

Directe orale anticoagulantia (DOAC's) voor de behandeling van diepe veneuze trombose

Referentie

Wang X, Ma Y, Hui X, et al. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors versus conventional anticoagulants for the treatment of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2023, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD010956.pub3

Duiding

Simon Van Cauwenbergh, arts, onderzoeker, expertisecel WOREL. Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is voor de langetermijnbehandeling van diepe veneuze trombose (DVT) de werkzaamheid en veiligheid van directe orale anticoagulantia (DOAC's) in vergelijking met conventionele anticoagulantia (niet-gefractioneerde heparines, heparines met laag moleculair gewicht (LMWH's), fondaparinux en vitamine K-antagonisten)?

Achtergrond

Voor de behandeling van een diepe veneuze trombose (DVT) worden zowel vitamine K-antagonisten (VKA) als directe orale anticoagulantia (DOAC's) (factor Xa-inhibitoren zoals rivaroxaban, apixaban, edoxaban of trombine-inhibitoren zoals dabigatran) gedurende minstens drie maanden aanbevolen (1). Vanwege het gebruiksgemak en een lager risico van bloedingen gaat de voorkeur naar DOAC's (1). In Minerva gaven we reeds duiding bij verschillende RCT's die aantoonen dat dabigatran (2-5), apixaban (6-9), rivaroxaban (10,11), ximelagatran (12,13) en edoxaban (14,15) niet-inferieur zijn ten opzichte van klassieke anticoagulantia. Evenmin kon een verschil tussen DOAC's onderling worden aangetoond. Het risico van bloedingen werd echter nog onvoldoende onderzocht. Een Cochrane systematische review over de werkzaamheid en veiligheid van DOAC's voor de langetermijnbehandeling van longembolie is recent besproken in Minerva (16,17). Recent verscheen een update van de Cochrane systematische review over DOAC's als behandeling voor DVT (18).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse.

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Vascular Specialised Register via Cochrane Register of Studies (CRS-Web), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) via Cochrane Register of Studies Online (CRSO), MEDLINE via Ovid, Embase via Ovid, CINAHL via Ebsco, ClinicalTrials.gov, WHO International Clinical Trials Registry Platform; tot 2 maart 2022
- referentielijsten van relevante artikels
- geen restrictie voor taal, publicatiejaar en publicatiestatus.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: gepubliceerde en lopende (indien preliminaire resultaten beschikbaar) gerandomiseerde gecontroleerde studies waarbij patiënten met bevestigde DVT gedurende minstens 3 maanden een orale trombine- of factor Xa-inhibitor toegediend kregen in vergelijking met een andere DOAC of een conventioneel oraal anticoagulans
- exclusiecriteria: studies met niet oraal toegediende DOAC's

- uiteindelijk includeerde men 21 RCT's met een studieduur van 3 tot 12 maanden; 11 RCT's waren reeds geïncludeerd in de oorspronkelijke Cochrane review en 10 nieuwe RCT's identificeerde men voor de update; 4 RCT's onderzochten de trombine-inhibitoren ximelagatran (N=1) en dabigatran (N=3) respectievelijk versus LMWH gevolgd door warfarine en versus warfarine; 18 RCT's onderzochten de factor Xa-inhibitoren apixaban (N=5), rivaroxaban (N=9) en edoxaban (N=4) versus heparine in combinatie met vitamine K-antagonisten (VKA) (N=12), LMWH (N=3) en VKA (N=3).

Bestudeerde populatie

- in totaal includeerde men 30 895 volwassenen (14 tot 8 395 per studie) met DVT, bevestigd met standaard beeldvormingstechnieken (venografie, impedantie-plethysmografie, compressie-echografie van het volledige been, proximale compressie-echografie); deelnemers waren gemiddeld 32,9 tot 68,8 jaar oud; de studies werden uitgevoerd in Japan (N=3), Nederland (N=2), Brazilië (N=1), de VS (N=1), Pakistan (N=1), Egypte (N=1), Zuid-Korea (N=1), Rusland (N=1) of waren multinationalaal (N=10).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: recidief veneuze trombo-embolie (VTE), recidief DVT, recidief longembool
- secundaire uitkomstmaten: globale mortaliteit, posttrombotisch syndroom, gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit, ongewenste effecten zoals majeure bloedingen
- subgroepanalyses op basis van duur van de behandeling (<3 maanden versus >3 maanden), aanwezigheid van actieve kanker en type factor Xa-inhibitor
- sensitiviteitsanalyses met exclusie van studies met hoog risico van bias op minstens één domein en van studies met ximelagatran.

Resultaten

- van de primaire uitkomstmaten:
 - trombine-inhibitoren versus conventionele anticoagulantia
 - na 7 maanden geen statistisch significant verschil op vlak van recidief VTE, DVT en longemboolie (N=3, n=5 994, GRADE matig)
 - factor Xa-inhibitoren versus conventionele anticoagulantia
 - na 3 tot 12 maanden geen statistisch significant verschil op vlak van recidief VTE (N=13, n=17 505, GRADE matig), recidief DVT (N=9, n=16 439, GRADE matig), fataal (N=6, n=15 166, GRADE matig) en niet-fataal longembool (N=7, n=15 082, GRADE matig)
- van de secundaire uitkomstmaten:
 - trombine-inhibitoren versus conventionele anticoagulantia
 - na 7 maanden geen statistisch significant verschil op vlak van algemene mortaliteit (N=1, n=2 489, GRADE matig)
 - na 7 maanden statistisch significant minder majeure bloedingen met trombine-inhibitoren (OR 0,58 met 95% BI van 0,38 tot 0,89; N=3, n=5 994, GRADE hoog)
 - factor Xa-inhibitoren versus conventionele anticoagulantia
 - na 3 tot 6 maanden geen statistisch significant verschil op vlak van algemene mortaliteit (N=9, n=10 770, GRADE matig)
 - na 3 tot 12 maanden statistisch significant minder majeure bloedingen met factor Xa-inhibitoren (OR 0,63 met 95% BI van 0,45 tot 0,89; N=17, n=18 066, GRADE hoog)
 - er waren onvoldoende gegevens beschikbaar over posttrombotisch syndroom en gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit.

Besluit van de auteurs

De huidige systematische review suggereert dat DOAC's in vergelijking met conventionele antistollingstherapie mogelijk superieur zijn op vlak van veiligheid (majeure bloedingen) en waarschijnlijk equivalent zijn op vlak van effectiviteit. Er is waarschijnlijk weinig of geen verschil

tussen DOAC's en conventionele antistollingstherapie op vlak van preventie van recidief VTE, recidief DVT, longembolie en globale mortaliteit. DOAC's verminderden het aantal majeure bloedingen in vergelijking met conventionele antistollingstherapie. De zekerheid van het bewijs was matig tot hoog.

Financiering van de studie

National Institute for Health Research (UK); Chief Scientist Office, Scottish Government Health Directorates, The Scottish Government, UK.

Belangenconflicten van de auteurs

Alle auteurs verklaarden geen belangenconflicten te hebben.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze update van een Cochrane systematische review van 2015 (19) over de effectiviteit en veiligheid van DOAC's voor de langetermijnbehandeling van DVT is opgezet volgens de criteria van de Cochrane Collaboration. Voor de beoordeling van de methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies gebruikte men de Cochrane risk of bias tool. Geen enkele studie had een hoog risico van selectiebias. Voor 2 studies was het risico van selectiebias echter onduidelijk door een onvolledige beschrijving van het randomiseringsproces. In slechts 1 studie was er een hoog risico van performance bias wegens het ontbreken van informatie over blinding van deelnemers en studiepersoneel. Voor 2 andere studies die zelfrapportagelijsten voor respectievelijk posttrombotisch syndroom en levenskwaliteit gebruikten was het risico van performance- en detectiebias onduidelijk. Attrition bias was mogelijk aanwezig voor 4 studies wegens onduidelijkheid over de reden van studie-uitval (N=1), verdeling van studie-uitval over de onderzoeksgroepen en een hoge studie-uitval >20% (N=3). Er was mogelijk rapporteringsbias voor 5 studies. Globaal kunnen we het risico van bias van de geïncludeerde studies dus als beperkt beschouwen. Vandaar dat de onderzoekers de zekerheid van het bewijs (GRADE) voor de gepoolde uitkomsten niet hebben gedowngraded wegens risico van studiebias. Voor alle vergelijkingen was er bovendien ook een lage statistische heterogeniteit.

Slechts 1 sensitiviteitsanalyse die studies met een hoog risico van bias voor minstens één domein excludeerde, toonde een verschillend resultaat in vergelijking met de primaire analyse: het verschil tussen factor Xa-inhibitoren en conventionele anticoagulantia verdween voor majeure bloedingen (OR 0,76 met 95% BI van 0,55 tot 1,05; N=11). Maar gezien het brede betrouwbaarheidsinterval voor deze uitkomst zou dit ook te maken kunnen hebben met een gebrek aan statistische power van deze analyse.

Beoordeling van de resultaten

Op vlak van recidief VTE en DVT en op vlak van longembolie zag men geen statistisch significant verschil tussen conventionele anticoagulantia enerzijds en trombine-inhibitoren en factor Xa-inhibitoren anderzijds. Wegens onnauwkeurigheid van de resultaten als gevolg van een beperkte steekproefgrootte en een laag aantal geregistreerde gebeurtenissen moesten de auteurs de zekerheid van het bewijs downgraden van GRADE hoog naar matig. Daarnaast zag men zowel voor trombine-inhibitoren als voor factor Xa-inhibitoren versus conventionele anticoagulantia een daling van het aantal majeure bloedingen. Hiervoor schatten de onderzoekers de zekerheid van het bewijs als hoog in. Als we rekening houden met het resultaat van de sensitiviteitsanalyse voor factor Xa-inhibitoren is het echter niet meer duidelijk in hoeverre deze inschatting van GRADE nog valide is. Een subgroupanalyse kon een verschil in de incidentie van majeure bloedingen met factor Xa-inhibitoren aantonen tussen personen met kanker (OR 0,78 met 95% BI van 0,42 tot 1,43; N=5, n=5 170) en zonder kanker (OR 0,60 met 95% BI van 0,39 tot 0,91; N=12, n=15 986). Ook hier is het moeilijk om vaste conclusies te trekken aangezien deze analyse sterk afhangt van één studie met een hoog risico van attrition- en rapporteringsbias.

Uit de resultaten blijkt ten slotte dat er dringend extra onderzoek nodig is met betrekking tot levenskwaliteit. Want richtlijnen wijzen toch vaak op het gebruiksgemak van DOAC's ten opzichte van VKA's. Mogelijk zijn algemene vragenlijsten over levenskwaliteit niet sensitief genoeg om verschillen op dat vlak waar te nemen.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De eerstelijnsrichtlijn "diepveneuze trombose en longembolie" van NHG (2023) vermeldt dat DOAC's en VKA's gelijkwaardig zijn wat betreft effectiviteit. Er is wel een voorkeur voor DOAC's omwille van het gebruiksgemak en een mogelijk lager risico van bloedingen. Apixaban en rivaroxaban kunnen meteen na de diagnose worden opgestart met een oplaaddosis van respectievelijk 2*10 mg gedurende 7 dagen en 2*15 mg gedurende 21 dagen, gevolgd door een onderhoudsdosis van 2*5 mg en 1*20 mg per dag (1). Dabigatran en edoxaban worden na minstens 5 dagen behandeling met een heparine met laag moleculair gewicht opgestart aan een dosis van respectievelijk 2*150 mg en 1*60 mg per dag met dosisaanpassing naargelang de nierfunctie.

Besluit van Minerva

Deze update van een Cochrane systematische review van RCT's, die een beperkt risico van bias hebben, bevestigt dat er voor de langetermijnbehandeling (≥ 7 maanden) van diepe veneuze trombose geen verschil bestaat tussen DOAC's en conventionele anticoagulantia in voorkomen van recidief veneuze trombo-embolie, recidief diepe veneuze trombose en longembolie. Er zouden wel minder majeure bloedingen voorkomen met trombine-inhibitoren (na 7 maanden) en met factor Xa-inhibitoren (na 3 tot 12 maanden). Voor dit laatste bestaat er echter minder zekerheid na het uitvoeren van een sensitiviteitsanalyse die rekening hield met het risico van bias van de geïnccludeerde studies. Er is dus extra onderzoek nodig naar de veiligheid van verschillende DOAC's onderling, alsook in bepaalde subgroepen. Ook op vlak van levenskwaliteit moet er verder onderzoek gebeuren.

Referenties zie website