gepubliceerde subgroepanalyses blijkt dat er een gunstig effect is vastgesteld

voor de patiënten die voordien geen anticoagulantia namen, maar strikt genomen zeker niet (HR=1) voor de hoge dosis edoxaban versus warfarine bij patiënten die voordien een VKA toegediend kregen. Deze vaststelling bevestigt de aanbeveling om patiënten die in correct evenwicht zijn (INR 2-3) met een vitamine K-antagonist niet over te schakelen op een NOAC (sterke bewijskracht) (1). Net zoals bij de andere NOAC's zijn er interacties vastgesteld tussen edoxaban en de inhibitoren van P-glycoproteïne. Edoxaban wordt voor 50% geëlimineerd door de nieren (80% bij dabigatran en ongeveer 30% bij apixaban en rivaroxaban); bij matige tot ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15 tot 50 ml/min) moet de posologie verminderd worden. Net zoals bij de andere NOAC's moet de noodzaak van nierfunctiecontrole en biomonitoring (12) verder onderzocht worden omwille van de variabele nierfunctie bij ouderen en ook omwille van de onzekerheid over een reëel en praktisch beschikbaar antidoot.

Besluit van Minerva

Deze RCT bij patiënten met voorkamerfibrillatie zonder hoog bloedingsrisico en met een CHADS₂-score van minstens 2 punten toont aan dat edoxaban niet inferieur is aan warfarine op het vlak van werkzaamheid, maar waarschijnlijk wel inferieur bij patiënten met een normale nierfunctie. Edoxaban veroorzaakt minder majeure bloedingen dan warfarine, maar op het vlak van globale mortaliteit is er geen verschil.

Voor de praktijk

De meeste internationale richtlijnen (bv. deze van de ESC, de European Society of Cardiology) bevelen NOAC's aan als eerste keuze wanneer bij patiënten met voorkamerfibrillatie een anticoagulerende behandeling aangewezen is (13). De NHG-Standaard over voorkamerfibrillatie raadt echter vitamine K-antagonisten aan als eerste keuze omdat er met deze geneesmiddelen meer ervaring is opgedaan, ook bij eerstelijnspatiënten, en omdat de gegevens over de werkzaamheid en de veiligheid van de NOAC's beperkt zijn (14). Volgens de consensusvergadering van het RIZIV hebben de NOAC's een plaats als de INR-streefwaarden niet bereikt kunnen worden met warfarine (1). Deze studie over het nut van edoxaban bij patiënten met voorkamerfibrillatie toont geen meerwaarde aan van edoxaban ten opzichte van andere nieuwe orale anticoagulantia en de aanbevelingen die opgesteld zijn voor de eerstelijnsgezondheidszorg lijken dus ook geldig voor dit geneesmiddel.

Referenties

1. RIZIV. Doelmatige medicamenteuze aanpak bij preventie en bij behandeling van cerebrovasculaire pathologieën in de eerstelijnsgezondheidszorg. Consensusvergadering van 10-5-2012 - Juryrapport.
2. Chevalier P. Non-inferioriteitsstudies: het nut, de beperkingen en de valkuilen. *Minerva* 2009;8(6):88.
3. 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.
4. Chevalier P. Nieuwe orale anticoagulantia bij VKF: het nut van rivaroxaban. *Minerva* 2011;10(9),106-7.
5. Chevalier P. 'Seeding trials': zaaien om winst te oogsten ? [Editoriaal] *Minerva* 2008;7(10):145.
6. FDA. FDA approves anti-clotting drug Savaysa. Page last updated: 01/08/2015. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm429523.htm>
7. Minerva. Orale anticoagulatie: nieuwe geneesmiddelen. Themadossier. Synthese. Laatste update: 29/03/2014.
8. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
9. Chevalier P. De nieuwe orale anticoagulantia bij voorkamerfibrillatie : apixaban. *Minerva* bondig 28/10/2011.
10. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.

11. Chevalier P. Dabigatran of warfarine bij voorkamerfibrillatie ? *Minerva* 2010;9(5):58-9.
12. Dogne JM, Mullier F, Douxfils J, et al. Améliorer la balance bénéfico-risque des nouveaux anticoagulants oraux : Débat sur l'apport d'un monitoring biologique. Carte blanche. Referentie via Farmaka. *Geneesmiddelenbrief* mei 2014:14-5.
13. Camm AJ, Lip GY, De Caterina, R, et al; ESC Committee for Practice Guidelines-CPG; Document Reviewers. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012;33:2719-47.
14. NHG-werkgroep Atriumfibrilleren. NHG-Standaard Atriumfibrilleren (tweede partiële herziening). *Huisarts Wet* 2013;56:392-401.

Interacties met glycoproteïne P:

* Fiche P5. La glycoprotéine P en bref. *La Rev Presc. Guide Interactions médicamenteuses – Comprendre et décider* – 2016.

* Folia :

1/ Tabel Ic. Alfabetische lijst van substraten, inhibitoren en inductoren van de CYP-iso-enzymen en van P-gp:

<http://www.bcfi.be/ggr/index.cfm?ggrWelk=MAIN>

2/ Tabel Id. Substraten, inhibitoren et inductoren van P-glycoproteïne (P-gp):

<http://www.bcfi.be/ggr/index.cfm?ggrWelk=MAIN>