

## BEHANDELING EN PREVENTIE VAN DIEPE VENEUZE TROMBOSE: EEN UPDATE

De Folia van februari 2004 was een themanummer getiteld “Antitrombotische behandeling: indicaties en praktische problemen”. Dit artikel betreft een update voor wat de behandeling en preventie van diepe veneuze trombose betreft.

De heparines en/of de coumarine-anticoagulantia blijven de eerste keuze voor de behandeling en preventie van diepe veneuze trombose. De duur van de anticoagulatie wordt o.a. bepaald door de omstandigheden waarin de trombose is opgetreden en door het risico van bloedingen bij de patiënt; een anticoagulatie van geringe intensiteit (INR 1,5 à 2) is minder doeltreffend en niet veiliger dan een conventionele anticoagulatie (INR 2 à 3). Hoewel in de studies de meer recente anticoagulantia zoals natriumfondaparinux en ximelagatran, even doeltreffend lijken als de conventionele anticoagulantia, zijn ze geen eerste keuze gezien het gebrek aan ervaring op lange termijn en hun hogere kostprijs. In België zijn natriumfondaparinux en ximelagatran enkel geregistreerd voor de primaire preventie van diepe veneuze trombose na een majeure orthopedische chirurgische ingreep zoals een heup- of knieprothese.

De Folia van februari 2004 was een themanummer getiteld “Antitrombotische behandeling: indicaties en praktische problemen”. Hoewel de daar vermelde aanbevelingen nog steeds actueel zijn, lijkt het ons nuttig in te gaan op sommige punten in verband met de behandeling en de preventie van diepe veneuze trombose, en zeker op de plaats van meer recente anticoagulantia zoals natriumfondaparinux (Arixtra<sup>®</sup>), een specifieke inhibitor van factor Xa, en ximelagatran (Exanta<sup>®</sup>, geregistreerd maar nog niet op de markt in België), een specifieke trombine-inhibitor.

### Behandeling en secundaire preventie van diepe veneuze trombose

Zoals vermeld in de Folia van februari 2004 blijven de heparines met laag moleculair gewicht of niet-gefractioneerde heparine, gevolgd door coumarine-anticoagulantia, de eerste keuze voor de behandeling en secundaire preventie van diepe veneuze trombose.

#### *Duur van de anticoagulatie*

Volgens de laatste aanbevelingen van het ACCP (*American College of Chest Physicians*) is, bij bestaan van een tijdelijke (reversibele) risicofactor, een anticoagulatie gedurende minstens 3 maand te verkiezen boven een anticoagulatie van minder lange duur.

Bij bestaan van persisterende risicofactoren of in geval van idiopathische diepe veneuze trombose, vermindert verlenging van de anticoagulatieduur het risico van recidieven, maar dit ten koste van een risico van bloedingen.

- Bij patiënten met hoog bloedingsrisico (b.v. ouder dan 65 jaar, antecedenten van cerebrovasculair accident, gastroduodenaal ulcus, gastro-intestinale bloeding, nierinsufficiëntie, anemie, trombopenie, leveraantasting, diabetes), lijkt een behandelingsduur van 6 maand redelijk.
- Bij patiënten met laag bloedingsrisico kan een anticoagulatie van langere duur (b.v. gedurende twee jaar) voorgesteld worden.

### *Intensiteit van de anticoagulatie*

In verband met de intensiteit van de anticoagulatie tonen twee recente gerandomiseerde gecontroleerde studies dat een anticoagulatie van geringe intensiteit (INR 1,5 à 2) minder doeltreffend is dan een conventionele anticoagulatie (INR 2 à 3), en dat ze geen voordelen biedt voor wat het risico van majeure bloedingen betreft.

### *Trombo-embolische preventie van kankerpatiënten*

De trombo-embolische preventie bij kankerpatiënten is een apart probleem. Het staat vast dat deze patiënten, vergeleken met de algemene populatie, een verhoogd risico hebben op recidiverende veneuze trombo-embolie. In een gerandomiseerde multicentrische niet-blinde studie bij kankerpatiënten bleken de heparines met laag moleculair gewicht doeltreffender dan, en even veilig als de coumarine-anticoagulantia in de secundaire preventie van veneuze trombo-embolie. Bij deze patiënten wordt een heparine met laag moleculair gewicht aangeraden gedurende tenminste de eerste 3 à 6 maanden van de anticoagulatie.

### *Plaats van natriumfondaparinux en ximelagatran*

- Bij de behandeling van acute diepe veneuze trombose werd in een gerandomiseerde gecontroleerde studie geen statistisch significant verschil gezien tussen natriumfondaparinux en enoxaparine voor wat het risico van symptomatische trombo-embolische recidieven en majeure bloeding betreft. In een andere studie waarbij ximelagatran in monotherapie vergeleken werd met enoxaparine gevolgd door warfarine, werd evenmin een statistisch significant verschil gezien voor wat dezelfde evaluatiecriteria betreft.
- In de secundaire preventie toonde een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie bij patiënten die eerst gedurende 6 maand een standaardbehandeling hadden gekregen, een vermindering van het risico van trombo-embolische recidieven met ximelagatran, en dit zonder verhoging van het risico van majeure bloedingen. Bij 5 à 10 % van de patiënten werd echter een stijging van de leverenzymen met ximelagatran vastgesteld; deze stijging trad gemiddeld 2 à 3 maand na het begin van de behandeling op. Hoewel deze leveraantasting asymptomatisch en reversibel lijkt, kan levertoxiciteit op lange termijn niet uitgesloten worden.

In België zijn natriumfondaparinux en ximelagatran niet geregistreerd voor de behandeling en de secundaire preventie van diepe veneuze trombose.

## Primaire preventie van diepe veneuze trombose

Zoals vermeld in de Folia van februari 2004 zijn de heparines met laag moleculair gewicht meestal de eerste keuze wanneer primaire preventie van trombo-embolische aandoeningen aangewezen is.

### *Risico van diepe veneuze trombose bij lange-afstandsreizen*

Wat het risico van diepe veneuze trombose bij lange-afstandsreizen betreft, wijzen studies er op dat dit risico vooral hoog is bij aanwezigheid van andere risicofactoren zoals antecedenten van diepe veneuze trombose, recente majeure chirurgische ingreep, kanker. De voor alle patiënten aanbevolen preventieve maatregelen zijn de volgende: voldoende drinken, inname van alcohol en slaapkamers vermijden, de benen regelmatig bewegen en eventueel steunkousen dragen (onder de knie). Bij hoogrisicopatiënten die geen antitrombotische behandeling nemen, kan, naast de algemene preventieve maatregelen, ook een inspuiting van heparine met laag moleculair gewicht aan profylactische dosis 2 à 4 uur vóór het vertrek worden aanbevolen; acetylsalicylzuur wordt niet aanbevolen.

### *Plaats van natriumfondaparinux en ximelagatran*

Natriumfondaparinux en, meer recent, ximelagatran zijn geregistreerd voor de preventie van trombo-embolische accidenten na majeure orthopedische chirurgische ingreep zoals heup- of knieprothese.

- Met *natriumfondaparinux* werd in gerandomiseerde studies bij patiënten die een majeure orthopedische ingreep hadden ondergaan, vergeleken met enoxaparine, een vermindering van het aantal asymptomatische veneuze tromboembolieën gezien, maar niet van het aantal symptomatische veneuze tromboembolieën, zonder significant verschil in de incidentie van majeure bloedingen. De klinische betekenis van de preventie van asymptomatische trombosen als eindpunt wordt echter betwist.
- Voor *ximelagatran* blijkt uit studies uitgevoerd in primaire preventie dat het even doeltreffend is als de klassieke anticoagulantia. De in de bijsluiters aanbevolen behandelingsduur met ximelagatran is 8 à 11 dagen, waarna de patiënt moet overschakelen op een heparine met laag moleculair gewicht of op coumarine-anticoagulantia. Gegevens in verband met de doeltreffendheid en veiligheid van ximelagatran bij een behandeling gedurende langer dan 11 dagen ontbreken op dit ogenblik.

## Beschouwingen i.v.m. de nieuwe anticoagulantia

In vergelijking met de coumarine-anticoagulantia hebben natriumfondaparinux en ximelagatran het voordeel dat ze geen controle van de graad van anticoagulatie en geen regelmatige aanpassing van de dosis vereisen, dat hun werking snel optreedt, en dat ze minder risico hebben van interacties met andere geneesmiddelen. Het voornaamste ongewenst effect van deze nieuwe

anticoagulantia blijft het optreden van bloedingen, en het niet beschikken over een antidoot is een nadeel, b.v. bij ernstige bloedingen. Natriumfondaparinux en ximelagatran worden best niet gebruikt bij patiënten met nierinsufficiëntie. Met ximelagatran dient men bedacht te zijn op optreden van hepatotoxiciteit. Rekening houdend met het gebrek aan ervaring op lange termijn en met de veel hogere kostprijs vergeleken met de conventionele anticoagulantia, zijn deze nieuwe anticoagulantia op dit ogenblik geen eerste keuze bij de aanpak van diepe veneuze trombose.

## Belangrijke referenties

- American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126:401-28
- Bates SM, Ginsberg JS. Treatment of deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2004;351:268-77
- Buller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2004;140:867-73
- Gurewich V. Ximelagatran – Promises and concerns. *JAMA* 2005; 293:736-39
- Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 349: 631-9
- Lee AYY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 146-53
- Levie MM. Nieuwe antistollingsmiddelen. *Geneesmiddelenbulletin* 2005; 3: 25-32
- Ost D, Tepper J, Mihara H, Lander O, Heinzer R, Fein A. Duration of anticoagulation following venous thromboembolism: a meta-analysis. *JAMA* 2005; 294:706-15
- Possick SE, Barry M. Evaluation and management of the cardiovascular patient embarking on air travel. *Ann Intern Med* 2004;141:148-54
- Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, Rosenberg Y, Eby CS, Deitcher SR et al. Long term, low intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 348: 1425-34
- 

## ERRATUM

In het artikel “Meldingen van hepatotoxiciteit met recent gecommmercialiseerde geneesmiddelen” in de Folia van juli 2005 wordt verkeerdelijk geschreven dat het glitazon **pioglitazon** in België nooit werd gecommmercialiseerd en dat het enkele jaren geleden wereldwijd werd teruggetrokken van de markt omwille van hepatotoxiciteit. Het is het glitazon **troglitazon** dat enkele jaren geleden wereldwijd werd teruggetrokken omwille van hepatotoxiciteit. Pioglitazon is in België gecommmercialiseerd onder de specialiteitsnaam Actos<sup>®</sup>, en is niet van de markt verdwenen. In verband met leverfunctiestoornissen door de glitazonen, zie ook Folia van juni 2004.