

Voorkamerfibrillatie en veneuze trombo-embolie: nieuwe orale anticoagulantia versus warfarine

Klinische vraag

Wat zijn de relatieve werkzaamheid en veiligheid van de nieuwe orale anticoagulantia in vergelijking met warfarine bij de behandeling van voorkamerfibrillatie en veneuze trombo-embolie?

Referentie Adam SS, McDuffie JR, Ortel TL, Williams JW Jr. Comparative effectiveness of warfarin and new oral anticoagulants for the management of atrial fibrillation and venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2012;157:796-807.

Duiding Pierre Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

Achtergrond

Ieder nieuw oraal anticoagulans geregistreerd voor de behandeling van niet-valvulaire voorkamerfibrillatie met verhoogd risico van CVA, is momenteel in minstens 1 fase III-studie onderzocht: de ROCKET-AF-studie¹ voor de factor Xa-inhibitor rivaroxaban¹, de ARISTOTLE-studie voor de factor Xa-inhibitor apixaban² en de RE-LY-studie voor de trombine-inhibitor dabigatran³. Minerva publiceerde in 2012 de bespreking van een meta-analyse over deze 3 geneesmiddelen^{4,5}. Zowel voor rivaroxaban^{6,7} als voor dabigatran^{8,9} is er een belangrijke studie gepubliceerd bij patiënten met veneuze trombo-embolie (diepe veneuze trombose, behandeling en secundaire preventie). Recent verschenen er talrijke reviews en meta-analyses die de resultaten van deze RCT's groeperen. Een nieuwe meta-analyse vergelijkt nu op basis van de gepubliceerde RCT's de werkzaamheid en de veiligheid van de 3 geneesmiddelen met deze van warfarine voor de indicaties voorkamerfibrillatie en veneuze trombo-embolie. Voor de evaluatie van de veiligheid gebruikt de meta-analyse ook gegevens uit andere bronnen. Omdat deze meta-analyse op die manier bij de 2 indicaties een beter zicht geeft op het nut van de nieuwe orale anticoagulantia in vergelijking met warfarine, vonden we een bespreking ervan zeker de moeite.

Samenvatting van de studie

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews van januari 2001 tot juli 2012
- databanken van de Food and Drug Administration (FDA) voor de ongewenste effecten van de nieuwe orale anticoagulantia (NOA) in vergelijking met warfarine.

Geselecteerde studies

- RCT's die de werkzaamheid van de NOA evalueren in vergelijking met warfarine bij de behandeling van voorkamerfibrillatie (VKF) en veneuze trombo-embolie (VTE) (6 RCT's, maar 15 publicaties)
- observationele studies (10 studies, 13 publicaties) en farmacovigilantiegegevens voor de evaluatie van de veiligheid
- raadplegen van referentielijsten van gevonden studies
- opzoeken van niet-gepubliceerde studies
- exclusie: studies met ximelagatran.

Bestudeerde populatie

- 61 424 patiënten (6 RCT's): 3 RCT's bij 50 578 patiënten met VKF en 3 RCT's bij 10 846 patiënten met VTE
- VKF: gemiddelde leeftijd >70 jaar, 63% mannen, **CHADS₂-score** van 2,1 (dabigatran, apixaban) en 3,5 (rivaroxaban); **TTR** ('time spent in the therapeutic range') van 55 tot 66% (mediaan 64%)
- VTE: gemiddelde leeftijd van 50 tot 55 jaar, 55% mannen
- behandeling met warfarine aangepast aan de INR-streefwaarde
- studieduur: ongeveer 2 jaar bij VKF en 6 tot 12 maanden bij VTE.

Uitkomstmeting

- VKF: incidentie van CVA, mortaliteit, kwaliteit van leven op het vlak van gezondheid, bevindingen van de patiënt over zijn/haar behandeling
- VTE: recidief van VTE, mortaliteit, kwaliteit van leven op het vlak van gezondheid, bevindingen van de patiënt over zijn/haar behandeling
- ongewenste effecten: aard en frequentie

- gemeenschappelijke uitkomstmaten in alle RCT's: globale mortaliteit en majeure bloedingen
- analyse met het random effects model.

Resultaten

- globale mortaliteit:
 - ~ VKF: daling met de NOA in vergelijking met warfarine: RR van 0,88 (95% BI van 0,82 tot 0,96) (enige uitkomstmaat met hoog niveau van bewijskracht); risicoverschil: 8 sterfgevallen (95% BI van 3 tot 11) minder op 1 000 patiënten behandeld gedurende 2 jaar
 - ~ VTE: geen verschil tussen de NOA en warfarine
- ongewenste effecten voor de NOA in vergelijking met warfarine:
 - ~ fatale bloedingen: RR 0,60 (95% BI van 0,46 tot 0,77)
 - ~ majeure bloedingen: RR 0,80 (95% BI van 0,63 tot 1,01; I² = 77%)
 - ~ gastro-intestinale bloedingen: RR 1,30 (95% van 0,97 tot 1,73; I² = 75%)
 - ~ stopzetten van de behandeling wegens ongewenste effecten: RR 1,23 (95% van 1,05 tot 1,44; I² = 91%)
- subgroepanalyses (hypothesevormende resultaten):
 - ~ dabigatran geeft meer kans op myocardinfarct dan rivaroxaban en apixaban
 - ~ verhoogd risico van bloedingen met de NOA bij 75-plussers en bij patiënten die vroeger goed onder controle waren met warfarine.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de nieuwe orale anticoagulantia een haalbare optie zijn voor patiënten die langdurig anticoagulatie krijgen. De voordelen van een behandeling met de nieuwe orale anticoagulantia ten opzichte van warfarine zijn gering en variëren naargelang de controle die men bekomt met warfarine.

Financiering van de studie Veterans Affairs Office of Research and Development, Quality Enhancement Research Initiative, dat in geen enkele studiefase tussenkwam.

Belangenconflicten van de auteurs 1 auteur kreeg van 2 farmaceutische firma's vergoedingen voor consultancy en andere tegemoetkomingen; 1 auteur verklaart dat zijn instituut vergoedingen ontving van een farmaceutische firma.

Methodologische beschouwingen

Twee onderzoekers vatten onafhankelijk van elkaar de studiegegevens samen, evalueerden de methodologische kwaliteit en het niveau van bewijskracht. Ze gebruikten de criteria van de Agency for Healthcare Research and Quality (goed, aanvaardbaar, zwak) om de methodologische validiteit van de originele studies te scoren op de volgende items: **sequentie** en **geheimhouding van de toewijzing**, vergelijkbaarheid van de initiële kenmerken tussen de studie-armen, blinding, totale follow-up, selectieve uitval, verschillen tussen groepen, imputatie van ontbrekende gegevens, validiteit van de uitkomstmaten en belangenconflicten. De observationele studies waren alleen case-studies waarvan de auteurs de kwaliteit niet geëvalueerd hebben. Ze toetsten de heterogeniteit aan de hand van de I^2 -test. Voor de toekenning van het niveau van bewijskracht gebruikten ze de GRADE-niveaus. Er leek geen sprake van publicatiebias (na raadpleging van www.clinicaltrials.gov). Ten slotte wijzen de auteurs erop dat de NAO niet onderling zijn vergeleken en dat de gegevens over ongewenste effecten beperkt zijn.

Resultaten in perspectief

De trombine-inhibitor ximelagatran, het eerste nieuwe orale anticoagulans, verdween vrij snel van de markt omwille van hepatotoxiciteit.

De hier besproken meta-analyse richt zich meer op het eindpunt globale mortaliteit dan op de primaire eindpunten van de RCT's, die effectief verschillen naargelang de indicatie. In de meta-analyse van 3 studies is de mortaliteit significant gedaald met de NOA in vergelijking met warfarine. In geen enkele van deze 3 studies zelf is dat echter het geval: in 2 studies is het resultaat randsignificant en in de derde is er geen significant verschil. In een andere meta-analyse over de werkzaamheid en veiligheid van de NOA bij voorkamerfibrillatie zijn de resultaten gelijkwaardig (met inclusie van edoxaban, in België nog niet geregistreerd)¹⁰. RR voor globale mortaliteit van 0,89 (95% van 0,83 tot 0,96). Voor CVA en systemische embolie, primaire uitkomstmaten in de studies, bedraagt het RR 0,77 (95% BI van 0,70 tot 0,86). De auteurs besluiten ook dat de NOA een klinisch voordeel hebben ten opzichte van vitamine K-antagonisten, maar wijzen op de noodzaak van bevestiging hiervan in de praktijk. De hier besproken meta-analyse brengt het aspect werkzaamheid/veiligheid ter sprake en laat toe om dit in de praktijk te beoordelen. Ondanks een goede opvolging met de NOA, blijft er een risico bestaan van CVA: het risico neemt af, maar verdwijnt niet. Deze meta-analyse bevestigt dat dabigatran het risico van myocardinfarct kan verhogen, waar Minerva al op wees in een eerdere bespreking¹¹. Verder melden de auteurs ook bloedingen met fatale afloop omdat er geen antidoot beschikbaar is. Dat komt vooral voor bij 75-plussers en bij patiënten met nierinsufficiëntie. Vooral bij ouderen, de populatie bij uitstek met voorkamerfibrillatie, kan een niet-ernstige nierinsufficiëntie evolueren naar een ernstige bij dehydratatie onder invloed van geneesmiddelen of van radiologische onderzoeken met contraststoffen. De hier besproken meta-analyse somt ook de meldingen van ongewenste effecten op in de V.S. Voor 2011 zijn volgende meldingen geregistreerd met dabigatran: bloedingen (2 367), acute nierinsufficiëntie (291), CVA (644), overlijden (542), vermoeden van leverinsufficiëntie¹⁵. In hetzelfde jaar zijn er voor warfarine 1 106 ongewenste effecten gemeld, waaronder 72 overlijdens. De variabiliteit tussen de resultaten (I^2 -testen) op het vlak van majeure bloedingen, gastro-intestinale bloedingen en stopzetting van de behandeling omwille van ongewenste effecten, laat vermoeden dat er belangrijke verschillen zijn tussen de 3 NOA. Daarom rijst de vraag of een dergelijke meta-analyse met 3 in de praktijk ver-

schillende geneesmiddelen, wel nuttig is voor de arts.

Een groep Italiaanse experts analyseerde opnieuw de gegevens van 3 belangrijke studies over het effect van de NOA bij voorkamerfibrillatie: ROCKET-FA (rivaroxaban), RE-LY (dabigatran) en ARISTOTLE (apixaban)¹². Ze vergeleken alle sterke en zwakke punten van de 3 geneesmiddelen. Op theoretische basis zou men in functie van de CHADS₂-score, de (hoge) leeftijd van de patiënt, de mogelijke medicamenteuze interacties en de nierfunctie, een voorkeur kunnen geven aan 1 van de 3 geneesmiddelen. Lopes et al. deden een post-hoc analyse van de ARISTOTLE-studie¹³. Ze gingen na of de werkzaamheid van apixaban verandert naargelang het risico van CVA (CHADS₂- en CHA₂DS₂-VASc-scores) en naargelang het bloedingsrisico (HAS-BLED-score). Ze stellen een significant verband vast tussen de CHADS₂- en de HAS-BLED-score, wat normaal is gezien de zeer gelijkaardige items. Apixaban heeft volgens hen een gunstig effect ten opzichte van warfarine, onafgezien van de CHADS₂- en de HAS-BLED-scores. Hun forest plot voor de primaire uitkomstmaat in functie van de CHADS₂-score toont evenwel aan dat het verschil niet significant is voor de verschillende HAS-BLED-subgroepen en voor de CHADS₂ alleen significant is in de groep met een score ≥ 3 . Op het vlak van majeure bloedingen daarentegen is er voor de verschillende subgroepen wel een statistisch significant verschil voor de 2 scores in het voordeel van apixaban.

Bij patiënten met VTE hebben de NOA geen meerwaarde ten opzichte van warfarine op het vlak van globale mortaliteit, mortaliteit ten gevolge van trombo-embolie en recidief van VTE.

Besluit van Minerva

Deze systematische review toont aan dat de nieuwe orale anticoagulantia superieur zijn aan warfarine voor het eindpunt globale mortaliteit bij voorkamerfibrillatie, maar niet bij veneuze trombo-embolie. Bij de evaluatie van beide indicaties samen veroorzaken de nieuwe orale anticoagulantia minder fatale bloedingen (zijn ook opgenomen bij globale mortaliteit!). Voor majeure en gastro-intestinale bloedingen is er geen verschil tussen de nieuwe orale anticoagulantia en warfarine (de resultaten lopen wel sterk uiteen). Stopzetting van de behandeling omwille van ongewenste effecten komt meer voor met de NOA dan met warfarine.

Voor de praktijk

Voor de behandeling van niet-valvulaire voorkamerfibrillatie met verhoogd risico van CVA of systemische embolie, vermelden de nieuwe Europese richtlijnen de NOA als eerste keuze (met inbegrip van apixaban dat door de EMA niet geregistreerd was voor deze indicatie op het ogenblik van de publicatie van de richtlijn!)¹⁴. De hier besproken meta-analyse bevestigt dat deze richtlijn geen rekening houdt met de risico's die men vaststelde in de praktijk. De richtlijn getuigt evenmin van een nauwkeurig onderzoek van alle studiegegevens. Bij sommige patiënten kunnen de NOA een voordeel hebben ten opzichte van een vitamine K-antagonist omwille van het gebruiksgemak. Bij anderen neemt het risico van (ernstige) ongewenste effecten echter toe en op dit vlak zijn de NOA onderling verschillend. Bij de keuze tussen een vitamine K-antagonist of 1 van de 3 NOA dienen we rekening te houden met de afwezigheid van een antidoot, de (hoge) leeftijd van de patiënt, de nierfunctie, de medicamenteuze interacties, de nog beperkte kennis over en de (veel) hogere kost van de NOA. Een strikte bewaking van iedere anticoagulerende behandeling blijft essentieel.