



Secundaire preventie na een spontaan longembool: langer dan zes maanden orale anticoagulatie?

Referentie

Couturaud F, Sanchez O, Pernod G, et al; PADIS-PE Investigators. Six months vs extended oral anticoagulation after a first episode of pulmonary embolism. The PADIS-PE randomized clinical trial. JAMA 2015;314:31-40.

Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Minerva publiceerde in 2014 de bespreking van een netwerk meta-analyse over de werkzaamheid en de veiligheid van orale anticoagulantia (nieuwe orale anticoagulantia of vitamine K-antagonisten) en anti-aggregantia als langdurige preventieve behandeling na een veneuze trombo-embolie (1,2). De resultaten van deze meta-analyse bevestigden het nut van orale anticoagulantia (zowel de nieuwe orale anticoagulantia als de vitamine K-antagonisten) en in mindere mate van aspirine versus placebo of observatie. De studies in deze meta-analyse includeerden zowel patiënten met een bevestigde diepe veneuze trombose (DVT) als patiënten met een longembool.

Het risico van een recidief trombo-embolie lijkt 4 maal hoger te zijn na een longembool dan na een DVT (3). Daarom is de evaluatie van een preventieve behandeling na een longembool zeker op zijn plaats. De EINSTEIN-PE-studie onderzocht het effect van rivaroxaban versus enoxaparine gevolgd door een vitamine K-antagonist bij patiënten met een acuut, symptomatisch longembool (4). Minerva publiceerde in 2013 online een bondige bespreking van deze studie (5). Over een periode van 3, 6 en 12 maanden was rivaroxaban niet inferieur aan enoxaparine gevolgd door een vitamine K-antagonist. In deze studie had echter slechts 65% van de patiënten initieel een spontaan longembool. Bij deze patiënten is het risico van een recidief hoger dan bij patiënten die recent bv. een chirurgische ingreep (tijdelijke risicofactor) ondergingen. Agnelli et al. publiceerden in 2003 een onderzoek over de optimale duur van een behandeling met warfarine na een eerste episode van longembool (6). Dit is de enige studie die het effect van een preventieve behandeling gedurende 1 jaar evalueerde bij patiënten met een spontaan longembool. Voor de primaire uitkomstmaat, recidief van bevestigde, symptomatische trombo-embolie, konden de auteurs geen voordeel aantonen van een verdergezette anticoagulatie gedurende 1 jaar versus 3 maanden.

Couturaud et al. publiceerden in 2015 een RCT van goede methodologische kwaliteit over het effect van een verdergezette anticoagulatie versus placebo bij patiënten die een eerste episode van een spontaan longembool doormaakten (7). Na een initiële behandeling van 6 maanden werden 371 patiënten gerandomiseerd over een vitamine K-antagonist (warfarine, n=184) of placebo (n=187) gedurende 18 maanden. Ze werden nadien gedurende 24 maanden opgevolgd. Na 18 maanden behandeling konden 4 van de initieel behandelde patiënten niet verder opgevolgd worden (1,1%). De primaire uitkomstmaat was een samengesteld eindpunt van recidiverende, symptomatische veneuze trombo-embolie en niet-fatale of fatale majeure bloeding na 18 maanden behandeling. Gedurende de behandelingsperiode van 18 maanden kwam de primaire uitkomstmaat voor bij 3,3% van de patiënten in de warfarinegroep en bij 13,5% in de placebogroep (HR van 0,22 met 95% BI van 0,09 tot 0,55 en p=0,001). In de warfarinegroep trad een recidief van veneuze trombo-embolie op bij 1,7% en in de placebogroep bij 13,5% van de patiënten (HR van 0,15 met 95% BI van 0,05 tot 0,43 met p<0,001). De HR voor majeure bloedingen bedroeg 3,96 met 95% BI van 0,44 tot 35,89 en p=0,22, maar de power van de studie was zeer waarschijnlijk onvoldoende voor deze uitkomstmaat. Over de totale opvolgingsperiode van 42 maanden was er geen statistisch significant verschil voor de primaire samengestelde uitkomstmaat (HR 0,75 met 95% BI van 0,47 tot 1,18). Dat wijst erop dat het voordeel vastgesteld tijdens de behandeling verdwijnt bij het stopzetten ervan.

Besluit

De resultaten van deze RCT tonen aan dat na een initiële anticoagulatiebehandeling van 6 maanden, een verdergezette behandeling van 18 maanden met een vitamine K-antagonist een gunstig effect heeft als secundaire preventie bij patiënten die een eerste episode van een spontaan longembool doormaakten. Het gunstige effect verdwijnt echter bij het stopzetten van de anticoagulatie.

Referenties

1. Castellucci 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.
2. Chevalier P. Secundaire preventie van veneuze trombo-embolie: welke antitrombotische behandeling? *Minerva* 2014;13(5):56-7.
3. DouketisJD, Kearon C, Bates S, et al. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA* 1998;279:458-62.
4. 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.
5. LRM. Rivaroxaban voor de behandeling van symptomatisch longembool? *Minerva* bondig 28/01/2013.
6. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, et al; Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism *Ann Intern Med* 2003;139:19-25.
7. Couturaud F, Sanchez O, Pernod G, et al; PADIS-PE Investigators. Six months vs extended oral anticoagulation after a first episode of pulmonary embolism. The PADIS-PE randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:31-40.