

# Hebben de nieuwe orale anticoagulantia een plaats bij de langetermijnbehandeling van longembool?

## Referentie

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.

## Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet, Université Libre de Bruxelles (ULB)

## Klinische vraag

Wat zijn bij de behandeling van longembool op lange termijn de werkzaamheid en de veiligheid van de nieuwe orale anticoagulantia in vergelijking met de standaardbehandeling (heparines en vitamine K-antagonisten)?

## Achtergrond

Voor de behandeling van longembool, een mogelijk fatale aandoening, wordt conventioneel als standaardbehandeling een anticoagulatetherapie met heparine of een vitamine K-antagonist toegediend. Sinds geruime tijd zijn er ook nieuwe orale anticoagulantia (NOAC's) beschikbaar met verschillende werkingsmechanismen: factor Xa-inhibitoren (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) en direct werkende trombine-inhibitoren (dabigatran). De NOAC's bieden het voordeel dat ze beschikbaar zijn in orale vorm aan een vaste dosis zonder noodzaak van dosisaanpassing via biologische monitoring, maar er is echter geen antidotum beschikbaar. In verschillende RCT's is de werkzaamheid van de NOAC's voor de behandeling van longembool vergeleken met de standaardbehandeling (1-9). De hier besproken studie van de Cochrane Collaboration is een meta-analyse van deze RCT's en evalueert de werkzaamheid en de veiligheid van NOAC's voor de behandeling van longembool op lange termijn.

## Samenvatting

### Methodologie

Systematische review met meta-analyse

### Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Register of Studies, MEDLINE, EMBASE, CINAHL en AMED (tot januari 2015)
- World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform, ClinicalTrials.gov, ISRCTN Register
- referentielijsten van gevonden relevante artikels
- handmatige zoektocht in relevante tijdschriften
- geen taalrestrictie.

### Geselecteerde studies

- RCT's bij patiënten met longembool bevestigd op pulmonaire ventilatie-perfusiescan, pulmonaire angiografie of pulmonaire angiografie met CT-scan; orale toediening gedurende minstens 3 maanden van een factor Xa-inhibitor of een direct werkende trombine-inhibitor in minstens 1 van de studie-armen
- gepubliceerde studies en lopende studies indien preliminaire resultaten beschikbaar
- inclusie van 5 RCT's: AMPLIFY (1); EINSTEIN-PE (3); Hokusai-VTE (5); RE-COVER (7) en RE-COVER II (9)

- 2 RCT's met een direct werkende trombine-inhibitor (dabigatran (7,9))
- 3 RCT's met een factor Xa-inhibitor (rivaroxaban (3), edoxaban (5) en apixaban (1)).

#### Bestudeerde populatie

- 7 897 patiënten.

#### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
  - recidief van longembool
  - recidief van veneuze trombo-embolie inclusief bevestigde diepe veneuze trombose
  - bewezen diepe veneuze trombose
- secundaire uitkomstmaten:
  - globale mortaliteit
  - ongewenste effecten o.a. majeure bloedingen volgens de definitie van de International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH):
    - fatale bloedingen
    - symptomatische bloedingen in een kritisch gebied of orgaan
    - bloedingen die een daling veroorzaken in hemoglobine van  $\geq 2$  g/dl of die een transfusie vereisen
    - combinatie van de 3 bovenvermelde bloedingen
  - gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven
- afzonderlijke analyse van de resultaten voor de 2 soorten NOAC's
- meta-analyse volgens het fixed effects model als er geen statistische heterogeniteit was vastgesteld
- evaluatie van de heterogeniteit tussen de studies op basis van een **forest plot** en de Chi<sup>2</sup>- en I<sup>2</sup>-testen.

#### Resultaten

##### 1. dabigatran (direct werkende trombine-inhibitor) versus standaard anticoagulatie (7,9):

- recidiverend longembool: OR=1,02 (95% BI van 0,50 tot 2,04); N=2; n=1 602 (hoog niveau van bewijskracht)
- recidiverende veneuze trombo-embolie: OR=0,93 (95% BI van 0,52 tot 1,66); N=2; n=1 602 (hoog niveau van bewijskracht)
- diepe veneuze trombose: OR=0,79 (95% BI van 0,29 tot 2,13); N=2; n=1 602 (hoog niveau van bewijskracht)
- globale mortaliteit: geen gegevens beschikbaar voor de patiënten met longembool
- ongewenste effecten van de behandeling (majeure bloeding): OR=0,50 (95% BI van 0,15 tot 1,68); N=2; n=1 527 (hoog niveau van bewijskracht)
- kwaliteit van leven: niet opgenomen als uitkomstmaat in de originele studies.

##### 2. apixaban, edoxaban of rivaroxaban (factor Xa-inhibitoren) versus standaard anticoagulatie (1,3,5):

- recidiverend longembool: OR=1,08 (95% BI van 0,46 tot 2,56), I<sup>2</sup>=58%; N=2; n=4 509 (matig niveau van bewijskracht)
- recidiverende veneuze trombo-embolie: OR=0,85 (95% BI van 0,63 tot 1,15); N=3; n=6 295 (matig niveau van bewijskracht)
- diepe veneuze trombose: OR=0,72 (95% BI van 0,39 tot 1,32); N=2; n=4 509 (matig niveau van bewijskracht)
- globale mortaliteit: OR=1,16 (95% BI van 0,79 tot 1,70); N=1; n=4 817 (matig niveau van bewijskracht)
- ongewenste effecten van de behandeling: majeure bloeding: OR=0,97 (95% BI van 0,59 tot 1,62); N=2; n=4 507 (matig niveau van bewijskracht)
- kwaliteit van leven: niet opgenomen als uitkomstmaat in de originele studies.

### **Besluit van de auteurs**

De auteurs besluiten met een matig tot hoog niveau van bewijskracht dat er geen verschillen zijn tussen de nieuwe orale anticoagulantia en standaard anticoagulatietherapie voor de langetermijnbehandeling van longembool op het vlak van recidiverend longembool, recidiverende veneuze trombo-embolie, diepe veneuze trombose, globale mortaliteit en majeure bloedingen.

### **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**

Eén van de 3 auteurs verklaart vergoedingen te hebben ontvangen van verschillende farmaceutische firma's (o.a. producenten van dabigatran, rivaroxaban en enoxaban) en was rechtstreeks betrokken bij de studies over de nieuwe orale anticoagulantia; één auteur verklaart vergoedingen te hebben ontvangen van firma's in medische technologie; de andere auteur verklaart geen belangenconflicten te hebben.

## **Bespreking**

### **Methodologische beschouwingen**

Deze systematische review is opgezet volgens de criteria van de Cochrane Collaboration. Twee auteurs selecteerden onafhankelijk van elkaar de studies en verwerkten de gegevens. Bij discrepantie zochten ze samen naar een consensus. Ze zochten in de belangrijkste databanken en naast de gepubliceerde studies vonden ze 5 niet-gepubliceerde studies. Eén hiervan is ondertussen wel beschikbaar: de Japanse AMPLIFY-J-studie (10) die apixaban vergelijkt met warfarine voor de behandeling van acute veneuze trombo-embolie.

Zoals in alle reviews van de Cochrane Collaboration gaat bij de evaluatie van de geselecteerde RCT's veel aandacht naar het opsporen van bias. Op basis van het Cochrane 'risk of bias'-tool onderzochten 2 auteurs onafhankelijk van elkaar de risico's van bias: o.a. selectiebias (randomisatiemethode, geheimhouding van de toewijzing), performance bias (dubbele blindering), detectiebias, attrition bias, **rapporteringsbias**. Bij afwijkingen kwam de derde auteur tussenbeide. Volgens de auteurs was het risico van bias gering behalve voor de randomisatiemethode die moeilijk beoordeeld kon worden op basis van de gepubliceerde rapporten. De populatie is in de meta-analyse zelf niet beschreven, maar de patiëntkenmerken van iedere studie zijn opgenomen in de bijlagen. We willen wel wijzen op een aantal exclusiecriteria in de originele studies: patiënten met een hoog bloedingsrisico, ouder dan 65 jaar, met een gestoorde nierfunctie (soms eGFR <50-60 mL/min.) of die gelijktijdig CYP3A4-inhibitoren of krachtige CYP3A4-inductoren gebruikten.

De uitkomstmaten voor de meta-analyse zijn duidelijk omschreven en geanalyseerd en zijn klinisch zeer relevant. De auteurs maakten bij de analyse een onderscheid tussen de 2 categorieën nieuwe orale anticoagulantia.

We willen erop wijzen dat één van de auteurs belangenconflicten heeft met producenten van de nieuwe orale anticoagulantia.

### **Interpretatie van de resultaten en resultaten in perspectief**

Dit is de eerste systematische review van de Cochrane Collaboration over de plaats van de nieuwe orale anticoagulantia bij de behandeling van longembool. In de literatuur is het overigens ook de enige die specifiek over longembool handelt. De meeste onderzoeken evalueren de nieuwe orale anticoagulantia voor de behandeling van veneuze trombo-embolie in zijn globaliteit.

De auteurs besluiten dat er geen verschil is tussen de nieuwe orale anticoagulantia en de standaard anticoagulatie voor de behandeling van longembool op lange termijn. De nieuwe orale anticoagulantia kunnen dus een alternatief zijn met als voordeel een orale toediening in vaste vorm zonder noodzaak van biologische monitoring.

Zoals hoger vermeld is er sindsdien slechts 1 nieuwe, kleine studie verschenen (10). Deze studie onderzocht het effect van apixaban bij 80 Japanse patiënten en de resultaten wijzen in dezelfde richting. Ook de besluiten van het online themadossier van Minerva over de nieuwe orale anticoagulantia (laatste update in 2014) zijn niet in tegenspraak met de hier besproken meta-analyse en bevelen vitamine K-antagonisten aan omdat er meer ervaring is met deze geneesmiddelen en omdat ze beter onderzocht zijn (11).

Een vaste dosis heeft echter het nadeel dat er met NOAC's geen monitoring van de anticoagulatie mogelijk is. Op die manier kan niet nagegaan worden of de patiënt het voorschrift volgt en kan de dosis niet aangepast worden bij onder- of overdosering. Verder is er geen antidotum beschikbaar in geval van hemorragie en dit is het belangrijkste nadeel van de nieuwe orale anticoagulantia.

Een aantal aspecten van het gebruik van de nieuwe orale anticoagulantia moet nog uitgeklaard worden. Zoals blijkt uit de hier besproken systematische review van de Cochrane Collaboration, is het effect op de kwaliteit van leven nog niet onderzocht. Aangezien de nieuwe orale anticoagulantia gebruiksvriendelijker zijn, zou men kunnen verwachten dat de kwaliteit van leven enigszins verbetert en het is verwonderlijk dat de farmaceutische industrie tot nu toe hieraan geen aandacht besteed heeft. Het economische aspect (de nieuwe orale anticoagulantia zijn veel duurder) komt in de hier besproken studie niet aan bod, noch bij het verzamelen van de gegevens noch in het discussiegedeelte. Misschien spelen de belangenconflicten van één van de auteurs hierin een rol. Het economische probleem is in het online themadossier van Minerva over de nieuwe orale anticoagulantia wel een argument tegen hun gebruik bij patiënten met voorkamerfibrillatie.

Drie RCT's zijn non-inferioriteitsstudies (3,5,7), maar de auteurs vermelden in hun publicaties niet welk voordeel ze verwachten van een non-inferioriteitsopzet. Deze doelstelling moet duidelijk toegelicht worden (12,13), maar wordt in de praktijk ontweken. Het is zeer onwaarschijnlijk dat de enkele nog niet gepubliceerde studies die de auteurs vermelden, de resultaten van de meta-analyse zullen veranderen. Toch hebben we gegevens uit farmacovigilantie en uit onafhankelijke studies op het terrein nodig om de werkzaamheid en de veiligheid te bevestigen die is vastgesteld in de door de farmaceutische firma's uitgevoerde studies.

## Besluit van Minerva

Deze systematische review met meta-analyse van de Cochrane Collaboration toont aan dat de nieuwe orale anticoagulantia (factor Xa-inhibitoren en direct werkende trombine-inhibitoren) bij de behandeling van longembool eenzelfde effect hebben op recidiverend longembool, recidiverende veneuze trombo-embolie, diepe veneuze trombose, globale mortaliteit en majeure bloedingen als de standaard anticoagulatietherapie. De grotere gebruiksvriendelijkheid van de nieuwe orale anticoagulantia (vaste dosis, geen biologische monitoring nodig) is een voordeel, maar het ontbreken van een antidotum en de hogere kostprijs zijn nadelen. Alleen gegevens uit de dagelijkse praktijk kunnen uitmaken of het gebruik van deze geneesmiddelen nuttig is, en dat op voorwaarde dat de kostprijs aanvaardbaar is.

## Voor de praktijk

Deze systematische review met meta-analyse versterkt de beschikbare Belgische aanbevelingen, de besluiten van Minerva (11) en deze van de consensusconferentie van het RIZIV in 2013 over de preventie en de behandeling van veneuze trombo-embolie (14). Het juryrapport van de consensusconferentie handelde niet specifiek over longembool, maar over alle aspecten van veneuze trombo-embolie en sluit aan bij de besluiten van Minerva: starten met heparine met laagmoleculair gewicht en onderhoud met vitamine K-antagonisten (sterke aanbeveling). Het juryrapport vermeldt verder dat de nieuwe orale anticoagulantia een alternatief kunnen zijn. Dat wordt ook bevestigd door de hier besproken systematische review van de Cochrane Collaboration, maar we moeten rekening houden met de hierboven vermelde nadelen, onder andere de hoge kostprijs.

## Productnamen

- apixaban: Eliquis®
- dabigatran: Pradaxa®
- rivaroxaban: Xarelto®
- edoxaban: niet beschikbaar in België (07/07/2016)

## Referenties

1. 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.
2. Chevalier P. Apixaban voor de behandeling van veneuze trombo-embolie. *Minerva* 2013;12(9):114-5.
3. 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.
4. La rédaction Minerva. Rivaroxaban voor de behandeling van symptomatisch longembool? *Minerva bondig* 28/01/2013.
5. 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.
6. Chevalier P. Initiële behandeling en secundaire preventie van symptomatische veneuze trombo-embolie: nut van edoxaban? *Minerva* 2016;15(1):9-12.
7. 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.
8. Chevalier P. Dabigatran voor veneuze trombo-embolie. *Minerva bondig* 28/08/2010.
9. 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.
10. Nakamura M, Nishikawa M, Komuro I et al. Apixaban for the Treatment of Japanese Subjects with Acute Venous Thromboembolism (AMPLIFY-J Study). *Circ J* 2015;79:1230-6.
11. Minerva. Orale anticoagulatie: nieuwe geneesmiddelen. Themadossier. Synthese. Laatste update: 31/03/2014.
12. Mulla SM, Scott IA, Jackevicius CA, et al. How to use a noninferiority trial: users' guides to the medical literature. *JAMA* 2012;308:2605-11.
13. Paesmans M, Grigoriu B, Ocak S, et al. Systematic qualitative review of randomised trials conducted in nonsmall cell lung cancer with a noninferiority or equivalence design. *Eur Respir J* 2015;45:511-24.
14. RIZIV. Preventie en behandeling van de veneuze trombo-embolieën. Consensusvergadering van 21 november 2013. Juryrapport.