

Veneuze trombo-embolische ziekte: raloxifeen/bazedoxifeen 1375

VTE: veneuze trombo-embolie, RR: relatief risico, OR: odds ratio.

Bron	Bewijs	Effect
ref. 1 Adomaityte J et al. Effect of raloxifene therapy on venous thrombo-embolism in postmenopausal women. A meta-analysis. <i>Thromb Haemost</i> 2008;99:338-42.	studie n=14671	Meta-analyse van 9 trials in postmenopauzale vrouwen (mediane follow-up 24 maanden (3-67 maanden); totaal 14671 raloxifeengebruikers en 9852 placebogebruikers). Patiënten met een geschiedenis van trombo-embolie waren uitgesloten van de meeste studies. De dosering van raloxifeen was 60 mg/dag in 8 trials en 60 of 120 mg/dag in 1 trial. De studies beschreven in Barret-Connor, 2006 en Grady, 2004 maken deel uit van de meta-analyse. Raloxifeen verhoogde het risico op diep veneuze trombose (OR = 1,54), evenals het risico op longembolie (OR = 1,91). Soortgelijke risico's werden gevonden als de resultaten van patiënten op 120 mg/dag werden uitgesloten. De auteurs concluderen dat raloxifeen net als postmenopauzale oestrogeen-therapie het risico op veneuze trombose verhoogt.
ref. 2 Barrett-Connor E et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. <i>N Engl J Med</i> 2006;355:125-37.	studie n=5044	5044 postmenopauzale vrouwen met coronaire hartaandoeningen of een verhoogd risico op coronaire hartaandoeningen en zonder geschiedenis van veneuze trombo-embolie kregen in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde trial raloxifeen 60 mg/dag gedurende mediaan 5,1 jaar in een periode van mediaan 5,6 jaar (studiemedicatie werd tijdelijk gestopt bij langdurige immobilisatie of gebruik van oestrogenen of oestrogeenreceptormodulatoren). Raloxifeen verhoogde het risico op veneuze trombo-embolische ziekte (RR = 1,44; incidentie van 2,7 en 3,9 per 1000 vrouwjaren voor respectievelijk de placebo- en raloxifeengroep). Raloxifeen verhoogde het risico op dood t.g.v. veneuze trombo-embolische ziekte niet significant.
ref. 3 Grady D et al. Safety and adverse effects associated with raloxifene: multiple outcomes of raloxifene evaluation. <i>Obstet Gynecol</i> 2004;104:837-44.	studie n=5129	5129 postmenopauzale vrouwen met osteoporose en zonder veneus trombo-embolisch incident in de laatste 10 jaar kregen in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde trial raloxifeen 60 mg/dag (n=2557) of 120 mg/dag (n=2572) gedurende gemiddeld 3,3 jaar. Vastgestelde en waarschijnlijke veneuze trombo-embolische incidenten werden geanalyseerd. Raloxifeen verhoogde het risico op veneuze trombo-embolische ziekte (RR = 2,1; incidentie van 1,7 en 3,5 per 1000 vrouwjaren voor respectievelijk de placebo- en raloxifeengroep), hetgeen betekent dat behandeling van 170 vrouwen gedurende 3,3 jaar leidt tot 1 extra veneus trombo-embolisch incident. De auteurs geven aan dat dit aantal lager zal zijn voor vrouwen met een hoger tromboserisico (bijvoorbeeld door eerdere veneuze trombo-embolische ziekte). Het risico in de raloxifeengroep was hoger in jaar 1 en 2 (RR = 6,0 en RR = 6,6), maar was in jaar 3 en 4 vergelijkbaar met dat in de placebogroep (geen significant verhoogd risico). Het risico was zowel verhoogd voor diep veneuze trombose als voor longembolie (RR = 3,1 en RR = 4,5), maar niet voor veneuze trombose in de retina (geen significant verschil in risico). Het risico was sterker verhoogd voor idiopathische dan voor secundaire incidenten (resp. geen of wel additionele risicofactoren), maar het verschil in risico was niet significant. Er was geen significant verschil in risico tussen de 2 doses raloxifeen (60 en 120 mg/dag). De resultaten verschilden niet na uitsluiting van vrouwen die minder dan 80% van de voorgeschreven studiemedicatie gebruikten. Van de veneuze trombo-embolische incidenten was 60% diep veneuze trombose, 19% longembolie, 8% diep veneuze trombose in combinatie met longembolie en

<p>ref. 3, vervolg</p>		<p>12% veneuze trombose in de retina. 8% van de vrouwen met diep veneuze trombose of longembolie had een geschiedenis van veneuze trombose meer dan 10 jaar geleden. Alle vrouwen met diep veneuze trombose in combinatie met longembolie gebruikten raloxifeen. De auteurs geven aan dat raloxifeen en oestrogeentherapie in de menopauze een soortgelijke verhoging van het risico op veneuze trombose geven.</p>
<p>ref. 4 Azevedo GD et al. Effects of raloxifene therapy on the anticoagulant system in postmenopausal women. Climacteric 2003;6:140-5.</p>	<p>studie n=16</p>	<p>Raloxifeen is geassocieerd met een 3-voudig verhoogd risico op VTE. De antitrombine-activiteit daalde significant met 5,1% (3 maanden) en 6,5% (6 maanden) door raloxifeen (60 mg/dag). Raloxifeen had geen significant effect op de proteïne-C-activiteit of proteïne-S-concentratie.</p>
<p>ref. 5 SPC Evista (raloxifeen) 01-04-09.</p>		<p><u>CI</u>: Actieve of anamnestiche veneuze trombo-embolische gebeurtenissen (VTE), waaronder diep-veneuze trombose, pulmonaire embolie en trombose in de vena retinalis (netvlies). <u>Waarschuwing</u>: Raloxifeen is geassocieerd met een verhoogd risico op VTE dat vergelijkbaar is met het gemelde risico dat geassocieerd is met het huidige gebruik van hormoonsubstitutie therapie. De baten/risico-verhouding dient overwogen te worden bij patiënten met een risico op veneuze trombo-embolische gebeurtenissen van welke etiologie dan ook. Evista dient stopgezet te worden in geval van ziekte of een situatie leidend tot een verlengde periode van immobilisatie. <u>Bw</u>: Bloedvataandoeningen. Soms: Veneuze trombo-embolische gebeurtenissen, waaronder diep-veneuze trombose, pulmonaire embolie, trombose in de vena retinalis. Post-marketing ervaring: Zelden: Veneuze trombo-embolische reactie. In alle placebo-gecontroleerde klinische studies met raloxifene bij osteoporose traden veneuze tromboembolische gebeurtenissen op, waaronder diep-veneuze trombose, pulmonaire embolie en trombose in de vena retinalis, met een frequentie van ongeveer 0,8 % of 3,22 gevallen per 1000 patiëntenjaren. Ten opzichte van placebo werd een relatief risico van 1,60 (CI 0,95 - 2,71) gezien bij met EVISTA behandelde patiënten. Het risico van veneuze trombo-embolische gebeurtenissen was het grootst gedurende de eerste vier maanden van de behandeling. Oppervlakkige tromboflebitis van de venen trad op met een frequentie van minder dan 1%. In de RUTH studie kwamen veneuze trombo-embolische voorvallen voor met een frequentie van ongeveer 2,0 % of 3,88 gevallen per 1000 patiëntenjaren in de raloxifengroep en 1,4 % of 2,70 gevallen per 1000 patiëntenjaren in de placebogroep. De hazard ratio voor alle VTE voorvallen in de RUTH studie was HR = 1,44 (1,06 – 1,95).</p>
<p>ref. 6 SPC Conbriza (bazedoxifeen) 26-05-09.</p>		<p><u>CI</u>: Huidige veneuze trombo-embolische gebeurtenissen of geschiedenis van veneuze trombo-embolische gebeurtenissen, waaronder diepe veneuze trombose, pulmonaire embolie en retinale veneuze trombose. <u>Bw</u>: In de osteoporose-behandelingsstudie met 7492 evalueerbare patiënten (gemiddelde leeftijd = 66 jaar), hadden de met bazedoxifen behandelde vrouwen een verhoogd risico op veneuze trombo-embolie (diepe veneuze trombose, longembolie en retinale veneuze trombose). Het aantal per 1000 vrouw-jaren tijdens de studieperiode van 3 jaar was 3,23 in de bazedoxifen 20 mg groep en 1,72 in de placebogroep. Het relatieve risico was 1,9 gedurende de 3 jaar durende studieperiode. Het relatieve risico verminderde gedurende de drie bestudeerde jaren (jaar 1=3,0; jaar 2=2,5; jaar 3=0,3). Andere veneuze trombo-embolische gebeurtenissen konden zich ook voordoen.</p>

Opmerkingen:

- Bazedoxifeen is per oktober 2009 op basis van analogie en de SPC aan de bewaking toegevoegd.
- De projectgroep Contra-indicaties had op 26-08-2005 besloten dat dit geen contra-indicatie was. Motivatie besluit projectgroep: ondanks dat in het registratiedossier van raloxifeen veneuze trombo-embolische aandoeningen als contra-indicatie werden genoemd, kon dit niet worden onderbouwd met de beschikbare literatuur. Op basis van de extra informatie over bazedoxifeen en extra studies over raloxifeen vanaf 2004 is dit besluit in 2009 door het WINAp herzien.

Risicofactoren	Trombose in de familieanamnese, trombofilie, maligniteit, zwangerschap en kraamperiode, immobiliteit, adipositas en roken (projectgroep).
Incidentie	-

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing deskundigen	ja	ja	19-12-2012