

NIEUWE ANTICOAGULANTIA VOOR ORAAL GEBRUIK IN DE PREVENTIE VAN VENEUZE TROMBO-EMBOLIE BIJ ORTHOPEDISCHE CHIRURGIE

Twee nieuwe anticoagulantia voor oraal gebruik, dabigatran (Pradaxa®) en rivaroxaban (Xarelto®) zijn sinds oktober 2009 beschikbaar voor de primaire preventie van veneuze trombo-embolie (VTE) bij orthopedische chirurgie. Hoewel deze nieuwe anticoagulantia minstens even doeltreffend lijken als een heparine met laag moleculair gewicht, dient een meerwaarde i.v.m. relevante klinische criteria zoals symptomatische diepe veneuze trombose, longembolus en mortaliteit, nog te worden aangetoond. In de praktijk is de risico-batenverhouding van de heparines met laag moleculair gewicht beter bekend, en deze blijven dan ook de eerste keuze in de primaire preventie van VTE bij orthopedische chirurgie.

Twee nieuwe anticoagulantia voor oraal gebruik zijn beschikbaar sinds oktober 2009 voor de primaire preventie van veneuze trombo-embolie (VTE) bij orthopedische chirurgie: dabigatran (Pradaxa®) en rivaroxaban (Xarelto®) [zie Folia november 2009]. Deze substanties werken specifiek in op bepaalde stollingsfactoren zoals trombine (factor IIa) en geactiveerde factor X (factor Xa), en zouden in theorie een aantal voordelen kunnen bieden ten opzichte van de conventionele anticoagulantia (gebruiksgemak, vaste dosis, beter voorspelbare farmacokinetiek en geringer risico van interacties).

Ximelagatran (Exenta®) was de eerste geregistreerde (maar niet in België gecommmercialiseerde) trombine-inhibitor voor oraal gebruik in de primaire preventie van VTE na majeure orthopedische ingreep, maar dit middel werd wereldwijd uit de handel genomen omwille van hepatotoxiciteit [zie Folia maart 2006].

In dit artikel wordt getracht, op basis van de beschikbare gegevens, de plaats van deze nieuwe geneesmiddelen te situeren ten opzichte van de heparines met laag mole-

culair gewicht in de primaire preventie van VTE bij orthopedische chirurgie. Er zijn geen vergelijkende studies met fondaparinux, een subcutaan toe te dienen factor X-inhibitor voor hospitaalgebruik [in verband met de plaats van fondaparinux in de preventie van VTE, zie Folia september 2005 en januari 2008].

Dabigatran

Dabigatran is een directe trombine-inhibitor (factor IIa) die oraal toegediend wordt als dabigatranetexilaat, een prodrug die in het organisme snel omgezet wordt tot de actieve stof dabigatran.

Indicatie

Dabigatran (Pradaxa®, caps. aan 75 mg en 110 mg) is op dit ogenblik geregistreerd voor de primaire preventie van VTE bij electieve orthopedische chirurgie met totale heup- of knieprothese. Het RIZIV voorziet terugbetaling in categorie Bf, volgens hoofdstuk IV, d.w.z. met *a priori* controle, na akkoord van de adviserend geneesheer van de verzekeringsinstelling (situatie op 01/03/10).

Posologie

De dosis is 220 mg per dag in één gift gedurende 28 tot 35 dagen na totale heupprothese, en gedurende 10 dagen na totale knieprothese. De dosis dient gereduceerd te worden tot 150 mg per dag bij patiënten ouder dan 75 jaar, bij matige nierinsufficiëntie of bij gelijktijdige behandeling met amiodaron (omwille van een interactie ter hoogte van P-glycoproteïne).

Studies

In twee dubbelblinde gerandomiseerde gecontroleerde studies werd dabigatran (150 of 220 mg p.d. oraal) vergeleken met enoxaparine (40 mg p.d. subcutaan) bij de preventie van VTE na totale heupprothese [de Re-Novate studie, gepubliceerd in *The Lancet* 2007;370:949-56] of knieprothese [de Re-Model-studie, gepubliceerd in *J Thromb Haemost* 2007;5:2178-85]. De resultaten van deze twee studies toonden geen statistisch significant verschil voor wat betreft het primair eindpunt (combinatie van alle VTE, symptomatisch en asymptomatisch, en globale mortaliteit), noch voor wat betreft de klinisch relevante eindpunten afzonderlijk, zoals symptomatische veneuze trombose, symptomatisch longembool en globale mortaliteit. In deze studies werd evenmin een verschil gevonden tussen dabigatran en enoxaparine voor wat betreft risico van majeure bloedingen, leverfunctiestoornissen en coronaire problemen.

Rivaroxaban

Rivaroxaban is een directe factor Xa-inhibitor.

Indicatie

Rivaroxaban (Xarelto®, compr. aan 10 mg) is op dit ogenblik geregistreerd voor de primaire preventie van VTE bij electieve

orthopedische chirurgie voor totale heup- of knieprothese. Het RIZIV voorziet terugbetaling in categorie Bf, volgens hoofdstuk IV, d.w.z. met *a priori* controle, na akkoord van de adviserend geneesheer van de verzekeringsinstelling, alleen na totale knieprothese (situatie op 01/03/10).

Posologie

De dosis is 10 mg per dag gedurende 5 weken na totale heupprothese, en gedurende 2 weken na totale knieprothese.

Studies

In vier dubbelblinde gerandomiseerde studies werd rivaroxaban (oraal) vergeleken met enoxaparine (subcutaan) voor de preventie van VTE na heupchirurgie (de Record I- en II-studies) en na kniechirurgie (de Record III- en IV-studies). Het primair eindpunt in deze vier studies was een samengesteld eindpunt: combinatie van alle VTE, symptomatisch en asymptomatisch, en globale mortaliteit. De voornaamste secundaire eindpunten waren: majeure VTE (d.w.z. longembool, proximale diepe veneuze trombose, overlijden ten gevolge van VTE) en symptomatische VTE.

- In de Record-I-studie (rivaroxaban 10 mg p.d. versus enoxaparine 40 mg p.d. gedurende gemiddeld 34 dagen na totale heupprothese), was rivaroxaban significant doeltreffender dan enoxaparine voor wat betreft het primair eindpunt (1,1% versus 3,7%) en majeure VTE (0,2% versus 2,0%), maar niet wat betreft de symptomatische VTE. Er was geen verschil voor wat betreft het risico van majeure bloedingen. [*N Engl J Med* 2008;358:2765-75]
- In de Record II-studie (rivaroxaban 10 mg p.d. gedurende 31-39 dagen

versus enoxaparine 40 mg p.d. gedurende 10-14 dagen na totale heupprothese) is een vergelijking onmogelijk door de verschillen in behandelingsduur. [*Lancet* 2008;372:31-9]

- In de Record III-studie (rivaroxaban 10 mg p.d. versus enoxaparine 40 mg p.d. gedurende 10-14 dagen na totale knieprothese) was rivaroxaban significant doeltreffender dan enoxaparine voor wat betreft het primair eindpunt (9,6% versus 18,9%), majeure VTE (1% versus 2,6%) en symptomatische veneuze trombose (0,7% versus 2%). Er was geen verschil voor wat betreft het risico van majeure bloedingen. [*N Engl J Med* 2008;358:2776-86]
- In de Record IV-studie (rivaroxaban 10 mg p.d. versus enoxaparine 30 mg 2 x p.d. gedurende 10-14 dagen na totale knieprothese), komt de dosis enoxaparine niet overeen met de in Europa gebruikte dosis. [*Lancet* 2009;373:1673-80]

De resultaten van deze studies zijn moeilijk interpreteerbaar gezien enoxaparine aan verschillende doses gebruikt wordt en de behandelingsduur niet altijd dezelfde is. Hoewel rivaroxaban doeltreffender was dan enoxaparine voor wat betreft het samengesteld primair eindpunt, dient een voordeel op de preventie van symptomatische VTE (vooral na heupprothese) nog te worden aangetoond.

Een meta-analyse van deze 4 studies, uitgevoerd door de *Food and Drug Administration* (FDA) in de Verenigde Staten, bevestigt dat rivaroxaban doeltreffender is dan enoxaparine op het primair eindpunt (vooral asymptomatische VTE), maar er werd geen statistisch significant voordeel gevonden op de symptomatische events; de

meta-analyse wijst ook op een significante verhoging van bloedingen door rivaroxaban in deze indicaties.

Enkele commentaren

- In de hierboven vermelde studies werd een samengesteld primair eindpunt gebruikt: alle VTE (symptomatisch en asymptomatisch) en globale mortaliteit. Het gevonden voordeel komt vooral door een daling van de incidentie van het aantal asymptomatische VTE. De klinische relevantie van een dergelijk eindpunt is echter betwistbaar gezien geen duidelijk direct verband bewezen is tussen de diagnose van asymptomatische events en het optreden van symptomatische veneuze trombose of longembolus.

- Deze studies includeerden relatief weinig oudere patiënten en/of patiënten met nierinsufficiëntie, bij wie het bloedingsrisico verhoogd kan zijn. Men dient dan ook voorzichtig te zijn bij deze patiëntenpopulaties, en ook bij gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen zoals andere antitrombotische middelen of geneesmiddelen die hun metabolisme kunnen beïnvloeden (bv. glycoproteïne- of CYP3A4-inhibitoren).

- In de praktijk is het zo dat voor de primaire preventie van VTE bij orthopedische chirurgie, de risico-batenverhouding van heparines met laag moleculair gewicht beter bekend is, en deze laatste blijven dan ook de eerstekeuzebehandeling.

- Dabigatran werd ook bestudeerd voor de preventie van cerebrovasculaire accidenten en systemische embolen bij voorkamerfibrillatie [de *Re-Ly*-studie; *N Engl J Med* 2009;361:1139-51 met editoriaal 361:1200-2] en bij de behandeling van acute VTE [de *Re-Cover*-studie; *N Engl J Med* 2009;361:2342-52], maar is in Europa

niet geregistreerd voor deze indicaties (situatie op 01/03/10).

- Bij voorkamerfibrillatie tonen de resultaten van de Re-Ly studie dat dabigatran (300 mg p.d.) na 2 jaar doeltreffender is dan warfarine voor de preventie van systemische trombo-embolie, met een vergelijkbaar risico van bloedingen, en dat dabigatran (220 mg p.d.) even doeltreffend is als warfarine met een geringer risico van bloedingen. Een significant hoger aantal gevallen van myocardiinfarct werd echter gezien bij de patiënten behandeld met dabigatran, evenals een hogere studie-uitval omwille van ongewenste gastro-intestinale effecten.

- Bij de behandeling van acute VTE tonen de resultaten van de Re-Cover studie dat dabigatran na 6 maanden even doeltreffend is als warfarine voor wat betreft de preventie van symptomatische recidieven, met vergelijkbaar risico van ongewenste effecten.

Er blijven evenwel nog een aantal onzekerheden, vooral wat betreft de optimale dosis en de veiligheid van dabigatran op lange termijn. Daarenboven kan de afwezigheid van een antidotum en van de mogelijkheid van biologische monitoring problemen stellen, bv. bij overdosering of ernstige bloeding.

Recente informatie

Het lijkt interessant de volgende nieuwe specialiteiten te signaleren.

- **ChondroCelect® ▼** (hoofdstuk 5.3.3., beschikbaar sinds februari 2010) is een suspensie van autologe kraakbeencellen, voorgesteld voor gebruik in hospitaal-milieu voor herstel van gelokaliseerde en symptomatische kraakbeenletsels.

- **Agrippal®** en **Fluad®** (hoofdstuk 9.1.1.1.3., beschikbaar sinds februari 2010) zijn twee nieuwe vaccins tegen **seizoensgebonden influenza**. Fluad® bevat een adjuvans en is enkel aangewezen bij ouderen boven de 65 jaar. De vaccins tegen influenza zullen uitgebreid aan bod komen in de Folia van augustus 2010.

Er dient ook gewezen te worden op een aantal schrappingen.

- **Buspiron (Buspar®)**, dat gebruikt werd als alternatief voor benzodiazepines bij angst, werd in februari 2010 van de markt teruggetrokken. [Zie Transparantiefiche « Aanpak van angststoornissen »].

- **Dimenhydrinaat (Paranausine®)**, een H₁-antihistaminicum dat vooral gebruikt werd als anti-emeticum, in het bijzonder bij nausea en braken tijdens de zwangerschap, werd in februari 2010 van de markt teruggetrokken. [Zie « Aanpak van nausea en braken tijdens de zwangerschap » in de Folia van juni 2002.