

Risico-batenprofiel van een standaard en een lagere dosis directe orale anticoagulantia versus warfarine bij patiënten met voorkamerfibrillatie

Referentie

Carnicelli AP, Hong H, Connolly SJ, et al. Direct oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation: patient-level network meta-analyses of randomized clinical trials with interaction testing by age and sex. *Circulation* 2022;145:242-55.

Duiding

Maxim Grymonprez, Eenheid Farmaceutische Zorg, Faculteit Farmaceutische Wetenschappen, Universiteit Gent en Andreas Capiiau; Universitair Ziekenhuis Gent, Eenheid Farmaceutische Zorg, Faculteit Farmaceutische Wetenschappen; Dienst Apotheek, Universiteit Gent
Geen belangenvermenging met het onderwerp

Klinische vraag

Wat is de effectiviteit en veiligheid van DOAC's in 'on-label' (standaard) en 'off-label' (lagere) dosis in vergelijking met warfarine, op vlak van effectiviteit (preventie van systemische trombo-embolieën) en veiligheid (majeure bloedingen) bij patiënten met voorkamerfibrillatie?

Achtergrond

Internationale richtlijnen bevelen intussen directe orale anticoagulantia (DOAC's) als eerste keuze aan voor de preventie van trombo-embolische gebeurtenissen bij patiënten met voorkamerfibrillatie (1,2). De plaats van DOAC's bij voorkamerfibrillatie werd reeds uitgebreid besproken in Minerva. Zo gaven we duiding bij de vier gerandomiseerde gecontroleerde fase III (registratie)-studies (RCT's) van dabigatran, rivaroxaban, apixaban en edoxaban (3-8). Deze studies toonden aan dat DOAC's een minstens evenwaardige effectiviteit hebben ten opzichte van warfarine (vitamine K-antagonist) voor de preventie van systemische trombo-embolie en dat ze daarbij significant minder intracranieële bloedingen maar wel meer gastro-intestinale bloedingen veroorzaken (3,4). Bijkomend hebben DOAC's enkele (praktische) voordelen ten opzichte van vitamine K-antagonisten. Zo kunnen ze toegediend worden in een vaste dosering zonder nood aan monitoring (geen INR-bepaling noodzakelijk), werken ze snel en vertonen ze minder interacties met voeding en comedatie (3). Recentelijk bespraken we de resultaten van een correct uitgevoerde dubbelblinde gerandomiseerde studie bij Japanse ouderen (≥ 80 jaar) met voorkamerfibrillatie en minstens één extra risicofactor voor majeure bloedingen. Deze studie toonde aan dat een lage dosis edoxaban (15 mg/d) superieur was ten opzichte van placebo in de preventie van beroerte en systematische trombo-embolie zonder verschil in majeure bloedingen (9,10). Een vergelijking met een standaard dosis edoxaban (60 of 30 mg/d) of met warfarine werd echter niet gemaakt (11).

Samenvatting

Methodologie

Netwerk meta-analyse

Geselecteerde studies

- de COMBINE AF-databank met individuele patiëntgegevens van vier RCT's: RE-LY-studie, ROCKET-AF-studie, ARISTOTLE-studie, ENGAGE AF-TIMI 48-studie, die respectievelijk het effect van dabigatran, rivaroxaban, apixaban en edoxaban versus warfarine bestudeerden bij patiënten met voorkamerfibrillatie
- de mediane follow-up duur van de studies bedroeg 26,6 (IQR 18,9-32,0) maanden.

Bestudeerde populatie

- 71 683 patiënten met een mediane leeftijd van 72 (IQR 65-77) jaar, 37,3% van het vrouwelijke geslacht, die voorkamerfibrillatie (23,2% paroxysmale voorkamerfibrillatie) hadden met een CHADS₂ score =2 in 34,2% en een CHADS₂ score ≥3 in 48,8% van de gevallen; 68,2% had eerder een vitamine K-antagonist gebruikt; bij baseline nam 33,8% aspirine en had 19,6% een creatineklaring ≤50 ml/min
- 29 362 patiënten gebruikten een ‘on-label’ (standaard) dosis DOAC (dabigatran 2x150 mg, rivaroxaban 1x20 mg (of 1x15 mg bij dosisreductiecriteria¹), apixaban 2x5 mg (of 2x2,5 mg bij dosisreductiecriteria²) en edoxaban 1x60 mg (of 1x30 mg bij dosisreductiecriteria³)); 29 272 patiënten gebruikten een ‘off-label’ (lagere) dosis DOAC (dabigatran 2x110 mg, edoxaban 1x30 mg (of 1x15 mg bij dosisreductiecriteria)) en 29 272 patiënten gebruikten warfarine.

¹. matige of ernstige nierinsufficiëntie

². ernstige nierinsufficiëntie of ≥2 volgens eigenschappen: ≥80 j, ≤60 kg, serumcreatinine ≥ 1,5 mg/dl

³. ≤60 kg of matige/ernstige nierinsufficiëntie of gelijktijdige inname van ciclosporine

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten
 - voor effectiviteit: samengesteld eindpunt bestaande uit cerebrovasculair accident (CVA) (ischemisch of hemorragisch) en niet-cerebrale systemische trombo-embolie
 - voor veiligheid: majeure bloedingen
- secundaire uitkomstmaten
 - voor effectiviteit: CVA, ischemisch CVA, hemorragisch CVA, systemische trombo-embolie, globale mortaliteit, cardiovasculaire mortaliteit, samengesteld eindpunt bestaande uit ischemisch CVA, systemische trombo-embolie en cardiovasculaire mortaliteit
 - voor veiligheid: bloeding, fatale bloeding, majeure of klinisch relevante niet-majeure bloeding, intracraniale bloeding, (majeure) gastro-intestinale bloeding
- voor alle uitkomstmaten vergeleek men een ‘on-label’ dosis en een ‘off-label’ dosis DOAC met warfarine en een ‘on-label’ dosis met een ‘off-label’ dosis DOAC gedurende een follow-up van 32 maanden
- intention to treat analyse voor de effectiviteitsuitkomsten en per protocol analyse voor de veiligheidsuitkomsten
- men onderzocht de **effectmodificatie** van leeftijd, geslacht en andere patiëntkarakteristieken op de resultaten.

Resultaten

- in vergelijking met warfarine was het gebruik van een ‘on-label’ dosis DOAC geassocieerd met een statistisch significant lager risico van een samengesteld eindpunt van CVA en niet-cerebrale systemische trombo-embolie (HR 0,81 met 95% BI van 0,74 tot 0,89) zonder verschil in het risico van majeure bloedingen; daarnaast zag men met een ‘on-label’ dosis DOAC versus warfarine statistisch significant minder CVA’s, hemorragische CVA’s, niet-cerebrale systemische trombo-embolie, (cardiovasculaire) sterfte, intracraniale bloedingen en fatale bloedingen, terwijl het risico van gastro-intestinale bloedingen statistisch significant verhoogd was (*tabel 1*)
- in vergelijking met warfarine was het gebruik van een ‘off-label’ (lagere) dosis DOAC geassocieerd met een statistisch significant lager risico van majeure bloedingen (HR 0,63 met 95% BI van 0,45 tot 0,88) maar was er geen verschil in een samengesteld eindpunt van CVA en niet-cerebrale systemische trombo-embolie; daarnaast was met een ‘off-label’ (lagere) dosis DOAC versus warfarine het risico van ischemische CVA’s statistisch significant verhoogd, terwijl het risico van hemorragische CVA’s, (cardiovasculaire) sterfte, bloedingen, majeure bloedingen, intracraniale bloedingen, fatale bloedingen, majeure of klinisch relevante niet-majeure bloedingen statistisch significant lager was (*tabel 1*)

- in vergelijking met een ‘off-label’ (lagere) dosis DOAC was het gebruik van een ‘on-label’ dosis DOAC geassocieerd met een statistisch significant lager risico van een samengesteld eindpunt van CVA en niet-cerebrale systemische trombo-embolie (HR 0,76 met 95% BI van 0,68 tot 0,86) zonder verschil in majeure bloedingen; het risico van CVA en ischemisch CVA was statistisch significant lager, terwijl het risico van hemorragisch CVA, intracranieële bloedingen en gastro-intestinale bloedingen statistisch significant hoger was met een ‘on-label’ dosis DOAC (tabel 1)
- het effect van ‘on-label’ en ‘off-label’ DOAC versus warfarine op de primaire uitkomstmaat voor effectiviteit was consistent voor alle leeftijden en dit zowel voor mannen als vrouwen; het risico van majeure bloedingen met ‘on-label’ en ‘off-label’ DOAC versus warfarine nam wel statistisch significant toe met de leeftijd; voor de primaire uitkomstmaat werd een statistisch significant grotere effectiviteit van ‘on-label’ DOAC versus warfarine vastgesteld bij patiënten die vooraf geen vitamine K-antagonisten gebruikten en bij patiënten met een lagere creatinineklaring; het verband tussen ‘on-label’ DOAC versus warfarine en majeure bloedingen was kleiner bij jongere patiënten met lager lichaamsgewicht, zonder diabetes, coronair hartlijden of voorafgaande gastro-intestinale bloedingen

Tabel 1. Overzicht van de bestudeerde eindpunten: zie pagina 140

Besluit van de auteurs

In vergelijking met warfarine hebben DOAC’s een gunstiger risico-batenverhouding bij patiënten met voorkamerfibrillatie.

Financiering van de studie

Geen externe financiering voor de COMBINE AF database of voor dit artikel.

Belangenconflicten van de auteurs

Verschillende co-auteurs waren consultants voor één of meerdere DOAC producenten.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Met een netwerk meta-analyse wilden de onderzoekers de impact van ‘on’- en ‘off-label’ dosissen van DOAC’s vergelijken met warfarine. Men kan zich echter wel de vraag stellen of de 4 geïnccludeerde RCT’s voldoende vergelijkbaar waren, zowel op vlak van studiekeurmerken (patiëntkarakteristieken, interventies, studiecontext, follow-up en eindpunten) als op methodologische vlak (risico van bias in de studies) (12). Zo hadden de deelnemers in de verschillende studies op basis van de gemiddelde CHADS₂-score niet hetzelfde risico van systemische trombo-embolie (3). Voor geen enkele studie was de gemiddelde HAS-BLED-score gekend (3). In tegenstelling met de andere studies was de RELY-studie een open-label studie (3). De primaire uitkomsten voor effectiviteit en veiligheid waren wel sterk vergelijkbaar. Een belangrijke methodologische sterkte is echter dat de netwerk meta-analyse werd uitgevoerd op basis van de individuele patiëntgegevens van 4 RCT’s die in een gemeenschappelijke databank opgenomen waren. Er waren geen klinisch significante verschillen tussen de drie behandelgroepen. In tegenstelling tot andere (netwerk) meta-analyses op basis van gegevens op studieniveau, konden de onderzoekers ‘time to event’- analyses (i.c. **Kaplan-Meier curves**) uitvoeren en de invloed van **effectmodifiers** (zoals leeftijd en geslacht) op de resultaten onderzoeken. Elke effectmodifier werd echter individueel getest in univariate i.p.v. multivariate analyses, die geen rekening hielden met de relatie tussen patiëntkarakteristieken (zoals leeftijd en nierfunctie). Bovendien werd het significantieniveau niet verstrengd waardoor het risico van type I-fouten verhoogt. Het onderzoek naar de invloed van effectmodifiers moet dus eerder als exploratief beschouwd worden. Tot slot moeten we opmerken dat de onderzoekers bij de analyse van de uitkomsten geen rekening hielden met therapieontrouw gedrag (bv. lage ‘time in therapeutic range’ bij vitamine K-antagonisten of vroegtijdig stoppen met het anticoagulans) en evenmin met studie-uitval.

Interpretatie van de resultaten

Deze studie toont aan dat, in vergelijking met warfarine, het gebruik van DOAC's in 'on-label' dosissen geassocieerd is met een betere effectiviteit om systemische trombo-embolie te voorkomen, zonder verschil in majeure bloedingen. Uit de analyse van de effectmodifiers blijkt verder dat deze meerwaarde het sterkst tot uiting komt bij patiënten zonder voorafgaand gebruik van vitamine K-antagonisten en bij patiënten met een lagere creatinineklaring, onafhankelijk van leeftijd of geslacht. Bij jongere patiënten met lager lichaamsgewicht (onafhankelijk van geslacht) was bovendien het gebruik van 'on-label' gedoseerde DOAC's, in vergelijking met warfarine, geassocieerd met een lager risico van majeure bloedingen. Daarentegen was het gebruik van DOAC's in 'off-label' (lagere) dosis vergeleken met 'on-label' gedoseerde DOAC's geassocieerd met een lagere effectiviteit op vlak van trombo-embolische gebeurtenissen, terwijl het risico van majeure bloedingen niet verschilde. Voor de gereduceerde dosis van dabigatran moeten we echter opmerken dat men 2x110 mg beschouwde als 'off-label' dosis omdat de onderzoekers van de RELY-studie (5) geen dosisreductiecriteria voor dabigatran definieerden. Hierdoor zijn de resultaten van de 'off-label' (lagere) dosis DOAC mogelijk minder betrouwbaar (bv. bij patiënten van ≥ 80 jaar of met nierinsufficiëntie, wat dosisreductiecriteria zijn voor dabigatran).

Deze studie illustreert dus dat er onvoldoende evidentie is om bij patiënten zonder dosisreductiecriteria een gereduceerde dosis 'off-label' te gebruiken om majeure bloedingen te voorkomen. Omdat deze resultaten gebaseerd zijn op gegevens uit RCT's met strikte in- en exclusiecriteria (zoals exclusie van patiënten met recente trombo-embolie, bloeding of anemie) zijn de gevonden studieresultaten mogelijk niet volledig extrapoleerbaar naar alle 'real-life' patiënten met voorkamerfibrillatie. Zo is er bijvoorbeeld een ondervetegenwoordiging van bepaalde (kwetsbare) patiëntengroepen die momenteel alleen in observationele studies opgenomen zijn (13-16). Bovendien werden de individuele DOAC's onderling niet vergeleken, waardoor het niet duidelijk is in welke mate de gevonden resultaten toe te schrijven zijn aan een klasse-effect of dat er mogelijk significante verschillen tussen de DOAC's onderling bestaan (in het bijzonder op oudere leeftijd). Tot slot moeten we er ook op wijzen dat de follow-up beperkt was tot 32 maanden.

Wat zeggen de richtlijnen voor de praktijk?

In afwezigheid van absolute contra-indicaties voor DOAC's (bv. mechanische hartkleppen en/of matige tot ernstige mitralisklepstenose) geven zowel de Europese (1) als de Amerikaanse (2) richtlijnen de voorkeur aan DOAC's boven vitamine K-antagonisten voor de trombo-embolische preventie bij patiënten met voorkamerfibrillatie wanneer anticoagulatie aangewezen is. 'Off-label' lager doseren van DOAC's wordt afgeraden, gezien de suboptimale trombo-embolische profylaxe (1).

Besluit van Minerva

Deze netwerk meta-analyse op basis van individuele patiëntgegevens van vier RCT's die op klinisch en methodologisch vlak niet helemaal vergelijkbaar zijn, toont aan dat het gebruik van DOAC's in 'on-label' (standaard) dosis geassocieerd is met een lager risico van systemische trombo-embolie ten opzichte van warfarine en dat zonder verschil in majeur bloedingsrisico. Deze gunstige resultaten voor 'on-label' gedoseerde DOAC's versus warfarine zijn consistent bij mannen en vrouwen en zijn ook onafhankelijk van de leeftijd. Daarentegen was het gebruik van DOAC's in 'off-label' (lagere) dosis geassocieerd met meer trombo-embolieën in vergelijking met 'on-label' gedoseerde DOAC's en dat zonder verschil in het risico van majeure bloedingen.

Referenties: zie website

Tabel 1. Overzicht van de bestudeerde eindpunten.

BI: betrouwbaarheidsinterval; CVA: cerebrovasculair accident; HR: hazard ratio; SE: systemische embolie; vs: versus. Resultaten in “vet”: significant lager risico; resultaten in “cursief”: significant hoger risico.

Vergelijking	Bestudeerde eindpunten												
	Effectiviteit							Veiligheid					
	CVA of SE	Ischemisch CVA	Hemorragisch CVA	Elk type CVA	SE	Sterfte	Cardio-vasculaire sterfte	Majeure bloeding	Intracraniële bloeding	Gastro-intestinale bloeding	Fatale bloeding	Majeure of klinisch relevant non-majeure bloeding	Elk type bloeding
‘On-label’ dosering DOAC vs warfarine	HR 0,81; 95% BI (0,74-0,89)	HR 0,95; 95% BI (0,86-1,06)	HR 0,49; 95% BI (0,40-0,60)	HR 0,82; 95% BI (0,75-0,90)	HR 0,71; 95% BI (0,51-0,99)	HR 0,92; 95% BI (0,87-0,97)	HR 0,89; 95% BI (0,83-0,96)	HR 0,86; 95% BI (0,74-1,01)	HR 0,45; 95% BI (0,37-0,56)	<i>HR 1,31; 95% BI (1,08-1,57)</i>	HR 0,60; 95% BI (0,47-0,78)	HR 0,87; 95% BI (0,75-1,02)	HR 0,86; 95% BI (0,74-1,00)
‘Off-label’ lagere dosis DOAC vs warfarine	HR 1,06; 95% BI (0,95-1,19)	<i>HR 1,35; 95% BI (1,19-1,54)</i>	HR 0,33; 95% BI (0,23-0,46)	HR 1,07; 95% BI (0,95-1,20)	HR 1,05; 95% BI (0,70-1,60)	HR 0,90; 95% BI (0,83-0,97)	HR 0,90; 95% BI (0,82-0,96)	HR 0,63; 95% BI (0,45-0,88)	HR 0,28; 95% BI (0,21-0,37)	HR 0,85; 95% BI (0,62-1,18)	HR 0,42; 95% BI (0,29-0,61)	HR 0,70; 95% BI (0,59-0,82)	HR 0,73; 95% BI (0,65-0,82)
‘On-label’ dosering DOAC vs ‘off-label’ lagere dosis DOAC	HR 0,76; 95% BI (0,68-0,86)	HR 0,71; 95% BI (0,62-0,81)	<i>HR 1,51; 95% BI (1,04-2,18)</i>	HR 0,77; 95% BI (0,68-0,87)	HR 0,68; 95% BI (0,44-1,05)	HR 1,02; 95% BI (0,95-1,11)	HR 0,99; 95% BI (0,90-1,10)	HR 1,37; 95% BI (0,95-1,96)	<i>HR 1,64; 95% BI (1,17-2,30)</i>	<i>HR 1,53; 95% BI (1,07-2,17)</i>	HR 1,44; 95% BI (0,97-2,15)	HR 1,25; 95% BI (1,00-1,55)	HR 1,18; 95% BI (0,98-1,43)