



Eerder rivaroxaban dan aspirine voor de langetermijnbehandeling van veneuze trombo-embolie?

Referentie

Weitz JI, Lensing AW, Prins MH, et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2017;376:1211-22. DOI: 10.1056/NJMoa1700518

Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet en Laboratoire de Médecine Factuelle, ULB

Minerva publiceerde in 2016 de bespreking van een systematische review met meta-analyse van gerandomiseerde studies van de Cochrane Collaboration over de werkzaamheid van anticoagulantia voor de langetermijnbehandeling van longembool (1,2). Op basis van deze review besloten we dat de directe orale anticoagulantia (factor Xa-inhibitoren en direct werkende trombine-inhibitoren) voor de langetermijnbehandeling van longembool hetzelfde effect hebben op recidiverend longembool, recidiverende veneuze trombo-embolie, diepe veneuze trombose, globale mortaliteit en majeure bloedingen als de standaard anticoagulatetherapie. De bevindingen van deze meta-analyse versterkten de beschikbare Belgische aanbevelingen, de besluiten van Minerva (2014) (3) en deze van de consensusconferentie van het RIZIV (2013) over de preventie en de behandeling van veneuze trombo-embolie (4). Na een eerste episode van veneuze trombo-embolie kan de vraag naar een preventieve behandeling zich stellen bij patiënten met risicofactoren zoals ongecontroleerde kanker.

In 2017 publiceerden Weitz et al. een dubbelblinde, multicenter (244 centra), multinationale (31 landen) RCT over de werkzaamheid van rivaroxaban versus aspirine voor de langetermijnbehandeling van veneuze trombo-embolie (5). De auteurs includeerden volwassenen van minstens 18 jaar oud die al 6 tot 12 maanden behandeld werden met een vitamine K-antagonist of een direct oraal anticoagulans voor gedocumenteerde symptomatische veneuze trombo-embolie of longembool. De belangrijkste redenen voor exclusie waren contra-indicatie voor continue anticoagulatie, noodzaak van verlengde behandeling met anticoagulantia of antiaggregantia, nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30 ml/min) of leverlijden dat gepaard gaat met coagulopathie. De auteurs randomiseerden de patiënten die in aanmerking kwamen over 3 onderzoekarmen met een behandeling van 1 jaar: rivaroxaban 10 mg per dag, rivaroxaban 20 mg per dag en aspirine 100 mg per dag. Als primaire uitkomstmaat van werkzaamheid hanteerden ze een samengestelde uitkomstmaat van symptomatische recidiverende fatale of niet-fatale veneuze trombo-embolie (longembool of diepe veneuze trombose) en onverklaard overlijden waarbij een longembool als oorzaak niet uitgesloten kon worden. De belangrijkste uitkomstmaat van veiligheid was een majeure bloeding gedefinieerd als een daling in hemoglobinegehalte van 2 g/dl, die een transfusie van 2 of meer eenheden rode bloedcellen vereiste, optrad op een kritieke plaats of bijdroeg aan het overlijden van de patiënt. De auteurs randomiseerden over een periode van 2 jaar 3 396 patiënten (mediane leeftijd van 60 jaar met IQR van 48 tot 69; 55% mannen), van wie er 31 niet opgenomen konden worden in de analyse omdat ze de studiemedicatie niet genomen hadden. In de tabel hieronder zijn de belangrijkste resultaten voor het aantal gebeurtenissen weergegeven. Voor de primaire samengestelde uitkomstmaat (fatale of niet-fatale recidiverende veneuze trombo-embolie) zijn de resultaten statistisch significant beter voor rivaroxaban 20 mg en 10 mg versus aspirine: HR van 0,34 met 95% BI van 0,20 tot 0,59 voor rivaroxaban 20 mg versus aspirine, en HR van 0,26 met 95% BI van 0,14 tot 0,47 voor rivaroxaban 10 mg versus aspirine ($p < 0,001$ voor beide vergelijkingen). De auteurs konden geen statistisch significant verschil vaststellen tussen rivaroxaban 20 mg en 10 mg: HR van 1,34 met 95% BI van 0,65 tot 2,75; $p = 0,42$. Het bloedingsrisico verschilde niet tussen de 3 onderzoekarmen.

Uitkomstmaat	Rivaroxaban 20 mg/dag	Rivaroxaban 10 mg/dag	Aspirine 100 mg/dag
Aantal patiënten	1 107	1 127	1 131
Fatale of niet-fatale recidiverende veneuze trombo-embolie	17 (1,5%)	13 (1,2%)	50 (4,4%)
Overlijden door recidief	2	0	2
Myocardinfarct, CVA of andere vasculaire arteriële gebeurtenissen	3	5	7
Majeure bloeding	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Fatale bloeding	1	0	2

Het aantal patiënten dat gedurende 1 jaar behandeld moet worden met rivaroxaban 20 mg in plaats van aspirine voor de preventie van 1 extra fatale of niet-fatale recidiverende episode van veneuze trombo-embolie zonder toename van het bloedingsrisico bedraagt 33. Met de dosering van 10 mg komt de NNT op 30. Deze studie laat niet toe om te weten of een anticoagulerende behandeling op lange termijn (langer dan 2 jaar) voordelen biedt. De indicaties voor deze verlenging zijn niet strikt vastgelegd. De beslissing werd overgelaten aan de behandelende arts. De geselecteerde studiepoulatie kunnen we niet onder 1 noemer plaatsen en we weten niet hoeveel patiënten niet voldeden aan de inclusiecriteria tijdens de rekruteringsperiode. Het gaat om een heterogene populatie: 60% van de patiënten met uitgelokte veneuze trombo-embolie, 40% van de patiënten met idiopathische veneuze trombo-embolie en slechts 2 tot 3% met actieve kanker. Subgroepanalyses zijn gepland (6). De studie is gefinancierd door de firma die rivaroxaban op de markt brengt. Spijtig genoeg vergeleken de auteurs niet met een ander direct oraal anticoagulans.

Besluit

Deze RCT toont aan dat bij volwassenen die al 6 tot 12 maanden behandeld werden met anticoagulantia voor gedocumenteerde symptomatische veneuze trombo-embolie of longembool, de anticoagulatietherapie gedurende 1 jaar kan verdergezet worden. Rivaroxaban 10 mg per dag lijkt werkzamer dan aspirine en doet het bloedingsrisico niet significant toenemen.

Voor de praktijk

Deze studie laat toe om aspirine niet aan te bevelen voor de langetermijnbehandeling van veneuze trombo-embolie, waardoor de vroegere aanbevelingen enigszins aan wijziging toe zijn (3,4): “De startbehandeling bij een langere anticoagulatietherapie duurt minstens 3 maanden. Bij patiënten met een veneuze trombo-embolie uitgelokt door een tijdelijke risicofactor, kan men de anticoagulatietherapie na 3 maanden onderbreken. Bij patiënten met longembool of spontane proximale diepe veneuze trombose is het risico op recidief hoog en moet men de anticoagulatietherapie voortzetten (onbepaalde duur) en het bloedingsrisico regelmatig evalueren. Na een initiële behandeling met een vitamine K-antagonist gedurende 6 maanden, kan bij de voortzetting van de behandeling met ofwel rivaroxaban, ofwel apixaban een lager recidiefpercentage worden vastgesteld in vergelijking met placebo”. Aspirine is dus niet meer aanbevolen als de patiënt geen contra-indicatie heeft voor een direct werkend anticoagulans.

Referenties

1. Sculier J-P. Hebben de nieuwe orale anticoagulantia een plaats bij de langetermijnbehandeling van longembool? *Minerva* 2016;15(7):170-4.
2. 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
3. Minerva. Orale anticoagulatie: nieuwe geneesmiddelen. Themadossier. Synthese. Laatste update: 31/03/2014.
4. RIZIV. Preventie en behandeling van de veneuze trombo-embolieën. Consensusvergadering van 21 november 2013. Juryrapport. Volledige tekst.
5. Weitz JI, Lensing AW, Prins MH, et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2017;376:1211-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1700518
6. Extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2017;376:2491-2. DOI: 10.1056/NEJMc1705484

Ter informatie

- Diepe veneuze trombose. EBPracticienet.be. Laatste contextnazicht: 13/10/2018.