

Voor u gelezen

Is apixaban veiliger dan rivaroxaban?

Directe orale anticoagulantia (DOAC's), waaronder apixaban en rivaroxaban, zijn de meest voorgeschreven geneesmiddelen voor de aanpak van veneuze trombo-embolische events. Tot nu toe bestond er geen enkele gerandomiseerde studie die het bloedingsrisico tussen verschillende DOAC's rechtstreeks met elkaar vergeleek.

Het gaat hier dus om de eerste gerandomiseerde studie die apixaban en rivaroxaban rechtstreeks vergelijkt op het vlak van bloedingsrisico bij patiënten met acute veneuze trombo-embolie.

Kernboodschappen

- DOAC's zijn de meest gebruikte geneesmiddelen voor de aanpak van veneuze trombo-embolische events. Tot nu toe **bestond er geen gerandomiseerde studie die het bloedingsrisico tussen verschillende DOAC's rechtstreeks vergeleek.**
- Het samengesteld primair eindpunt van 'majeure bloedingen en klinisch relevante niet-majeure bloedingen' trad na drie maanden behandeling **twee keer zo vaak op in de rivaroxabangroep** als in de apixabangroep.
- Majeure bloedingen (secundair eindpunt) traden **vaker op in de rivaroxabangroep** (2,4% versus 0,4%).
- De recidiefpercentages van veneuze trombo-embolie (VTE) waren na drie maanden behandeling laag in beide groepen ($\approx 1\%$).

Commentaar/conclusie van het BCFI: Apixaban lijkt op korte termijn veiliger dan rivaroxaban in de behandeling van veneuze trombo-embolische aandoeningen, met minder bloedingen, met name majeure bloedingen, en zonder verlies van werkzaamheid. Deze resultaten moeten bevestigd worden op langere termijn en in andere populaties en pathologieën.

Waarom is deze studie belangrijk?

Directe orale anticoagulantia (DOAC's), waaronder apixaban en rivaroxaban, zijn de meest voorgeschreven behandelingen voor de aanpak van veneuze trombo-embolische events. De verschillende DOAC's hebben een vergelijkbare werkzaamheid ten opzichte van de vitamine K-antagonisten (VKA's), met een lager bloedingsrisico.

Tot nu toe bestond er echter **geen gerandomiseerde studie die het bloedingsrisico tussen verschillende DOAC's rechtstreeks vergeleek.**

De COBRRA-studie (*Comparison of Bleeding Risk between Rivaroxaban and Apixaban*) is de eerste rechtstreeks vergelijkende gerandomiseerde studie en had als onderzoeksvraag: is apixaban superieur aan rivaroxaban op het vlak van veiligheid bij patiënten met acute veneuze trombo-embolie (VTE)?

Opzet van de studie

De COBRRA-studie is een gerandomiseerde, open-label studie met geblindeerde evaluatie van de events. De studie werd niet gesponsord door een farmaceutisch bedrijf.

De studie werd uitgevoerd bij **volwassenen** met symptomatische **acute veneuze trombo-embolie** (longembool of diepe veneuze trombose (DVT) van de onderste ledematen).

De patiënten kregen **gedurende 3 maanden** de volgende **behandelingen**:

- **Rivaroxaban** 15 mg 2x/dag gedurende 21 dagen, gevolgd door 20 mg 1x/dag.
- **Apixaban** 10 mg 2x/dag gedurende 7 dagen, gevolgd door 5 mg 2x/dag.

De eindpunten waren:

- Primair eindpunt: **klinisch relevante bloeding**, een samengesteld eindpunt van **majeure bloeding of niet-majeure klinisch**

relevante bloeding, zoals gedefinieerd volgens de criteria van de *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH).

- **Secundaire eindpunten:** majeure bloeding, klinisch relevante niet-majeure bloeding, recidieven van trombo-embolische events en totale mortaliteit.

Resultaten in het kort

In totaal werden 2 760 patiënten geïnccludeerd: 1 370 patiënten kregen apixaban, 1 390 patiënten kregen rivaroxaban. De gemiddelde leeftijd was **58 jaar**. Beide groepen waren vergelijkbaar qua BMI (gemiddeld 29), nierfunctie (<5% van de patiënten met klaring <50 ml/min), type trombo-embolie (meestal niet-uitgelokt) en voorgeschiedenis van trombo-embolie (ongeveer 15%).

Incidenties van de eindpunten na 3 maanden behandeling (apixaban-groep versus rivaroxaban-groep):

- **Primair eindpunt (klinisch relevante bloeding):** 3,3% in de apixaban-groep versus 7,1% in de rivaroxaban-groep (RR: 0,46; 95%-BI van 0,33 tot 0,65; statistisch significant). Dit komt overeen met een NNH (*Numer Needed to Harm*) van 26: ongeveer 26 patiënten moesten gedurende 3 maanden behandeld worden met apixaban in plaats van rivaroxaban om 1 klinisch relevante bloeding te voorkomen.
- **Secundaire eindpunten (apixaban-groep versus rivaroxaban-groep):**
 - **Majeure bloeding:** 0,4% versus 2,4% (RR: 0,16; 95%-BI van 0,06 tot 0,40). Dit komt overeen met een NNH van 50: 50 patiënten moesten gedurende 3 maanden behandeld worden met apixaban in plaats van rivaroxaban om 1 extra majeure bloeding te voorkomen.
 - **Recidief van trombo-embolische events:** 1,1% versus 1,0% (RR: 1,08; 95%-BI van 0,52 tot 2,23).
 - **Totale mortaliteit:** 0,1% versus 0,3% (RR: 0,25; 95%-BI van 0,03 tot 2,26). Er waren geen sterfgevallen door bloedingen of recidiverende veneuze trombo-embolie.

Beperkingen van de studie

De auteurs vermelden enkele beperkingen.

Het **open-label** design kan detectiebias veroorzaken; dit risico is echter beperkt omdat klinisch relevante bloedingen duidelijk merkbaar zijn en medisch advies vereisen.

De behandelingsduur was kort (3 maanden). Het is dus onbekend of de verschillen in bloedingsrisico op langere termijn aanhouden.

De resultaten zijn mogelijk **niet extrapoleerbaar naar hoogrisicopopulaties** die werden uitgesloten, zoals patiënten met kanker-gerelateerde trombose, klinisch relevante nier- of leverinsufficiëntie, of een lichaamsgewicht >120 kg.

De **etnische diversiteit** tussen de groepen was **beperkt**.

De studie had **onvoldoende power** om verschillen in recidief van veneuze trombo-embolie aan te tonen.

Commentaar van het BCFI

Met de COBRRRA-studie beschikken we eindelijk over een **gerandomiseerde, rechtstreeks vergelijkende studie van twee DOAC's**. Bovendien werd deze studie gefinancierd door een neutrale instantie. De resultaten ondersteunen het nut en de noodzaak van vergelijkende studies.

Op korte termijn (3 maanden) **lijkt apixaban veiliger dan rivaroxaban**, met significant minder bloedingen, met name majeure bloedingen (NNH 50), en zonder verlies van werkzaamheid. De langere oplaadfase met rivaroxaban (oplaaddosis gedurende 21 dagen) dan met apixaban (oplaaddosis gedurende 7 dagen) zou deels het hogere bloedingsrisico met rivaroxaban kunnen verklaren.

Deze bevindingen moeten **bevestigd worden op langere termijn** en in **meer diverse populaties met een hoger risico** (zoals oudere patiënten, patiënten met nierinsufficiëntie en patiënten met polyfarmacie).

Apixaban moet tweemaal per dag worden ingenomen. Enerzijds heeft dit mogelijk een impact op de therapietrouw (therapietrouw was inderdaad lager in de apixaban-groep dan in de rivaroxaban-groep). Anderzijds leidt het overslaan van één enkele dosis apixaban slechts tot een gedeeltelijk verlies van effect. Dit vereist verder onderzoek.

Er is nood aan bijkomende rechtstreekse vergelijkingen tussen **alle DOAC's, met inbegrip van dabigatran en edoxaban**. Ook bij **patiënten met voorkamerfibrillatie** zijn direct vergelijkende studies absoluut noodzakelijk, aangezien het bij deze frequente aandoening vaak gaat om een oudere populatie met polymedicatie met een hoog risico op thrombose en op bloeding.

Over welke specialiteiten gaat het?

- Apixaban: Eliquis® (zie Repertorium).
- Rivaroxaban: Rivaroxaban(e), Xarelto® (zie Repertorium).

Bronnen

- Castellucci, Lana A., et al. Bleeding risk with apixaban vs. rivaroxaban in acute venous thromboembolism. *New England Journal of Medicine* 2026;394(11):1051-60 (doi: 10.1056/NEJMoa2510703)
- Moores, Lisa K. The COBRRRA Trial—Ending the Venous Thromboembolism Safety Toss-up. *New England Journal of Medicine* 2026;394(11):1123-24 (doi: 10.1056/NEJMe2600525)

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.