



Veneuze trombo-embolie: roxadustat/vadadustat

Afkorting:

Veneuze trombo-embolie (VTE)

Chronic kidney disease (CKD)

Datum literatuursearch: 08-12-2021

CONCLUSIE

Het gebruik van roxadustat verhoogt het risico op veneuze trombo-embolie.

Het risico op VTE is niet onderzocht in een populatie met VTE in de voorgeschiedenis. Gezien de ernst van de aandoening en het al verhoogde risico op VTE bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie en anemie is het verstandig om te waarschuwen voor VTE bij gebruik van roxadustat.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Het mechanisme achter roxadustat geïnduceerde VTE is niet geheel duidelijk. Roxadustat is een hypoxie-induceerbare factor prolylhydroxylaseremmer (HIF-PHI). De activiteit van HIF-PH-enzymen controleert de intracellulaire concentraties van HIF, een transcriptiefactor die de expressie van bij erythropoëse betrokken genen reguleert. Activering van de HIF-route is belangrijk in de respons op hypoxie om de productie van erythrocyten te verhogen. Door reversibele remming van HIF-PH stimuleert roxadustat een gecoördineerde erythropoëtische respons, waaronder stijging van plasma-endogene erythropoëtinegehalten, regulering van ijzertransporteiwitten en daling van hepcidine (een ijzerregulerend eiwit dat toeneemt tijdens ontsteking bij chronische nierziekte). Dit leidt tot een verbeterde biologische beschikbaarheid van ijzer, een verhoogde Hb-productie en een verhoging van de rode celmassa.

Roxadustat wordt toegepast bij symptomatische anemie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie. Verschillende studies⁽¹⁾ hebben aangetoond dat CKD geassocieerd is met een hogere VTE incidentie. Anemie is ook geassocieerd met een hogere VTE incidentie.

Vadadustat is naar analogie met roxadustat per juni 2024 toegevoegd.

(1)K. Wattanakit et al. Chronic Kidney Disease Increases Risk for Venous Thromboembolism, American Society of Nephrology, 2021:36(1):i50-i51

PICO

P(atient)	Patienten met (historie van) VTE
I(ntervention)	Roxadustat
C(omparison / Control)	placebo
O(utcome)	Optreden VTE

Zoektermen:

PUBMED: Roxadustat AND (embolism OR venous thromboembolism)

EMBASE: Roxadustat AND (embolism OR venous thromboembolism)

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de PICO. Hieronder is een studie opgenomen die kijkt naar de cardiovasculaire veiligheid van roxadustat.

Bron	Resultaten/ opmerkingen												
Provenzano R. et al. Efficacy and cardiovascular safety of roxadustat for treatment of anemia in patients with non-dialysis-dependent CKD pooled results of three randomized clinical trials. CJASN, August 2021. 16(8) Embase Gerandomiseerde gecontroleerde fase III trials, retrospectieve studie	Resultaten - In deze studie werd de cardiovasculaire veiligheid van roxadustat versus placebo geëvalueerd. Data van 3 verschillende fase 3 studies werden hiervoor gebruikt. - In totaal werden 4277 patiënten met CKD gerandomiseerd in verschillende groepen (roxadustat, n=2391; placebo, n=1886). - De volgende resultaten werden gevonden: <table><tr><th></th><th>Roxadustat</th><th>Placebo</th></tr><tr><td>Vasculaire trombose</td><td>1.5</td><td>0.9</td></tr><tr><td>Diepveneuze trombose</td><td>0.7</td><td>0.2</td></tr><tr><td>Longembolie</td><td>0.3</td><td>0.1</td></tr></table> <u>Note: het gaat hier om het aantal patiënten met voorvallen per 100 patiëntjaren van blootstelling</u> Opmerkingen KNMP - De studie gebruikt (voor een deel) dezelfde gerandomiseerde studies waarop de waarschuwing in de SPC is gebaseerd. - Door gebruik van placebo is er gecorrigeerd voor het 'basisrisico' op VTE bij patiënten met CKD en anemie. - Het is niet duidelijk of patiënten VTE in de voorgeschiedenis hadden.		Roxadustat	Placebo	Vasculaire trombose	1.5	0.9	Diepveneuze trombose	0.7	0.2	Longembolie	0.3	0.1
	Roxadustat	Placebo											
Vasculaire trombose	1.5	0.9											
Diepveneuze trombose	0.7	0.2											
Longembolie	0.3	0.1											

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
-	-

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Evrenzo®; 18-08-2021	4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik Het gerapporteerde risico op trombotische vasculaire voorvallen (thrombotic vascular events, TVE's) dient zorgvuldig te worden afgewogen tegen de voordelen van behandeling met roxadustat, in het bijzonder bij patiënten met al bestaande risicofactoren voor TVE, waaronder overgewicht en een voorgeschiedenis van TVE's (bijv. diep veneuze trombose [DVT] en longembolie). Bij de patiënten in klinische onderzoeken kwam DVT vaak en longembolie soms voor. De meeste voorvallen van DVT en longembolie waren ernstig. Bij patiënten met CKD die dialyse ondergingen in klinische onderzoeken, kwam zeer vaak trombose van de vaattoegang (vascular access thrombosis, VAT) voor (zie rubriek 4.8).

	Bij patiënten met CKD die dialyse ondergingen, waren de percentages VAT bij met roxadustat behandelde patiënten het hoogst in de eerste 12 weken na het instellen van de behandeling, bij Hb-waarden hoger dan 12 g/dl en in situaties waarin het Hb in 4 weken met meer dan 2 g/dl toenam. Het wordt aanbevolen om het Hb-gehalte te controleren en de dosering aan te passen volgens de regels voor doseringsaanpassing (zie tabel 2) om Hb-gehalten hoger dan 12 g/dl en een stijging van het Hb met meer dan 2 g/dl in 4 weken te vermijden. Patiënten met klachten en symptomen van TVE's dienen onmiddellijk te worden beoordeeld en behandeld volgens de zorgstandaard. De beslissing om de behandeling te onderbreken of stop te zetten dient te worden gebaseerd op een afweging van de baten en risico's voor de individuele patiënt. 4.8 Bijwerkingen Zeer vaak ($\geq 1/10$): trombose van de vaattoegang (VAT) Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Diep veneuze trombose (DVT) Trombotische vasculaire voorvallen Bij patiënten die CKD hebben en geen dialyse ondergaan, kwamen voorvallen van DVT soms voor: ze kwamen voor bij 1,0% (0,6 patiënten met voorvallen per 100 patiëntjaren van blootstelling) in de roxadustatgroep, en bij 0,2% (0,2 patiënten met voorvallen per 100 patiëntjaren van blootstelling) in de placebogroep. Bij patiënten die CKD hebben en wel dialyse ondergaan, kwamen voorvallen van DVT voor bij 1,3% (0,8 patiënten met voorvallen per 100 patiëntjaren van blootstelling) in de roxadustatgroep, en bij 0,3% (0,1 patiënten met voorvallen per 100 patiëntjaren van blootstelling) in de ESA-groep (zie rubriek 4.4). Bij patiënten die CKD hebben en geen dialyse ondergaan, werd longembolie waargenomen bij 0,4% (0,2 patiënten met voorvallen per 100 patiëntjaren van blootstelling) in de roxadustatgroep, vergeleken met 0,2% (0,1 patiënten met voorvallen per 100 patiëntjaren van blootstelling) in de placebogroep. Bij patiënten die CKD hebben en wel dialyse ondergaan, werd longembolie waargenomen bij 0,6% (0,3 patiënten met voorvallen per 100 patiëntjaren van blootstelling) in de roxadustatgroep, vergeleken met 0,5% (0,3 patiënten met voorvallen per 100 patiëntjaren van blootstelling) in de ESA-groep (zie rubriek 4.4). Bij patiënten die CKD hebben en dialyse ondergaan, werd trombose van de vaattoegang waargenomen bij 12,8% (7,6 patiënten met voorvallen per 100 patiëntjaren van blootstelling) in de roxadustatgroep, 11 vergeleken met 10,2% (5,4 patiënten met voorvallen per 100 patiëntjaren van blootstelling) in de ESAGroep (zie rubriek 4.4)
--	---

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Ja	Ja	