



Nieuwe orale anticoagulantia bij voorkamerfibrillatie en veneuze trombo-embolie: effect op mortaliteit in RCT's versus literatuuroverzichten

Referentie

Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Isayama T, et al. Mortality outcomes in patients receiving direct oral anticoagulants : a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost* 2015;13:2012-20. DOI: 10.1111/jth.13139

Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

De belangrijkste RCT's over de nieuwe orale anticoagulantia (NOAC's) voor de verschillende hoofdindicaties zijn besproken in Minerva (zie o.a. ook het dossier 'Synthese: Orale anticoagulatie: nieuwe geneesmiddelen' op de website (1)).

In zeer veel andere internationale publicaties kwamen ook andere overwegingen over deze geneesmiddelen aan bod of deden de auteurs een poging om een overzicht en zelfs een systematisch overzicht (2,3) te geven van de verschillende originele studies.

Zijn de resultaten van de literatuuroverzichten nuttiger dan de resultaten van de originele studies als je als zorgverlener samen met de patiënt een keuze moet maken voor de meest geschikte behandeling?

Om te antwoorden op deze vraag kijken we naar het eindpunt 'overlijden' doorheen het doolhof van alle publicaties over de NOAC's.

RCT's over de nieuwe orale anticoagulantia: voorbeelden bij patiënten met voorkamerfibrillatie

Wat vertellen de belangrijkste RCT's ons over het eindpunt 'overlijden' als we ons beperken tot de indicatie voorkamerfibrillatie?

Er is geen meerwaarde aangetoond van dabigatran boven warfarine op het vlak van overlijden in de RE-LY-studie (4,5) en evenmin in de ROCKET-AF-studie (6,7). In de ARISTOTLE-studie is de incidentie van overlijden geringer met apixaban dan met warfarine, maar dit resultaat is randsignificant op het vlak van klinische relevantie (8,9).

In de ENGAGE AF-TIMI48-studie is bij toediening van een lage dosis edoxaban (30 mg per dag) de mortaliteit lager dan met warfarine, maar niet bij toediening van een hogere dosis edoxaban (60 mg per dag) (10,11).

Patiënten met een bloedingsrisico zijn in al deze studies geëxcludeerd.

Systematische reviews en meta-analyses over de nieuwe orale anticoagulantia voor de verschillende specifieke indicaties

Na majeure electieve orthopedische chirurgie

Minerva publiceerde in 2013 een korte bespreking van een systematische review met meta-analyse van goede methodologische kwaliteit die de resultaten groepeerde van 22 studies over het effect van factor Xa-inhibitoren (rivaroxaban en apixaban) bij totale heup- of knieprothese (12,13). De auteurs stelden geen verschil vast in totale mortaliteit tussen heparines met laagmoleculair gewicht (LMWH) en de factor Xa-inhibitoren.

We gaven ook commentaar op een systematisch literatuuroverzicht waarin de auteurs de resultaten poolden van 6 systematische reviews over de preventie van veneuze trombo-embolie na majeure orthopedische chirurgie (totale heup- of knieprothese) (2,3). Dabigatran, rivaroxaban en apixaban hadden onder meer geen meerwaarde boven LMWH op het vlak van sterfterisico.

Voorkamerfibrillatie

De meta-analyse van Miller et al. over het nut van dabigatran, rivaroxaban en apixaban bij patiënten met voorkamerfibrillatie kwam ook aan bod in Minerva (14,15). Hier was de mortaliteit lager met NOAC's dan met warfarine (RR van 0,88 (95% BI van 0,82 tot 0,95)).

Voorkamerfibrillatie of veneuze trombo-embolie

Minerva gaf in 2013 commentaar op de systematische review van Adam et al. over de werkzaamheid en veiligheid van de NOAC's in vergelijking met warfarine voor de behandeling van voorkamerfibrillatie en veneuze trombo-embolie (16,17). Op het vlak van globale mortaliteit waren de NOAC's superieur aan warfarine bij patiënten met voorkamerfibrillatie, maar niet bij patiënten met veneuze trombo-embolie.

Chai-Adisaksopha et al. publiceerden in 2015 een globaal overzicht van goede methodologische kwaliteit dat specifiek de mortaliteitseindpunten (majeure bloedingen, globale en cardiovasculaire mortaliteit) evalueerde bij patiënten die dabigatran, rivaroxaban, apixaban en edoxaban toegediend kregen voor voorkamerfibrillatie of veneuze trombo-embolie (18). De auteurs vonden 8 989 studies en includeerden finaal 13 RCT's in hun analyses.

- De frequentie van majeure bloedingen bedroeg 7,57% (95% BI van 6,53 tot 8,68) voor de NOAC's versus 11,05 (95% BI van 9,17 tot 13,07) voor warfarine.
- Bij patiënten met een majeure bloeding bedroeg de incidentie van overlijden 0,16 (95% BI van 0,12 tot 0,20) per 100 patiëntjaren voor de NOAC's versus 0,32 (95% BI van 0,27 tot 0,37) voor warfarine, wat overeenkomt met een RR van 0,53 (95% BI van 0,43 tot 0,64) voor NOAC's versus warfarine.
- De incidentie van cardiovasculaire mortaliteit was lager met NOAC's dan met warfarine: RR van 0,88 (95% BI van 0,82 tot 0,94); uit subgroepanalyses bleek dat de incidentie van cardiovasculaire mortaliteit alleen lager was bij toediening van edoxaban en alleen bij toediening van NOAC's aan patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie (en dus niet aan patiënten met veneuze trombo-embolie).
- De incidentie van globale mortaliteit was lager bij toediening van NOAC's dan bij toediening van warfarine: RR van 0,91 (95% BI van 0,87 tot 0,96); ook hier nuanceerden subgroepanalyses de resultaten: de globale mortaliteit was alleen lager bij toediening van apixaban en alleen bij toediening van NOAC's aan patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie.

Het nut van systematische reviews met meta-analyses versus het nut van RCT's

De bovenstaande gegevens wijzen erop dat de resultaten verschillen naargelang het toegediende geneesmiddel en naargelang de indicatie. In ons dossier over de nieuwe orale anticoagulantia op de website legden we ook de nadruk op de verschillende kenmerken van de geïncludeerde populaties (1), namelijk in de studies bij patiënten met voorkamerfibrillatie en veneuze trombo-embolie (oudere patiënten, patiënten met meer co-morbiditeit). Voor de vergelijkingen met warfarine is de **TTR** (time spent in the therapeutic range) variabel naargelang de studie. Een lage TTR onder warfarine zou een verklaring kunnen zijn voor de hogere mortaliteit bij patiënten die warfarine gebruiken en een variabele TTR onder warfarine zou de variabiliteit in mortaliteit kunnen verklaren bij warfarinegebruikers in de studies.

Ook de duur van de follow-up varieert naargelang de studie.

Bij de interpretatie van de studieresultaten blijft de representativiteit (de externe validiteit) van de geïncludeerde populaties een vraagteken. De onderzoekspopulaties zijn sterk geselecteerd (veel exclusiecriteria) en zijn daardoor niet (of weinig) representatief voor de populatie in de dagelijkse praktijk. De gemiddelde leeftijd van de patiënten in de dagelijkse praktijk is zeer waarschijnlijk hoger dan de gemiddelde leeftijd van de populaties in de RCT's. Sharma et al. publiceerden in 2015 een analyse waarin ze het nut van de NOAC's versus vitamine K-antagonisten bij voorkamerfibrillatie en veneuze trombo-embolie evalueerden in functie van de leeftijd (19). Uit deze analyse blijkt dat de resultaten van de studies kunnen verschillen naargelang de leeftijd van de patiënten (minstens 75 jaar versus de globale geïncludeerde populatie), maar het gaat hier om een post-hoc analyse van studies.

We stellen vast dat voor het eindpunt 'overlijden' de studieresultaten met de tijd geleidelijk aan verbeteren in het voordeel van de NOAC's: de meer recente geneesmiddelen leiden tot betere resultaten. Misschien heeft dat te maken met een betere patiëntselectie.

Besluit

Op het ogenblik dat je als zorgverlener een beslissing moet voorleggen aan de patiënt, zijn de resultaten van een meta-analyse die studies (RCT's) groepeerd met heterogene populaties en met soms uiteenlopende bevindingen, uiteindelijk minder nuttig dan de resultaten van RCT's. Immers, een specifieke patiënt sluit soms meer aan bij de populatie van een welbepaalde RCT, waardoor de kans groot is dat de besluiten ook toepasselijk zijn voor deze patiënt. De huidige meta-analyses over de nieuwe orale anticoagulantia zijn daarvan een goede illustratie.

Referenties

1. Minerva. Orale anticoagulantie: nieuwe geneesmiddelen. Themadossier. Synthese. Laatste update 29/03/2014.
2. Chevalier P. Nieuw oraal anticoagulans of heparine met laag moleculair gewicht voor de preventie van veneuze trombo-embolie na totale heup- of knieprothese? *Minerva* bondig 15/09/2014
3. Adam SS, McDuffie JR, Lachiewicz PF, et al. Comparative effectiveness of new oral anticoagulants and standard thromboprophylaxis in patients having total hip or knee replacement: a systematic review. *Ann Intern Med* 2013;159:275-84. DOI: 10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00008
4. Connolly SJ, Ezekowitz MD, S. Yusuf, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561
5. Chevalier P. Dabigatran of warfarine bij voorkamerfibrillatie? *Minerva* 2010;9(5):58-9.
6. 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638
7. Chevalier P. Nieuwe orale anticoagulantia bij VKF: het nut van rivaroxaban. *Minerva* 2011;10(9):106-7.
8. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039
9. Chevalier P. De nieuwe orale anticoagulantia bij voorkamerfibrillatie: apixaban. *Minerva* bondig 28/10/2011.
10. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-104. DOI: 10.1056/NEJMoa1310907
11. Chevalier P. Voorkamerfibrillatie: heeft edoxaban een meerwaarde boven warfarine? *Minerva* 2016;15(1):4-8.
12. La rédaction *Minerva*. Heup- of knieprothese: een heparine met laagmoleculair gewicht of een factor Xa-inhibitor? *Minerva* bondig 28/01/2013.
13. Neumann I, Rada G, Claro JC, et al. Oral direct factor Xa inhibitors versus low-molecular-weight heparin to prevent venous thromboembolism in patients undergoing total hip or knee replacement: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;156:710-9. DOI: 10.7326/0003-4819-156-10-201205150-00421
14. Chevalier P. Apixaban, dabigatran en rivaroxaban bij voorkamerfibrillatie: een meta-analyse met gunstige resultaten? *Minerva* 2012;11(7):84-5.
15. Miller CS, Grandi SM, Shimony A, et al. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2012;110:453-60. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.03.049
16. Chevalier P. Voorkamerfibrillatie en veneuze trombo-embolie: nieuwe orale anticoagulantia versus warfarine. *Minerva* 2013;12(3):28-9.
17. 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. DOI: 10.7326/0003-4819-157-10-201211200-00532
18. Chai-Adisaksoha C, Hillis C, Isayama T, et al. Mortality outcomes in patients receiving direct oral anticoagulants : a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost* 2015;13:2012-20. DOI: 10.1111/jth.13139
19. Sharma M, Cornelius VR, Patel JP, et al. Efficacy and harms of direct oral anticoagulants in the elderly for stroke prevention in atrial fibrillation and secondary prevention of venous thromboembolism : systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2015;132:194-204. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013267