

Rivaroxaban voor diepe veneuze trombo-embolie?

Duiding: P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, UCL

Referentie: EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-510.

Klinische vraag

Is rivaroxaban (oraal) even werkzaam en veilig als enoxaparine (subcutaan) voor de acute behandeling en de behandeling op lange termijn van een diepe veneuze trombose?

Achtergrond

De klassieke behandeling van diepe veneuze trombose (DVT) bestaat uit heparine in de acute fase (vaak een heparine met laagmoleculair gewicht – LMWH) en een vitamine K-antagonist voor de preventie van recidieven. Beide behandelingen vereisen een biologische opvolging (bij langdurig gebruik voor LMWH en steeds voor vitamine K-antagonisten). Kan het a priori gebruik van rivaroxaban (oraal anticoagulans) een gebruiksvriendelijker alternatief zijn?

Samenvatting van de studie

De EINSTEIN-studies omvatten 3 studies. De hier besproken publicatie geeft de resultaten weer van 2 studies: studie A (Acute DVT Study): 3, 6 of 12 maanden bij patiënten met acute symptomatische DVT; studie B (Continued Treatment Study, EINSTEIN-Extension): 6 of 12 maanden bij patiënten na een behandeling voor 6 tot 12 maanden voor DVT. Een derde studie bij patiënten met longembolie is momenteel nog lopende.

Bestudeerde populatie

- exclusiecriteria voor beide studies: andere indicatie voor vitamine K-antagonisten, creatinineklaring <30 ml/min., ernstige leverfunctiestoornissen (ALAT \geq driemaal de normale waarde), bacteriële endocarditis, actieve bloeding of hoog bloedingsrisico, contra-indicatie voor anticoagulantia, bloeddruk >180 mmHg systolisch en >110 mmHg diastolisch, (kans op) zwangerschap, borstvoeding, gelijktijdig gebruik van potente CYP3A4-inhibitoren of -inductoren, levensverwachting kleiner dan 3 maanden
- studie A
 - ~ inclusiecriteria: patiënten met gedocumenteerde acute symptomatische DVT, zonder symptomatische longembolie; gemiddelde leeftijd van 56 jaar, 56% mannen
 - ~ exclusiecriteria: vóór randomisatie behandeld met LMWH, fondaparinux of ongefractioneerd heparine gedurende meer dan 48 uur of met meer dan één dosis vitamine K-antagonisten; trombectomie, vena cava filter of fibrinolyse voor de huidige trombose; contra-indicatie voor enoxaparine, warfarine of acenocoumarol
- studie B: patiënten met gedocumenteerde acute symptomatische DVT of longembolie, behandeld gedurende zes tot twaalf maanden met acenocoumarol, warfarine of rivaroxaban met exclusie van patiënten bij wie verdere anticoagulatie nodig was; gemiddelde leeftijd van 58 jaar, 58% mannen; 47,5% van de patiënten was niet via de EINSTEIN-studie geïncludeerd.

Onderzoekopzet

- studie A (Acute DVT Study): gerandomiseerde, open-label, non-inferioriteitsstudie (drempel voor non-inferioriteit=2,0); interventie: rivaroxaban 2 x 15 mg/dag gedurende 3 weken en nadien 1 x 20 mg/dag gedurende 3, 6 of 12 maanden (n=1 731) versus enoxaparine (1 mg/kg 2 x/dag) gedurende minstens 5 dagen (in werkelijkheid mediaan 8 dagen) gevolgd door een vitamine K-antagonist (warfarine of acenocoumarol) met als streefwaarde een INR van 2,0 tot 3,0; deze streefwaarde is behaald gedurende 58% van de studietijd (n=1 718)
- studie B (Continued Treatment Study, EINSTEIN-Extension): gerandomiseerde, dubbelblinde, superioriteitsstudie; interventie: rivaroxaban 20 mg/dag (n=602) versus placebo (n=594) gedurende 6 of 12 maanden
- in beide studies raadde men het gebruik van NSAID's en antiaggregantia af (aspirine maximum 100 mg per dag, of clopidogrel 75 mg/dag waren wel toegelaten) en legde de behandelende arts de behandelingsduur vast.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid (voor de 2 studies): recidief van VTE (DVT of fatale of niet-fatale longembolie)
- primaire uitkomstmaat voor veiligheid: majeure bloeding of klinisch relevante niet-majeure bloeding voor de eerste studie en majeure bloeding voor de tweede studie
- secundaire uitkomstmaten: mortaliteit door eender welke oorzaak, vasculaire gebeurtenissen, netto klinische winst (samengesteld eindpunt van de primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid of majeure bloeding)
- **intention to treat analyse** (en per protocol analyse) en **Cox proportional hazards model**.

Resultaten

- studie A
 - ~ studie-uitval: 0,9% (rivaroxaban) en 1,0% (enoxaparine)
 - ~ primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid: 2,1% recidief met rivaroxaban versus 3,0% met enoxaparine-vitamine K-antagonist; **HR 0,68 (95% BI van 0,44 tot 1,04; p<0,001)**; deze resultaten wijzen dus op non-inferioriteit voor rivaroxaban, maar niet op superioriteit (p=0,08)
 - ~ primaire uitkomstmaat voor veiligheid: 8,1% gebeurtenissen in beide groepen
 - ~ geen significant verschil voor de secundaire uitkomstmaten, behalve een voordeel van rivaroxaban op het vlak van netto klinische winst
- studie B
 - ~ studie-uitval: 0,2% in beide groepen
 - ~ primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid: 1,3% recidief met rivaroxaban versus 7,1% met placebo; **HR 0,18 (95% BI van 0,09 tot 0,39; p<0,001)**; deze resultaten wijzen dus op superioriteit voor rivaroxaban
 - ~ primaire uitkomstmaat voor veiligheid: 0,7% van de patiënten had een majeure bloeding onder rivaroxaban versus 0 onder placebo, p=0,11.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat rivaroxaban een eenvoudige monotherapie is voor de behandeling op korte en op lange termijn van veneuze trombose, die het risicobatenprofiel van de anticoagulatie kan verbeteren.

Financiering van de studie: Bayer Schering Pharma en Ortho-McNeil

Belangenconflicten van de auteurs: de 18 auteurs vermelden op de website gedetailleerd (90 blz.) hun affiliaties en hun vergoedingen van verschillende farmaceutische firma's.

Methodologische beschouwingen

Het protocol van de non-inferioriteitsstudie is nauwkeurig opgezet met een goede bepaling van de non-inferioriteitsdrempel (voor rivaroxaban minstens 50% van de werkzaamheid van enoxaparine). Om een power van 90% te bereiken, diende men 3 000 patiënten te includeren, een cijfer dat ook behaald werd. De auteurs bepaalden vooraf het criterium om de studie stop te zetten (minstens 88 gebeurtenissen), maar dat aantal is niet bereikt. De toewijzing van vermoedelijke trombo-embolische gebeurtenissen gebeurde centraal. Dat verbetert de betrouwbaarheid van deze open-labelstudie, maar doet toch vragen rijzen: op de 230 patiënten met vermoeden van DVT werd dat vermoeden bevestigd bij 16% van de patiënten in de rivaroxabangroep en bij 24% in de enoxaparinegroep. Voor de andere (superioriteits)studie baseerden de auteurs zich op 70% vermindering van het relatieve risico met rivaroxaban versus placebo. Op basis van een incidentie voor de primaire uitkomstmaat van 3,5% in de placebogroep, dienden de auteurs 1 300 patiënten te includeren om met een power van 90% de superioriteit aan te tonen van rivaroxaban versus placebo. Dat patiëntenaantal konden ze niet bereiken. De incidentie van recidieven in de placebogroep was ook veel hoger dan voorzien (7,1% in plaats van de voorspelde 3,5%). Dat doet vragen rijzen over de criteria op basis waarvan men besliste om de anticoagulerende behandeling te stoppen.

Resultaten in perspectief voor de acute behandeling

Dit is de eerste publicatie over het effect van rivaroxaban als behandeling en vervolgens als preventie van recidiverende DVT. Minerva publiceerde in 2008 een duiding over het nut van rivaroxaban voor de preventie van trombo-embolische gebeurtenissen na electieve totale knieprothese^{1,2}. We besloten toen dat het voordeel van rivaroxaban op het gebied van de preventie van symptomatische DVT nog moest bevestigd worden. Een latere meta-analyse over preventie na totale heup- of knieprothese bracht omwille van belangrijke methodologische beperkingen geen nieuwe argumenten aan^{3,4}: een eventuele meerwaarde van rivaroxaban boven enoxaparine op het vlak van werkzaamheid na electieve totale knieprothese zonder betrouwbaar bewijs voor heupprothese en met onzekerheid op het vlak van bloedingsrisico. Voor de acute behandeling van DVT is in deze studie geen superioriteit aangetoond van rivaroxaban ten opzichte van enoxaparine gevolgd door een vitamine K-antagonist. In 2009 onderzochten Schulman et al. het effect van een ander nieuw anticoagulans, dabigatran, voor de preventie van recidiverende DVT na 10 dagen behandeling met heparine⁵. Minerva besloot in haar bespreking van deze studie dat dabigatran niet inferieur is aan warfarine, maar dat de reële winst voor de praktijk nog niet is aangetoond en dat er nog onzekerheden blijven bestaan over de veiligheid⁶. Voor de verschillende bovengenoemde indicaties zijn de nieuwe anticoagulantia niet superieur (werkzaamheid en veiligheid op het vlak van bloedingen) aan de geneesmiddelen waarmee ze vergeleken zijn. Hun gebruiksgemak (geen biologische monitoring nodig) moeten we afwegen tegen het feit dat er bij overdosering geen antidoot beschikbaar is en dat de veiligheid op middellange en lange termijn veel minder goed gekend is. Herinneren we hier aan ximelagatran dat uit de handel is genomen omwille van hepatische en mogelijk ook cardiale toxiciteit⁷. In de studies met rivaroxaban en dabigatran waren patiënten met leverfunctiestoornissen uitgesloten en tijdens de opvolgingsperiodes van de studies stelde men geen hepatotoxiciteit vast.

Resultaten in perspectief voor de langetermijnbehandeling

Ongeveer de helft van de patiënten in de vervolgstudie was geïncludeerd via een andere manier dan de EINSTEIN-studies. Dat betekent dat hun therapeutische voorgeschiedenis minder goed bekend was. Vaststellen dat rivaroxaban effectiever is dan placebo (maar meer bloedingen veroorzaakt) voor de preventie van recidieven van DVT na een door de behandelende arts zelf vastgelegde behandelingsduur, is niet bijster interessant als men niet vergelijkt met een andere actieve behandeling. De hier besproken studie bevestigt echter wel dat het moeilijk is om te beslissen wanneer je veilig een preventieve behandeling met anticoagulantia kunt stoppen. Na stopzetting was het aantal recidieven immers hoger dan aanvankelijk voorzien. Dat is mogelijk het gevolg van de patiëntkenmerken: 8% van de patiënten leed aan gekende trombofilie en 14 tot 18% had een DVT in de voorgeschiedenis. Minerva besprak in 2009 een studie waarbij men aantoonde dat vrouwen met een spontane VTE en met geen of één risicofactor(en), na 6 maanden behandeling hun orale anticoagulatetherapie veilig kunnen stopzetten^{8,9}. Dat criterium geldt echter niet voor mannen. Minerva publiceerde in 2008 ook een bespreking van een studie over het nut van D-dimeerbepalingen minstens 1 maand na het stopzetten van minimaal 3 maanden durende anticoagulatie omwille van een ideopathische VTE^{10,11}. Bij een abnormaal D-dimeergehalte één maand na het stoppen is het recidiefrisico significant verhoogd en dat risico daalt bij het hervatten van de anticoagulantia.

Besluit Minerva

De resultaten van deze studie tonen aan dat het nieuwe orale anticoagulans rivaroxaban niet inferieur is aan enoxaparine gevolgd door een vitamine K-antagonist voor de acute behandeling en de preventie van een symptomatische diepe veneuze trombose. De resultaten van de langetermijnstudie hebben echter weinig belang aangezien elke vergelijking met een actief product ontbreekt. Het nut van rivaroxaban in de praktijk (werkzaamheid/globale veiligheid/kostprijs) staat nog niet vast.

Voor de praktijk

Voor de acute behandeling van gedocumenteerde DVT zijn op dit ogenblik volgende behandelingen aanbevolen¹²: LMWH s.c. (GRADE 1A), niet-gefractioneerd heparine i.v. of s.c. met monitoring of een vaste dosis s.c. (GRADE 1A), of fondaparinux (GRADE 1A, maar voorbehouden voor ziekenhuisgebruik en in België alleen terugbetaald voor bepaalde duidelijk omschreven indicaties) gedurende minstens 5 dagen om een INR van >2,0 gedurende 24 uur te bekomen (GRADE 1C). Het is ook aanbevolen om terzelfdertijd een vitamine K-antagonist te starten (GRADE 1A). Rivaroxaban zou een alternatief kunnen zijn: in vergelijking met LMWH en vitamine K-antagonisten is geen biologische monitoring nodig en in vergelijking met LMWH is een orale behandeling mogelijk. Toch zijn er ook aan rivaroxaban risico's verbonden van interacties (CYP3A4, CYP2J2, glycoproteïne P); het middel kan aanleiding geven tot verhoogde transaminasen en tot nierfunctievermindering¹³. Het belangrijkste nadeel is het feit dat er momenteel geen antidoot beschikbaar is. De kostprijs is hoog. De mogelijke plaats (werkzaamheid, globale veiligheid, kostprijs) als anticoagulans bij de behandeling van DVT en als preventie van recidieven ligt nog niet vast. De huidige aanbevelingen blijven geldig.

Referenties: zie www.minerva-ebm.be