



## Factor Xa-inhibitoren versus vitamine K-antagonisten bij voorkamerfibrillatie

### Referenties

Bruins Slot KM, Berge E. Factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in patients with atrial fibrillation. Cochrane Database Syst Rev 2018, Issue 3. DOI: 10.1002/14651858.CD008980.pub3

### Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Minerva publiceerde reeds meerdere artikels over het belang van directe orale anticoagulantia (DOAC's) (alias NOAC's of nieuwe orale anticoagulantia) bij voorkamerfibrillatie ter preventie van een cerebrovasculair accident (CVA) en systemische embolie. Ter herinnering: DOAC's bestaan uit de factor Xa (in België gecommmercialiseerd: apixaban, edoxaban en rivaroxaban) en één directe trombine-inhibitor, dabigatran. Voor deze indicatie analyseerden we reeds de belangrijkste studies met deze medicamenten (*zie de synthese op de website van Minerva (1) en referenties 2 en 3*).

Tevens bespraken we de resultaten van de eerste twee meta-analyses binnen dit domein. Over de meta-analyse van Miller et al. in 2012, met inclusie van 3 RCT's (apixaban, dabigatran en rivaroxaban) besloten we dat het niet mogelijk was om de methodologische tekortkomingen van de originele studies te omzeilen (4,5). Non-inferioriteit van deze geneesmiddelen versus warfarine werd aangetoond maar superioriteit versus een goed gecontroleerde behandeling met warfarine nog steeds niet, met blijvende vragen over de veiligheid van deze geneesmiddelen. De studie van Adam et al. in 2012 nam alle DOAC's samen (factor Xa-inhibitor en directe trombine-inhibitor) voor de indicaties van voorkamerfibrillatie en van de preventie van veneuze trombo-embolie (6). We besloten (7) dat deze systematische review een superioriteit van DOAC's versus warfarine aantoonde voor de uitkomstmaat van globale mortaliteit wat betreft de indicatie van voorkamerfibrillatie (maar niet van veneuze trombo-embolie). Voor beide indicaties samen werden er minder fatale bloedingen aangetoond (in de uitkomstmaat van globale mortaliteit inbegrepen!), zonder verschil (maar de resultaten waren sterk tegenstrijdig) voor majeure bloedingen en gastro-intestinale bloedingen maar met meer behandelingsstop wegens ongewenste effecten.

In 2018 publiceerde de Cochrane Collaboration een nieuwe systematische review met meta-analyses over het belang van factor Xa-inhibitoren (voor 90% studies met apixaban, edoxaban en rivaroxaban) ter preventie van een cerebrale embolie (CVA) of systemische embolie bij voorkamerfibrillatie (8).

De auteurs vermelden de volgende significante resultaten:

Uitkomstmaten	Totale populatie (aantal RCTs)	Relatieve efficaciteit DOAC vs warfarine OR (met 95% BI)	Kwaliteit van bewijs GRADE
CVA/systemische embolie	67477 (13)	0,89 (0,82 tot 0,97)	hoog
CVA	67449 (13)	0,89 (0,81 tot 0,97)	hoog
Majeure bloeding	67396 (13)	0,78 (0,73 tot 0,84)	matig

Intracranieële bloeding	66259 (12)	0,50 (0,42 tot 0,59)	hoog
Overlijden door gelijk welke oorzaak	65624 (10)	0,89 (0,83 tot 0,95)	matig

CVA: cerebrale embolie; DOAC: directe orale anticoagulantia (factor Xa-inhibitoren); OR: odds ratio

De auteurs besluiten dat factor Xa-inhibitoren in vergelijking met warfarine het aantal CVA's en systemische embolische gebeurtenissen doen afnemen bij patiënten met voorkamerfibrillatie. Het absolute verschil in effectiviteit is nochtans zeer klein. Versus warfarine doen factor Xa-inhibitoren het aantal intracranieële bloedingen, alsook de overlijdens door gelijk welke oorzaak en het aantal majeure bloedingen (minder sterk bewijs voor deze laatste twee uitkomstmaten) afnemen.

Een belangrijke beperking van deze meta-analyse is de **klinische heterogeniteit** van de geïncludeerde studiepopulaties uit de verschillende originele studies. Zoals we reeds eerder onderlijnden, is een meta-analyse die de resultaten van verschillende studies (RCT's) met heterogene populaties en dikwijls verschillende resultaten optelt, uiteindelijk minder nuttig voor de clinicus. Wanneer de arts een behandelingskeuze moet voorstellen, zal een concrete patiënt misschien gemakkelijker overeenstemmen met die patiënten van een specifieke RCT. De studieresultaten zullen dan potentieel ook meer toepasbaar zijn voor die concrete patiënt (9,10). Deze reflectie wordt goed geïllustreerd met de huidige meta-analyses over DOAC's. Een andere tekortkoming bestaat uit de afwezigheid van gegevens over kosteneffectiviteit. Ook al zijn recente gegevens over dit domein beschikbaar, zoals in het Verenigd Koninkrijk, onderlijnden wij reeds dat een kosteneffectiviteitsanalyse van een geneesmiddelenklasse of een geneesmiddel alleen geldt voor een specifieke context. Het is dan ook onmogelijk om er valide praktische besluiten uit te trekken voor België (temeer daar er geen directe vergelijking bestaat tussen de verschillende DOAC's) (11,12).

## Besluit

Niettegenstaande de gunstige resultaten van factor Xa-inhibitoren (apixaban, edoxaban en rivaroxaban) versus warfarine brengt deze systematische review met meta-analyses van goede kwaliteit geen enkel echt nieuw element aan bij de belangrijkste studies over deze geneesmiddelen wanneer de arts moet kiezen voor een DOAC of een vitamine K-antagonist bij een concrete patiënt met voorkamerfibrillatie (waarvoor een anticoagulerende behandeling geïndiceerd is).

## Voor de praktijk

De recente consensusvergadering van het RIZIV over DOAC's bij voorkamerfibrillatie (en voor de secundaire trombo-embolische preventie) besluit dat DOAC's een (klein) klinisch voordeel opleveren in absolute cijfers in vergelijking met vitamine K-antagonisten, een effect dat aangetoond is in RCT's. Het is niet nodig is om systematisch een monitoring via bloed uit te voeren (13). Tot vandaag blijkt dit effect te worden bevestigd door actuele observationele registraties. De jury onderlijnt dat er meer bewijzen nodig zijn binnen enkele specifiek afgelijnde contexten, in het bijzonder bij fragiele bejaarden, in de peri-operatieve fase, en voor zeer gespecialiseerde domeinen. We worden eraan herinnerd dat de maatschappelijke kosten van DOAC's veel hoger zijn dan deze van vitamine K-antagonisten en dat een nauwkeurige observatie van een anticoagulerende behandeling onontbeerlijk is. De hier beschreven meta-analyse voegt niets nieuws toe aan deze besluiten.

### Commerciële namen

- apixaban : Eliquis ®
- edoxaban : Lixiana ®
- rivaroxaban : Xarelto ®

## Referenties

1. LRM. Orale anticoagulatie: nieuwe geneesmiddelen. Voor de praktijk: synthese. Minerva, Laatste update: 31/03/2014.
2. 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
3. Chevalier P. Voorkamerfibrillatie: heeft edoxaban een meerwaarde boven warfarine? *Minerva* 2016;15(1):4-8.
4. 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
5. Chevalier P. Apixaban, dabigatran en rivaroxaban bij voorkamerfibrillatie: een meta-analyse met gunstige resultaten? *Minerva* 2012;11(7):84-5.
6. 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
7. Chevalier P. Voorkamerfibrillatie en veneuze trombo-embolie: nieuwe orale anticoagulantia versus warfarine. *Minerva* 2013;12(3):28-9.
8. Bruins Slot KM, Berge E. Factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in patients with atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2018, Issue 3. DOI: 10.1002/14651858.CD008980.pub3
9. Chevalier P. Nieuwe orale anticoagulantia bij voorkamerfibrillatie en veneuze trombo-embolie: effect op mortaliteit in RCT's versus literatuuroverzichten. *Minerva bondig* 15/11/2016.
10. 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
11. Sterne JA, Bodalia PN, Bryden PA, et al. Oral anticoagulants for primary prevention, treatment and secondary prevention of venous thromboembolic disease, and for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2017;21:1-386. DOI: 10.3310/hta21090
12. Chevalier P. Kosteneffectiviteit van orale anticoagulantia voor primaire en secundaire preventie en behandeling van veneuze trombo-embolie en voor preventie van CVA bij patiënten met voorkamerfibrillatie: Britse analyse versus Belgische gegevens (voor VKF). *Minerva bondig* 01/06/2018.
13. RIZIV. Het rationeel gebruik van de orale anticoagulantia directe (DOAC) of vitamine K antagonisten (VKA) in voorkamerfibrillatie (trombo-embolische preventie) en veneuze trombo-embolie (behandeling en secundaire preventie). Consensusvergadering van 30/11/2017. Conclusies. Juryrapport. Korte tekst.