

# Initiële behandeling en secundaire preventie van symptomatische veneuze trombo-embolie: nut van edoxaban?

## Referentie

Büller HR, Décousus H, Grosso MA, et al; Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:406-15.

## Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

## Klinische vraag

Wat is de preventieve werkzaamheid van edoxaban versus warfarine toegediend gedurende 3 tot 12 maanden bij patiënten met acute symptomatische veneuze trombo-embolie (diepe veneuze trombose of longembool met of zonder diepe veneuze trombose) en welke is de veiligheid van deze behandeling op het vlak van bloedingsrisico?

## Achtergrond

Bij proximale diepe veneuze trombose (DVT) of longembool (LE) is subcutane toediening van een heparine met laag moleculair gewicht (LMWH) gevolgd door een vitamine K-antagonist (VKA) de aanbevolen behandeling (1). Het juryrapport van de consensusconferentie van het RIZIV (2013) stelt dat anticoagulatie met een nieuw oraal (niet-vitamine K) anticoagulans (NOAC) een alternatief kan zijn in de acute fase en als onderhoudsbehandeling (2). Na rivaroxaban, dabigatran en apixaban is edoxaban het vierde NOAC waarvan de werkzaamheid onderzocht is voor de acute behandeling van veneuze trombo-embolie en voor de preventie van recidieven. De hier besproken Hokusai-studie gaat na of edoxaban voor deze indicatie een beter profiel heeft dan een andere oraal anticoagulans.

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- 4 921 patiënten met symptomatische, acute DVT (popliteale, femorale of iliacale venen) en 3 319 patiënten met LE (met of zonder DVT)
- exclusiecriteria: o.a. contra-indicatie voor heparine of warfarine, meer dan 48 uur behandeling met een therapeutische dosis heparine, inname van meer dan 1 dosis VKA, kanker met te verwachten LMWH-behandeling, andere indicatie voor de toediening van warfarine, verdere behandeling met aspirine >100 mg per dag of duale therapie met plaatjesremmers, creatinineklaring <30 ml/min
- patiëntkenmerken: gemiddelde leeftijd van 56 jaar, 13% patiënten waren 75 jaar of ouder (n=1 104), 57% mannen, 13% van de patiënten woog 60 kg of minder, 7% had een creatinineklaring 30-50 ml/min, 66% een idiopathische DVT, en 20% antecedenten van veneuze trombo-embolie.

### Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde, dubbelblinde, **dubbel placebogecontroleerde**, multicenter (439) internationale (37), **parallelgroepen studie** met non-inferioriteits- en superioriteitsprotocol
- behandeling: na minstens 5 dagen enoxaparine of niet-gefractioneerde heparine (mediane duur 7 dagen na randomisatie), gedurende minstens 3 en maximaal 12 maanden (40% van de patiënten) behandeling met:

- edoxaban (n=4 118) 60 mg eenmaal per dag of 30 mg eenmaal per dag (18% van de patiënten) bij een creatinineklaring van 30-50 ml/min of ≤60 kg of bij toediening van een krachtige inhibitor van P-glycoproteïne
- warfarine (dosisaanpassing tot INR 2-3) (n=4 122)
- corresponderende placebo's (40% van de patiënten)
- duur van de anticoagulatie werd bepaald door de behandelende arts op basis van klinische aspecten en de voorkeur van de patiënt
- bepaling van INR (sham-INR-bepaling voor de edoxabangroep)
- stratificatie in functie van de diagnose (DVT of LE), aan- of afwezigheid van tijdelijke risicofactoren en de dosis edoxaban
- centrale toewijzing van de klinische gebeurtenissen
- bepaling van de inferioriteitsdrempel op basis van de vooronderstelling dat het effect van edoxaban minstens 70% bedraagt van het effect van warfarine.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat van werkzaamheid: recidiverende symptomatische VTE (samengesteld eindpunt van DVT en al dan niet fataal LE) na 12 maanden opvolging, ongeacht de duur van de behandeling
- secundaire uitkomstmaten: elementen van de primaire uitkomstmaat in combinatie met cardiovasculaire of globale sterfte
- belangrijkste uitkomstmaat voor veiligheid: samengesteld eindpunt van majeure of klinisch relevante maar niet-majeure bloedingen
- **modified intention to treat-analyse** (patiënten die minstens 1 dosis namen).

### Resultaten

- studie-uitval: <0,2%
- **tijd binnen de therapeutische range**, (INR 2-3) met warfarine: 63,5%
- primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid: 3,2% met edoxaban versus 3,5% met warfarine (HR 0,89; 95% BI van 0,70 tot 1,13; p<0,001 voor non-inferioriteit; **absoluut risicoverschil** van -0,39% met 95% BI van -1,16 tot 0,39; identieke resultaten tijdens de volledige behandelingsperiode
- bij patiënten met LE en ventriculaire dysfunctie: gunstiger effect voor edoxaban (HR 0,52; 95% BI van 0,28 tot 0,98) indien de diagnostiek gebaseerd was op NT-proBNP (≥500 pg/ml), maar niet-significant verschil als de diagnose gesteld was met CT-scan (HR 0,42; 95% BI van 0,15 tot 1,20)
- samengestelde secundaire uitkomstmaten: geen statistisch significante verschillen voor de verschillende eindpunten; geen verschil voor het aantal sterfgevallen (3,2% versus 3,1%)
- belangrijkste uitkomstmaat voor veiligheid: 8,5% in de edoxabangroep en 10,3% in de warfarinegroep (HR 0,81; 95% BI van 0,71 tot 0,94; p=0,004 voor superioriteit); absoluut risicoverschil van -1,8% met 95% BI van -3,04 tot -0,53
- geen statistisch significante verschillen in majeure bloedingen; minder fatale of niet-fatale intracraniale bloedingen in de edoxabangroep; geen globale cijfers beschikbaar voor majeure, gastro-intestinale bloedingen (1 versus 2)
- netto klinisch voordeel (symptomatische recidiverende VTE + majeure bloeding): geen verschil.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat edoxaban eenmaal per dag, na een initiële behandeling met heparine, niet inferieur is aan een hoogkwalitatieve standaardbehandeling en significant minder bloedingen veroorzaakt bij een breed spectrum van patiënten met veneuze trombo-embolie, inclusief patiënten met ernstig longembolus.

### **Financiering van de studie**

Daiichi-Sankyo die betrokken was bij de studie-opzet, de supervisie, de ontwikkeling van het protocol en de verzameling van de gegevens.

### **Belangenconflicten van de auteurs**

Vier van de 13 auteurs zijn werknemer bij Daiichi-Sankyo; alle andere auteurs verklaren (talrijke) andere mogelijke belangenconflicten.

## **Bespreking**

### **Methodologische beschouwingen**

Op het eerste zicht lijkt deze RCT die uitgevoerd is onder sterk toezicht van de firma die edoxaban op de markt brengt, methodologisch goed opgezet: correcte randomisatie met stratificatie bij aanvang, dubbelplacebo-controle en INR-bepaling in beide studie-armen (sham in de edoxabangroep), en centrale toewijzing van de klinische gebeurtenissen. Toch stellen we verschillende beperkingen vast. De auteurs vermelden geen **per protocolanalyse** die nochtans vereist is bij een non-inferioriteitsstudie. De primaire uitkomstmaat voor veiligheid is een samengesteld eindpunt, wat voorzichtigheid vereist bij de interpretatie van de resultaten (*zie verder*). In hun discussiegedeelte geven de auteurs geen beperkingen aan van hun onderzoek, iets wat andere auteurs bij de publicatie van hun onderzoek (vooral bij RCT's) over het algemeen wel doen.

### **Interpretatie van de resultaten**

In deze studie worden patiënten initieel gedurende mediaan 7 dagen na de randomisatie behandeld met heparine en daarna overgeschakeld naar edoxaban of warfarine. Na een follow-up van 12 maanden was edoxaban niet inferieur aan warfarine voor de preventie van recidiverende veneuze trombo-embolie. In de verschillende subgroepanalyses konden de auteurs geen verschillen vaststellen, behalve een randsignificant verschil in het voordeel van edoxaban bij 75-plussers versus jongere patiënten. De resultaten van de primaire uitkomstmaat voor veiligheid zijn statistisch significant beter voor edoxaban. Toch moeten we erop wijzen dat deze uitkomstmaat een samengesteld eindpunt is. Het resultaat is statistisch significant voor klinisch relevante, niet-majeure bloedingen, maar voor majeure bloedingen (de andere component van de uitkomstmaat) is er geen statistisch significant verschil vastgesteld. De auteurs vermelden dat er geen verschil is in netto klinisch voordeel (recidiverende symptomatische VTE + majeure bloedingen).

### **Resultaten in perspectief**

We beschikken niet over rechtstreekse vergelijkingen van de verschillende NOAC's. Wat kunnen we leren wanneer we de resultaten en de geïncludeerde populaties uit de fase-3-studies met de verschillende NOAC's naast elkaar leggen voor de indicatie 'behandeling en secundaire preventie van veneuze trombo-embolie'?

Het gaat hier niet over een preventieve behandeling op lange termijn (langer dan een jaar), waar we wel dieper op ingaan in het themadossier over de nieuwe orale anticoagulantia op onze website (3). De beschikbare NOAC's, dabigatran (4-7), rivaroxaban (8-11) en apixaban (12,13) zijn in alle fase-3-studies niet inferieur gebleken aan warfarine voor de preventie van recidieven. Op het vlak van veiligheid zijn de verschillen niet significant, behalve voor apixaban. De protocollen van deze studies zijn echter wel verschillend. Vooral de behandelingsduur met heparine vooraleer een NOAC te vergelijken met warfarine, varieert van 1 tot 2 dagen voor apixaban en rivaroxaban, een tiental dagen voor dabigatran en mediaan 7 dagen voor edoxaban. In alle studies met de andere NOAC's werd de werkzaamheid geëvalueerd tijdens de behandeling, terwijl de hier besproken Hokusai-studie het effect onderzoekt na 12 maanden opvolging, onafhankelijk van de behandelingsduur. Bij 66% van de patiënten was bij aanvang een idiopathische DVT vastgesteld, een motief voor een langerdurende behandeling. In de EINSTEIN-studie was dat het geval bij 73% van de patiënten (10). De originele publicaties van de andere fase-3-studies vermelden daarover geen percentages.

Voor de indicatie ‘behandeling en secundaire preventie van veneuze trombo-embolie’ kunnen we geen meerwaarde vaststellen van één NOAC boven een ander. We beschikken immers niet over directe vergelijkingen tussen de verschillende NOAC’s in dezelfde studie-omstandigheden en de studieprotocollen verschillen op een aantal punten. Dat was ook het besluit bij onze bespreking in 2014 van een meta-analyse (14,15). Edoxaban was in deze meta-analyse niet opgenomen als behandeling.

In een ander artikel over edoxaban in dit nummer van Minerva (16) en ook in ons themadossier (3) wijzen we op de voorzorgsmaatregelen en de waakzaamheid die nodig zijn bij het voorschrijven van de NOAC’s.

## Besluit van Minerva

Deze RCT toont aan dat edoxaban niet inferieur is aan warfarine na een initiële behandeling met heparine gedurende maximaal 7 dagen, voor de preventie van recidieven bij patiënten met veneuze trombo-embolie (recidief bij 20% van de patiënten).

## Voor de praktijk

Bij proximale diepe veneuze trombose of longembolus is subcutane toediening van een heparine met laag moleculair gewicht gevolgd door een vitamine K-antagonist (VKA) de aanbevolen behandeling (1). De consensusvergadering van het RIZIV (2013) maakt dezelfde keuze (GRADE B, sterke aanbeveling) en stelt dat de nieuwe orale anticoagulantia een alternatief kunnen vormen (2). De nieuwe orale anticoagulantia zijn niet inferieur aan warfarine op het vlak van werkzaamheid, maar er is veel minder ervaring, de veiligheid op lange termijn staat nog niet vast en is er geen antidoot beschikbaar en toegankelijk.

## Referenties

1. Guyatt G, Akl E, Crowther M, et al; American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Executive summary: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:7S-47S.
2. RIZIV. Preventie en behandeling van de veneuze trombo-embolieën. Consensusvergadering van 21-11-2013. Juryrapport.
3. Minerva. Orale anticoagulatie: nieuwe geneesmiddelen. Themadossier. Laatste update 29/03/2014.
4. 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.
5. Chevalier P. Dabigatran voor veneuze trombo-embolie. Minerva bondig 28/08/2010.
6. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ; RE-COVER II Trial Investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014;129:764-72.
7. Duyver C, Verstraete B. Behandeling van diepe veneuze trombose : dabigatran of warfarine ? Minerva bondig 15/04/2015.
8. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al; EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-510.
9. Chevalier P. Rivaroxaban voor diepe veneuze trombo-embolie ? Minerva 2011;10(3):36-7.
10. Büller HR, Prins MH, Lensing AW, et al; EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287-97.
11. LRM. Rivaroxaban voor de behandeling van symptomatisch longembolus ? Minerva bondig 28/01/2013.
12. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al; AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl Med* 2013;369:799-808.
13. Chevalier P. Apixaban voor de behandeling van veneuze trombo-embolie. Minerva 2013;12(9):114-5.
14. Castelli LA, Cameron C, Le Gal G, et al. Efficacy and safety outcomes of oral anticoagulants and antiplatelet drugs in the secondary prevention of venous thromboembolism : systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2013;347:f5133.
15. Chevalier P. Secundaire preventie van veneuze trombo-embolie: welke antitrombotische behandeling? Minerva 2014;13(5):56-7.
16. Chevalier P. Voorkamerfibrillatie: heeft edoxaban een meerwaarde boven warfarine? Minerva 2016;(15)1:4-8.