

Na majeure electieve orthopedische ingreep: eerder rivaroxaban dan een heparine met laag moleculair gewicht?

Klinische vraag

Wat is het voordeel van een behandeling met rivaroxaban versus enoxaparine als preventie van veneuze trombo-embolie en overlijden bij patiënten die een electieve artroplastie van de knie ondergaan?

Duiding

P. Chevalier

Bespreking van

Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al; RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;26;358:2776-86.

Achtergrond

Na electieve heilkunde van de knie raadt men een behandeling aan met laag moleculair gewicht heparine (LMWH), fondaparinux of vitamine K-antagonisten voor de preventie van veneuze trombo-embolie¹. LMWH en fondaparinux² worden subcutaan toegediend. Behandeling met een vitamine K-antagonist vereist een strikte biologische opvolging. Een orale behandeling zonder noodzaak aan opvolging kan voordelig zijn. Rivaroxaban is, naast andere geneesmiddelen, kandidaat om deze plaats in te nemen.

Bestudeerde populatie

- inclusie van 2531 patiënten van minstens 18 jaar oud (gemiddelde leeftijd 67 jaar, range 28-91) die een totale electieve artroplastie van de knie moeten ondergaan; gemiddelde BMI 29,5 (rivaroxaban) en 29,8 (enoxaparine) kg/m²
- exclusie: actieve bloeding, hoog bloedingsrisico, belangrijke lever- of nierziekte, HIV-infectie behandeld met een protease-inhibitor, nood aan anticoagulatie.

Onderzoekopzet

- multinationale, multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, double dummy, non-inferioriteits- en superioriteitsstudie
- behandeling met oraal rivaroxaban 10 mg/dag (n=1254) of subcutaan enoxaparine 40 mg 1 maal per dag (n=1277); in werkelijkheid werd rivaroxaban gemiddeld 11,9 dagen en enoxaparine gemiddeld 12,5 dagen gegeven
- studieduur: tien tot veertien dagen behandeling; 30 tot 35 dagen follow-up.

Uitkomstmeting

- primaire samengestelde uitkomstmaat: elke diepe veneuze trombose (DVT), niet-fatale longembolie en totale mortaliteit binnen 13 tot 17 dagen na operatie
- systematisch bilaterale venografie tussen dag 11 en 15
- secundaire uitkomstmaten: ernstige veneuze trombo-embolische gebeurtenis (VTE) (proximale DVT, niet-fatale longembolie of overlijden door VTE)
- andere uitkomstmaten voor effectiviteit: incidentie van DVT (alle, proximale of distale), symptomatische DVT tijdens behandeling of follow-up en overlijden tijdens follow-up
- uitkomstmaat voor veiligheid: majeure bloeding met fatale afloop, inwendige bloeding (retroperitoneaal, intracranieel,

intra-oculair, intramedullair) waarvoor een nieuwe ingreep nodig was, klinisch zichtbare bloeding buiten de operatiezone die gepaard ging met een daling ≥ 2 g/dl hemoglobine of waarvoor een transfusie met ≥ 2 eenheden bloed noodzakelijk was

- per protocolanalyse voor de **non-inferioriteitsstudie** en **modified intention to treat analyse** voor de superioriteitsstudie (inclusie van alle werkelijk geopereerde patiënten die anticoagulatie kregen en waarbij een correcte venografie werd uitgevoerd).

Resultaten

- inclusie van 63 tot 66% van de patiënten in de per protocolanalyse en van 66 tot 69% in de modified intention to treat analyse; ruim 20% van de resultaten is dus niet opgenomen
- primaire samengestelde uitkomstmaat:
 - per protocolanalyse: rivaroxaban niet inferieur aan enoxaparine (alleen vermelding van p-waarde: $< 0,001$)
 - modified intention to treat analyse (n=1702): 9,6% in de rivaroxabangroep en 18,9% in de enoxaparinegroep (ARR -9,2%; 95% BI van -12,4 tot -5,9; $p < 0,001$) = superioriteit van rivaroxaban
- ernstige DVT: minder met rivaroxaban (-1,6%) volgens de modified intention to treat analyse
- symptomatische DVT voor de totale populatie (n=2418): minder met rivaroxaban (0,7%) dan met enoxaparine (2%) (ARR -1,3%; 95% BI van -2,2 tot -0,4%) tijdens de behandelingsperiode; geen significant verschil tijdens de follow-up
- geen verschil voor mortaliteit of ernstige bloedingen.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat rivaroxaban superieur is aan enoxaparine voor de preventie van trombo-embolie na totale artroplastie van de knie. Er is geen verschil in aantal bloedingen.

Financiering: Bayer Health Care en Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development

Belangenvermenging: alle auteurs verklaren dat ze vergoedingen hebben gekregen van Bayer Health Care of van andere firma's; twee auteurs zijn werknemer van de firma die de studie financiert.

1. Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, et al; American College of Chest Physicians. Executive Summary: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:71S-109S.
2. Chevalier P. Fondaparinux in de preventie van trombo-embolie na heupoperatie. *Minerva* 2003;2(3):40-1.
3. Eikelboom JW, Weitz JI. Selective factor Xa inhibition for thromboprophylaxis [Comment]. *Lancet* 2008;372:6-8.

4. Prévention primaire des embolies pulmonaires. *Rev Prescr* 2002;22:440-9.
5. Quinlan DJ, Eikelboom JW, Dahl OE, et al. Association between asymptomatic deep vein thrombosis detected by venography and symptomatic venous thromboembolism in patients undergoing elective hip or knee surgery. *J Thromb Haemost* 2007;5:1438-43.
6. Kim YH, Oh SH, Kim JS. Incidence and natural history of deep-vein thrombosis after total hip arthroplasty. A prospective and randomised clinical study. *J Bone Joint Surg Br* 2003; 85:661-5.

Achtergrond

Rivaroxaban is één van de nieuwe orale anticoagulantia die factor Xa rechtstreeks inhiberen. Apixaban is eveneens in onderzoek, net als dabigatran, een trombine-inhibitor. Er is nog niet aangetoond dat het theoretische voordeel van directe inhibitoren ten opzichte van andere middelen zich ook vertaalt in een klinisch voordeel³. De lopende studies onderzoeken niet alleen het preventieve effect bij totale heupprothese (THP) of totale knieprothese (TKP), maar ook de curatieve behandeling van DVT of longembolie, de preventie van recidieven van DVT en de preventie in het kader van ventrikelfibrillatie.

Methodologische beschouwingen

Het protocol van deze studie is correct maar complex. De auteurs combineren immers een non-inferioriteits- en een superioriteitsdesign (in geval van non-inferioriteit), maar passen dat toe op verschillende onderzoeksgroepen. De keuze van de primaire uitkomstmaat en de modified intention to treat analyse roepen vragen op. De primaire samengestelde uitkomstmaat bevat alle veneuze tromboses die een systematische venografie aan het licht brengt. Er is echter kritiek op de klinische relevantie van deze benadering: met systematische venografie wordt frequent een veneuze trombose na heup- of knieprothese vastgesteld terwijl de incidentie van een trombo-embolische gebeurtenis zonder profylaxie naar verhouding zeer klein is⁴. Een recente systematische review van studies die wel (tien studies, 5796 patiënten met THP of TKP) of geen (twee studies, 3500 patiënten) systematische venografie uitvoerden, onderzocht de verhouding tussen asymptomatische en symptomatische DVT's⁵: 21 voor TKP en 5 voor THP. Er bestaat geen consensus over het risico van posttrombotisch syndroom na asymptomatische DVT. De meeste gevallen verdwijnen trouwens spontaan⁶. De modified intention to treat analyse includeert slechts 67% van het totale aantal patiënten. Een sensitiviteitsanalyse met de ontbrekende gegevens toont aan dat uitsluiting van 33% van de deelnemers de resultaten van de studie niet beïnvloedt, behalve in geval van een 'worst case scenario'. Zoals eerder aangegeven in Minerva⁷, gaat dit model uit van de pejoratieve hypothese dat alle patiënten met ontbrekende gegevens in de interventiegroep een gebeurtenis doormaken terwijl in de placebogroep niemand dergelijke gebeurtenis doormaakt. De techniek van 'multiple imputation' is correcter maar is door de auteurs van deze studie niet gebruikt.

Besluit Minerva

Deze studie toont de non-inferioriteit aan van een orale anticoagulerende behandeling met rivaroxaban versus enoxaparine ter preventie van trombo-embolie na electieve totale knieprothese. De auteurs schuiven ook een superioriteit van rivaroxaban naar voor. Deze is echter gebaseerd op een modified intention to treat analyse en dus niet op de volledige studiepopulatie. Meer betrouwbaar onderzoek zal het voordeel op het gebied van de preventie van symptomatische DVT's nog moeten bevestigen.

Resultaten in perspectief

Een eerste belangrijke opmerking is dat in deze studie de patiënten met een hoog bleedingsrisico uitgesloten zijn. Verder willen we wijzen op het verschil in effectgrootte in functie van de gebruikte uitkomstmaat: ARR van 9,2% voor de primaire samengestelde uitkomstmaat (met inclusie van asymptomatische DVT) tegenover ARR van slechts 1,3% voor de tertiaire uitkomstmaat symptomatische DVT. Deze reductie trad enkel op tijdens de behandelingsperiode. Er was geen significant verschil tijdens de follow-up die zich beperkte tot 30-35 dagen. Deze follow-up is kort gezien het hogere risico zeker aanhoudt tot twee maanden postoperatief⁸. Op hetzelfde tijdstip werd een studie met een gelijkwaardig protocol gepubliceerd die het preventieve effect na electieve THP onderzocht⁹. Noch tijdens de behandeling, noch tijdens de follow-up was er een statistisch significant verschil voor symptomatische DVT's. Een derde studie, ook in dezelfde periode gepubliceerd, bracht geen duidelijkheid¹⁰. Deze studie vergeleek immers rivaroxaban gedurende 31 tot 39 dagen met enoxaparine gedurende tien tot veertien dagen post-THP. De resultaten bevestigden de meerwaarde van een langdurige behandeling, maar dit is niet nieuw. Het feit dat de incidentie van symptomatische DVT frequenter is voor THP (2,7%) dan voor TKP (1,8%) en vice versa voor de incidentie van asymptomatische DVT (TKP 38,1%, THP 13,2%)⁵, maakt het reële klinische voordeel van rivaroxaban nog minder duidelijk. Recente richtlijnen bevelen een behandelingsduur aan van minstens tien dagen voor THP en TKP (aanbeveling GRADE 1A), van 10 tot 35 dagen voor THP (aanbeveling GRADE 1A) en van 10 tot 30 dagen voor TKP (suggestie GRADE 2 B)¹.

Ongewenste effecten

Het is geruststellend dat er tussen rivaroxaban en enoxaparine geen verschil werd aangetoond in majeure en mineure bloedingen. Voor preventie na majeure orthopedische heelkunde neemt bij andere geneesmiddelen (fondaparinux) het risico immers toe². Eerder werd het orale anticoagulant ximelagatran (een trombine-inhibitor) zeer snel van de markt gehaald omwille van hepatotoxiciteit¹¹. In deze studie had 1,7% van de patiënten met rivaroxaban een driedubbele stijging van transaminasen ten opzichte van de normale waarden. Dit percentage verschilde niet van de enoxaparinegroep. Nauwgezette farmacovigilantie blijft echter nodig.

7. Chevalier P. Wel of geen LOCF? Wanneer gegevens ontbreken... *Minerva* 2008;7(7):112.

8. Geerts WH, Berqvist D, Pineo GF, et al; American College of Chest Physicians. Prevention of venous thromboembolism. *American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines* (8th Edition). *Chest* 2008;133:381S-453S.

9. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al; RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2765-75.

10. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, et al; RECORD2 Investigators. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:31-9.

11. Chevalier P. Ximelagatran in de behandeling van DVT en VKF. *Minerva* 2006;5(1):10-4.