



# Zijn de resultaten van de ROCKET-AF-studie nog betrouwbaar?

Marc Lemiengre, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, UGent

De ROCKET-AF-studie toonde bij patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie (VKF) en verhoogd risico op CVA (CHADS<sub>2</sub> score  $\geq 2$ ) aan dat rivaroxaban niet inferieur was aan warfarine voor de preventie van CVA en systemische trombo-embolie. Het risico op bloedingen was niet verschillend tussen beide behandelingen. Intracranieële en fatale bloedingen bleken minder frequent voor te komen in de rivaroxabangroep. Dit waren echter secundaire uitkomstmaten en de NNT bedroeg ongeveer 500 met een breed betrouwbaarheidsinterval. Ook methodologisch plaatsten we vraagtekens bij het feit dat men hemorragische CVA's zowel beschouwde als element van de primaire samengestelde uitkomstmaat voor werkzaamheid als uitkomstmaat voor veiligheid. Door deze keuze kunnen we geen onderscheid meer maken tussen voor- en nadelen. Bovendien is er momenteel nog altijd geen antidotum ter beschikking op de Belgische markt (1,2). Ondanks deze bedenkingen is rivaroxaban wereldwijd het meest verkochte nieuw oraal anticoagulans (NOAC). In de meeste RCT's onderzocht men de non-inferioriteit van NOAC's ten opzichte van warfarine. De meta-analyses die volgden op de originele studies, brachten niet meteen helderheid. Een recent observationeel onderzoek bracht een aantal belangrijke fouten aan het licht bij het voorschrijven en het gebruik van NOAC's buiten studieverband. Artsen kiezen soms voor het foute medicament of een foute dosering omdat ze te weinig rekening houden met belangrijke co-morbiditeit bij de patiënt. Daarnaast maken ook patiënten fouten bij de inname (3).

De BMJ (*British Medical Journal*) (4) ontdekte dat in december 2014 de FDA (*Food and Drug Administration*) het point-of-care-toestel van de markt had gehaald waarmee men in de ROCKET-AF-studie de INR bepaalde. Dit toestel kon INR-waarden afleveren die 'klinisch significant' lager waren dan de klassieke laboratoriumbepalingen. Daardoor waren er onterechte en eventueel gevaarlijke dosisaanpassingen van warfarine gebeurd. Alere, de producent van het toestel, ontving 18 924 rapporten over het slecht functioneren van het toestel en 14 ernstige schadegevallen. De producent bevestigde dat de moeilijkheden bekend waren sinds 2002, dus vóór de ROCKET-AF-studie startte.

Wanneer het toestel een INR mat die occasioneel of systematisch 'vals' te laag was, werd de dosis warfarine bij patiënten met hoog-normale INR-waarden niet tijdig verminderd, waardoor het risico op bloedingen groter werd. Deze fouten in meting en dosisaanpassing kan gezorgd hebben voor een onterecht lager bloedingsrisico in de rivaroxaban- versus de warfarine-groep van de studie die het gebruik van de wereldwijd best verkopende NOAC moest onderbouwen. We kunnen terecht vragen stellen bij de keuzes die de onderzoekers hier gemaakt hebben. Het toestel was blijkbaar niet gevalideerd of men heeft de validiteit van het toestel voor gebruik niet getest. De BMJ die als eerste deze anomalie op het spoor kwam, confronteerde het EMA (*European Medicines Agency*) en de FDA met deze wetenschap. De twee belangrijke farmacotherapeutische toezichthouders verklaarden beiden geen weet te hebben van het feit dat een onlangs afgekeurd toestel gebruikt was in de ROCKET-AF-studie (4). Sindsdien gaan steeds meer stemmen op die vragen naar een nieuw en onafhankelijk onderzoek van alle studiegegevens. Heeft men de metingen van dit point-of-care-toestel vergeleken met klassieke laboratoriumbepalingen? Zoals verwacht ligt de producent van rivaroxaban dwars en blijft een onafhankelijk onderzoek op basis van de oorspronkelijke studiegegevens onmogelijk. Het EMA heeft ondertussen bekend gemaakt dat de meetfout wellicht het uiteindelijke resultaat niet heeft beïnvloed. Ze baseren zich hiervoor op 11.000 INR-bepalingen (op een totaal van 160.000) die in week 12 en 24 van de studie zowel met het point-of-care-toestel als in het lab gebeurd waren (5). De resultaten van het point-of-care-toestel waren 13% lager in vergelijking met de laboratoriumwaarden. In de verschillende sensitiviteitsanalyses bleek deze aberratie het besluit van de studie weinig te beïnvloeden. De FDA houdt zijn antwoord nog in beraad. Eigenlijk zou men wegens het vermoeden van onbetrouwbare studieresultaten alle meta-analyses moeten herbecijferen zonder inclusie van de ROCKET-AF-studie.

Kritische en onafhankelijke medische tijdschriften en onderzoekers blijven noodzakelijke luizen in de pels van de Big Pharma. Andere producenten hebben nu immers ook meer uitleg gegeven over de point-of-care-toestellen die

ze voor hun studies gebruikten. Bij de studie met dabigatran waren er ook moeilijkheden met de oorspronkelijke gegevens (6). Deze werden achtereenvolgens bijgesteld na controle van de studie door de FDA en nadat ontdekt werd dat een aantal fatale bloedingen in de dabigatrangroep niet aan de behandeling was toegeschreven. Door deze controversie denkt men er nu zowel bij het EMA als de FDA aan om ook NOAC's te gaan doseren in het bloed van behandelde patiënten en op basis hiervan de dosis aan te passen om bij overbehandeling bloedingen en bij onderbehandeling CVA's te vermijden. Uit nieuwe analyses van de RELY-studie zou blijken dat het toch nuttig is om de dosis van dabigatran aan te passen aan de plasmaconcentratie. Hoge leeftijd, nierfunctie, gewicht en geslacht beïnvloeden immers de plasmaconcentraties en kunnen dus om een dosisaanpassing vragen (7-9). Dit roept toch enkele vragen op: Waarom wordt dit pas 5 jaar na de oorspronkelijke publicatie gepubliceerd? Stelt dit probleem zich ook voor de andere NOAC's? Indien dit zo zou zijn, wat is dan nog de meerwaarde van NOAC's ten opzichte van warfarine?

## Besluit

De NOAC's zijn werkzame farmaca maar omdat ze ingrijpen in het stollingssysteem, blijven ze potentieel gevaarlijk. Het gebruik kan dus enkel gerechtvaardigd zijn wanneer verifieerbare wetenschappelijke studies het nut aantonen en de veiligheid voor de patiënt garanderen. Vragen bij de betrouwbaarheid van de bestaande klinische studies verdienen dan ook een antwoord.

## Referenties

1. 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.
2. Chevalier P. Nieuwe orale anticoagulantia bij VKF: het nut van rivaroxaban. *Minerva* 2011;10(9):106-7.
3. Simon J, Hawes E, Deyo Z, Bryant Shilliday B. Evaluation of prescribing and patient use of target-specific oral anticoagulants in the outpatient setting. *J Clin Pharm Ther* 2015;40:525-30.
4. Cohen D. Rivaroxaban: can we trust the evidence? *BMJ* 2016;352:i575
5. EMA. Assessment report 15/02/2016. URL: <http://www.ema.europa.eu>
6. Cohen D. Dabigatran: how the drug company withheld important analyses. *BMJ* 2014;349:g4670.
7. Cohen D. Concerns over data in key dabigatran trial. *BMJ* 2014;349:g4747.
8. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients. The RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:321-8.
9. McConeghy KW, Bress A, Qato DM, et al. Evaluation of dabigatran bleeding adverse reaction reports in the FDA Adverse Event Reporting System during the first year of approval. *Pharmacotherapy* 2014;34:561-9.