

Secundaire preventie van veneuze trombo-embolie: welke antitrombotische behandeling?

Achtergrond

Na een episode van veneuze trombo-embolie bij patiënten met bekende en reversibele risicofactoren is 3 maanden anticoagulatie aanbevolen¹. Voor patiënten die de stopzetting van de anticoagulatie na 3 maanden nog steeds kans hebben op een recidief, is een langetermijnbehandeling met een vitamine K-antagonist (VKA) aanbevolen. Aan deze behandeling zijn verschillende nadelen verbonden, o.a. het verhoogde bloedingsrisico. Zowel de nieuwe orale anticoagulantia (niet-vitamine K-antagonisten) als aspirine zijn onderzocht voor secundaire preventie op lange termijn. De hier besproken meta-analyse vergelijkt de verschillende behandelingsopties.

Klinische vraag

Welke zijn de relatieve werkzaamheid en veiligheid van orale anticoagulantia en anti-aggregantia voor de secundaire preventie van veneuze trombo-embolie bij volwassenen met een gemiddelde leeftijd ouder dan 50 jaar?

Samenvatting

Duiding

Pierre Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

Referentie

Castellucci LA, Cameron C, Le Gal C, 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.

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

Methodologie

Systematische review met **Bayesiaanse netwerk meta-analyse**

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE (vanaf 1950), EMBASE (vanaf 1980), Cochrane Register of Controlled Trials; de meest recente, geïncludeerde studie is de AMPLIFY-EXT-studie^{2,3}
- referentielijsten van de geïncludeerde studies en reviews
- geen restrictie voor taal, jaar of type publicatie.

Geselecteerde studies

- prospectieve, gerandomiseerde studies die consecutief patiënten opnemen met objectief bevestigde diepe veneuze trombose (DVT) of longembolus (LE) en een anticoagulatetherapie krijgen van minstens 3 maanden; nadien verdergezette behandeling met een anti-aggregans (aspirine), een oraal anticoagulant (vitamine K-antagonist (VKA)), een nieuw oraal anticoagulant (apixaban, dabigatran, rivaroxaban of ximelagatran), placebo of observatie voor secundaire preventie, met vermelding van de resultaten voor één of meerdere primaire of secundaire uitkomstmaten
- exclusie: studies waarbij de risicostratificatie gebeurde op het einde van de initiële anticoagulatieperiode; studies die asymptomatische VTE includeerden
- inclusie van 13 RCT's (12 publicaties): 8 versus placebo, 2 met VKA versus observatie, 3 studies vergeleken verschillende types anticoagulatie, 1 studie vergeleek 2 actieve behandelingen met placebo; de meeste studies evalueerden VKA.

Bestudeerde populatie

- patiënten met gedocumenteerde DVT of LE: 11 999 patiënten in de analyse voor werkzaamheid en 12 167 in de analyse voor veiligheid
- 162 tot 2 856 patiënten per studie (mediaan 780)
- mediane follow-up van 14,3 maanden (range van 6 tot 37,2)
- weinig initiële patiëntgegevens beschikbaar: gemiddelde leeftijd varieert van 53 tot 68 jaar, 51 tot 58% mannen, niet-uitgelokte VTE in op 3 na alle studies (in 1 studie niet vermeld).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: recidief van veneuze trombo-embolie (symptomatisch en paraklinisch aangetoond) en episodes van majeure bloedingen
- secundaire uitkomstmaten: fataal recidief van VTE, fatale bloedingsepisode

- **intention to treat analyse**; alleen de gebeurtenissen die zich voordeden tijdens de studieperiode zijn opgenomen in de analyse
- resultaten uitgedrukt in **Odds Ratio** met **credibiliteitsintervallen** (CrI) voor de Bayesiaanse analyses.

Resultaten

- alle behandelingen reduceren het risico van recidiverende veneuze trombo-embolie
 - ~ VKA (streef INR 2-3) versus placebo of observatie: OR van 0,07 met CrI van 0,03 tot 0,15
 - ~ aspirine versus placebo of observatie: OR van 0,65 met CrI van 0,39 tot 1,03
 - ~ nieuwe orale anticoagulantia versus placebo of observatie: OR van 0,09 (dabigatran 150 mg twee maal per dag) tot 0,18 (apixaban 5 mg twee maal per dag) met CrI van 0,04 tot 0,41
- risico van majeure bloedingen:
 - ~ VKA: OR van 5,24 met CrI van 1,78 tot 18,25
 - ~ aspirine: OR van 1,29 met CrI van 0,40 tot 4,08
 - ~ nieuwe orale anticoagulantia versus placebo of observatie: OR van 0,19 (apixaban 5 mg twee maal per dag) tot 20,79 (rivaroxaban 20 mg per dag) met CrI van 0,01 tot 14 230
- zelden fatale gebeurtenissen.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat alle in deze analyse onderzochte orale anticoagulantia en anti-aggregantia leiden tot minder recidieven van veneuze trombo-embolie in vergelijking met placebo of observatie. Aspirine geeft de minste risicoreductie. De vitamine K-antagonisten aan een standaard aangepaste dosis geven de meeste risicoreductie van recidiverende veneuze trombo-embolie, maar ook het grootste risico van bloedingen.

Financiering van de studie geen specifieke financiering; 4 auteurs kregen beurzen en/of zetelen in stichtingen of onderzoekscentra.

Belangenconflicten van de auteurs de auteurs verklaren dat ze voor deze publicatie van geen enkele organisatie financiering hebben ontvangen.

Methodologische beschouwingen

De methodologie van deze meta-analyse is complex en van goede kwaliteit. De auteurs zochten uitgebreid in de literatuur. Twee auteurs evalueerden onafhankelijk van elkaar de methodologische validiteit van de originele studies aan de hand van de methode voor het opsporen van het risico van bias in het Cochrane handbook voor gerandomiseerde studies. Het risico is over het algemeen gering. De auteurs voerden een klassieke meta-analyse uit voor de directe vergelijkingen en vervolgens 2 Bayesiaanse netwerk meta-analyses, waarbij de eerste de verschillende antitrombotica onderling vergelijkt en waarbij de tweede antitrombotica vergelijkt met placebo of met observatie. De Bayesiaanse netwerk meta-analyses zijn correct uitgevoerd met de Markov keten Monte Carlo-technieken. Ook de similariteit, de homogeniteit en de coherentie van de studies zijn onderzocht en de resultaten van de indirecte vergelijkingen werden kwalitatief vergeleken met deze van de directe vergelijkingen. De auteurs volgden dus alle aanbevolen stappen⁴.

Interpretatie van de resultaten

Deze meta-analyse toont aan dat de verschillende antitrombotica effectief zijn voor secundaire preventie na een VTE. Alle studies met de nieuwe orale anticoagulantia die we besproken hebben in Minerva zijn in deze analyse opgenomen: rivaroxaban^{5,6}, dabigatran^{7,8} en apixaban^{2,3}. Ook de studies over aspirine die in Minerva aan bod kwamen zijn geïnccludeerd⁹⁻¹¹. Uit de resultaten van de meta-analyse blijkt dat VKA de meest werkzame behandeling is om een INR tussen 2 en 3 te bekomen, maar deze behandeling gaat gepaard met meer majeure bloedingen (toch nog 4 maal minder dan met rivaroxaban). Om de klinische nettowinst van de verschillende behandelingen te illustreren maakten de auteurs een pictogram waarop we zien dat een aangepaste dosis van een VKA, dabigatran

en apixaban de meeste winst geven in vergelijking met placebo, observatie of aspirine. In hun discussiegedeelte nuanceren ze terecht deze voorstelling van de resultaten. Een aantal auteurs van deze meta-analyse was betrokken in een eerdere systematische review over secundaire preventie van VTE¹². Zij hadden vastgesteld dat het aantal fatale gevallen van recidiverende VTE en majeure bloedingen tijdens de initiële 3 maanden even hoog was (11,3%), maar dat de mortaliteit door recidiverende VTE sterk daalde na de initiële anticoagulatietherapie (3,6%). Over de evolutie van bloedingen met fatale afloop na de initiële anticoagulatieperiode zijn er geen gegevens beschikbaar. Voor de evaluatie van een langetermijn anticoagulatie is dus verder onderzoek nodig.

Beperkingen van de studie

De auteurs halen verschillende beperkingen aan van hun meta-analyse. De duur van de follow-up varieert in de studies: een kortere duur (niet langer dan 1 jaar) met de nieuwe orale anticoagulantia dan met VKA en met aspirine. De baten/risicoverhouding na 1 jaar van de nieuwe orale anticoagulantia moet dus nog onderzocht worden.

De auteurs beschikten niet over de individuele patiëntgegevens. Hierdoor waren ze niet in staat om conclusies te trekken voor specifieke populaties, rekening houdende met de index gebeurtenis (DVT of LE), risicofactoren voor VTE, leeftijd, BMI en duur van de initiële anticoagulatie, allemaal elementen die de mate van fataliteit van een recidief of een bloeding kunnen beïnvloeden.

Er zijn maar weinig directe vergelijkingen gebeurd tussen de verschillende antitrombotische behandelingen. Deze beperken zich tot dabigatran versus VKA, standaard dosis VKA (INR 2-3) versus een lage dosis VKA, en apixaban 2,5 versus 5 mg twee maal per dag.

Voor sommige behandelingen zijn de gegevens (zeer) beperkt, in het bijzonder voor rivaroxaban.

Bij het afwegen van het recidief risico versus het bloedingsrisico zijn de kostprijs en de voorkeur van de patiënt niet in rekening genomen.

Andere risico's zijn in deze meta-analyse niet geëvalueerd: risico van coronaire gebeurtenissen (hoger met dabigatran¹³) en hepatotoxiciteit. Patiënten met ernstiger pathologie waren waarschijnlijk niet geïnccludeerd in de RCT's. De auteurs besluiten ook dat verder onderzoek nodig is naar de nettowinst van aspirine versus VKA en versus de nieuwe orale anticoagulantia.

De resultaten van deze meta-analyse gelden alleen voor gebeurtenissen tijdens de behandelingsperiode en houden dus geen rekening met gegevens na de behandeling. Zo is er bij voorkamerfibrillatie opnieuw CVA/systemische embolie vastgesteld bij het stopzetten van de behandeling met dabigatran¹⁴. Dat risico is nog niet onderzocht voor dabigatran en de andere antitrombotica in secundaire preventie na een VTE.

Referenties zie website

Besluit van Minerva

Deze netwerk meta-analyse van goede methodologische kwaliteit bevestigt de resultaten van eerdere studies over het nut van vitamine K-antagonisten, de nieuwe orale anticoagulantia en aspirine in secundaire preventie na een veneuze trombo-embolie. De resultaten over de relatieve werkzaamheid en veiligheid zijn indicatief omdat er weinig directe vergelijkingen beschikbaar zijn en vragen om bevestiging in direct vergelijkend onderzoek.

Voor de praktijk

De meest recente richtlijn van de American College of Chest Physicians raadt bij proximale diepe veneuze trombose of longembool aan om in de acute fase een laag moleculair gewicht heparine (LMWH) in subcutane vorm toe te dienen eerder dan een niet-gefractioneerd heparine in intraveneuze vorm (GRADE 2C) of een niet-gefractioneerd heparine in subcutane vorm (GRADE 2B)¹. Voor een preventieve behandeling op lange termijn gaat de eerste keuze (indien er geen sprake is van kanker) naar een vitamine K-antagonist (VKA) boven een LMWH (GRADE 2C). Indien een VKA niet aangewezen is, stellen de auteurs voor om een LMWH te verkiezen boven dabigatran en rivaroxaban (GRADE 2C, op basis van de gegevens beschikbaar tot oktober 2011).

De resultaten van deze meta-analyse over secundaire preventie van veneuze trombo-embolie bevestigen het nut van VKA, dabigatran, apixaban en (in mindere mate) aspirine. Om conclusies te kunnen trekken voor de praktijk moet de relatieve klinische winst van deze verschillende behandelingen nog beter onderzocht worden in direct vergelijkend onderzoek bij duidelijk gedefinieerde populaties.