

Veiligheid van dabigatran en rivaroxaban vergeleken met nadroparine als profylaxe voor veneuze trombose na een electieve knieoperatie: interimanalyse van een directe vergelijking (DARINA)

Lucia van der Veen^{a*}, Marijn M. Segers^b, Jos J.A.M. van Raay^c, Nic J.G.M. Veeger^d en Marinus van Hulst^e

^a Ziekenhuisapotheker i.o., Martini Ziekenhuis, Groningen.

^b Apotheker i.o., Martini Ziekenhuis, Groningen.

^c Orthopedisch chirurg, Martini Ziekenhuis, Groningen.

^d Klinisch epidemioloog, Universitair Medisch Centrum Groningen.

^e Ziekenhuisapotheker / gezondheidseconoom, Martini Ziekenhuis, Groningen.

* Thans: ziekenhuisapotheker, Ommelander Ziekenhuis Groep, Delfzijl/Winschoten. Correspondentie: l.vanderveen@ozg.nl.

Kernpunten

- DARINA is het eerste onderzoek waarin dabigatran en rivaroxaban direct worden vergeleken met nadroparine.
- Deze interimanalyse beperkt zich tot 29 patiënten.
- In alle drie groepen wordt een hoog percentage bloedingen geconstateerd.
- Bij één patiënt (in de nadropariegroep) traden trombo-embolische complicaties op.
- De therapietrouw bij dabigatran en rivaroxaban is mogelijk beter dan die bij nadroparine.

Inleiding

Na een totaleknieartroplastiek (TKA) hebben patiënten een verhoogd risico op veneuze trombo-embolieën (VTE). Zonder profylaxe ontwikkelt ongeveer de helft van de patiënten die een TKA of totaleheupartroplastiek ondergaan een VTE. Om deze reden is tromboprofylaxe geïndiceerd voor alle patiënten die TKA ondergaan [1]. Recent zijn drie direct werkende orale anticoagulantia (DOAC's) geregistreerd voor de preventie van veneuze trombose na een knie- of heupvervangende operatie: dabigatran, rivaroxaban en apixaban.

Deze DOAC's zijn in klinische studies vergeleken met enoxaparine [2-4]. Er is nog geen studie uitgevoerd waarin DOAC's direct zijn vergeleken met nadroparine, een veel toegepast anticoagulans in de Nederlandse ziekenhuizen. Tevens bestaat er nog steeds discussie over de keuze van het type anticoagulans en de gebruiksduur daarvan, mede omdat de kans op bloedingen toeneemt bij het gebruik van anticoagulantia [1, 5].

In het hier beschreven onderzoek is gekeken naar het verschil in bloedingen tussen dabigatran, rivaroxaban en

ABSTRACT

Direct treatment comparison of dabigatran and rivaroxaban versus nadroparin in the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty surgery: design of a randomised pilot study (DARINA)

OBJECTIVE

To compare use of dabigatran and rivaroxaban versus nadroparin during 42 days after total knee arthroplasty (TKA) in a clinical explorative pilot study by assessing the incidence of major bleeding and clinically relevant non-major bleeding.

DESIGN

Randomized open label pilot study.

METHODS

Patients \geq 18 years and weighing $>$ 40 kg who were scheduled for a primary elective TKA were randomly assigned to three groups. Patients took daily doses of either 150 or 220 mg oral dabigatran etexilate, or 10 mg oral rivaroxaban, or 0,3 mL subcutaneous nadroparin for 42 days. The primary safety outcome measure was the incidence of bleeding events. Major bleeding events and clinically relevant non-major bleeding events were defined according to accepted guidelines. The secondary measures of this study were the occurrence of venous thromboembolism (VTE), duration of hospital stay, rehospitalisation and compliance.

RESULTS

The composite outcome of major bleeding and clinically relevant non-major bleeding occurred in 50% of the nadroparin group versus 23% of the rivaroxaban group and 40% of the dabigatran group. Composite outcome VTE occurred in 10% of nadroparin group versus no VTE in the rivaroxaban and dabigatran groups. There was no difference in compliance between the treatment groups ($P = 0.083$).

CONCLUSION

The results of this interim analysis provide insight into the necessity to proceed the pilot study, investigating the safety of long-term use of 42 days and compliance of the new oral anticoagulants compared to nadroparin for the prevention of VTE after TKA.

van der Veen L, Segers MM, van Raay JJAM, Veeger NJGM, van Hulst M. Veiligheid van dabigatran en rivaroxaban vergeleken met nadroparine als profylaxe voor veneuze trombose na een electieve knieoperatie: interimanalyse van een directe vergelijking (DARINA). PW Wetenschappelijk Platform. 2014;8:a1434.

Tabel 1 Exclusiecriteria

Bekend met (genetisch of verworven) klinisch significant hoog risico op bloedingen of bloedziekten.
 Grote operatie, trauma, ongecontroleerde ernstige arteriële hypertensie, of myocardinfarct binnen de laatste drie maanden.
 Acute intracraniale aandoening of hersenbloeding in de voorgeschiedenis.
 Gastro-intestinale of urogenitale bloedingen of zweren binnen de laatste zes maanden.
 Cirrotische patiënten met matige leverinsufficiëntie (waarden van aspartaat-aminotransferase of alanine-aminotransferase hoger dan tweemaal de bovenste referentiewaarde) in de laatste maand.
 Ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 mL/min).
 Andere indicatie voor behandeling met anticoagulantia.
 Actieve maligne aandoening.
 Zwanger of borstvoeding gevend.
 Deelname aan andere studie (PATRES) op de afdeling orthopedie van het Martini Ziekenhuis.

Tabel 2 Patiëntkarakteristieken

Karakteristiek	Dabigatran (N = 5*)	Rivaroxaban (N = 13)	Nadroparine (N = 11)	Totaal (N = 29)	P
Vrouw	3 (60%)	7 (54%)	5 (45%)	15 (52%)	0,846
Leeftijd (jaar) [SD]	68,8 [7,3]	66,1 [6,8]	63,9 [11,0]	65,7 [8,6]	0,576
Gewicht (kg) [SD]	90,4 [9,7]	92,1 [19,4]	90,8 [15,4]	91,3 [16,1]	0,975
Tijd tot eerste doses (uren) [SD]	7,5 [1,7]	8,4 [2,5]	8,9 [1,8]	8,1 [2,1]	0,749

* Er zijn 5 patiënten gerandomiseerd naar de dabigatrangroep, van wie één patiënt in verband met een verminderde nierfunctie een verlaagde dosering van eenmaal daags 150 mg heeft gekregen.

SD = standaarddeviatie.

nadroparine, met een gebruiksduur van 42 dagen na TKA. Secundaire eindpunten zijn het optreden van bijwerkingen, VTE's, opnameduur, heropname en therapietrouw.

Methoden**Onderzoeksopzet en populatie**

Dit onderzoek betreft een gerandomiseerde, *open label*, exploratieve *pilot*-studie, uitgevoerd in het Martini Ziekenhuis in Groningen. Patiënten zijn geïncludeerd indien ze waren opgenomen voor een electieve TKA, minstens 18 jaar oud waren, zwaarder dan 40 kg en wilsbekwaam. De toegepaste exclusiecriteria zijn in tabel 1 weergegeven.

Deelnemers zijn gerandomiseerd in de volgende groepen:

- nadroparine (Fraxiparine) 2850 IE subcutaan eenmaal daags;
- dabigatran etexilaat (Pradaxa) 220 mg of 150 mg oraal, eenmaal daags, beginnend met een halve dosering na TKA;
- rivaroxaban (Xarelto) 10 mg oraal eenmaal daags.

De eerste gift van de studiemedicatie diende binnen zes uur na de operatie te worden gegeven. De gebruiksduur was 42 dagen.

Het studieprotocol is goedgekeurd door de medisch-ethische toetsingscommissie (ClinicalTrials.gov: NCT01431456, EudraCT-nummer: 2011-003556-39).

Gegevensverzameling en -analyse

Het optreden van bloedingen is gescoord volgens de EMEA-definitie [6]. Het primaire eindpunt 'grote bloeding' / 'klinisch relevante minder grote bloeding' werd gedurende 42 dagen geregistreerd. Het optreden van klinische VTE werd meegenomen in het onderzoek. Therapietrouw en het optreden van bijwerkingen zijn geregistreerd op de 42e dag na de TKA. De mate van therapietrouw is weergegeven als het gemiddeld aantal patiënten dat conform de voorgeschreven gebruiksduur de studiemedicatie heeft ingenomen. Daarnaast wordt de gemiddelde afwijking (in dagen) van de voorgeschreven gebruiksduur weergegeven. De duur van de ziekenhuisopname (in dagen) en heropname in het ziekenhuis zijn ontleend aan de status van de patiënt.

Er is een interimanalyse uitgevoerd op 29 patiënten, 19% van de oorspronkelijk beoogde steekproefgrootte van 150 patiënten [7]. Verschillen in patiëntkarakteristieken tussen de studiegroepen werden geanalyseerd met de chikwaadraattoets voor de verdeling man/vrouw. Voor de overige karakteristieken werd de ANOVA-toets (*analysis of variance*) toegepast. De primaire uitkomst en de secundaire uitkomsten zijn weergegeven in percentages met 95%-betrouwbaarheidsintervallen (BI95), bepaald met de Mid-P-exactmethode. De mate van therapietrouw is weergegeven in percentages en vergeleken met de ANOVA-toets. Voor de analyse van de resultaten is SPSS versie 20 gebruikt. Een

Tabel 3 Primaire en secundaire uitkomsten

	Dabigatran (N = 5)		Rivaroxaban (N = 13)		Nadroparine (N = 10)*	
	N	% (BI95)	N	% (BI95)	N	% (BI95)
Bloedingen						
Primaire uitkomst (grote bloeding of klinisch relevante minder grote bloeding)	2	40 (7-82)	3	23 (6-51)	5	50 (21-79)
• grote bloeding	0		0		1	10 (1-40)
– kritische bloeding	0		0		1	10 (1-40)
• klinisch relevante minder grote bloeding	2	40 (7-82)	3	23 (6-51)	4	44 (12-71)
– spontaan hematoom op de huid > 25 cm ²	1	20 (1-67)	0		2	20 (4-52)
– wondhematoom > 100 cm ²	1	20 (1-67)	3	23 (6-51)	2	20 (4-52)
Andere bijwerking	0		4	30 (11-59)	5	50 (21-79)
Trombo-embolische complicaties (VTE)						
VTE	0		0		1	10 (1-40)
• overleden	0		0		1†	10 (1-40)
Diep-veneuze trombose	0		0		1	10 (1-40)
Longembolie	0		0		0	
Opname	N = 5		N = 13		N = 10	
Opnameduur (dagen) [spreiding]	3 [3-4]		4 [3-11]		3 [3-12]	
Heropname	0 (0%)		1 (8%)		1 (10%)	
Therapietrouw	N = 5		N = 13		N = 9†	
Aantal patiënten therapietrouw	4 (80%)		10 (77%)		6 (67%)	
Gemiddelde afwijking van theoretische stopdatum (dagen) [SD]	0,20 [0,45]		0,25 [0,62]		2,11 [3,29]	

* Bij één patiënt in de nadroparinegroep werd tijdens opname (4e dag na TKA) boezemfibrilleren gediagnosticeerd, zodat deze patiënt op basis van de exclusiecriteria de studie heeft verlaten.

† Eén patiënt in de nadroparinegroep is overleden (18e dag na TKA). Deze patiënt ontwikkelde een subduraal hematoom (11e dag na TKA) gedurende het gebruik van de studiemedicatie. Tijdens heropname in het ziekenhuis is de studiemedicatie gestaakt, zodat deze patiënt uit de studie werd genomen. De patiënt is na enige dagen behandeling overleden ten gevolge van een ruitereembolie.

BI95: 95%-betrouwbaarheidsinterval; SD: standaarddeviatie; TKA: totale knieartroplastiek; VTE: veneuze trombo-embolie.

P-waarde < 0,05 wordt beschouwd als statistisch significant.

Een gedetailleerde beschrijving van de methoden is te vinden in [7].

Resultaten

In de periode 2011-2012 zijn in totaal 137 patiënten benaderd voor deelname aan het onderzoek, van wie 44 (32%) patiënten zijn geïncludeerd. In deze interimanalyse worden 29 patiënten beschreven die de volledige gebruiksduur van 42 dagen hebben afgerond. In tabel 2 zijn de patiëntkarakteristieken en de randomisatie weergegeven.

Uit de resultaten van de primaire uitkomstmaat (tabel 3) blijkt dat in de dabigatragroep 40% (BI95 7-82%) van de patiënten een bloeding ontwikkelde, in de rivaroxabangroep 23% (BI95 6-51%) en in de nadroparinegroep 50% (BI95 21-79%). Het percentage grote bloedingen wordt bepaald door één patiënt in de nadroparinegroep (10%; BI95 1-40%). Zowel grote als minder grote bloedingen traden op binnen een periode van 14 dagen na TKA. Duizeligheid, misselijkheid en jeuk op de plaats van subcutane injectie zijn

overige bijwerkingen die door de patiënten werden gemeld.

Het gecombineerde secundaire eindpunt VTE wordt bepaald door één patiënt (10%) in de nadroparinegroep (tabel 3). Deze patiënt ontwikkelde na een val een subduraal hematoom, is vervolgens heropgenomen (10%) in het ziekenhuis en overleden aan de gevolgen van een ruitereembolie. Daarnaast is ook in de rivaroxabangroep één patiënt (8%) heropgenomen.

De mediane opnameduur in dabigatragroep, rivaroxabangroep en nadroparinegroep is respectievelijk 3 (spreiding 3-4), 4 (spreiding 3-11) en 3 (spreiding 3-12) dagen.

Er is geen associatie aangetoond tussen therapietrouw ($P = 0,633$) of gemiddeld aantal dagen afwijking van de voorgeschreven gebruiksduur ($P = 0,083$) en de verschillende anticoagulantia (tabel 3). In de dabigatragroep is 80% van de patiënten therapietrouw en is de afwijking van de theoretische stopdatum gemiddeld 0,20 (standaarddeviatie [SD] 0,45) dagen; in de rivaroxabangroep zijn deze cijfers 77% en 0,25 (SD 0,62) dagen en in de nadroparinegroep 67% en 2,11 (SD 3,29) dagen.

Beschouwing

Dit is het eerste direct vergelijkende onderzoek tussen nadroparine en de DOAC's dabigatran en rivaroxaban. De voorlopige resultaten laten zien dat op dit moment geen uitspraak kan worden gedaan over de veiligheid van de DOAC's na een verlengde gebruiksduur van 42 dagen na een TKA. In de dabigatran-, rivaroxaban- en nadroparinegroep zien we dat respectievelijk 40%, 23% en 50% van de patiënten een grote of klinisch relevante minder grote bloeding heeft gehad. Vergeleken met een verwacht totaal bloedingpercentage van 3-8% [7, 8] zijn dit erg hoge percentages. De grote spreiding in deze resultaten past binnen de verwachtingen van deze interimanalyse, namelijk dat op basis van de kleine aantallen patiënten geen uitspraak kan worden gedaan over de veiligheid van de DOAC's.

Meta-analyses waarin wordt gekeken naar effectiviteit en veiligheid van rivaroxaban en dabigatran als profylaxe na een TKA laten zien dat de DOAC's vergelijkbaar zijn met enoxaparine [8]. Uit de meta-analyse van Huisman e.a. blijkt dat enoxaparine zelfs iets minder effectief is dan rivaroxaban, maar inherent een lager bloedingsrisico heeft dan rivaroxaban [9]. Het is opvallend dat de externe validiteit van deze studies beperkt is. Enerzijds wordt vaak nadroparine in plaats van enoxaparine als profylaxe toegepast in de Nederlandse ziekenhuizen [5]. Anderzijds bestaat er een verschil in de duur van profylaxe na een TKA: gemiddeld 8 tot 33 dagen [8].

Uit de resultaten betreffende effectiviteit blijkt dat er één patiënt (10%) is bij wie een trombo-embolische complicatie is opgetreden. In studies naar effectiviteit van de DOAC's zien we dat bij gebruik van rivaroxaban 0,5% een VTE ontwikkelt en bij dabigatran 0,9% [8].

Gezien het verschil in toedieningsvorm van de anticoagulantia en het aantal gerapporteerde problemen met het gebruik van subcutane injectie, is in de literatuur gesuggereerd dat er een verschil is in de mate van therapietrouw [10]. Er kunnen geen harde uitspraken worden gedaan over mogelijk ongemak in relatie tot de mate van therapietrouw. Opvallend is dat er ondanks het kleine aantal patiënten een trend zichtbaar lijkt te zijn in de therapietrouw, met een voordeel voor de DOAC's ten opzichte van nadroparine.

De hier genoemde bevindingen dienen vanwege enkele beperkingen van deze interimanalyse met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd. Allereerst is de grootte van de onderzoekspopulatie in deze interimanalyse beperkt. Verwacht wordt dat op basis van de inclusie van totaal 150 patiënten een idee kan worden gekregen over de veiligheid van de DOAC's na een gebruiksduur van 42 dagen [7]. Daarnaast is de externe validiteit wat betreft de patiëntenpopulatie minder dan verwacht. Voornamelijk door het toepassen van de aangegeven exclusiecriteria is een relatief laag aandeel (32%) van de TKA-patiënten in de studie geïnccludeerd. Tot slot is de mate van therapietrouw op een indirecte manier gemeten. Een nadeel van deze methode is dat de resultaten eenvoudig te manipuleren zijn.

Conclusie

Deze interimanalyse van een exploratieve studie geeft een idee over veiligheid, effectiviteit en therapietrouw van beide DOAC's ten opzichte van nadroparine. Op basis van de verkregen resultaten kunnen geen harde uitspraken worden gedaan. Gezien de onduidelijkheid over de keuze van het type anticoagulans, de gebruiksduur daarvan binnen de Nederlandse orthopedische setting [5] en mogelijk een verschil in de mate van therapietrouw is het erg interessant om de gerandomiseerde *pilot*-studie voort te zetten.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van Lucia van der Veen.

Met dank aan Roya Sorghabi voor haar bijdrage aan de totstandkoming van dit onderzoek.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Literatuur

- Anderson FA Jr, Huang W, Friedman RJ, et al. Prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty: findings from a 2008 survey of US orthopedic surgeons. *J Arthroplasty*. 2012 mei;27(5):659-66.e5.
- Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet*. 2009 mei 16;373(9676):1673-80.
- Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC, et al. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty*. 2009 jan;24(1):1-9.
- Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet*. 2010 mrt 6;375(9717):807-15.
- Ettema HB, Hoppener MR, Büller HR, Henny CP, Verheyen CC. Tromboseproylaxe in de orthopedische chirurgie: inzichten en onzekerheden. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2003 sep 20;147(38):1842-7.
- Guideline on clinical investigation of medicinal products for prophylaxis of high intra- and post-operative venous thromboembolic risk [CPMP/EWP/707/98 Rev.1 corr]. London: European Medicines Agency; 2007 nov 15. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003301.pdf. Geraadpleegd 2014 jul 3.
- van der Veen L, van Raay JJ, Gerritsma-Bleeker CL, Veeger NJ, van Hulst M. Direct treatment comparison of DAbigatran and Rivaroxaban versus NADroparin in the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty surgery: design of a randomised pilot study (DARINA). *BMJ Open*. 2013 jan 24;3(1). pii: e002218.
- Huisman MV, Quinlan DJ, Dahl OE, Schulman S. Enoxaparin versus dabigatran or rivaroxaban for thromboprophylaxis after hip or knee arthroplasty: results of separate pooled analyses of phase III multicenter randomized trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010 nov;3(6):652-60.
- Friedman RJ, Dahl OE, Rosencher N, et al. Dabigatran versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty: a pooled analysis of three trials. *Thromb Res*. 2010 sept;126(3):175-82.
- Boersma C, Broer ACM, Kappelhoff BS, Brouwers JRB, van Roon EN, Postma MJ. Problemen bij subcutane toediening van laagmoleculairgewichtheparines na totale heup- en knie vervangende operaties. *PW Wetenschappelijk Platform*. 2010 feb 19;4(2):20-4.