Folia Pharmacotherapeutica januari 2020

Vergelijkingen tussen vitamine K-antagonisten en DOAC's en tussen DOAC's onderling

Er blijft discussie bestaan over welk oraal anticoagulans de voorkeur verdient. Sinds de introductie van de directe orale anticoagulantia (DOAC's) zijn geen nieuwe grote gerandomiseerde studies uitgevoerd die vitamine K-antagonisten rechtstreeks vergelijken met DOAC's. Op basis van gebruikservaringen, gegevens uit observationeel onderzoek en indirecte vergelijkingen, worden regelmatig uitspraken gedaan over de keuze tussen een vitamine K-antagonist en een DOAC, vaak in het voordeel van de DOAC's, of tussen DOAC's onderling.
Het BCFI is van oordeel dat we voorzichtig moeten blijven met het interpreteren van gegevens uit observationeel onderzoek en indirecte vergelijkingen. Voor veel patiënten die een langdurige anticoagulerende behandeling starten, blijven vitamine K-antagonisten een goede eerste keuze. DOAC's kunnen een alternatief zijn uit praktische overwegingen of bij behandelingen van kortere duur. Er zijn onvoldoende wetenschappelijke argumenten om een bepaalde DOAC boven een andere te verkiezen.

Wil je je kennis over dit onderwerp versterken? Beantwoord de quizvragen in onze e-learning FoliaQuiz najaar 2020 – DOAC's. Deze e-learning is gratis. Accreditering wordt voorzien voor artsen, officina-apothekers en ziekenhuisapothekers.

Patiënten met voorkamerfibrillatie

In een overzichtsartikel van maart 2019 stelt de redactie van *La Revue Prescrire* haar standpunt bij over de anticoagulerende behandeling bij patiënten met voorkamerfibrillatie (VKF)[1]. Warfarine blijft de referentie, maar apixaban wordt nu als aanvaardbaar alternatief naar voor geschoven bij afwezigheid van ernstig kleplijden, ernstig nierfalen of een aandoening of behandeling die het bloedingsrisico verhoogt. De redactie baseert zich hiervoor op volgende zaken:

- de voorbije jaren opgebouwde gebruikservaring met de directe anticoagulantia (DOAC's)
- data uit observationele "real life"-studies, een setting die beter overeen zou komen met de dagelijkse klinische praktijk dan de sterk gecontroleerde omgeving van een RCT
- data over indirecte vergelijkingen van DOAC's onderling.

In het juryrapport van de Consensusconferentie van het RIZIV uit 2017 wordt een lichte voorkeur geuit voor de DOAC's als orale anticoagulantia bij VKF[2]. Dit rapport stelt eveneens dat er onvoldoende wetenschappelijke argumenten zijn om een bepaalde DOAC boven een andere te verkiezen, maar dat bepaalde klinische factoren de keuze wel kunnen beïnvloeden (voorkeur voor apixaban bij patiënten met hoog risico op gastro-intestinale bloedingen en bij matige nierinsufficiëntie, voorzichtigheid met dabigatran bij ouderen en bij patiënten met coronair risico). Wellicht heeft dit ook bij de redactie van *La Revue Prescrire* mee doorgewogen in het beslissingsproces. De internationale cardiologische richtlijnen hebben een uitgesproken voorkeur voor DOAC's boven vitamine K-antagonisten, vooral op basis van gebruiksgemak en lager bloedingsrisico, maar hebben geen voorkeur voor één bepaalde DOAC[3,4].

Behandeling van veneuze trombo-embolie

Ook voor de behandeling van veneuze trombo-embolie zijn data uit observationele "real life"-studies en indirecte vergelijkingen voorhanden en is er met de DOAC's ondertussen gebruikservaring opgebouwd. Op basis van indirecte vergelijkingen wezen netwerk-meta-analyses reeds op een mogelijk lager bloedingsrisico met apixaban ten opzichte van rivaroxaban[5]. In een grote retrospectieve Amerikaanse cohortstudie op basis van data van zorgverzekeraars, gepubliceerd in januari 2019, scoorde apixaban ook beter dan rivaroxaban in het voorkomen van recidief veneuze trombo-embolie[6]. In een veel kleinere prospectieve observationele studie[7], gepubliceerd in juli 2019, en een meta-analyse van observationele

"real life"-studies[8], gepubliceerd in augustus 2019, wordt dit echter niet bevestigd. Voor deze indicatie wijzigt de redactie van *La Revue Prescrire* haar standpunt (nog) niet en blijft een vitamine K-antagonist (na initiële behandeling met een LMWH) de voorkeur wegdragen[9].
Ondanks hun hogere kostprijs, heeft het juryrapport van de Consensusconferentie van het RIZIV uit 2017 voor de behandeling van veneuze trombo-embolie een voorkeur voor DOAC's (meer uitgesproken dan voor de indicatie VKF)[2]. Zij baseren zich hiervoor op de non-inferioriteit van de DOAC's ten opzichte van warfarine, het lagere bloedingsrisico en het grotere gebruiksgemak. Ook voor deze indicatie zijn er volgens het juryrapport onvoldoende wetenschappelijke argumenten om een bepaalde DOAC boven een andere te verkiezen. De internationale cardiologische richtlijnen hebben een uitgesproken voorkeur voor DOAC's boven vitamine K-antagonisten, vooral op basis van gebruiksgemak en lager bloedingsrisico, maar hebben geen voorkeur voor één bepaalde DOAC.[10,11]

Standpunt van het BCFI

Sinds de introductie van de DOAC's werden geen nieuwe grote gerandomiseerde vergelijkende studies meer uitgevoerd tussen DOAC's en vitamine K-antagonisten. Er is ondertussen wel vrij veel gebruikservaring opgebouwd, maar veel bezorgdheden rond de DOAC's blijven bestaan:

- geen mogelijkheid om het anticoagulerend effect op te volgen
- nog niet voor alle DOAC's is een antidoot beschikbaar
- DOAC's hebben een kortere werkingsduur (wat voor problemen kan zorgen bij verminderde therapietrouw)
- ook geneesmiddeleninteracties met DOAC's
- hoge kostprijs van de DOAC's

We moeten voorzichtig blijven met het interpreteren van gegevens uit observationele studies en indirecte vergelijkingen. Net als de redactie van *La Revue Prescrire*, is het BCFI van oordeel dat vitamine K-antagonisten voor veel patiënten die een nieuwe langdurige anticoagulerende behandeling starten een goede eerste keuze blijven (zie Folia januari 2017), vooral bij de patiënten waarbij het goed opvolgen van het anticoagulerend effect een grote meerwaarde geeft. DOAC's kunnen, uit praktische overwegingen, een alternatief zijn bij behandelingen van kortere duur (zoals bij veneuze trombo-embolie), bij patiënten bij wie de INR moeilijker te regelen is of die de INR-controle te omslachtig vinden. Indien voor een DOAC gekozen wordt, zijn er momenteel onvoldoende gegevens om één specifieke DOAC als eerste keuze naar voor te schuiven; hiervoor is nood aan direct vergelijkende studies.

Specifieke bronnen

1 Rédaction Prescrire. Anticoagulant oral dans la fibrillation auriculaire. Rev Prescr 2019;39:194-205.
2 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). Juryrapport Consensusvergadering 30 november 2017. https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_lange_tekst_20171130.pdf
3 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. Circulation 2019;140:e125-51. doi: 10.1161/CIR.0000000000000665
4 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J 2016;37:2893-962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210
5 Frere C, Farge D. The best direct-acting oral anticoagulant for treatment of venous thromboembolism? Lancet Haematol 2019;6:e4-5. doi: 10.1016/S2352-3026(18)30211-4
6 Dawwas GK, Brown J, Dietrich E, Park H. Effectiveness and safety of apixaban versus rivaroxaban for prevention of recurrent venous thromboembolism and adverse bleeding events in patients with venous thromboembolism: a retrospective population-based cohort analysis. Lancet Haematol 2019;6:e20-8. doi: 10.1016/S2352-3026(18)30191-1
7 Bott-Kitslaar DM, McBane RD, Casanegra AI, Houghton DE, Froehling DA et al. Apixaban and rivaroxaban in patients with acute venous thromboembolism. Mayo Clin Proc 2019;94;1242-52. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.09.022
8 Aryal MR, Gosain R, Donato A, Yu H, Katel A et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of apixaban compared to rivaroxaban in acute VTE in the real world. Blood Adv 2019;3:2381-7. doi: 10.1182/bloodadvances2019000572

9 Rédaction Prescrire. Thrombose veineuse profonde d'un membre inférieur. Premiers Choix Prescrire. Actualisation novembre 2018. https://www.prescrire.org/Fr/139/569/0/0/About.aspx

10 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J 2019 Epub ahead of print. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405

11 Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. Chest 2016;149:315-52. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.