

Behandeling van veneuze tromboembolie

Saskia Middeldorp

Internist

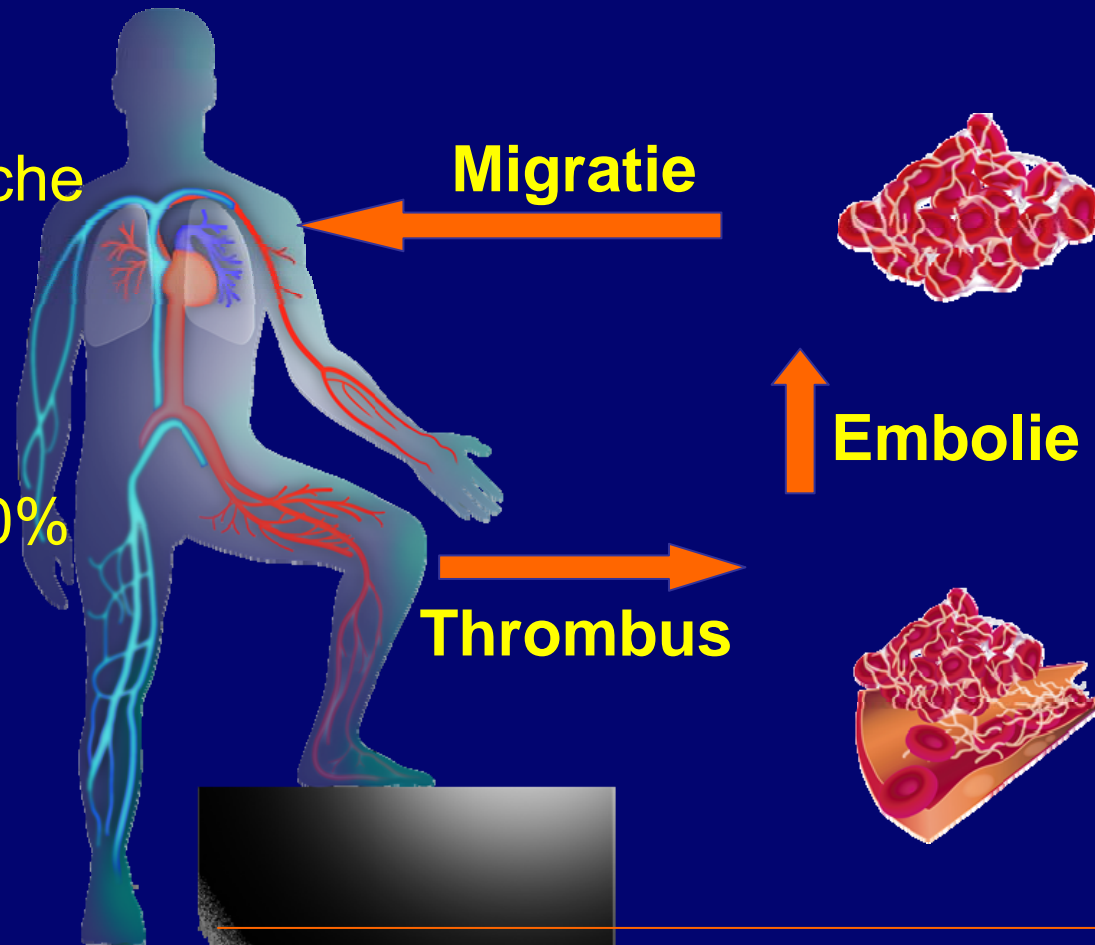
Academisch Medisch Centrum

Afdeling Vasculaire Geneeskunde

Trombosebeen en longembolie (PE) uitingen van dezelfde ziekte

50% van de DVT
patienten
hebben asymptomatische
PE¹

DVT aanwezig in ca 80%
PE patienten ²

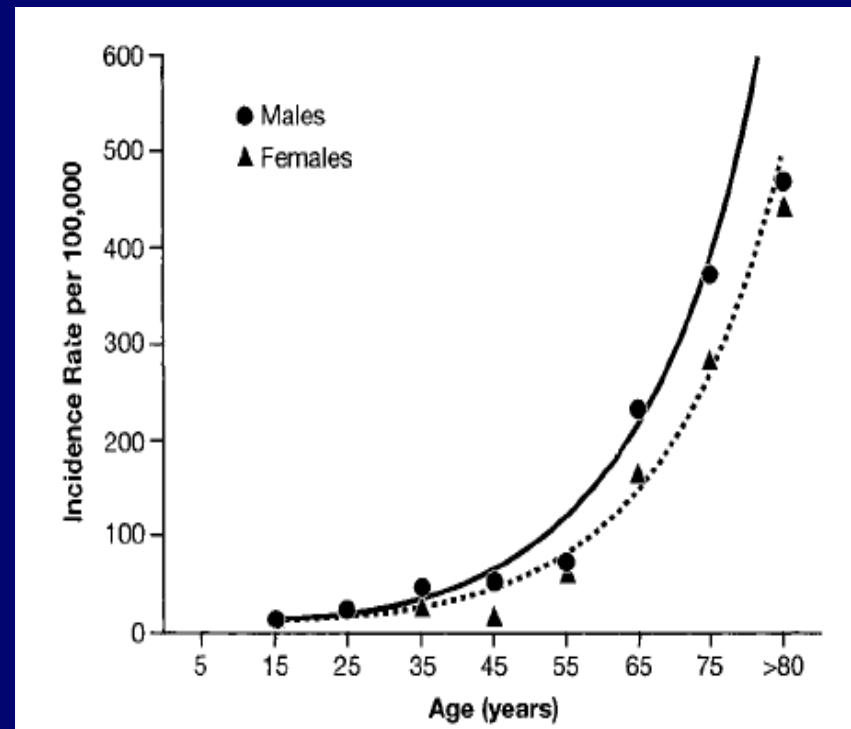


1. Pesavento R, et al. Minerva Cardioangiol 1997;45:369-375

2. Girard P, et al. Chest 1999;116:903-908

Omvang van het probleem

- Trombosebeen
 - 1-2 per 1000 per jaar
- Longembolie
 - 1 per 1000 per jaar
- Stijgt met leeftijd
- Helft uitgelokt



Beloop na VTE

- Recidief DVT
 - 30% na 10 jaar
- Posttrombotisch Syndroom (PTS)
 - 25–30% in 2–5 jaar
 - 4% veneuze ulcera na 20 jaar
- Chronische Pulmonale hypertensie
 - 2-4% in 2 jaar na een longembolie



Diagnostiek

- ◆ Objectieve diagnostiek extreem belangrijk
- ◆ Slechts 20% van de verdenkingen heeft echt VTE
- ◆ Cave overbehandeling zonder objectieve diagnostiek!

Behandeling van VTE

- ◆ DVT en longembolie zelfde ziekte
- ◆ Zelfde behandeling (meestal)

Veneuze trombo-embolie

trombose en longembolie

- Zelfde risicofactoren
- Zelfde behandeling

Doel van de behandeling

- Vermindering sterfte
- Voorkómen van uitbreiding van het stolsel
- Vermindering terugkeer ziekte
- Voorkómen van lange termijn complicaties
 - Posttrombotisch syndroom
 - Pulmonale hypertensie

Behandeling trombose en longembolie

sc LMWH

≥ 5 dagen

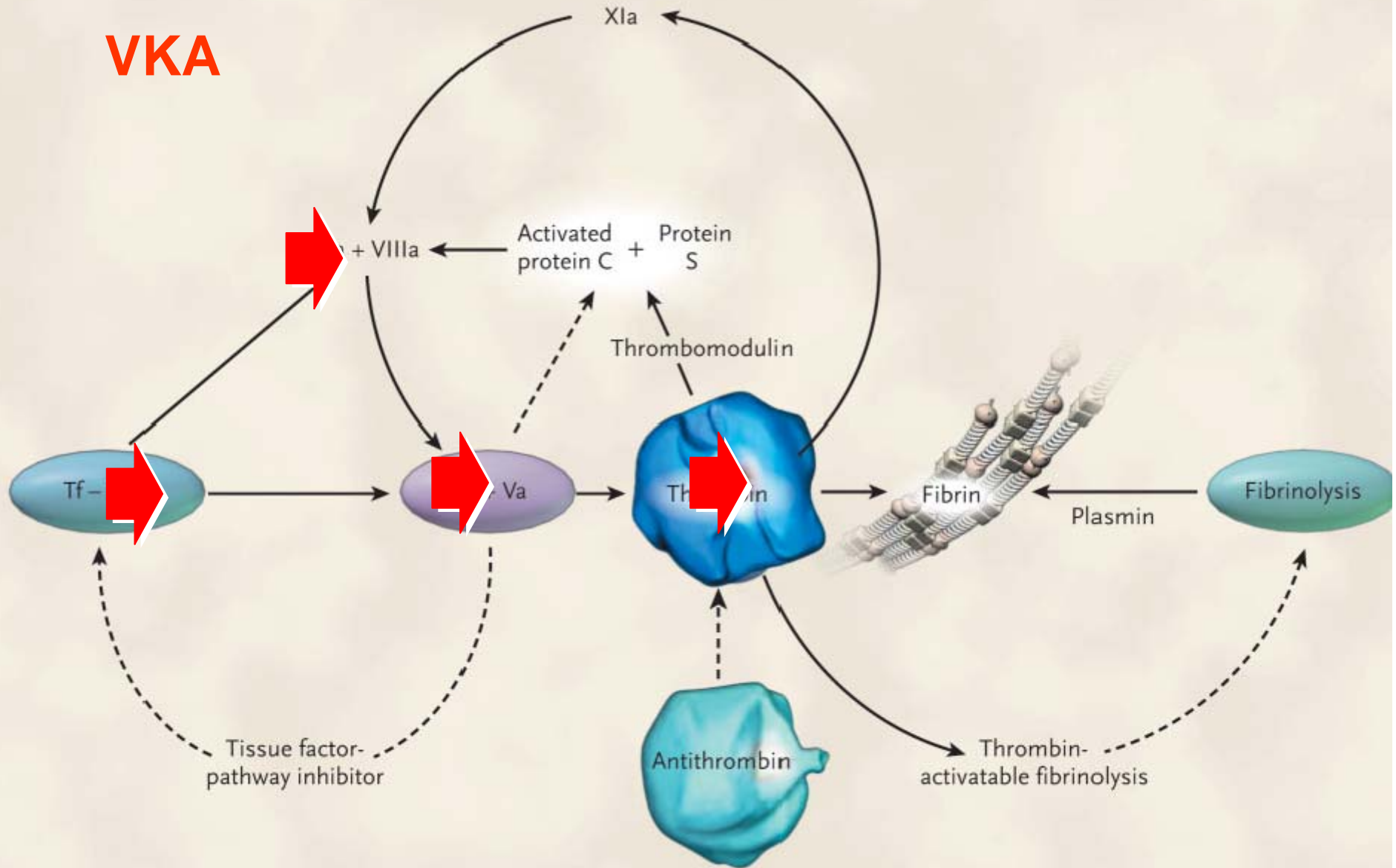
3-12 maanden

> 12 maanden

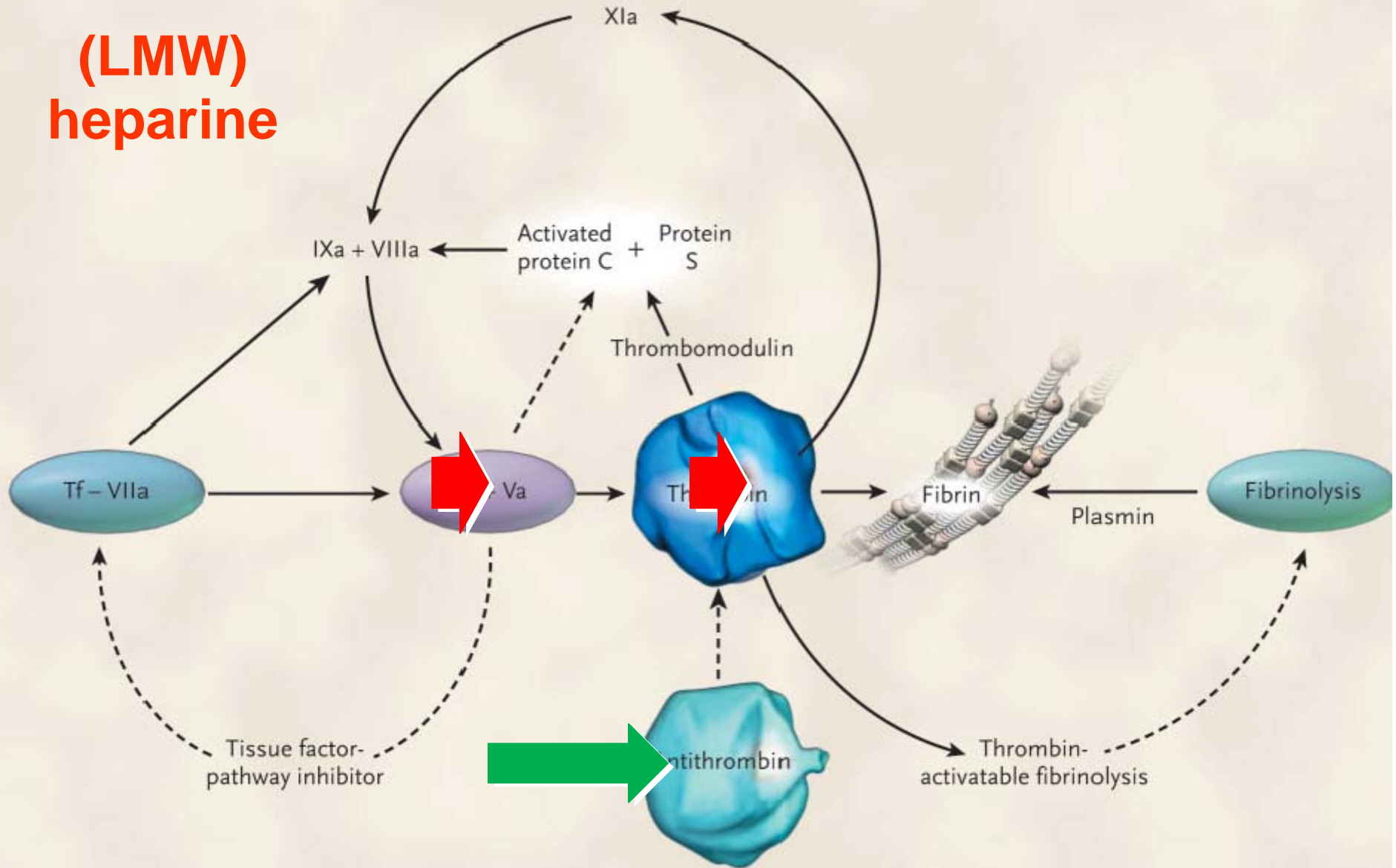
vitamin K antagonisten

INR 2.0-3.0

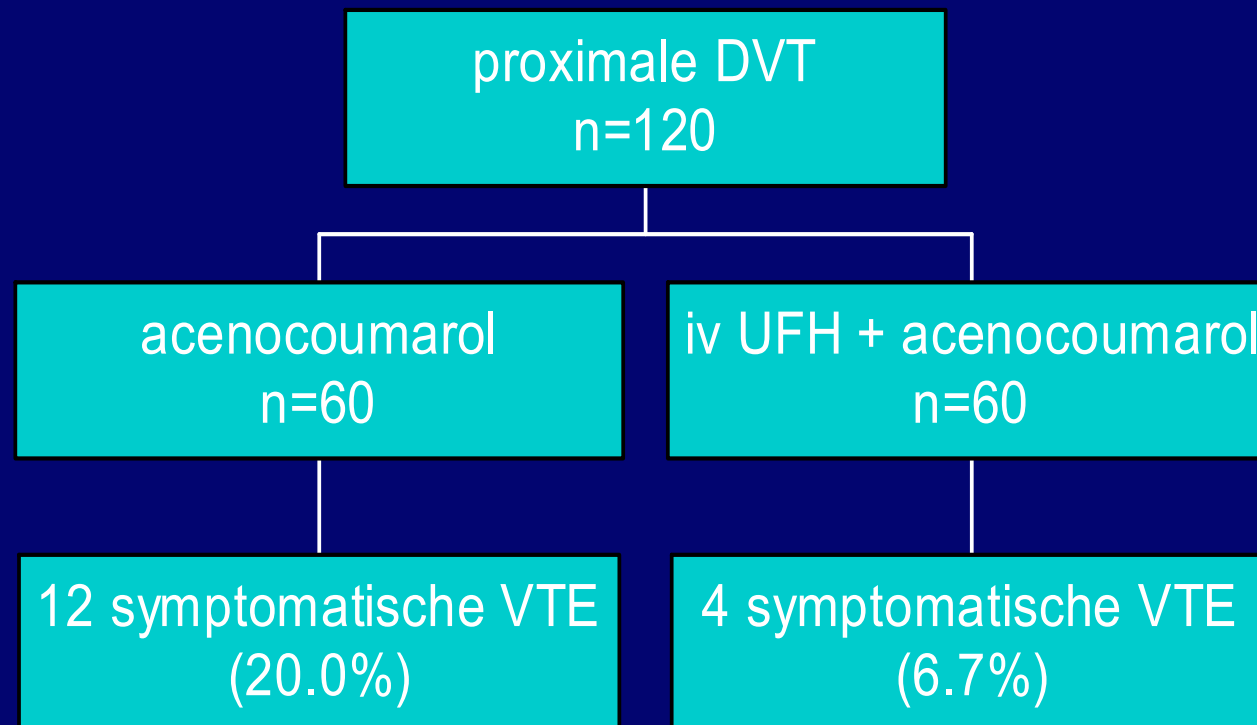
VKA



**(LMW)
heparine**



Heparine naast VKA is echt nodig



Laag-moleculair-gewicht heparine LMWH

- Werkt meteen
- Stabiel antistollingseffect
- Geen laboratoriumcontrole nodig
- Eén keer per dag subcutaan
- Thuisbehandeling mogelijk
 - 80% vd DVT patienten
 - Laag-risico longembolie patienten
- Tenminste 5 dagen antistollingstherapie en tenminste 2 keer $INR > 2.0$: LMWH stop

Langdurige behandeling meestal vitamine K antagonisten

- acenocoumarol of fenprocoumon
- INR streefwaarde 2.0-3.0
- Controle door de Trombosediensten
- Eventueel zelfcontrole en zelf doseren

Hoe lang behandelen?

- ◆ Balanceren tussen bloedingsrisico's op antistolling en het recidief risico
- ◆ Optimale behandelingsduur onduidelijk
- ◆ Recidiefkans na stoppen antistollingstherapie hoog

- ◆ Uitgelokte VTE: 3 maanden
- ◆ Niet-uitgelokte VTE: 6 tot 12 maanden
- ◆ Recidief: "levenslang"

Aanvullende maatregelen

- Na DVT gedurende 2 jaar steunkous dragen: vermindert kans op post-trombotisch syndroom met 50%
- Bij risicoverhogende momenten, zoals gips en operatie: tromboseprofylaxe met LMWH

Nieuwe ontwikkelingen

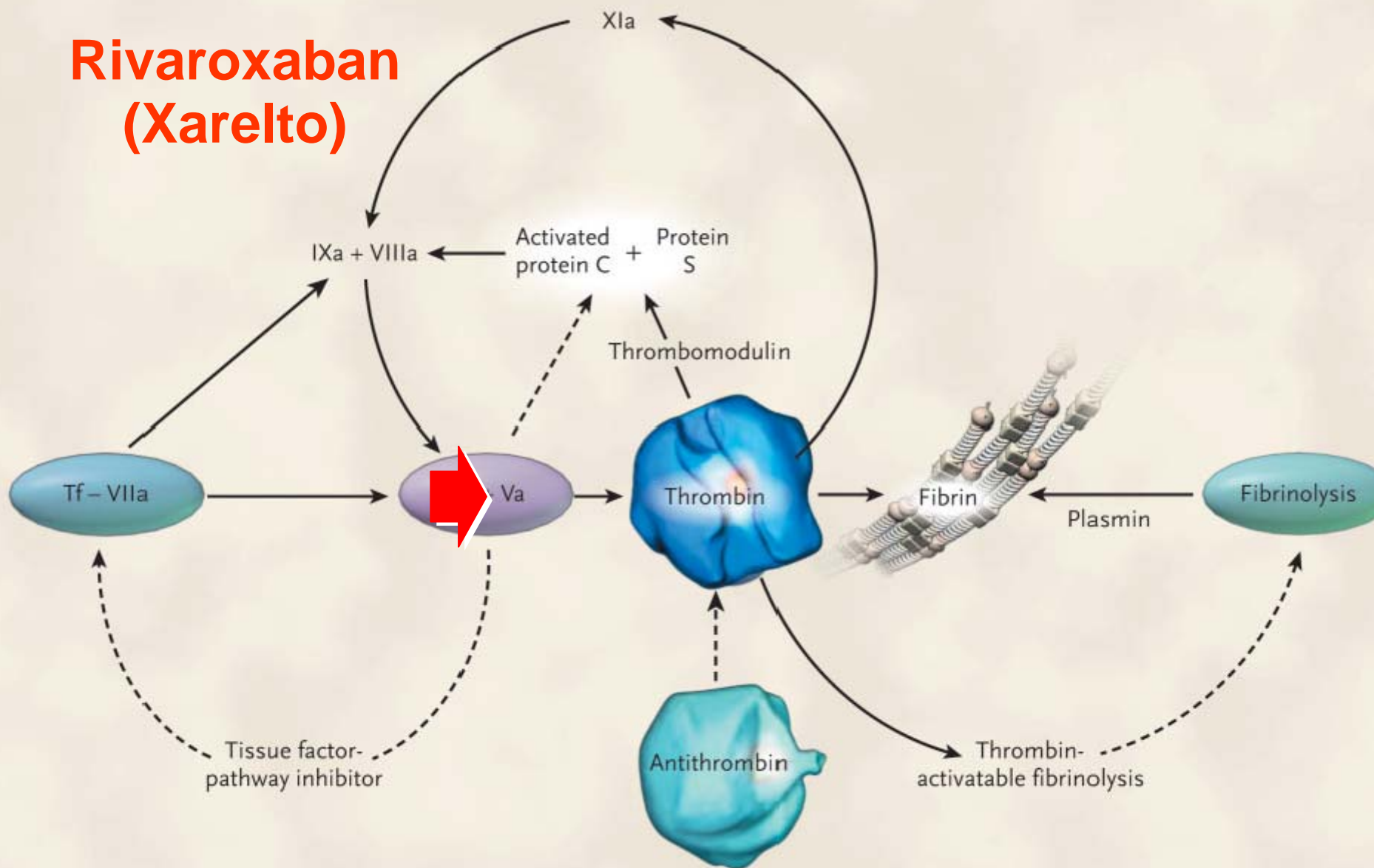
Vitamine K antagonisten

- ◆ Zeer effectief!
- ◆ “Nauw therapeutisch window”
- ◆ Moeilijk doseren
- ◆ Monitoring noodzakelijk
- ◆ Ernstige bloedingen 2% per jaar

Nieuwe anticoagulantia

- ◆ Makkelijker doseren
- ◆ Minder interacties
- ◆ Geen monitoring
- ◆ Minstens zo effectief
- ◆ Minder bloedingen

Rivaroxaban (Xarelto)



Beschikbare behandelstudies van VTE

- ◆ Recover I
 - Initial treatment (dabigatran)
- ◆ Einstein DVT
 - Initial treatment (rivaroxaban)
- ◆ Einstein Extension
 - Extended treatment (rivaroxaban)

Eindpunten

Effectiviteit

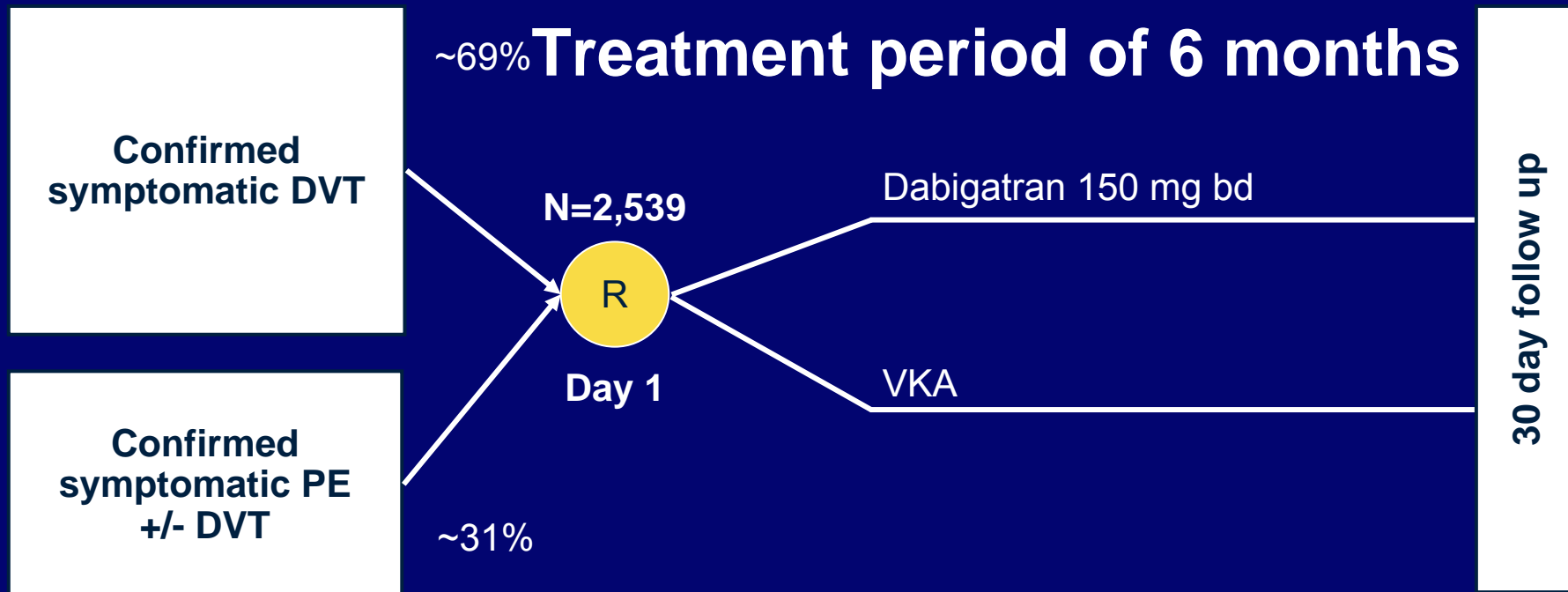
- ◆ Recidief VTE, inclusief onverklaard overlijden

Veiligheid

- ◆ Ernstige bloedingen
 - Sterke Hb daling
 - Transfusie nodig
 - “Critical site”
 - Overlijden

Recover I

Randomized, double-blind, standard treatment-controlled, non-inferiority study (all LMWH pre-treatment)



Recover I

VTE recurrences at 6 months

VTE	Dabigatran (N=1274)	Warfarin (N=1265)
Any VTE	30 (2.4%)	27 (2.1%)
PE (fatal or not)	14 (1.1%)	10 (0.8%)
DVT only	16 (1.3%)	21 (1.7%)

Recover I

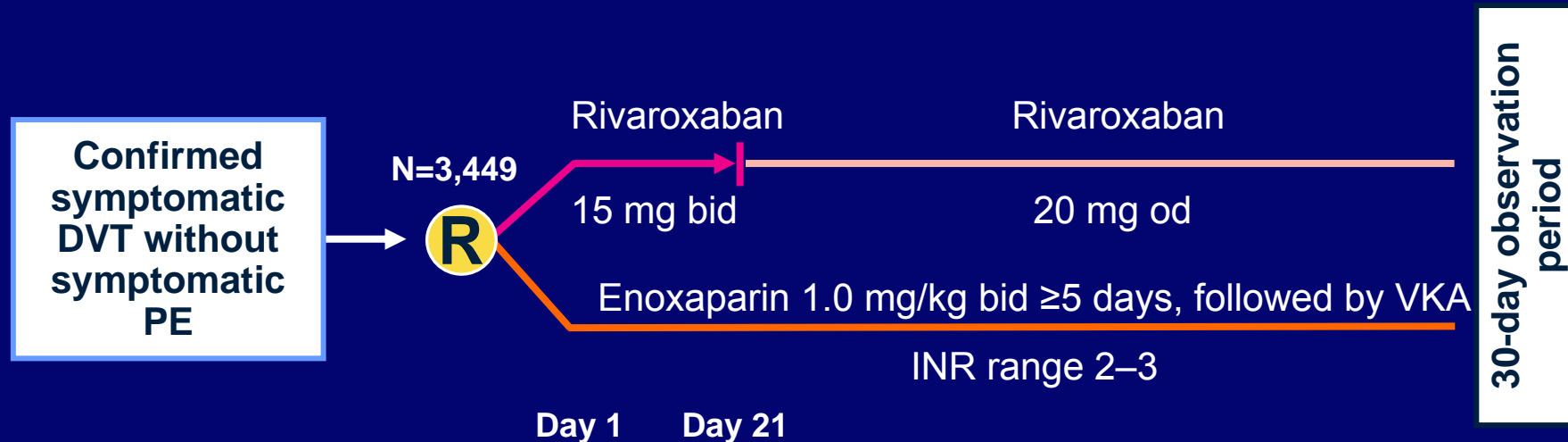
Safety data at 6 months

	Dabigatran (N=1274)	Warfarin (N=1265)
Any bleeding [n(%)]	71 (5.6%)	111 (8.8%)
Major bleeding [n(%)]	20 (1.6%)	24 (1.9%)

EINSTEIN DVT: study design

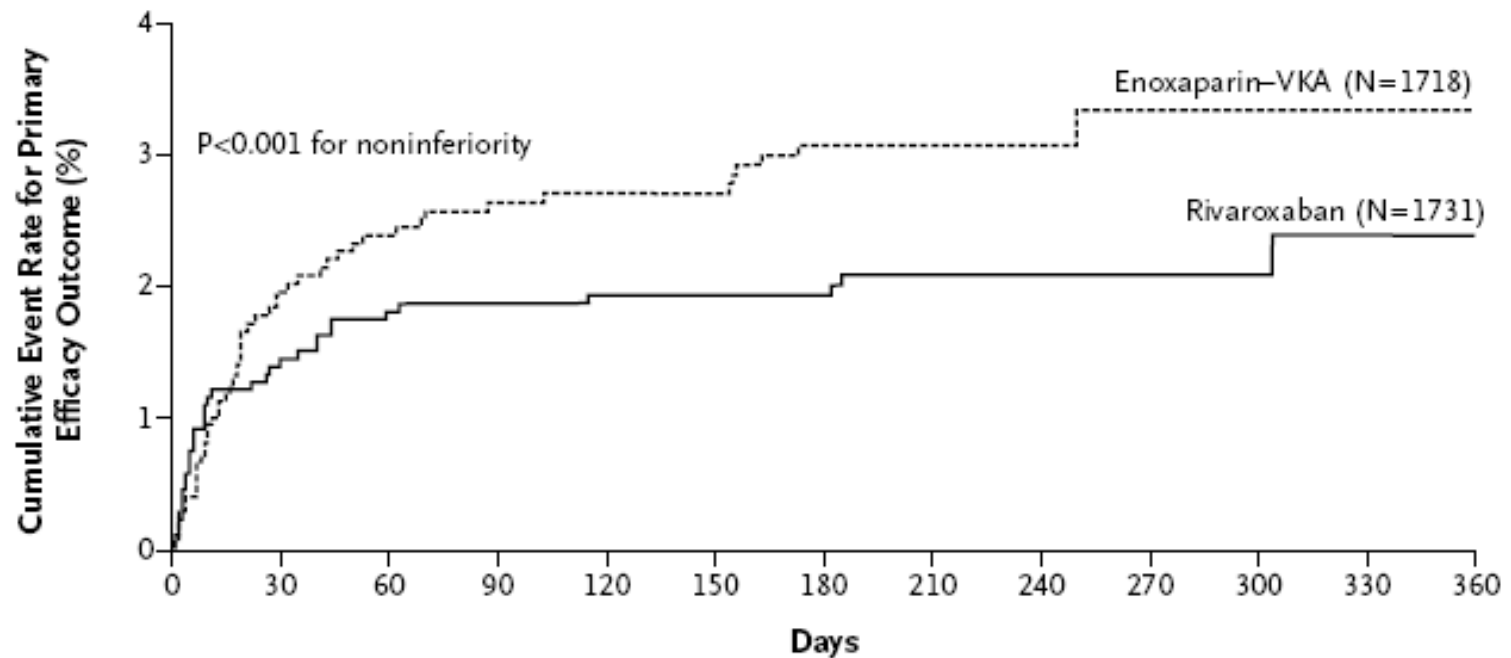
Randomized, open-label, event-driven, non-inferiority study

- ◆ Up to 48 hours' heparins treatment permitted before study entry
 - ◆ Treatment period: 3, 6 or 12 months



Tenminste even effectief als LMWH/VKA

A Acute DVT Study



No. at Risk

Rivaroxaban	1731	1668	1648	1621	1424	1412	1220	400	369	363	345	309	266
Enoxaparin-VKA	1718	1616	1581	1553	1368	1358	1186	380	362	337	325	297	264

Principal safety outcome analysis

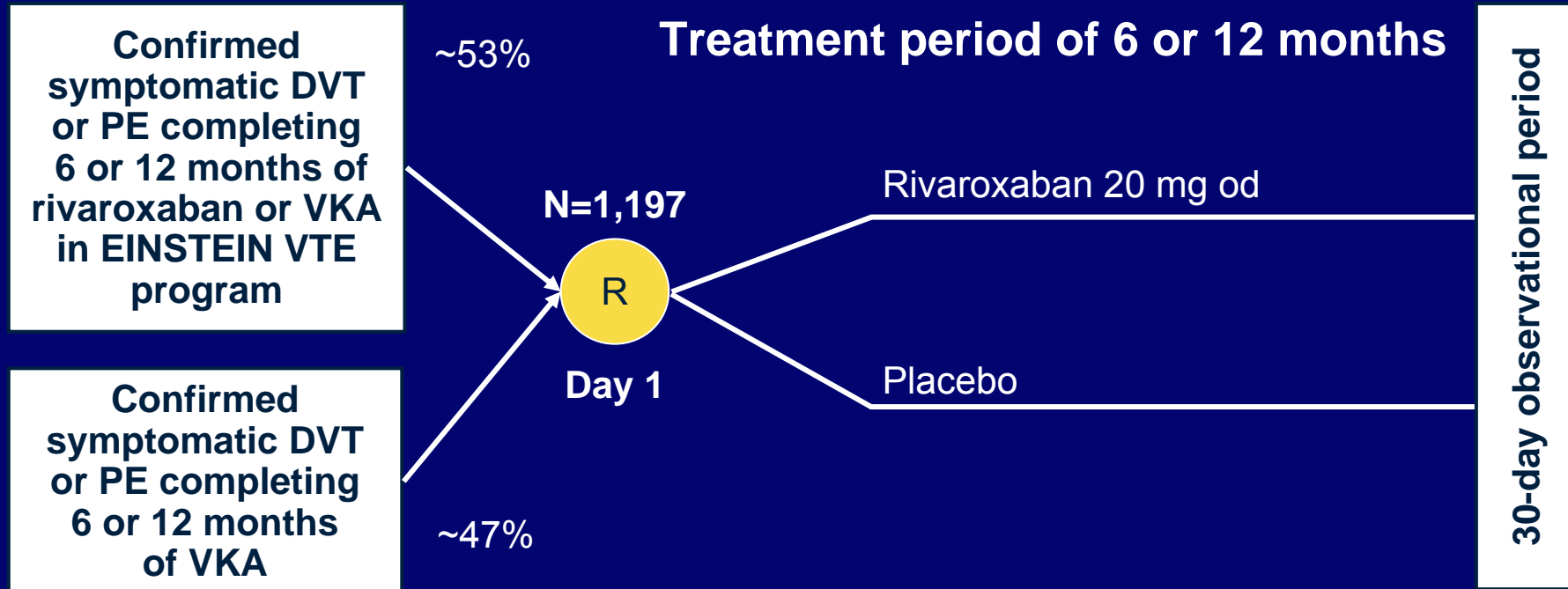
	Rivaroxaban (n=1,718)		Enox/VKA (n=1,711)		HR (95% CI)
	n	(%)	n	(%)	p value
First major or clinically relevant non-major bleeding	139	(8.1)	138	(8.1)	0.97 (0.76–1.22) <i>p=0.77</i>
Major bleeding	14	(0.8)	20	(1.2)	
Contributing to death	1	(<0.1)	5	(0.3)	
In a critical site	3	(0.2)	3	(0.2)	
Associated with fall in Hb \geq 2 g/dl and/or transfusion of \geq 2 units	10	(0.6)	12	(0.7)	
Clinically relevant non-major bleeding	129	(7.5)	122	(7.1)	

Key secondary and other outcomes

Outcome	Rivaroxaban		Enoxaparin/VKA		HR (95% CI)
	n/N	(%)	n/N	(%)	
Net clinical benefit: primary efficacy outcome + major bleeding	51/1,731	(2.9)	73/1,718	(4.2)	0.67 (0.47–0.95)
Total mortality	38/1,731	(2.2)	49/1,718	(2.9)	0.67 (0.44–1.02)
Cardiovascular events	12/1,718	(0.7)	14/1,711	(0.8)	0.79 (0.36–1.71)
ALT >3x ULN + bilirubin >2x ULN	2/1,682	(0.1)	4/1,648	(0.2)	
% time INR in range					
<2.0				24.4	
[2.0–3.0]				57.7	
>3.0				16.2	

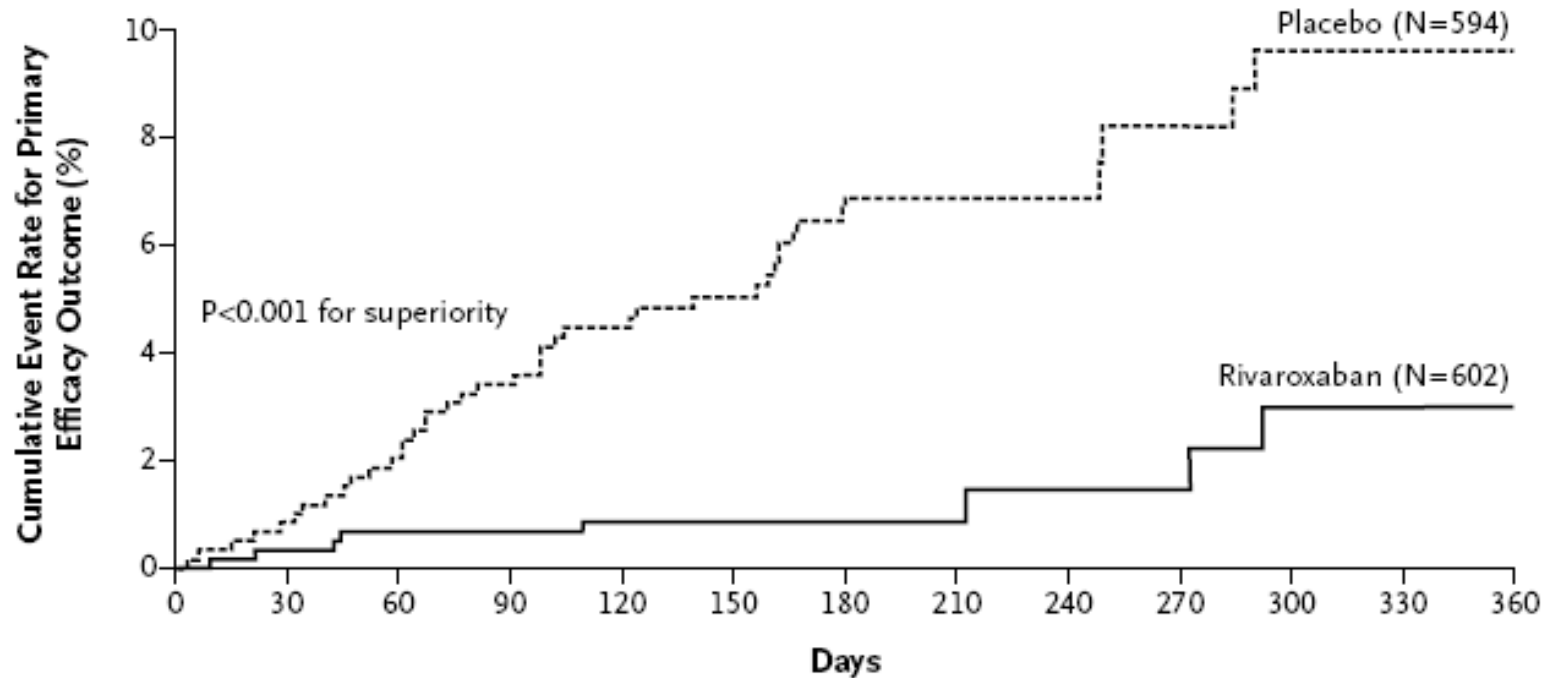
Einstein Extension

Randomized, double-blind, placebo-controlled,
event-driven (n=30), superiority study



Zeer effectief tov geen behandeling

B Continued Treatment Study



No. at Risk

Rivaroxaban	602	590	583	573	552	503	482	171	138	132	114	92	81
Placebo	594	582	570	555	522	468	444	164	138	133	110	93	85

Principal safety outcome: major bleeding

	Placebo (n=590)	Rivaroxaban (n=598)
Major bleeding	0	4 (0.7%)*
Bleeding contributing to death	0	0
Bleeding in a critical site	0	0
Associated with fall in hemoglobin ≥2 g/dL and/or transfusion		
Gastrointestinal bleeding	0	3 (0.5%)
Menorrhagia	0	1 (0.2%)

* $p=0.11$

- ◆ Number needed to harm: approximately 139

Hoe gaan artsen keuzes maken?

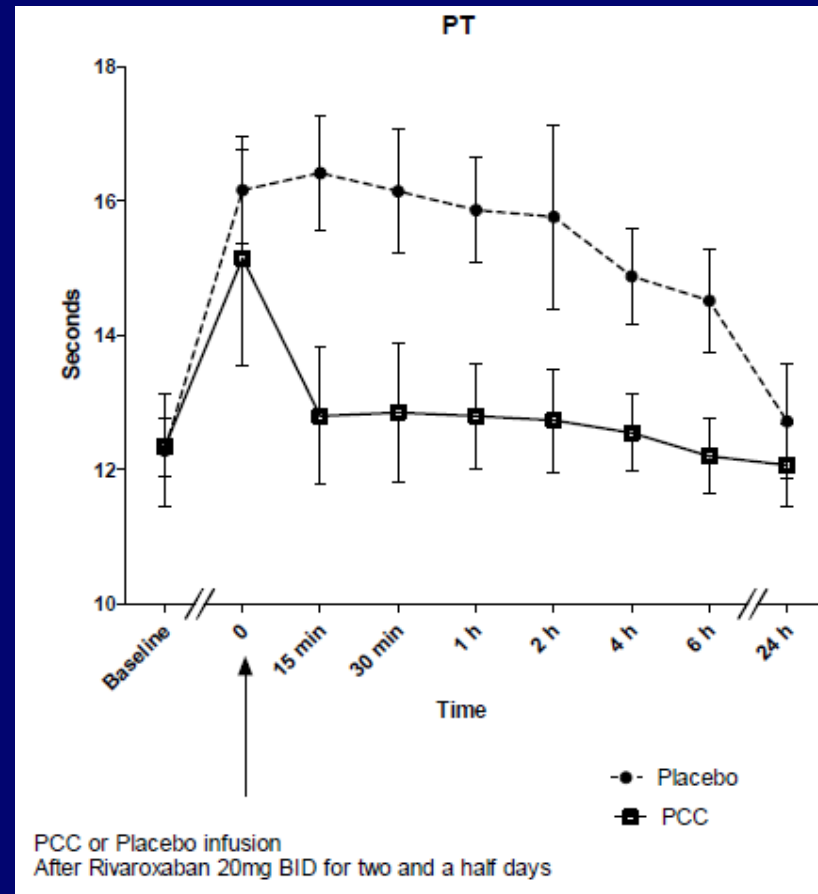
- ◆ Kun je het couperen?
- ◆ Hoe is het met de therapietrouw?
- ◆ Moet je met veel comorbiditeit rekening houden?

Couperen nieuwe antistollingsmiddelen

- ◆ Korte halfwaardetijd
 - Dabigatran 14-17 uur
 - Rivaroxaban 9 uur
- ◆ Geen antidotum beschikbaar voor nieuwe anticoagulantia
 - Protrombine complex concentraat?
- ◆ Dialyse niet mogelijk bij rivaroxaban

Antidotum?

- ◆ 12 vrijwilligers
- ◆ Rivaroxaban 2dd 20 mg
- ◆ Cofact 50 IU/kg of placebo i.v.



Monitoring...

- ◆ Xa meting? Trombinemeting?
 - Assay niet overal beschikbaar
 - Geen standaardisatie
 - Onbekend welke spiegel moet worden nagestreefd
- ◆ Andere stollingstesten?
- ◆ Hoe zal het gaan met de therapietrouw?

Speciale patientengroepen

- ◆ Antistolling bij maligniteit
 - LMWH beter dan VKA
 - Hoe is dat bij de orale middelen?
- ◆ Zwangerschap en borstvoeding: nee
- ◆ Kinderen: nee
- ◆ Nierinsufficiëntie: nee
- ◆ Leverinsufficiëntie: nee
- ◆ Interactie met andere medicamenten: PgP remmers, CYP3A4 (antimycotica, amiodaron, verapamil) dabigatran niet tegelijk met kinidine

Overwegingen bij VTE behandeling

	Vitamine K antagonisten	Dabigatran	Rivaroxaban
Doseerschema	Eenmaal daags	Tweemaal daags	Initieel tweemaal, daarna eenmaal daags
Monitoring antistollingsniveau	Ja, Trombosedienst INR	Nee	Nee
Frequente veranderingen	Ja, dagelijks	Nee	Na 3 weken, daarna niet
Initieel LMWH	Ja	Ja	Nee
Interacties	Ja	Ja	Ja
Aanpassing gewicht	Nee	Nee	Nee
Aanpassing nierfunctie	Nee	Nee Contraindicatie < 30 ml/min	Ja (15-30 ml/min) Contraindicatie* < 15 ml/min
Aanpassing leeftijd	Nee	Ja (> 75-80 jr)	Nee

Conclusies nieuwe orale antistollingsmiddelen

- ◆ Goed alternatief voor LMWH/ fondaparinux voor behandeling VTE
- ◆ Orale middelen zijn werkzaam en veilig
- ◆ Patientvriendelijk
- ◆ Goede complicatieregistratie na introductie nieuwe middelen noodzakelijk (bloedingen, dyspepsie)

- ◆ Pas op bij comorbiditeit

Registratie

- ◆ Dabigatran en Rivaroxaban beschikbaar voor preventie VTE bij orthopedische ingrepen (THP en TKP)
- ◆ Nog niet geregistreerd/vergoed voor behandeling VTE of bij atriumfibrilleren, naar verwachting 2012