**Antikoagulandi valik**

**Kliiniline küsimus 7**

Kas kõikidel KVA patsientidel tuleks antikoagulatsiooni näidustuse olemasolu korral eelistada mitte-VKA suukaudseid antikoagulante 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 kohta[[1]](#footnote-1) 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 ülevaated[[2]](#footnote-2) 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 käsitlusalas 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 dabigatraaneteksilaadi 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 |  |

**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 | 0.80 (0.70 to 0.93) | 0.93 (0.81 to 1.07) |  |
| varfariin | p=0.003 | 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) | 0.80 (0.66 to 0.98) |  |
| varfariin | p<0.001 | P=0.03 |
| Seedetrakti verejooks | 137 | 1.15% | 188 | 1.56% | 126 | 1.07% |
| HR (95% CI) vs | 1.08 (0.85 to 1.38) | 1.48 (1.18 to 1.85) |  |
| varfariin | p=0.52 | 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) | 0.41 (0.28 to 0.60) |  |
| varfariin | p<0.001 | 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 protokollikohases 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 virvendusarütmiaga patsientidel ARISTOTLE uuringus**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Apiksabaan n=9120n (% aastas) | Varfariin n=9081n (% 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 virvendusarütmiaga patsientidel ARISTOTLE uuringus**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Apiksabaan n=9088n (% aastas) | Varfariin n=9052n (% aastas) | Riskisuhe (95%usaldusintervall) | p-väärtus |
| Veritsuse näitajad |
| Raske\* | 327 (2,13) | 462 (3,09) | 0,69 (0,60; 0,80) | <0,0001 |
| Surmaga 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 Eestis[[3]](#footnote-3) leiti, et dabigatraani lisakulu tõhususe määr 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**



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

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**



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



**Teiste ravijuhendite soovitused samal teemal**

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

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

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

**NICE ravijuhend** soovitab 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 soovitust,soovitab lähtuda kliinilistest asjaoludest ja ravimite omadustest, toob välja otsese toimega suukaudsete antikoagulantide eelised varfariiniga võrreldes (sama tõhus ja ohutum, mugavam).

1. Vastavalt Technology appraisal guidance [TA249], London 2012; Technology appraisal guidance [TA256], London 2012 ja Technology appraisal guidance [TA275], London 2013. [↑](#footnote-ref-1)
2. Liu 2014, Bloom 2014, Lega 2014, Fauchier 2014, Hicks 2016, Ntaios 2017, Sun 2017. [↑](#footnote-ref-2)
3. Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH 10, Tartu 2014 [↑](#footnote-ref-3)