

KORT NIEUWS

VOORKAMERFIBRILLATIE: NOAC'S VERSUS WARFARINE BIJ PERSONEN TUSSEN 75 EN 85 JAAR

Bespreking van: Van den donk M, de Jong J, Geersing GJ, et al. Cumarinederivaten en DOAC's voortaan gelijkwaardig. NHG-standpunt Anticoagulantia. Bijlage 1: beschrijving, methoden en resultaten. Huisarts & Wetenschap 2016 (sept);59(9):1-13.

In 2013 formuleerde de update van de NHG-standaard over niet-valvulaire voorkamerfibrillatie (VKF) of atriumfibrilleren¹ de aanbeveling om een orale anticoagulerende behandeling toe te dienen aan alle vrouwen boven de 65 jaar en aan alle mannen boven de 75 jaar, met de voorkeur voor een coumarinederivaat (vitamine K-antagonist, VKA) en met een INR-target van 2 tot 3. Gezien het veelvuldig voorschrijven van de nieuwe orale anticoagulantia (NOAC's, ook DOAC's of directe orale anticoagulantia genoemd in Nederland, waar ze alleen in de tweedelijnszorg worden voorgeschreven) en de talrijke nieuwe publicaties over deze geneesmiddelen, hebben de auteurs van deze NHG-standaard beslist een herevaluatie uit te voeren van de VKA's ten opzichte van de NOAC's in geval van VKF².

In een bijlage bij hun artikel geven de auteurs de resultaten van hun literatuuroverzicht, onder meer voor een populatie tussen 75 en 85 jaar. Wij hernemen hier hun gegevens voor deze leeftijdsgroep, en voor de verschillende NOAC's.

Werkzaamheid van de NOAC's versus warfarine in geval van VKF bij personen tussen 75 en 85 jaar.

Eindpunt	Studies	Geneesmiddelen	RR (95% BI)
Beroerte en systemische embolie	21 RCT's 11 cohortstudies	Dabigatran 150 mg	0,74 (0,55 tot 0,98)
		Rivaroxaban	0,80 (0,64 tot 1,00)
		Apixaban	0,69 (0,53 tot 0,90)
		Edoxaban	0,83 (0,66 tot 1,03)
Ischemische beroerte	16 RCT's 6 cohortstudies	Dabigatran 150 mg	0,85 (0,69 tot 1,05)
		Rivaroxaban	0,86 (0,66 tot 1,12)
		Apixaban	n.v.t.
		Edoxaban	n.v.t.
Sterfte aan alle oorzaken	20 RCT's 5 cohortstudies	Dabigatran 150 mg	0,89 (0,78 tot 1,02)
		Rivaroxaban	n.v.t.
		Apixaban	0,89 (0,76 tot 1,04)
		Edoxaban	n.v.t.

n.v.t. = niet van toepassing

In de populatie van 75 tot 85 jaar is een meerwaarde van de NOAC's versus VKA's enkel bewezen voor dabigatran 150 mg en apixaban, en uitsluitend voor het eindpunt beroerte en systemische embolie.

Veiligheid van de NOAC's versus warfarine in geval van VKF bij personen tussen 75 en 85 jaar.

Eindpunt	Studies	Geneesmiddel	RR (BI 95%)
Ernstige bloeding	21 RCT's 8 cohortstudies	Dabigatran 150 mg	1,17 (0,99 tot 1,39)
		Rivaroxaban	1,12 (0,93 tot 1,36)
		Apixaban	0,67 (0,55 tot 0,82)
		Edoxaban	0,84 (0,69 tot 1,01)
Gastro-intestinale bloeding	10 RCT's 17 cohortstudies	Dabigatran 150 mg	1,51 (1,16 tot 1,96)
		Rivaroxaban	1,16 (0,81 tot 1,66)
		Apixaban	n.v.t.
		Edoxaban	n.v.t.
Intracraniale bloeding	12 RCT's 14 cohortstudies	Dabigatran 150 mg	0,39 (0,29 tot 0,51)
		Rivaroxaban	0,79 (0,51 tot 1,23)
		Apixaban	0,33 (0,20 tot 0,56)
		Edoxaban	0,41 (0,27 tot 0,62)
Myocardinfarct	15 RCT's 3 cohortstudies	Dabigatran 150 mg	n.v.t.
		Rivaroxaban	n.v.t.
		Apixaban	n.v.t.
		Edoxaban	n.v.t.

n.v.t. = niet van toepassing

In de populatie tussen 75 en 85 jaar is het risico op een ernstige bloeding enkel met apixaban verlaagd.

Er wordt een lager risico op intracraniale bloeding vastgesteld met de NOAC's (behalve voor rivaroxaban) versus VKA's.

Het risico op een gastro-intestinale bloeding is daarentegen verhoogd met dabigatran, niet met rivaroxaban, met onvoldoende gegevens voor apixaban en edoxaban.

We herinneren eraan dat de incidentie van ernstige gastro-intestinale bloeding 1,51% per jaar bedroeg met dabigatran in de pivotale studie over dabigatran in geval van VKF⁵, met een incidentie van 0,30% voor intracraniale bloeding.

Wat betreft het risico op optreden van myocardinfarct zijn er onvoldoende gegevens voor deze 4 geneesmiddelen.

Een belangrijk aspect ontbreekt in dit NHG-standpunt, namelijk kost-prijs/werkzaamheid/veiligheid.

De internationale groep GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) ontwikkelt precieze evaluatiescores om de methodologische

kwaliteit van de studies te beoordelen (zie Clinical Evidence en de consensusconferenties van het RIZIV). De groep werd onlangs verzocht om aan de Europese Commissie algemene kaders voor te stellen om de bewijzen in beslissingen om te zetten^{3,4}, met de beschrijving van een systematische en transparante benadering om de ingezamelde bewijzen uit de literatuur in beslissingen te gieten.

Volgens deze rigoureuze methode, die steunt op gevalideerde literatuurgegevens, formuleren de panelleden bijvoorbeeld een zwakke (voorwaardelijke) aanbeveling tegen de overschakeling van warfarine op dabigatran bij patiënten die goed onder controle zijn met warfarine omwille van een geringe of geen verlaging van het risico op een beroerte en een gunstiger kosten-effectiviteitsverhouding van warfarine versus dabigatran bij deze patiënten. Nochtans is een behandeling met warfarine zwaarder voor bepaalde patiënten.

Conclusie:

Dit literatuuronderzoek (RCT's en cohortstudies), uitgevoerd door het NHG, toont aan dat de bewijzen van werkzaamheid/veiligheid van de NOAC's versus warfarine, vóór elke beslissing, specifiek bij oudere patiënten (75 tot 85 jaar) beoordeeld moeten worden, voor zover wij voor deze leeftijdscategorie over resultaten beschikken, en de resultaten verschillend kunnen zijn voor elk NOAC (steeds zonder directe onderlinge vergelijking).

Referenties

1. NHG-werkgroep Atriumfibrilleren. NHG-Standaard Atriumfibrilleren. Huisarts Wet 2013(aug);56(8):392-401.
2. van den Donk M, de Jong J, Geersing GJ, et al. Coumarinderivaten en DOAC's voortaan gelijkwaardig. NHG-standpunt Anticoagulantia.. Bijlage 1 : beschrijving methoden en resultaten. Huisarts & Wetenschap 2016(sept);59(9):1-13.
3. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, et al. ; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. BMJ 2016;353:i2016. doi: 10.1136/bmj.i2016. ALONSO 1.
4. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, et al ; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. BMJ 2016;353:i2089. doi: 10.1136/bmj.i2089. ALONSO 2.
5. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. ; RE-LY Steering Committee and Investigators.. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361(12):1139-51.