



Nut van apixaban aan een dosis van 5 mg tweemaal per dag bij patiënten met voorkamerfibrillatie en een hogere leeftijd, een laag lichaamsgewicht of een hoog creatininegehalte

Referentie

Alexander JH, Andersson U, Lopes RD, et al; Apixaban for Reduction of Stroke and Other Thromboembolic Complications in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Investigators. Apixaban 5 mg twice daily and clinical outcomes in patients with atrial fibrillation and advanced age, low body weight, or high creatinine. A secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2016;1:673-81. DOI: 10.1001/jamacardio.2016.1829

Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

In de lange reeks besprekingen over de nieuwe orale anticoagulantia niet behorend tot de vitamine K-antagonisten, gaf Minerva in 2011 kort commentaar op de ARISTOTLE-studie die de werkzaamheid van apixaban onderzocht (1,2). De auteurs van deze studie met dubbel placebo-opzet vergeleken apixaban met warfarine (streefwaarde INR van 2,0 tot 3,0) bij patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie na een mediane opvolgingsduur van 1,8 jaar. De studie toonde het nut aan van apixaban op het vlak van werkzaamheid en veiligheid. De dosis apixaban bedroeg 5 mg tweemaal per dag. Patiënten met minstens 2 van 3 criteria (80 jaar of ouder, minder dan 60 kg of creatininemie $\geq 1,5$ mg/dl) kregen echter de halve dosis (2,5 mg tweemaal per dag). Deze dosisreductie bij aanvang was zeer waarschijnlijk gebaseerd op de toename van het aantal hemorrhagische gebeurtenissen die men met deze populatie vaststelde in vroegere studies met andere nieuwe orale anticoagulantia aan de gebruikelijke dosis. In onze bespreking van de ARISTOTLE-studie wezen we erop dat de initiële CHADS₂-score bij 34% van de geïncludeerde patiënten maximaal 1 bedroeg. Dat betekent dat het risico van CVA hier lager was dan in studies met andere nieuwe orale anticoagulantia, bijvoorbeeld in de ROCKET-AF-studie met rivaroxaban (3,4). De auteurs van de ARISTOTLE-studie vonden geen statistisch significant verschil tussen apixaban aan een dosis van 2,5 mg tweemaal per dag en warfarine (de resultaten hiervan zijn weergegeven in een figuur in de publicatie zonder de HR te vermelden). Dat is zeer waarschijnlijk het gevolg van het geringe aantal patiënten met een dosisreductie maar ook van het geringe verschil in werkzaamheid. Op een totaal van 831 patiënten trad bij 12 patiënten in de apixabangroep met de gehalveerde dosis en bij 22 patiënten onder warfarine een CVA of een systemische embolie op (primaire uitkomstmaat).

De auteurs van de ARISTOTLE-studie publiceerden in 2016 een secundaire analyse van hun studie bij de patiënten die maar aan 1 van de 3 dosisreductiecriteria (80 jaar of ouder, minder dan 60 kg of creatininemie $\geq 1,5$ mg/dl) voldeden (5). Het gaat in deze analyse om 22,8% van de totale studiep populatie die in de oorspronkelijke studie apixaban 5 mg tweemaal per dag of warfarine had gekregen. 41,3% van de patiënten met 1 dosisreductie criterium was minstens 80 jaar oud, 36% woog minder dan 60 kg en 22,8% had een creatininemie $\geq 1,5$ mg/dl. Het is opmerkelijk dat in de ARISTOTLE-studie 48 patiënten met 2 dosisreductiecriteria toch apixaban kregen aan een dosis van 5 mg tweemaal per dag.

De initiële randomisatie gebeurde niet in functie van de dosisreductiecriteria. Dat betekent dat het in de hier besproken studie om een **post-hoc analyse** gaat met verbreking van de randomisatie. In hun publicatie geven de auteurs een tabel weer met de initiële patiëntkenmerken. In deze tabel zien we een aantal verschillen in patiëntkenmerken tussen de groep met 1 dosisreductie criterium en de groep zonder dosisreductie criterium. De auteurs van deze post-hoc analyse besluiten dat er een consistent voordeel is voor apixaban 5 mg tweemaal per dag versus warfarine bij patiënten met 1 dosisreductie criterium versus patiënten zonder een dosisreductie criterium.

De resultaten voor de reductie van de primaire uitkomstmaat (CVA of systemische embolie) met apixaban 5 mg tweemaal daags versus warfarine zien er als volgt uit:

- voor de patiënten met 1 dosisreductie criterium: HR van 0,94 (95% BI van 0,66 tot 1,32), dus een statistisch niet-significant resultaat
- voor de patiënten zonder dosisreductie criterium: HR van 0,77 (95% BI van 0,62 tot 0,97), dus een statistisch significant resultaat.

In tegenstelling tot wat de auteurs vermelden in hun publicatie, komen de resultaten tussen de groep met 1 en de groep zonder dosisreductie criterium dus niet overeen op het vlak van werkzaamheid! Ook op het vlak van sterfte komen de resultaten duidelijk niet overeen (geen statistisch significant verschil bij de groep met 1 dosisreductie criterium). Majeure en intracraniale bloedingen traden minder op in de apixabangroep dan in de warfarinegroep, en dat resultaat was consistent in beide groepen (1 of geen dosisreductie criterium).

Besluit

De auteurs van deze post-hoc analyse van de ARISTOTLE-studie over het nut van apixaban versus warfarine als trombofylactische behandeling bij patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie, proberen ons zonder veel hard bewijs te overtuigen van de voorkeur voor apixaban 5 mg tweemaal per dag versus warfarine (streefwaarde INR van 2,0 tot 3,0) bij patiënten met slechts 1 van de 3 dosisreductie criteria (≥ 80 jaar, gewicht ≤ 60 kg of creatininemie $\geq 1,5$ mg/dl), waarvan er minstens 2 dienen aanwezig te zijn om de dosis apixaban te verminderen naar 2,5 mg twee maal per dag.

Merknaam

- apixaban: Eliquis®

Referenties

1. Chevalier P. De nieuwe orale anticoagulantia bij voorkamerfibrillatie: apixaban. Minerva bondig 28/10/2011.
2. 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039
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. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638
4. Chevalier P. Nieuwe orale anticoagulantia bij VKF: het nut van rivaroxaban. *Minerva* 2011;10(9):106-7.
5. Alexander JH, Andersson U, Lopes RD, et al; Apixaban for Reduction of Stroke and Other Thromboembolic Complications in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Investigators. Apixaban 5 mg twice daily and clinical outcomes in patients with atrial fibrillation and advanced age, low body weight, or high creatinine. A secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2016;1:673-81. DOI: 10.1001/jamacardio.2016.1829