



### Is rivaroxaban beter dan enoxaparine als tromboprofylaxe tijdens niet-majeure orthopedische ingrepen?

#### Referentie

Samama C-M, Gafsou B, Jeandel T, et al. Guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis. Update 2011. Short text. Ann Fr Anesth Reanim 2011;30:947-51. (In French.) DOI: 10.1016/j.annfar.2011.10.008

#### Duiding

Stéphanie Valentin,  
pharmacienne

De waarde van tromboprofylaxe bij niet-majeure orthopedische ingrepen werd in Minerva nog niet besproken. NICE (2018) beveelt profylaxe tegen diepe veneuze trombose (DVT) alleen aan wanneer de anesthesie langer dan 90 minuten duurt, **of** wanneer de ingreep gipsimmobilisatie vereist, **of** wanneer het risico van DVT groter is dan het bloedingsrisico (1). In 2014 concludeerden C. Chapelle et al. (2) in een meta-analyse dat tromboprofylaxe met heparines met laag moleculair gewicht (LMWH) tijdens niet-majeure chirurgische ingrepen het risico van DVT significant verminderde, maar dat men ook rekening moest houden met zowel de kosten als de mogelijke ongewenste effecten. In 2019 stelden Bikdeli et al. (3) in een meta-analyse vast dat profylaxe tijdens ingrepen aan de voet en de enkels het aantal trombo-embolische gebeurtenissen significant vermindert, maar dat het basisrisico laag is. Er zijn zeer weinig methodologisch correct uitgevoerde RCT's met betrekking tot de werkzaamheid en de veiligheid van DVT-profylaxe bij niet-majeure orthopedische ingrepen. Het lijkt daarom gerechtvaardigd om voor majeure ingrepen te vertrouwen op wat de klinische praktijkrichtlijnen zeggen.

De studie van Samama et al., uitgevoerd van 2015 tot 2018, tracht de clinicus een houvast te geven (4).

Deze studie heeft een internationale opzet en is ontworpen als een gerandomiseerde, dubbelblinde niet-inferioriteitsstudie. Ze vergelijkt rivaroxaban 10 mg subcutaan met enoxaparine in een dosis van 40 mg subcutaan (4000 IE) bij niet-majeure orthopedische ingrepen van de onderste ledematen. De ingrepen die in aanmerking kwamen voor de studie, waren achillespeesherstel, knieoperaties uitgezonderd totale knieprothese, ingrepen ter hoogte van het tibiaplateau of het dijbeen (uitgezonderd breuken van de femurhals of femurkop), tibia- of enkelbreuken, osteotomie van de tibia, transpositie van de tuberositas tibiae, artrodese van de knie en de enkel, herstel van de knieligamenten met nood aan geplande immobilisatie of uitstel van partiële belasting; of elke andere ingreep van de onderste ledematen met nood aan tromboprofylaxe gedurende meer dan 14 dagen.

Er werden een intention-to-treat-analyse en een per protocol-analyse uitgevoerd. Een superioriteitstest was van meet af aan gepland in geval van non-inferioriteit van rivaroxaban.

Het primaire, samengestelde eindpunt was het optreden van ernstige trombo-embolische gebeurtenissen: proximale of distale DVT, longembolie of overlijden door trombo-embolische gebeurtenissen tijdens de behandeling, maar ook asymptomatische proximale DVT aan het einde van de behandeling. Secundaire eindpunten waren het optreden van een majeure of mineure maar klinisch relevante bloeding, het optreden van trombocytopenie of overlijden van de patiënt.

De auteurs beschrijven met betrekking tot de primaire eindpunten voor werkzaamheid een risicoreductie van 75% in de met rivaroxaban behandelde groep in vergelijking met de met enoxaparine behandelde groep: RR van 0,25 met een 95% BI van 0,09 tot 0,75. In absolute aantallen komt dit overeen met 4 van de 1 661 patiënten (0,2%) in de rivaroxabangroep versus 18 van de 1 640 patiënten (1,1%) in de enoxaparinegroep. Het optreden van een bloeding verschilde niet significant tussen de groep die werd behandeld met rivaroxaban en de groep die werd behandeld met enoxaparine: RR van 1,04, met een 95% BI van 0,55 tot 2 (n=18 versus n=19).

In de superioriteitsstudie van rivaroxaban rapporteren de auteurs een significante afname in de incidentie van symptomatische gebeurtenissen (RR van 0,28 met 95% BI van 0,08 tot 1,00), hetgeen mogelijk verklaard wordt door de inclusie van patiënten met een hoger risico dan in eerdere studies. De p-waarde voor de superioriteitstest is 0,01.

Deze studie heeft enkele beperkingen. De eerste en belangrijkste: het aantal patiënten, aanvankelijk vastgesteld op 4 400, werd verminderd tot 3 604 omdat de rekrutering meer tijd in beslag nam dan verwacht en omdat een deel van de voor de studie gereserveerde geneesmiddelverpakkingen zou komen te vervallen, wat op zich een grote invloed gehad zou hebben op de kosten. Deze kleinere steekproefgrootte dan verwacht kan leiden tot een minder nauwkeurige effectschatting. De waargenomen werkzaamheid van 75% is echter groter dan verwacht (55%). Een tweede beperking is de inclusie van een relatief jonge en gezonde populatie; de resultaten kunnen dus niet worden veralgemeend naar oudere patiënten. De studie omvatte geen placebogroep en kan daarom geen informatie verschaffen over het aantal gebeurtenissen in een populatie die geen profylaxe kreeg. De verwachte duur van de profylaxe werd bepaald op basis van het oordeel van de arts, wat reproduceerbaarheid in de klinische praktijk kan bemoeilijken. Voor 8,4% van de populatie was er een onvolledige of geen beoordeling van de primaire uitkomstmaat. Volgens de auteurs is het niet zeker dat alle gebeurtenissen die zich voordeden in de loop van de 30 dagen ( $\pm 7$  dagen) na stopzetting van de antistolling doorverwezen zijn naar de commissie voor klinische gebeurtenissen. Ten slotte zorgt het kleine aantal gebeurtenissen ervoor dat de studie een zeer beperkte power heeft om de effecten per subgroep te beoordelen.

### **Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?**

Er is geen consensus over het gebruik van tromboprofylaxe bij patiënten die niet-majeure orthopedische ingrepen ondergaan. In de Verenigde Staten is routinematige mechanische (niet-farmacologische) of farmacologische profylaxe niet vereist omdat de Amerikaanse richtlijnen oordelen dat het risico van veneuze trombo-embolie na een dergelijke ingreep laag is (5). De Europese richtlijnen bevelen echter een profylactische behandeling met heparines met laag moleculair gewicht op maat aan bij patiënten met een of meer risicofactoren en bij wie het risico van een trombotische gebeurtenis groter is dan dat van een hemorragische gebeurtenis (1,4,6).

## **Besluit**

Deze gerandomiseerde, gecontroleerde, dubbelblinde studie vergelijkt enoxaparine met rivaroxaban bij niet-majeure orthopedische ingrepen van een onderste lidmaat bij relatief jonge patiënten. De resultaten tonen een risicoreductie van 75% van ernstige trombo-embolische gebeurtenissen in de groep die met rivaroxaban werd behandeld in vergelijking met de groep die met enoxaparine werd behandeld. De resultaten van deze studie lijken veelbelovend, maar het zeer lage absolute aantal gebeurtenissen en de talrijke methodologische beperkingen manen aan tot voorzichtigheid.

### **Referenties**

1. National Institute for Health and Care Excellence. Venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism. NICE guideline [NG89]. Published date: 21 March 2018. Last updated: 13 August 2019.
2. Chappelle C, Rosencher N, Jacques Zufferey P, et al; Meta-Embol Group. Prevention of venous thromboembolic events with low-molecular-weight heparin in the non-major orthopaedic setting: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthroscopy* 2014;30:987-96. DOI: 10.1016/j.arthro.2014.03.009
3. Bikdeli B, Visvanathan R, Jimenez D, et al. Use of prophylaxis for prevention of venous thromboembolism in patients with isolated foot or ankle surgery: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2019;119:1686-94. DOI: 10.1055/s-0039-1693464. Erratum in: *Thromb Haemost* 2019;119:e1.

4. Samama C-M, Gafsou B, Jeandel T, et al. Guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis. Update 2011. Short text. *Ann Fr Anesth Reanim* 2011;30:947-51. (In French.) DOI: 10.1016/j.annfar.2011.10.008
5. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016;149:315-52. DOI: 10.1016/j.chest.2015.11.026
6. Afshari A, Ageno W, Ahmed A, et al. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: executive summary. *Eur J Anaesthesiol* 2018;35:77-83. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000729