

De website geeft ons meer mogelijkheden dan de gedrukte versie om een volledig overzicht te publiceren van de studies over de nieuwe orale anticoagulantia. Dit online document bevat dus supplementaire commentaar op deze studies.

# Commentaren op de studies over de nieuwe orale anticoagulantia bij voorkamerfibrillatie en plaatsbepaling voor de praktijk

P. Chevalier voor de redactie

## 1. Methodologische beperkingen van de studies

Bij de studies over de werkzaamheid van de nieuwe orale anticoagulantia blijft er een probleem met de interpretatie van de resultaten: de studies zijn opgezet om de non-inferioriteit aan te tonen ten opzichte van warfarine en indien de non-inferioriteit aangetoond is, evalueert men vervolgens de superioriteit. Naargelang de uitkomstmaten voor werkzaamheid en veiligheid gebeurt de analyse van de populatie volgens intention to treat, per protocol, alleen voor de toedieningsduur van het onderzochte geneesmiddel of voor deze periode met nadien een korte opvolging.

In tegenstelling tot de twee andere, is de RELY-studie een open-label studie. Twintig procent van de centrale toewijzingen gebeurde niet blind en de onderzoekers hadden ook de mogelijkheid om selectief bepaalde gebeurtenissen niet te signaleren. Dat zijn twee elementen die een belangrijke vorm van bias inhouden. De studies onderling vergelijken is dus een complexe zaak.

## 2. Verschillen tussen de geïncludeerde populaties

De deelnemers in de verschillende studies hadden niet hetzelfde risico van CVA en systemische embolie. Dat risico verschilde zowel tussen de studies als binnen elke studie (zie tabel 1). Hoewel de resultaten voor het primaire eindpunt wel duidelijk lijken in de drie studies (zie tabel 2), is het dus moeilijk om de studies onderling te vergelijken en is het resultaat van één studie ook niet als dusdanig extrapoleerbaar naar alle patiënten met voorkamerfibrillatie (VKF) en verhoogd risico van CVA of systemische embolie.

## 3. Voor- en nadelen op het vlak van secundaire uitkomstmaten

### 3.1. Myocardinfarct

De incidentie van myocardinfarct is hoger met dabigatran 150 mg dan met warfarine, maar neemt niet toe met rivaroxaban en apixaban. De incidentie van myocardinfarct is echter verschillend in de warfarinegroep van de drie studies (zie tabel 3). Al of niet terzelfdertijd behandelen met aspirine kan hierbij een rol gespeeld hebben; we weten niet of de invloed van aspirine dezelfde is naargelang het gaat om een specifieke Xa-inhibitor of om een directe trombine-inhibitor.

### 3.2. Intracranieële bloedingen

De incidentie van intracranieële bloedingen is in de drie studies significant lager met de nieuwe orale anticoagulantia dan met warfarine. Bij de interpretatie van de klinische relevantie van dit potentiële voordeel moeten we rekening houden met de NNT (van 500 tot 196, zie tabel 3) en met de NNT en de NNH voor andere uitkomstmaten zoals bv. het risico van gastro-intestinale bloedingen.

### 3.3. Gastro-intestinale bloedingen

Gastro-intestinale bloedingen komen significant meer voor met dabigatran (150 mg) en rivaroxaban dan met

warfarine (resp. NNH 101 en 204). De incidentie ligt veel hoger dan deze van intracranieële bloedingen. Ook al zijn de gevolgen van gastro-intestinale bloedingen over het algemeen individueel gezien minder ernstig dan deze van intracranieële bloedingen, toch kunnen sommige gastro-intestinale bloedingen fataal zijn.

### 3.4. Globale mortaliteit

Er is geen statistisch significant en klinisch relevant verschil voor globale mortaliteit tussen de drie geneesmiddelen.

## 4. Onvoldoende gegevens voor een geïndividualiseerde conclusie

In de ROCKET AF-studie beëindigen 23,7% van de patiënten in de rivaroxabangroep en 36,2% in de warfarinegroep vroegtijdig de studiebehandeling en deze patiënten zijn nergens opgenomen in de verschillende analyses.

In de RE-LY-studie zet 21% van de patiënten de behandeling met dabigatran stop; werden zij overgeschakeld op warfarine? In feite zouden de resultaten van deze studie-arm dan betrekking hebben op 79% van de patiënten behandeld met dabigatran + 21% behandeld met warfarine. Hetzelfde geldt voor de warfarinegroep in deze studie, waarbij 16,6% van de patiënten de behandeling met warfarine stopzette; werden zij overgeschakeld op aspirine + clopidogrel, een minder effectieve behandeling?

Voor sommige uitkomstmaten analyseerden de onderzoekers de gegevens volgens intention to treat en voor andere uitkomstmaten gebeurde dit per protocol. Analyses in functie van het risico of in functie van de werkelijke behandeling, zijn hierdoor minder mogelijk.

Op basis van de volledige gegevens van de RE-LY-studie was er bij patiënten met een TTR (time spent in the therapeutic range; INR 2-3) >72,5%, echter een tendens voor meer gebeurtenissen van de primaire uitkomstmaat met dabigatran, een tendens voor een daling van de mortaliteit met warfarine en een tendens voor meer bloedingen met dabigatran 150 mg. Voor patiënten die goed onder controle zijn met vitamine K-antagonisten kan een overschakeling naar een nieuw oraal anticoagulans eventueel meer nadelen hebben dan voordelen. Voor nieuwe patiënten blijven er nog talrijke vragen.

Op basis van deze studies kunnen we geen specifieke besluiten trekken voor patiënten die moeilijk onder controle zijn met warfarine. Als het gaat over een probleem met de therapietrouw, wijst niets erop dat deze beter zal zijn met de nieuwe orale anticoagulantia.

Voor nieuwe patiënten zijn er onvoldoende elementen om niet te starten met een vitamine K-antagonist, waarvan de werkzaamheid en de veiligheid sedert lange tijd gekend zijn, mits men de nodige voorzorgen respecteert.

## 5. Voorzorgsmaatregelen

Alhoewel de nieuwe orale anticoagulantia geen aanleiding geven tot interactie met voeding en minder aanleiding geven tot medicamenteuze interacties, zijn deze laatste toch wel reëel, hetzij via P-glycoproteïne (voor de drie geneesmiddelen), hetzij via CYP3A4 (voor rivaroxaban en apixaban) (zie tabel 4). Zo zijn er bv. interacties vastgesteld tussen dabigatran en amiodaron, quinidine, verapamil, azoolderivaten, rifampicine. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van rivaroxaban en azoolderivaten, verapamil, macroliden (clarithromycine en erythromycine), protease-inhibitoren, rifampicine en Sint-Janskruid. Deze opsomming is niet volledig. Er zijn geen instructies hoe men voorzichtigheid kan aan de dag leggen in de praktijk omdat geen enkele test (bv. INR) toelaat om de omvang van de interactie in te schatten. Naargelang de interactie kan het bloedingsrisico toenemen of het antitrombotische effect verminderen.

Door de capsules van dabigatran te openen kan de biodisponibiliteit (gering, ongeveer 6,5%) toenemen met 75%, waardoor het risico van bloedingen verhoogt.

In het geval van bloedingen met de nieuwe orale anticoagulantia beschikken we niet over een in de praktijk gevalideerd antidotum, wat problemen kan geven bij bloedingen na een accident of fractuur of bij een zeer dringende chirurgische interventie.

**Een nieuw oraal anticoagulans is per definitie een anticoagulans waarvoor voorzorgsmaatregelen en een strikte opvolging vereist zijn.**

## 6. Aanwijzingen voor de praktijk

Wat kunnen we besluiten op basis van onderzoeksgegevens over het nut van de nieuwe orale anticoagulantia versus warfarine voor de preventie van trombo-embolische gebeurtenissen bij voorkamerfibrillatie?

- een anticoagulerende behandeling is slechts aangewezen wanneer andere risicofactoren van CVA of systemische embolie aanwezig zijn, waarbij het nuttig is om dit risico in te schatten op basis van de CHADS<sub>2</sub>- of CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-score
- men dient het bloedingsrisico individueel te evalueren (bv. aan de hand van de HAS-BLED-score) en af te wegen tegen de mogelijke winst van een anticoagulerende behandeling vooraleer deze te starten
- de voordelen en de risico's van de behandeling met vitamine K-antagonisten zijn goed gekend
- voor de patiënten die goed gecontroleerd zijn met vitamine K-antagonisten (TTR >65 tot 75% naargelang de referenties) kunnen we geen winst verwachten van de nieuwe orale anticoagulantia en misschien zijn ze in dat geval eerder nadelig
- voor patiënten die slecht gecontroleerd zijn met vitamine K-antagonisten missen we nog een aantal gegevens; als het gaat om een probleem van therapietrouw is er geen bewijs dat de nieuwe orale anticoagulantia hiervoor een oplossing bieden en een beter veiligheidsprofiel hebben; het bereiken van de TTR >65% blijft een prioritaire en permanente doelstelling bij de behandeling met vitamine K-antagonisten
- voor nieuwe patiënten zijn er op dit ogenblik onvoldoende argumenten (behalve bij bepaalde individuele gevallen) om niet eerst een vitamine K-antagonist toe te dienen waarvan de werkzaamheid en de veiligheid mits het respecteren van de nodige voorzorgen reeds lange tijd gekend zijn en waarvoor we ook over een gevalideerd antidotum beschikken
- tabel 5 herneemt de belangrijkste argumenten pro en contra de nieuwe orale anticoagulantia versus vitamine K-antagonisten.

## Tabellen die de drie studies (en de drie nieuwe orale anticoagulantia) vergelijken

**Tabel 1. Verschillen in karakteristieken tussen de studiepopulaties.**

		ROCKET AF (rivaroxaban)	RE-LY (dabigatran)	ARISTOTLE (apixaban)
Leeftijd in jaren		mediaan 73 (IQR 65-78)	gemiddelde 71 (SD ± 9)	mediaan 70 (IQR 63-76)
CHADS <sub>2</sub> -score	≤1	-	31-33%	34%
	2	13%	35-37%	36%
	≥3	87%	32-33%	30%
HAS-BLED of andere risicofactor voor bloedingen		niet beschikbaar	niet beschikbaar	niet beschikbaar
Systolische bloeddruk		130-131	130	130
Diastolische bloeddruk		77	80	82
Paroxismale VKF		32-34%	17,5-17,8%	15-15,5%
Gemiddelde tijd met INR 2-3 (TTR) onder warfarine		55%	64%	62%
Aspirine + nieuw oraal anticoagulans/warfarine		34,9%/36,2%	19,6%/20,7%	31,3%/30,5%
NSAID + nieuw oraal anticoagulans/warfarine		niet vermeld	niet vermeld	8,2%/8,5%
Ischemisch of niet nader omschreven CVA onder warfarine		2,4%	2,35%	1,9%
Hemorragisch CVA onder warfarine		0,7%	0,7%	0,8%

**Tabel 2. Resultaten van de primaire uitkomstmaten versus warfarine in de drie studies.**

	ROCKET-AF rivaroxaban	RE-LY (dabigatran)		ARISTOTLE (apixaban)
<b>Primaire uitkomstmaat werkzaamheid: CVA en systemische embolie</b>	1 x 20 mg niet inferieur geen superioriteit	2 x 110 mg niet inferieur	2 x 150 mg dabigatran superieur RR 0,65 (0,52 tot 0,81)	2 x 5 mg 2 x 2,5 mg (4,4 en 4,7%) apixaban superieur HR 0,79 (0,66 tot 0,95)
<b>Primaire uitkomstmaat: veiligheid</b>	geen verschil (ook voor de twee componenten van de uitkomstmaat)	minder met dabigatran RR 0,80 (0,70 tot 0,93)	geen verschil	minder met apixaban HR 0,69 (0,60 tot 0,80)
	ernstige bloedingen EN niet-majeure, maar klinische relevante bloedingen	ernstige bloedingen: reductie Hb ≥2g/dl OF transfusie ≥2 units		ernstige bloedingen: klinisch duidelijk met: reductie Hb ≥2 g/dl of transfusie ≥2 units of overlijden

**Tabel 3. Resultaten voor andere uitkomstmaten (versus warfarine).**

	ROCKET-AF rivaroxaban	RE-LY dabigatran 110 mg	RE-LY dabigatran 150 mg	ARISTOTLE (apixaban)
<b>Myocardinfarct % per jaar</b>	0,91 vs 1,12 HR 0,81 (0,63 - 1,06)	0,72 vs 0,53 RR 1,35 (0,98 - 1,87)	0,74 vs 0,53 1,38 (1,00 - 1,91) NNH 476	0,53 vs 0,61 HR 0,88 (0,66 - 1,17)
<b>Hemorragisch CVA % per jaar</b>	0,26 vs 0,44 HR 0,59 (0,37 - 0,93) NNT 555	0,12 vs 0,38 RR 0,31 (0,17 - 0,56) NNT 384	0,10 vs 0,38 RR 0,26 (0,14 - 0,49) NNT 357	0,24 vs 0,47 HR 0,51 (0,35 - 0,75) NNT 435
<b>Intracranieële bloedingen % per jaar</b>	0,5 vs 0,7 HR 0,67 (0,47 - 0,93) NNT 500	0,23 vs 0,74 RR 0,31 (0,20 - 0,47) NNT 196	0,30 vs 0,74 RR 0,40 (0,20 - 0,60) NNT 227	0,33 vs 0,80 HR 0,42 (0,30 - 0,58) NNT 213
<b>Gastro-intestinale bloedingen - % per jaar</b>	3,15 vs 2,16 RR 1,46 (1,19 - 1,78) NNH 101	1,12 vs 1,02 RR 1,10 (0,86 - 1,41)	1,51 vs 1,02 RR 1,36 (1,09 - 1,70) NNH 204	0,76 vs 0,86 HR 0,89 (0,70 - 1,15)
<b>Overlijden door eender welke oorzaak - % per jaar</b>	1,87 vs 2,21 HR 0,85 (0,70 - 1,02)	3,75 vs 4,13 RR 0,91 (0,80 - 1,03)	3,64 vs 4,13 RR 0,88 (0,77 - 1,00)	3,52 vs 3,94 HR 0,89 (0,80 - 0,99)

**Tabel 4. Belangrijkste verschillen in farmacologische eigenschappen.**

	rivaroxaban	dabigatran	apixaban
<b>Biodisponibiliteit</b>	80%	6,5%	50%
<b>Uitscheiding via de nieren</b>	30 – 36%	80 – 85%	27%
<b>Halfwaardetijd</b>	7 - 11 u	12 – 17 u	ongeveer 12 u
<b>Interacties</b>	P-glycoproteïne-inhibitoren; inhibitoren en inductoren van Cyt P450	P-glycoproteïne-inhibitoren en -inductoren	P-glycoproteïne-inhibitoren; Inhibitoren en inductoren van Cyt P450

**Tabel 5. Argumenten pro en contra de nieuwe orale anticoagulantia versus vitamine K-antagonisten bij voorkamerfibrillatie.**

	PRO	CONTRA (of opmerking)
<b>Gebruiksgemak</b>	Voorspelbare farmacokinetiek	Mogelijk een verschil tussen mannen en vrouwen voor dabigatran
	Geen aanpassing nodig van de posologie tijdens de behandeling (te bevestigen)	Kleinere posologie vereist bij nierinsufficiëntie (vooral met dabigatran) De ernst van de nierinsufficiëntie kan variëren in de loop van de behandeling Vitamine K-antagonisten vereisen geen aanpassing van de dosis in functie van de nierfunctie
	Geen INR-controle nodig (maar ook niet mogelijk omdat de cijfers niet gekend zijn)	Geen bewaking van de medicamenteuze interacties mogelijk via INR Geen biologische opvolging mogelijk van de therapietrouw Geen stollingstesten mogelijk om in urgente gevallen (chirurgie, vitale bloeding) de inhibitie van de coagulatie te controleren
	Inname eenmaal per dag voor rivaroxaban Halfwaardetijd: rivaroxaban 7-11 u, dabigatran 12-17 u en apixaban ongeveer 12 u Werkingsnelheid (na 1-4 u)	Inname tweemaal per dag voor dabigatran en apixaban Trombo-embolisch risico in het geval van onvoldoende therapietrouw: niet geëvalueerd
	Interacties - geen interacties met voeding - minder medicamenteuze interacties	Medicamenteuze interacties niet opspoorbaar via INR Eventueel bloedingsrisico bij gelijktijdig gebruik van andere antitrombotische middelen: weinig geëvalueerd
<b>Werkzaamheid</b>	Superioriteit voor dabigatran 150 mg en apixaban	Non-inferioriteit van dabigatran 110 mg en rivaroxaban
<b>Veiligheid</b>	Minder majeure bloedingen met dabigatran 110 mg en apixaban; minder intracranieële bloedingen; minder hemorragische CVA's	GEEN antidoot geëvalueerd in de praktijk Evenveel ernstige bloedingen en meer gastro-intestinale bloedingen met rivaroxaban en dabigatran 150 mg Dabigatran: bloedingsrisico neemt toe bij nierinsufficiëntie, laag lichaamsgewicht, opening van de capsules, leeftijd $\geq 65$ jaar; de dosis van 150 mg kan het risico van myocardinfarct verhogen  NB: Ximelagatran is uit de handel genomen omwille van laattijdige en vroegtijdige hepatotoxiciteit (niet vastgesteld met de andere nieuwe orale anticoagulantia)
<b>Kostprijs</b>		De kostprijs van de nieuwe orale anticoagulantia is veel hoger Vergelijking van de kostprijs van het geneesmiddel + de monitoring: is afhankelijk van de controle onder warfarine en van de controlemethode