

Klinische vraag

Welke zijn de werkzaamheid en de veiligheid van apixaban voor de acute behandeling van een gedocumenteerde veneuze trombo-embolie en voor de vroegtijdige preventie (6 maanden) van recidief bij volwassenen?

Referentie Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al; AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:799-808.

Duiding Pierre Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- 5395 volwassenen met bevestigde, acute, symptomatische, proximale trombo-embolie of longembolus (met of zonder DVT); proximale trombo-embolie is gedefinieerd als trombose in minstens de vena poplitea of meer proximaal; gemiddelde leeftijd 57 (± 16) jaar; 59% mannen; 64,5% van de deelnemers met een creatinineklaring >80 ml/min.; rekrutering in 358 centra (28 landen)
- exclusiecriteria: actieve bloeding; hoog risico van bloedingen; kanker met planning van een langdurige behandeling met een LMGH; uitgelokte veneuze trombo-embolie (VTE) zonder aanwezigheid van een persisterende risicofactor voor een recidief; minder dan 6 maanden anticoagulerende behandeling voorzien; andere indicatie voor een langdurige anticoagulatietherapie; een bitherapie met 2 soorten plaatjesremmers; een behandeling met aspirine >165 mg per dag of met een krachtige inhibitor van CYP3A4; behandeling gedurende >2 dagen met een LMGH of warfarine; hemoglobinegehalte <9 mg/dl; bloedplaatjes <100000 /mm³, creatinine $>2,5$ mg/dl of creatinineklaring <25 ml/min.

Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde (versus actieve behandeling), **non-inferioriteitsstudie**
- behandeling: apixaban (initiële dosis van 10 mg 2 maal per dag gedurende 7 dagen, gevolgd door 5 mg 2 maal per dag gedurende 6 maanden) (n=2691) versus enoxaparine 1 mg/kg/12 uur gedurende minstens 5 dagen en warfarine getitreerd en nadien verdergezet en aangepast gedurende 6 maanden (n=2704)
- minstens 1 maal per maand INR-bepaling (werkelijke waarde of sham-waarde)
- **drempel voor non-inferioriteit** vastgelegd op $<1,80$ voor het relatieve risico (wat betekent dat apixaban minstens 70% van het effect met de conventionele behandeling moet behouden), en op $<3,5$ voor het verschil in risico.

Uitkomstmeting

- primaire, samengestelde uitkomstmaat voor werkzaamheid: recidief van symptomatische veneuze trombo-embolie (fataal of niet-fataal longembolus, DVT) of overlijden gerelateerd aan veneuze trombo-embolie (**centrale toewijzing** van alle gebeurtenissen)
- secundaire uitkomstmaten voor werkzaamheid: iedere component van de primaire uitkomstmaat; samengestelde uitkomstmaten van recidiverende symptomatische trombo-embolie en sterfte door een cardiovasculaire oorzaak, van recidiverende

Achtergrond

Voor de behandeling van proximale diepe veneuze trombose (DVT) of longembolus wordt klassiek eerder een heparine met laag moleculair gewicht (LMGH) in subcutane vorm aanbevolen (of fondaparinux dat in België alleen in een ziekenhuis terugbetaald is) dan subcutane of intraveneuze toediening van een niet-gefractioneerd heparine¹. Meer recent stelt men als alternatief een anticoagulerende behandeling voor met de nieuwe orale niet-vitamine K-antagonisten. Apixaban is (na rivaroxaban en dabigatran) het derde nieuwe orale anticoagulans waarvan de werkzaamheid is onderzocht voor de acute behandeling en voor de preventie van recidiverende veneuze trombo-embolie.

symptomatische trombo-embolie en sterfte door eender welke oorzaak en ten slotte van recidiverende symptomatische trombo-embolie, sterfte gerelateerd aan VTE en majeure bloeding

- primaire uitkomstmaat voor veiligheid: majeure bloedingen (centrale toewijzing)
- secundaire, samengestelde uitkomstmaat voor veiligheid: majeure bloedingen, niet-majeure maar klinisch relevante bloedingen
- studieduur: 6 maanden behandeling met opvolging gedurende 30 dagen na het einde van de behandelingsperiode
- modified intention to treat analyse (patiënten waarvan de resultaten bekend waren na 6 maanden).

Resultaten

- studie-uitval: 14% in de apixaban- en 15% in de warfarinegroep
- primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid: 2,3% in de apixaban- versus 2,7% in de warfarinegroep; risicoverschil van $-0,4$ met 95% BI van $-1,3$ tot $0,4$ en $p<0,001$ voor non-inferioriteit; een sensitiviteitsanalyse waarbij alle patiënten met ontbrekende gegevens verondersteld werden een VTE door te maken, wijzigde de resultaten voor de non-inferioriteit niet (worst-case analyse)
- secundaire uitkomstmaten voor werkzaamheid: alleen een significant verschil voor de samengestelde uitkomstmaat van VTE en sterfte gerelateerd aan VTE met majeure bloeding (RR 0,62; 95% BI van 0,47 tot 0,83; $p=0,001$)
- primaire uitkomstmaat van veiligheid: 0,6% van de patiënten in de apixaban- versus 1,8% in de warfarinegroep; verschil in risico van 1,1% (95% BI van $-1,7$ tot $-0,6$) in het voordeel van apixaban.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een vast doseringsschema met alleen apixaban niet inferieur is aan een conventionele therapie voor de behandeling van acute veneuze trombo-embolie, en tot significant minder bloedingen leidt.

Financiering van de studie de firma's Pfizer en Bristol-Myers Squibb

Belangenconflicten van de auteurs 5 auteurs zijn werknemer bij Pfizer; 1 auteur deed consultancy voor verschillende farmaceutische firma's (o.a. Pfizer en Bristol-Myers Squibb); 5 andere auteurs verklaren belangenconflicten te hebben met verschillende farmaceutische firma's (o.a. Pfizer en Bristol-Myers Squibb); daarnaast werd de eerste auteur ook vergoed door Pfizer voor de voorbereiding van het manuscript.

Methodologische beschouwingen

Het protocol van deze non-inferioriteitsstudie is correct. De randomisatie gebeurde centraal (computergestuurd via telefoontoetsen of stem) met stratificatie op basis van de initiële diagnose. De toewijzing van de gebeurtenissen was gebaseerd op duidelijk vastgelegde definities en gebeurde ook centraal. Of de analyse van de resultaten blind gebeurde, weten we niet. De auteurs kozen voor een non-inferioriteitsdrempel die overeenkomt met een behoud van minstens 70% van het effect van de behandeling waarmee vergeleken is, wat ons correct lijkt. Het effect van warfarine komt overeen met het effect dat vastgesteld is in andere studies bij patiënten met dezelfde indicatie, wat ook correct is². De belangrijkste beperking op het methodologische vlak is een beperking die we ook al signaleerden bij de andere studies met de nieuwe orale anticoagulantia³. De analyse van de primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid bv. includeerde 2609 patiënten uit de apixabangroep (op 2691 gerandomiseerde patiënten), wat niet overeenkomt met de vermelde getallen (niet-behandelde patiënten, studie-uitval). Het is dus zeker **per protocolanalyse**, die nochtans vereist is bij een non-inferioriteitsstudie.

Resultaten in perspectief

In de hier besproken AMPLIFY-studie duurde de behandeling met enoxaparine mediaan 6,5 dagen (IQR van 5,0 tot 8,0). De INR bleef gedurende 61% van de tijd binnen de therapeutische streefwaarde (van 2 tot 3) (INR <2 gedurende 23% van de tijd). In de apixabangroep bedroeg de therapietrouw bij 96% van de patiënten 80% of meer. In vergelijking met de conventionele behandeling met LMGH gevolgd door warfarine, had apixaban alleen een meerwaarde op het vlak van veiligheid. Al zijn de resultaten van deze studie gunstiger zijn voor een preventieve, initiële, langdurige behandeling (6 maanden) met apixaban dan voor LMGH gevolgd door warfarine, toch moeten we wijzen op de talrijke exclusiecriteria. De populatie is een zeer geselecteerde groep patiënten met symptomatische, proximale DVT of longembolus, niet gerelateerd aan kanker (waarbij LMGH zijn aanbevolen⁴). Patiënten met uitgelokte DVT of LE werden alleen geïncludeerd bij persisterende risicofactoren voor herhal (10% van de geïncludeerde patiënten). Per centrum waren er slechts 15 patiënten gerekruteerd (range 118 tot 1) en dat illustreert waarschijnlijk de (zeer) strenge patiëntselectie.

In de bespreking van hun studie stellen de auteurs dat bijkomende informatie nodig is over de werkzaamheid en de veiligheid van apixaban bij patiënten met kanker, met een laag lichaamsgewicht of met een creatinineklaring <50 ml/min.

Een groot aantal centra includeerde minder dan 5 patiënten en dat doet ons eerder denken aan een 'seeding trial'⁵.

Bij een analyse in functie van de tijd binnen de therapeutische streefwaarde bleven in de centra met een gemiddelde van minstens 68% behoud van de INR tussen 2 en 3, de resultaten ongewijzigd.

Tijdens de follow-up van 30 dagen na het einde van de behandeling trad een recidief op van veneuze trombo-embolie bij 0,2%

van de patiënten in de apixabangroep en bij 0,3% van de patiënten in de warfarinegroep.

Ook 2 andere nieuwe orale anticoagulantia, dabigatran en rivaroxaban, zijn geëvalueerd voor de indicatie veneuze trombo-embolie. Een behandeling met dabigatran gedurende 6 maanden was niet inferieur aan warfarine (voorafgegaan door een LMGH), zonder verschil in incidentie van bloedingen^{6,7}. Een behandeling met rivaroxaban gedurende 3, 6 of 12 maanden was evenmin inferieur aan warfarine, zonder verschil in incidentie van majeure of niet-majeure, maar klinisch relevante bloedingen (open-label studie)^{8,9}.

Ongewenste effecten

In de hier besproken studie is er geen verschil in aantal patiënten met ernstige ongewenste effecten: 15,6% in de apixabangroep en 15,2% in de warfarinegroep. Respectievelijk stopte 6,1 en 7,4% van de patiënten met de behandeling omwille van ongewenste effecten. Het risico van bloedingen is beschreven in de samenvatting van de resultaten (zie blz. 114).

Belangrijk is het verschil tussen de veiligheid van de nieuwe orale anticoagulantia in het kader van een studie en de incidenten die zich voordoen in de dagelijkse praktijk. Dat verschil wordt o.m. duidelijk in een meta-analyse die de geregistreerde meldingen van ongewenste effecten met de nieuwe orale anticoagulantia rapporteert^{10,11}.

Besluit van Minerva

Uit deze RCT met belangrijke methodologische beperkingen en een sterke inmenging van de financierende farmaceutische firma, blijkt dat apixaban niet inferieur is aan LMGH gevolgd door warfarine voor de behandeling van veneuze trombo-embolie (proximale diepe veneuze trombose en/of longembolus) en voor de preventie van een recidief binnen de behandelingsperiode van 6 maanden.

Voor de praktijk

De meest recente richtlijn (V.S.) beveelt bij proximale diepe veneuze trombose of bij longembolus eerder een subcutaan toegediend LMGH aan dan een intraveneus toegediend niet-gefractioneerd heparine (GRADE 2C) of een subcutaan toegediend niet-gefractioneerd heparine (GRADE 2B)¹⁴. Voor de preventieve behandeling op lange termijn is een vitamine K-antagonist de eerste keuze boven een LMGH indien er geen sprake is van kanker (GRADE 2C). Indien een behandeling met een vitamine K-antagonist niet mogelijk is, geven de auteurs van deze richtlijn de voorkeur aan een LMGH boven dabigatran en boven rivaroxaban (GRADE 2C, op basis van de gegevens beschikbaar in oktober 2011). Omwille van de belangrijke methodologische beperkingen brengt de AMPLIFY-studie onvoldoende argumenten aan om deze aanbevelingen in vraag te stellen.

Referenties zie website www.minerva-ebm.be

Nieuwe leestestmodule beschikbaar online

Op de website is een nieuwe leestestmodule beschikbaar (module 11) over de Minervanummers van september en november 2013. Het afwerken van de module voor continue medische opleiding geeft recht op 2 CP. Het attest wordt afgeleverd bij de finale bevestiging van de antwoorden. Inschrijving en deelname aan de modules zijn gratis. URL: <http://www.minerva-ebm.be/accreditation/home.asp>