



Directe orale anticoagulantia (DOAC's) voor de langetermijnbehandeling van longembolie: een update

Referentie

Li M, Li J, Wang X, et al. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors versus conventional anticoagulants for the treatment of pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2023, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD010957.pub3

Duiding

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

Klinische vraag

Wat is voor de langetermijnbehandeling van longembolie 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 langetermijnbehandeling van longembolie worden zowel vitamine K-antagonisten (VKA) als directe orale anticoagulantia (DOAC) (factor Xa-inhibitoren zoals rivaroxaban, apixaban, edoxaban of trombine-inhibitoren zoals dabigatran) aanbevolen (1). In 2016 gaven we duiding bij een Cochrane systematische review die aantoonde dat DOAC's voor de behandeling van longembolie op lange termijn een vergelijkbaar effect hebben als standaard anticoagulatietherapie op vlak van recidiverende longembolie, recidiverende veneuze trombo-embolie, diepe veneuze trombose, globale mortaliteit en majeure bloedingen (2,3). Sindsdien zijn er nieuwe RCT's gepubliceerd wat tot een update van deze Cochrane systematische review noopte (4).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met 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 longembolie gedurende minstens 3 maanden een orale directe trombine- of factor Xa-inhibitor toegediend kregen en men vergeleek met een andere DOAC of met een conventioneel oraal anticoagulans
- exclusiecriteria: studies met niet oraal toegediende trombine- of factor Xa-inhibitoren

- uiteindelijk includeerde men 10 studies met een studieduur van 3 tot 12 maanden; 5 RCT's waren reeds geïncludeerd in de oorspronkelijke Cochrane review (2 RCT's met de trombine-inhibitor dabigatran (5,6) (waarvan één RCT reeds besproken werd in Minerva (7)) en 3 RCT's met de factor Xa-inhibitoren rivaroxaban (8), edoxaban (9) en apixaban (10)); er werden 5 nieuwe RCT's geïdentificeerd tijdens de update (met de factor Xa-inhibitoren apixaban (11,12), edoxaban (12) en rivaroxaban (13,14)).

Bestudeerde populatie

- 13 073 volwassenen (40 tot 5 395 per studie) met longembolie bevestigd met standaard beeldvormingstechnieken (CT-pulmonalisangiografie, V/Q-scan, pulmonaire angiografie); deelnemers waren gemiddeld 47,6 tot 68,8 jaar oud en 55,5% was man; studies werden uitgevoerd in Japan (N=2), de Verenigde Staten (N=1) of waren multinationalaal (N=7).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: recidief longembolie, recidief veneuze trombo-embolie, diepe veneuze trombose.
- secundaire uitkomstmaten: globale mortaliteit, ongewenste effecten zoals majeure bloedingen, gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit
- intention-to-treat-analyse
- subgroepanalyses onder andere op basis van aanwezigheid van actieve kanker, type factor Xa-inhibitor
- sensitiviteitsanalyses met exclusie van studies met hoog risico van bias op een bepaald domein.

Resultaten

- van de primaire uitkomstmaten:
 - geen significant verschil tussen orale directe trombine-inhibitoren (dabigatran na initieel niet-gefractioneerd heparine of LMWH) en conventionele anticoagulatie (warfarine na initieel niet-gefractioneerd heparine of LMWH) op vlak van recidief longembolie, recidief veneuze trombo-embolie en diepe veneuze trombose (N=2, n=1 602; GRADE matig) na 6 maanden
 - geen significant verschil tussen orale factor Xa-inhibitoren (apixaban, rivaroxaban, edoxaban) en conventionele anticoagulatie (initieel niet-gefractioneerd heparine of enoxaparine, warfarine, acenocoumarol, dalteparine) op vlak van recidief longembolie (N=3, n=8 186, I²=0%; GRADE matig), recidief veneuze trombo-embolie (N=8, n=11 416, I²=0%; GRADE matig) en diepe veneuze trombose (N=2, n=8 151, I²=0%; GRADE matig) na 6 maanden
- van de secundaire uitkomstmaten:
 - geen significant verschil tussen orale directe trombine-inhibitoren en conventionele anticoagulatie op vlak van majeure bloedingen (N=2, n=1 602 patiënten; GRADE matig) na 3 tot 12 maanden
 - geen significant verschil tussen orale factor Xa-inhibitoren en conventionele anticoagulatie op vlak van globale mortaliteit (N=1, n=4 817; GRADE matig) en majeure bloedingen (N=8, n=11 447, I²=79%; GRADE laag) na 3 tot 12 maanden
 - geen gegevens op vlak van gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit.

Besluit van de auteurs

Beschikbaar bewijs toont aan dat er waarschijnlijk weinig of geen verschil bestaat tussen DOAC's (directe orale anticoagulantia) en conventionele anticoagulantia op vlak van preventie van recidief longembolie, recidief veneuze trombo-embolie, diepe veneuze trombose (DVT), globale mortaliteit en majeure bloedingen. De zekerheid van het bewijs is matig of laag. Toekomstige grootschalige klinische studies zijn nodig om te bepalen of verschillende geneesmiddelen verschillen in effectiviteit en bloedingsrisico, alsook om verschillen in effect tussen subgroepen te exploreren, zoals personen met kanker en obesitas.

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 systematische review en meta-analyse is opgezet volgens de criteria van de Cochrane Collaboration. De methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies werd beoordeeld met de Cochrane risk of bias tool. Op vlak van selectie- en detectiebias hadden alle studies een laag risico van bias. De randomisering, blinding van toewijzing en blinding van deelnemers, studiepersoneel en effectbeoordelaars zijn voor alle studies immers correct uitgevoerd. Voor twee studies was er een hoog risico van bias op vlak van selectieve rapportage van gegevens (ontbrekende gegevens over de uitkomstmaten mineure bloedingen en levenskwaliteit). Een sensitiviteitsanalyse die rekening hield met dit hoge risico van bias kon geen invloed op de resultaten aantonen. Voor één studie was er een onduidelijk risico van bias op vlak van attrition bias (door onduidelijkheid over de reden van studie-uitval en exclusie van deelnemers uit de ITT-analyse). De auteurs beslisten om de mate van zekerheid van bewijs voor alle vergelijkingen met één niveau te verlagen wegens imprecisie als gevolg van het lage aantal geregistreerde gebeurtenissen. Daardoor was er globaal een matige zekerheid van bewijs. Voor de meeste uitkomstmaten was de statistische heterogeniteit tussen studies laag ($I^2=0\%$). Alleen voor de uitkomstmaat majeure bloedingen met orale factor Xa-inhibitoren versus conventionele anticoagulantia was de statistische heterogeniteit substantieel ($I^2=79\%$) en moest men de zekerheid van het bewijs downgraden naar een lager niveau..

Bespreking van de resultaten

De auteurs besluiten dat men op basis van het beschikbare bewijs kan concluderen dat er waarschijnlijk geen verschil is in effectiviteit tussen DOAC's en conventionele anticoagulatie om een recidief longembolie na 3 tot 12 maanden te vermijden. Ook op vlak van ongewenste effecten kon men evenmin een verschil aantonen. De zekerheid van het bewijs voor majeure bloedingen was echter laag (*zie hoger*). De statistische heterogeniteit die aan deze onzekerheid ten grondslag ligt, heeft mogelijk te maken met farmacologische verschillen in factor Xa-inhibitoren, verschillende vormen van conventionele anticoagulatie (warfarine, dalteparine), verschillen in studieduur (3 maanden, 5-6 maanden, 12 maanden). Een subgroepanalyse kon aantonen dat de kans op bloedingen met factor Xa-inhibitoren hoger was bij patiënten met kanker en statistisch significant lager was met rivaroxaban (in tegenstelling tot apixaban en edoxaban). Door het kleine aantal studies in deze subgroepanalyses mag men hieruit echter geen definitieve besluiten trekken en is verder onderzoek nodig, meer specifiek met bepaalde subgroepen en met verschillende DOAC's die men onderling vergelijkt. Bijkomend onderzoek is ook nodig met betrekking tot levenskwaliteit mits dit toch een mogelijk te verwachten voordeel is bij DOAC's. Denk hier bijvoorbeeld aan de gebruiksvriendelijkheid op vlak van biologische monitoring.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De eerstelijnsrichtlijn “diepveneuze trombose en longembolie” van NHG vermeldt dat DOAC's en VKA's gelijkwaardig zijn wat betreft effectiviteit, mits wel een voorkeur voor DOAC's omwille van gebruiksgemak en een mogelijk lager risico van bloedingen (1). Ook de ESC-richtlijn formuleert geen voorkeur binnen een behandelingsperiode van 6 maanden (15). Indien anticoagulatie langer dan 6 maanden nodig is, geeft men wel de voorkeur aan apixaban of rivaroxaban.

Besluit van Minerva

Deze update van een Cochrane systematische review van methodologisch correct uitgevoerde RCT's bevestigt dat er op basis van het huidige beschikbare bewijs geen verschil in werkzaamheid bestaat tussen DOAC's en conventionele anticoagulatie voor de langetermijnbehandeling (tot 12 maanden) van longembolie. Ook met betrekking tot majeure bloedingen zag men geen verschil tussen beide behandelopties, maar hiervoor is verder onderzoek in bepaalde subgroepen en met verschillende DOAC's sterk aanbevolen.

Referenties

1. Geersing GJ, Kessel LS, Poldervaar JM, et al. Diepveneuze trombose en longembolie. NHG-standaard. [M86] Gepubliceerd: november 2023.
2. Sculier JP. Hebben de nieuwe orale anticoagulantia een plaats bij de langetermijnbehandeling van longembool? *Minerva* 2016;15(7):170-4.
3. Robertson L, Kesteven P, McCaslin JE. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors for the treatment of pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, Issue 12. DOI: 10.1002/14651858.CD010957.pub2
4. Li M, Li J, Wang X, et al. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors versus conventional anticoagulants for the treatment of pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2023, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD010957.pub3
5. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al; RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342-52. DOI: 10.1056/NEJMoa0906598
6. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al; RE-COVER II Trial Investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014;129:764-72. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004450
7. Chevalier P. Dabigatran voor veneuze trombo-embolie. *Minerva Duiding* 28/08/2010.
8. Buller HR, Prins MH, Lensin AW, et al; EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287-97. DOI: 10.1056/NEJMoa1113572
9. Buller HR, Decousus H, Grosso MA et al; Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:1406-15. DOI: 10.1056/NEJMoa1306638
10. Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:799-808. DOI: 10.1056/NEJMoa1302507
11. Nakamura M, Nishikawa M, Komuro I, Ki et al. Apixaban for the treatment of Japanese subjects with acute venous thromboembolism (AMPLIFY-J Study). *Circ J* 2015;79:1230-6. DOI: 10.1253/circj.CJ-15-0195
12. Ageno W, Vedovati MC, Cohen A, et al. Bleeding with apixaban and dalteparin in patients with cancer-associated venous thromboembolism: results from the Caravaggio Study. *Thromb Haemost* 2021;121:616-24. DOI: 10.1055/s-0040-1720975
13. Yamada N, Hirayama A, Maeda H, et al. Oral rivaroxaban for Japanese patients with symptomatic venous thromboembolism - the J-EINSTEIN DVT and PE program. *Thromb J* 2015;13:2. DOI: 10.1186/s12959-015-0035-3
14. Peacock WF, Coleman CI, Diercks DB, et al. Emergency Department Discharge of Pulmonary Embolus Patients. *Acad Emerg Med* 2018;25:995-1003. DOI: 10.1111/acem.13451
15. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;41:543-603. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz405