

Antikoagulandi valik

Kliiniline küsimus 7

Kas kõikidel KVA patsientidel tuleks antikoagulatsiooni näidustuse olemasolu korral eelistada mitte-VKA suukaudseid antikoagulantere vs varfariini?

Olulised tulemusnäitajad

Surm, ajuinfarkt, trombemboolia, oluline verejooks, elukvaliteet, koljusisene verejooks, tõsine kõrvaltoime.

Mõõdukalt olulised: hospitaliseerimine, ravi katkestama sundiv kõrvaltoime.

Kliinilise tõenduse kokkuvõte

Põhiline informatsioon tuleneb NICE-i tehnoloogiahindamise aruannetest dabigatraani, rivaroksabaani ning apiksabaani kohta¹ võrreldes varfariiniga. Need on olnud aluseks ka NICE 2014. aasta ravijuhendi koostamisel.

Lisaks tegime kirjanduse otsingu alates 2014 avaldatud meta-analüüside kohta, mis käsitlevad randomiseeritud võrdlusi otsese toimega suukaudsete antikoagulantide ja vitamiin K antagonistide vahel (kuna Eesti kulutõhususe analüüsi sisendid pärinevad 2013. aastast).

Leitud ülevaated² põhinevad samadel kliinilistel uuringutel, mis NICE ravijuhendi aluseks olnud kokkuvõtted ning jõuavad võrreldavatele järeldustele. Peamised tulemused suhtelise riskina väljendades on lisatud tabelites (eraldi pdf fail).

Mitme ülevaate juures oli ka võrgustik metaanalüüs otsese toimega suukaudsete antikoagulantide omavahelisest võrdlusest, ent sellist kliinilist küsimust ei ole käsitletaval püstitatud ning kaudsete võrdluste andmed on niikuinii ebakindlad.

DABIGATRAAN

Andmed kliinilise efektiivsuse ja ohutuse kohta võrreldes varfariiniga pärinevad hea kvaliteediga, topeltpimedast, randomiseeritud uuringust RE-LY. See oli topeltpime randomiseeritud uuring dabigatraan-eteksilaadi kahe annusega (110 mg ja 150 mg kaks korda ööpäevas), mida võrreldi varfariiniga. Kokku randomiseeriti 18 113 patsienti, keskmine vanus oli 71,5 aastat ja keskmine CHAD2 skoor 2,1. Varfariini patsientide TTR oli 67%.

Re-LY uuringu perioodil insuldi või süsteemse emboolia esmakordse esinemise analüüs

	Dabigatraan-eteksilaat 110 mg kaks korda ööpäevas	Dabigatraan-eteksilaat 150 mg kaks korda ööpäevas	Varfariin
Randomiseeritud patsiendid	6 015	6 076	6 022
Insult ja/või süsteemne emboolia			
Esinemissagedus (% aastas)	183 (1,54)	135 (1,12)	203(1,72)
Riskisuhe varfariinisse (95% CI)	0,89 (0,73; 1,09)	0,65 (0,52; 0,81)	
	p = 0,2721	p = 0,0001	

¹ Vastavalt Technology appraisal guidance [TA249], London 2012; Technology appraisal guidance [TA256], London 2012 ja Technology appraisal guidance [TA275], London 2013.

² Liu 2014, Bloom 2014, Lega 2014, Fauchier 2014, Hicks 2016, Ntaios 2017, Sun 2017.

Isheemilise või hemorraagilise insuldi esmakordse esinemise analüüs

	Dabigatraaneteksilaat 110 mg kaks korda ööpäevas	Dabigatraaneteksilaat 150 mg kaks korda ööpäevas	Varfariin
Randomiseeritud patsiendid	6 015	6 076	6 022
Insult			
Esinemissagedus (%)	171 (1,44)	123 (1,02)	187 (1,59)
Riskisuhe vs varfariin (95% CI)	0,91 (0,74; 1,12)	0,64 (0,51; 0,81)	
p-väärtus	0,3553	0,0001	
Süsteemne emboolia			
Esinemissagedus (%)	15 (0,13)	13 (0,11)	21 (0,18)
Riskisuhe vs varfariin (95% CI)	0,71 (0,37; 1,38)	0,61 (0,30; 1,21)	
p-väärtus	0,3099	0,1582	
Isheemiline insult			
Esinemissagedus (%)	152 (1,28)	104 (0,86)	134 (1,14)
Riskisuhe vs varfariin (95% CI)	1,13 (0,89; 1,42)	0,76 (0,59; 0,98)	
p-väärtus	0,3138	0,0351	
Hemorragiline insult			
Esinemissagedus (%)	14 (0,12)	12 (0,10)	45 (0,38)
Riskisuhe vs varfariin (95% CI)	0,31 (0,17; 0,56)	0,26 (0,14; 0,49)	
p-väärtus	0,0001	0,0001	

Veritsused

	Dabigatraan 110mg (N=6015)		Dabigatraan 150mg (N=6076)		Varfariin (N=6022)	
	n	Aastane määr	n	Aastane määr	n	Aastane määr
Tõsine verejooks	342	2.87%	399	3.32%	421	3.57%
HR (95% CI) vs varfariin	0.80 (0.70 to 0.93) p=0.003		0.93 (0.81 to 1.07) P=0.31			
Eluohtlik verejooks	147	1.24%	179	1.49%	218	1.85%
HR (95% CI) vs varfariin	0.67 (0.54 to 0.82) p<0.001		0.80 (0.66 to 0.98) P=0.03			
Seedetrakti verejooks	137	1.15%	188	1.56%	126	1.07%
HR (95% CI) vs varfariin	1.08 (0.85 to 1.38) p=0.52		1.48 (1.18 to 1.85) p=0.001			
ICH	27	0.23%	38	0.32%	90	0.76%
HR (95% CI) vs varfariin	0.30 (0.19 to 0.45) p<0.001		0.41 (0.28 to 0.60) p<0.001			

RIVAROKSABAAN

Andmed kliinilise efektiivsuse ja ohutuse kohta võrreldes varfariiniga pärinevad hea kvaliteediga, topeltpimedast, randomiseeritud uuringust ROCKET AF, kus 14 264 patsienti randomiseeriti saama kas rivaroksabaani 20 mg päevas või varfariini. Ravikestuse mediaan oli 19 kuud.

Tulemused

	Rivaroksabaan		Varfariin	
	N	Aastane määr	N	Aastane määr
Esmane tulemusnäitaja				
Insult/trombemboolia protokollkohases analüüsis	188/6958	1.7%	241/7004	2.2%
HR (95% CI) vs varfariin	0.79 (0.66 to 0.96) P<0.001 (non-inferiority)			
Insult/trombemboolia kõigi ravi saanute valimis	189/7061	1.7%	243/7082	2.2%
HR (95% CI) vs varfariin	0.79 (0.65 to 0.95) P=0.02			
Insult/trombemboolia ITT analüüsis	269/7081	2.1%	306/7090	2.4%
HR (95% CI) vs varfariin	0.88 (0.75 to 1.03) P=0.12			
Esmase tulemusnäitaja komponendid kõigi ravi saanute valimis				
Insult	184/7061	1.65%	221/7082	1.96%
HR (95% CI) vs varfariin	0.85 (0.70 to 1.03) P=0.092			
Isheemiline insult	149/7061	1.34%	161/7082	1.42%
HR (95% CI) vs varfariin	0.94 (0.75 to 1.17) P=0.581			
Hemorraagiline insult	29/7061	0.26%	50/7082	0.44%
HR (95% CI) vs varfariin	0.59 (0.37 to 0.93) P=0.024			
Süsteemne trombemboolia	5/7061	0.04%	22/7082	0.19%
HR (95% CI) vs varfariin	0.23 (0.09 to 0.61) p=0.003			

Andmed veritsuste kohta

	Rivaroksabaan (N=7,111)		Varfariin (N=7,125)	
	n	Aastane määr	n	Aastane määr
Tõsine ja muu kliiniliselt oluline vj	1,475	14.9%	1,449	14.5%
HR (95% CI) vs varfariin	1.03 (0.96 to 1.11) P=0.44			
Tõsine vj	395	3.6%	386	3.4%
HR (95% CI) vs varfariin	1.04 (0.90 to 1.20) P=0.58			
Kriitiline vj	91	0.8%	133	1.2%
HR (95% CI) vs varfariin	0.69 (0.53 to 0.91) P=0.007			
Surmav vj	27	0.2%	55	0.5
HR (95% CI) vs varfariin	0.50 (0.31 to 0.79) P=0.003			
ICH	55	0.5%	84	0.7%
HR (95% CI) vs varfariin	0.67 (0.47 to 0.93) P=0.02			
Seedetrakti vj	224	NR	154	NR
HR (95% CI) vs varfariin	NR P<0.001			

NR – not reported

APIKSABAAN

Andmed kliinilise efektiivsuse ja ohutuse kohta võrreldes varfariiniga pärinevad hea kvaliteediga, topeltpimedast, randomiseeritud uuringust ARISTOTLE, kus 18 201 patsienti randomiseeriti saama ravi apiksabaaniga või varfariiniga (eesmärgiks INR 2,0...3,0). Jälgimisaja mediaan oli ligikaudu 20 kuud. Patsientide keskmine vanus oli 69,1 aastat, keskmine CHADS2 skoor oli 2,1 ja 18,9% patsientidest oli esinenud insult või transitoorne isheemiline atakk. Varfariini patsientide TTR oli 66%.

Efektiivsuse näitajad kodade virvendusarütmia patsientidel ARISTOTLE uuringus

	Apiksabaan n=9120 n (% aastas)	Varfariin n=9081 n (% aastas)	Riskisuhe (95% usaldusintervall)	p- väärtus
Insult või süsteemne emboolia	212 (1,27)	265 (1,60)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0114
Insult				
Isheemiline või täpsustamata	162 (0,97)	175 (1,05)	0,92 (0,74; 1,13)	
Hemorraagiline	40 (0,24)	78 (0,47)	0,51 (0,35; 0,75)	
Süsteemne emboolia	15 (0,09)	17 (0,10)	0,87 (0,44; 1,75)	

Muud tulemusnäitajad kodade virvendusarütmia patsientidel ARISTOTLE uuringus

	Apiksabaan n=9088 n (% aastas)	Varfariin n=9052 n (% aastas)	Riskisuhe (95% usaldusintervall)	p-väärtus
Veritsuse näitajad				
Raske*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60; 0,80)	<0,0001
Surмага lõppenud	10 (0,06)	37 (0,24)		
Intrakraniaalne	52 (0,33)	122 (0,80)		
Raske + kliiniliselt oluline, mitteraske	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61; 0,75)	<0,0001
Kõik	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68; 0,75)	<0,0001
Teised tulemusnäitajad				
Kõik surmad	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80; 1,00)	0,0465
Müokardiinfarkt	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66; 1,17)	

*Raske veritsus ISTH (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*) kriteeriumite kohaselt.

Kulutõhusus

2014. aastal avaldatud analüüsis antikoagulantide kulutõhususe kohta virvendusarütmia tüsistuste ennetamisel Eestis³ leiti, et dabigatraani lisakulu tõhususe määra varfariiniga võrreldes on 20 696 eurot ühe kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta ning rivaroksabaanil 30 215 eurot ühe kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta. Apiksabaan ei olnud siis veel Eestis kasutusel.

2014. aasta kulutõhususanalüüsi tulemused

Tabel 25. Täiendkulu tõhususe määrad eurodes võrdluses varfariini ja ravi puudumisega

Strateegia	ICER QALY kohta võrdluses varfariiniga	ICER QALY kohta võrdluses ravi puudumisega
Varfariin	–	1923
Dabigatraan	20 696	7734
Rivaroksabaan	30 215	7970

Hindasime koos autoritega vajadust analüüsi ajakohastamiseks. Selleks võrdlesime seal kasutatud kliinilisi sisendeid viimatiste avaldatud meta-analüüsidega. Tulemused on allpoolsetes tabelites.

³ Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH 10, Tartu 2014

Jõudsime järeldusele, et hinnang kliinilisele efektiivsusele ja ohutusele põhineb jätkuvalt samade uuringute metaanalüüsidel ning erineb üksnes detailides.

Dabigatraani kulutõhusus võib olla minimaalselt soodsam analüüsis näidatust ning rivaroksabaani oma ei ole muutnud. Apiksabaani kulutõhusus on pigem sarnane või veidi parem dabigatraani omast.

2014. analüüsi kliinilised sisendid

Tabel 18. Mudeli sündmuste aastased esinemissagedused protsentides RE-LY uuringu andmete põhjal

Sündmused	Varfariin	Dabigatraan 110/150 mg	Rivaroksa- baan	Aspiriin	Ravi puudumine
Insult	1,21 [38]	1,34 / 0,92 [38]	1,14 * [39]	1,94 ** [65]	4,05 ** [65]
ICH	0,76 [38]	0,23 / 0,31 [38]	0,51 * [39]	0,39 ** [65]	0,25 * [50]
ECH	2,84 [38]	2,66 / 3,02 [38]	2,95 * [39]	3,22 ** [65]	1,72 ** [65]
Väike verejooks	16,37 [38]	13,16 / 14,85 [38]	17,02 * [39]	7,37 * [66]	7,53 * [66]
Müokardiinfarkt	0,64 [38]	0,82 / 0,81 [38]	0,52 * [39]	0,90 ** [65]	1,00 ** [65]

* arvutatud kasutades RR/HR viidatud artiklist ja sündmuse esinemissagedust varfariinravi korral [38]

** ka RR/HR arvutatud artiklis esitatud andmete põhjal

2018. ajakohastatud kliinilised sisendid (uued andmed rohelisel taustal, väljendunud erinevused rõhutatud)

	Ravita	ASH	Varfariin	Dabi 110	2018 hinnang	Dabi 150	2018 hinnang	Riva	2018 hinnang	2018 Apiksa
Insult	4,05	1,94	1,21	1,34	1,089	0,92	0,7865	1,14	1,0527	0,9559
ICH	0,25	0,39	0,76	0,23	0,228	0,31	0,3192	0,51	0,5396	0,3116
ECH	1,72	3,22	2,84	2,66	2,272	3,02	2,6412	2,95	2,982	1,9596
Väike vj	7,53	7,37	16,37	13,16		14,85		17,02		
MI	1	0,9	0,64	0,82	0,8192	0,81	0,8064	0,52	0,5888	0,5568

Teiste ravijuhendite soovitusel samal teemal

AHA 2014 juhend ei väljenda eelistust, annab varfariinile IA ja otsese toimega suukaudsetele antikoagulantidele IB soovitusel.

Kanada ravijuhend soovib mittevalvulaarse virvendusarütmia puhul antikoagulatsiooniks eelistada otsese toimega suukaudseid antikoagulante.

ESC 2016 ravijuhend soovib mittevalvulaarse virvendusarütmia puhul antikoagulatsiooniks eelistada otsese toimega suukaudseid antikoagulante.

NICE ravijuhend soovib arutada patsiendiga antikoagulatsiooni võimalusi ja valida ravim lähtudes kliinilistest asjaoludest ja patsiendi eelistusest (*Discuss the options for anticoagulation with the person and base the choice on their clinical features and preferences*).

Soome ravijuhend ei anna otsest soovitusel, soovib lähtuda kliinilistest asjaoludest ja ravimite omadustest, toob välja otsese toimega suukaudsete antikoagulantide eelised varfariiniga võrreldes (sama tõhus ja ohutum, mugavam).