



Aspirine of rivaroxaban ter preventie van veneuze trombo-embolie na totale heup- of knieprothese?

Referenties

Anderson DR, Dunbar M, Murnaghan J, et al. Aspirin or rivaroxaban for VTE prophylaxis after hip or knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2018;378:699-707.
DOI: 10.1056/NEJMoa1712746

Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Op basis van de momenteel beschikbare medische bronnen worden (onder andere) laag moleculair gewicht heparines (LMWH) als medicatie aanbevolen om trombo-embolische gebeurtenissen te voorkomen bij electieve majeure orthopedische heekunde (totale heupprothese, totale knieprothese). Ze worden gestart 12 uur vóór de interventie of 12 uur na de interventie en dit voor een periode van 35 dagen in geval van een heupprothese en van 10 tot 14 dagen in geval van een knieprothese (1). Wat aspirine betreft, is er eveneens een effectiviteit voor deze indicatie aangetoond, zoals we vermeldden in de duiding van een RCT na electieve plaatsing van een heupprothese: aspirine aan een dosis van 81 mg/dag is niet inferieur aan LMWH, toegediend gedurende 28 dagen na een initiële behandeling van 10 dagen met LMWH (2,3). Voor directe orale anticoagulantia (DOAC's, alias NOAC's, nieuwe orale anticoagulantia) is voor deze indicatie eveneens een zeker belang aangetoond, zoals we reeds vermeldden in de duiding van een artikel dat de resultaten van 6 systematische reviews samenvatte: de DOAC's dabigatran, rivaroxaban en apixaban zijn effectief voor de preventie van veneuze trombo-embolie na majeure orthopedische heekunde (totale heup- of knieprothese), maar ze vertonen slechts een marginaal klinisch voordeel versus LMWH en gaan gepaard met een hoger hemorragisch risico (4,5).

We beschikten nochtans niet over een RCT die aspirine rechtstreeks vergeleek met DOAC voor deze indicatie. Anderson et al. (6) vullen deze leemte op met de publicatie van een vergelijkend onderzoek van rivaroxaban (10 mg/dag) versus aspirine (81 mg/d). De 3 427 geïncludeerde patiënten in deze studie startten met een behandeling van rivaroxaban 10 mg/d gedurende 5 (tot 6) dagen (hetzij maximaal 6 uur na de operatie, hetzij de volgende dag of maximaal 5 dagen na de operatie). In geval van totale heupprothese (1 804 patiënten) randomiseerde men de patiënten in 2 groepen: aspirine (81 mg/d) (n=902) of rivaroxaban (10 mg/d) (n=902) werd gedurende 30 dagen na de artroplastiek verdergezet. In geval van totale knieprothese (1 620 patiënten) randomiseerde men de patiënten eveneens in 2 groepen: aspirine (81 mg/d) (n=805) of rivaroxaban (10 mg/d) (n=815) gedurende 9 dagen na de initiële behandeling. De auteurs kozen als uitkomstmaat voor effectiviteit het voorkomen van een symptomatische trombo-embolie. Dit is een klinisch relevantere uitkomstmaat dan een asymptomatische of niet-symptomatische (opgespoord met beeldvorming maar zonder symptomen) trombo-embolie. Voor deze uitkomstmaat stelden ze een non-inferioriteit vast van rivaroxaban versus aspirine na een opvolging van 90 dagen, echter wel met een drempel voor non-inferioriteit van 1% (wat ons nogal gul lijkt): 0,64% onder aspirine versus 0,70% onder rivaroxaban, wat overeenkomt met een verschil van 0,06% (95% BI van -0,55 tot 0,66; $p < 0,001$ voor non-inferioriteit en $p = 0,84$ voor superioriteit). De auteurs vermelden alleen een **analyse volgens intention to treat**. Wat de primaire uitkomstmaat voor veiligheid betreft, het voorkomen van majeure bloedingen (alle gevallen vastgesteld tijdens de operatie) was er geen significant verschil tussen de behandelingen: 0,29% onder rivaroxaban versus 0,47% onder aspirine, wat overeenkomt met een verschil van 0,18% (met 95% BI van -0,65 tot 0,29 ; $p = 0,42$).

Ook moeten we de initiële exclusie onderlijnen van 6% van de gerekruteerde patiënten wegens verschillende motieven waaronder het voorkomen van een trombo-embolie (onder rivaroxaban!), een postoperatieve majeure bloeding of door een beslissing van de arts (zonder verklaring). De auteurs besluiten zelf tot de afwezigheid van een significant verschil tussen de twee behandelingen.

Besluit

Deze RCT met een correcte methodologie stelt geen inferioriteit vast tussen rivaroxaban (10 mg/d) en aspirine (81 mg/d) als vervolgbehandeling (van 9 dagen na een totale knieprothese en van 30 dagen na een totale

heupprothese) na een initiële behandeling van 5 (tot 6) dagen met rivaroxaban bij patiënten die een totale heup- of knieprothese ondergingen. Een superioriteit kon evenmin vastgesteld worden.

Voor de praktijk

Een richtlijn uit de VS beval in 2012 aan om een medicamenteuze antitrombotische profylaxe (eerder dan geen) toe te passen na majeure orthopedische heekunde. Hierbij liet men de keuze tussen een laag moleculair gewicht heparine (fondaparinux), een DOAC (dabigatran, apixaban, rivaroxaban), een niet-gefractioneerd heparine, een vitamine K-antagonist en aspirine (GRADE 1B). Nochtans suggereerde men om een laag moleculair gewicht heparine (LMWH) te verkiezen (GRADE 2C/2B) (1).

Het consensusrapport van het RIZIV van 2013 over de preventie en de behandeling van veneuze trombo-embolie besloot dat in geval van majeure orthopedische heekunde een mechanische profylaxe in associatie met een farmacologische profylaxe aan te bevelen is (laag moleculair gewicht heparine te starten 12 uur vóór de interventie of maximaal 12 uur na de interventie en dit voor een periode van 35 dagen in geval van heupartroplastiek en van 10 tot 14 dagen in geval van knie-artroplastiek) (7). Men besloot tot een lagere effectiviteit van vitamine K-antagonisten en tot een non-inferioriteit van DOAC's. Aspirine werd niet expliciet vermeld. De hier besproken RCT die rivaroxaban vergelijkt met aspirine (en niet met een LMWH) en de non-inferioriteit van rivaroxaban versus aspirine aantoont, brengt geen elementen aan om de eerste keuze van LMWH voor deze indicatie in twijfel te trekken.

Referenties

1. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e278S-e325S. DOI: 10.1378/chest.11-2404
2. Chevalier P. Is aspirine effectief voor de preventie van trombo-embolie na totale heupprothese? *Minerva* 2014;13(5):58-9.
3. Anderson DR, Dunbar MJ, Bohm ER, et al. Aspirin versus low-molecular-weight heparin for extended venous thromboembolism prophylaxis after total hip arthroplasty: a randomized trial. (EPCAT study). *Ann Intern Med* 2013;158:800-6. DOI: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00004
4. Chevalier P. Nieuw oraal anticoagulans of heparine met laag moleculair gewicht voor de preventie van veneuze trombo-embolie na totale heup- of knieprothese? *Minerva* bondig 15/09/2014.
5. Adam SS, McDuffie JR, Lachiewicz PF, et al. Comparative effectiveness of new oral anticoagulants and standard thromboprophylaxis in patients having total hip or knee replacement: a systematic review. *Ann Intern Med* 2013;159:275-84. DOI: 10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00008
6. Anderson DR, Dunbar M, Murnaghan J, et al. Aspirin or rivaroxaban for VTE prophylaxis after hip or knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2018;378:699-707. DOI: 10.1056/NEJMoa1712746
7. RIZIV. Preventie en behandeling van veneuze trombo-embolieën. Consensusvergadering van 21 november 2013. Juryrapport. Korte tekst.