



Langdurige antistolling bij uitgelokte trombo-embolie en persisterende risicofactor(en)?

Referentie

Piazza G, Bikdeli B, Pandey AK, et al. Apixaban for extended treatment of provoked venous thromboembolism. N Engl J Med 2025;393:1166-76.DOI: 10.1056/NEJMoa2509426

Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet et Laboratoire de Médecine Factuelle, ULB.
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Hoe effectief en veilig is oraal apixaban (in een dosis van 2,5 mg tweemaal daags), in vergelijking met placebo, om recidieven te voorkomen bij patiënten met een uitgelokte trombo-embolie en ten minste één persisterende risicofactor?

Achtergrond

Verschillende in Minerva besproken systematische reviews met meta-analyses tonen het nut aan van directe orale anticoagulantia (DOAC's), waaronder apixaban, voor de behandeling van uitgelokte veneuze trombo-embolie (1-3). Er is geen verschil tussen DOAC's en klassieke anticoagulantia qua effectiviteit voor de langdurige behandeling (tot 12 maanden) van longembolie en diepe veneuze trombose. Er is evenmin een verschil tussen de twee behandelingsopties wat betreft majeure bloedingen. Ook aspirine is voor uitgelokte veneuze trombo-embolie een goed alternatief waarvan de rol steeds duidelijker wordt, zowel na ernstige orthopedische traumata als na het plaatsen van een totale heup- of knieprothese (4,5). Een in 2025 gepubliceerde gerandomiseerde studie, de zogenaamde HI-PRO-studie (*HI-PRO staat voor 'Extended-Duration Low Intensity Apixaban to Prevent Recurrence in High Risk Patients with Provoked Venous Thromboembolism'*), onderzocht het effect van apixaban op het voorkomen van recidieven bij patiënten met een veneuze trombo-embolie uitgelokt door bijvoorbeeld een chirurgische ingreep, trauma of immobilisatie en met ten minste één persisterende risicofactor zoals auto-immuunziekte, chronische longziekte of obesitas (6).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria:
 - leeftijd ≥ 18 jaar
 - objectief bevestigde diepe veneuze trombose (DVT), met minstens één uitlokkende factor, waaronder majeure chirurgische ingreep, trauma, acute medische aandoening of immobilisatie
 - op het moment van screening kregen alle patiënten al minstens 3 maanden een antistollingsbehandeling en hadden ze minstens één persisterende risicofactor voor recidief, zoals een BMI van minstens 30, een chronische longziekte of een chronische inflammatoire aandoening
 - schriftelijke geïnformeerde toestemming
- exclusiecriteria:
 - indicatie voor antistolling (inclusief DVT zonder uitlokkende factoren of in combinatie met actieve kanker)
 - contra-indicatie voor antistolling

- levensverwachting van minder dan 12 maanden
- zwangerschap of borstvoeding
- ernstige lever-, gal- of nieraandoening
- gebruik van een P2Y12-receptorantagonist of een dosis aspirine van meer dan 81 mg per dag
- recente of actieve bloeding
- in totaal werden 600 patiënten geïncludeerd en gerandomiseerd; gemiddelde leeftijd: 59,5 jaar; 57% vrouwen en 19,2% personen behorend tot een etnische minderheid (niet-witte personen)
 - meest voorkomende uitlokkende factoren: chirurgie (33,5%), immobiliteit (31,3%), traumata (19,2%) en acute medische aandoeningen (18,3%)
 - meest voorkomende persisterende risicofactoren: chronische inflammatoire aandoeningen of auto-immuunziekten (52,2%), BMI ≥ 30 (48,2%), atherosclerotische hart- en vaatziekten (29,3%) en chronische longziekten (22,3%).

Onderzoeksopzet

Monocenter dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde studie, uitgevoerd in het Brigham and Women's Hospital in Boston

- na 3 maanden antistolling (zoals aanbevolen in de richtlijnen) randomiseerde men de populatie 1:1 over twee groepen:
 - apixaban (dosis van 2,5 mg tweemaal daags) gedurende 12 maanden
 - placebo gedurende 12 maanden.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat:
 - eerste recidiverende symptomatische en objectief bevestigde veneuze trombo-embolie – gedefinieerd als een combinatie van DVT, longembolie of beide – binnen 12 maanden na randomisatie
- secundaire uitkomstmaten:
 - eerste samengestelde gebeurtenis bestaande uit cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardiinfarct, beroerte (CVA) of transiënte ischemische aanval (TIA), systemische embolie, ernstig ongewenst effect van een lidmaat of coronaire of perifere ischemie met nood aan revascularisatie, binnen 12 maanden na randomisatie
 - eerste symptomatisch recidief van uitgelokte trombo-embolie
 - elk component van de secundaire uitkomstmaat voor werkzaamheid
 - een samengestelde uitkomstmaat bestaande uit symptomatisch fataal of niet-fataal recidief van trombo-embolie, myocardiinfarct, CVA of TIA, of systemische embolie (trombotische gebeurtenis)
- veiligheid:
 - primaire uitkomstmaat: eerste optreden van een majeure bloeding volgens de **criteria van de International Society on Thrombosis and Haemostasis**
 - secundaire uitkomstmaat: eerste optreden van een niet-majeure, klinisch significante bloeding
- de auteurs vergeleken de groepen door middel van overlevingsanalyses ('time to event'); ze maakten daarbij gebruik van incidentiecurves die rekening hielden met het competitieve risico van overlijden, gevolgd door een **log-rank-test** en een Cox-model om de hazard ratio's in te schatten; de primaire analyses werden uitgevoerd volgens het intention-to-treatprincipe, aangevuld met gemodificeerde ITT-analyses en per-protocolanalyses, zonder ontbrekende gegevens; de veiligheidsanalyses includeerden alle patiënten die ten minste één dosis hadden gekregen.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: recidiverende symptomatische DVT, beoordeeld op dag 365 na randomisatie, kwam voor bij 4 patiënten (1,3%) in de apixabangroep en bij 30 patiënten (10,0%) in de placebogroep (RR van 0,13 met 95% BI van 0,04 tot 0,36; $p < 0,001$)
- secundaire uitkomstmaten:
 - samengesteld eindpunt van cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct, beroerte of transiënte ischemische aanval, systemische embolie, ernstig ongewenst effect van een lidmaat of coronaire of perifere ischemie met nood aan revascularisatie kwam evenveel voor in de apixabangroep als in de placebogroep (respectievelijk 0,7% en 1,0%; RR van 0,67 met 95% BI van 0,11 tot 3,98)
 - majeure bloedingen: bij 1 patiënt in de apixabangroep en bij geen enkele patiënt in de placebogroep (0,3% versus 0%; $p > 0,999$)
 - niet-majeure klinisch relevante bloedingen: bij 14 van de 294 patiënten (4,8%) in de apixabangroep en bij 5 van de 294 patiënten (1,7%) in de placebogroep (RR van 2,68, met 95% BI van 0,96 tot 7,43 ; $p = 0,06$).

Besluit van de auteurs

Bij patiënten met uitgelokte diepe veneuze trombose en persisterende risicofactoren verminderde een behandeling met apixaban aan lage dosis gedurende 12 maanden ten opzichte van placebo, het risico van recidiverende symptomatische diepe veneuze trombose, met een laag risico van majeure bloeding.

Financiering van de studie

Alliantie van Bristol-Myers, Squibb en Pfizer.

Belangenconflicten van de auteurs

Sommige auteurs, onder wie de eerste auteur, rapporteren belangenconflicten met de farmaceutische industrie.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Het betreft een monocenter dubbelblinde gerandomiseerde studie met placeboarm. De studie werd uitgevoerd in overeenstemming met alle lokale wet- en regelgeving, de ethische principes van de Verklaring van Helsinki en de richtlijnen van de Internationale Raad voor Harmonisatie van Goede Klinische Praktijken. De blokrandomisatie per blokken van 4 met 1:1-toewijzing aan apixaban of placebo werd gegenereerd door een centraal computeralgoritme. Om de steekproefgrootte te bepalen, schatten de auteurs een incidentie van 6% symptomatische recidieven van diepe veneuze trombose in de placebogroep en een verminderd risico van 75% op deze gebeurtenis in de apixabangroep, met een tweezijdige alfa-significantiedrempel van 0,05. Om een power van 80% te verkrijgen voor het detecteren van een significant verschil tussen de groepen voor de primaire uitkomstmaat, berekenden ze dat elke groep 279 patiënten moest omvatten. Uitgaande van een uitvalpercentage van 7% als gevolg van studie-uitval of exclusie na randomisatie, includeerden ze in totaal 600 patiënten in de studie. Aan de statistische vereisten werd voldaan en de analyse werd uitgevoerd volgens het intention-to-treatprincipe.

Beoordeling van de resultaten

De studie behandelt een specifieke risicosituatie bij veneuze trombo-embolie, namelijk personen met persisterende risicofactoren (bijvoorbeeld chronische inflammatoire aandoeningen, obesitas en chronische longziekten) na een uitgelokte trombo-embolie. Langdurige orale antistolling met een lage dosis apixaban na de doorgaans aanbevolen periode van 3 maanden vermindert het risico van recidief aanzienlijk, maar gaat gepaard met een verhoogd risico van niet-majeure bloedingen.

De studie werd uitgevoerd in één ziekenhuis in Boston. De persisterende risicofactoren van de studiepopulatie waren: immobiliteit (6,5%), obesitas met een BMI ≥ 30 (48,2%), hartfalen (2,5%), chronische longziekte (22,3%), chronische inflammatoire aandoening of auto-immuunziekte (52,2%), atherosclerotische hart- en vaatziekten (29,3%), chronische nierinsufficiëntie (10,7%) en chronische leverziekte (3,8%). Eenzelfde patiënt kon meerdere risicofactoren hebben. Het gaat dus om een heterogene populatie. De studie was niet opgezet om verschillen in de resultaten te detecteren op basis van specifieke risicofactoren. Nochtans waren de resultaten met betrekking tot de primaire uitkomstmaat over het algemeen consistent in de verschillende subgroepen. Er werd slechts één anticoagulans onderzocht, namelijk apixaban, dat geproduceerd wordt door de firma die de studie financierde. Het zou interessant zijn om te weten of andere anticoagulantia, of zelfs antiaggregantia, eenzelfde effect kunnen hebben. Een vergelijking tussen deze medicijnen in deze context zou eveneens zinvol zijn. De auteurs deden geen kostenanalyse noch een analyse van de kwaliteit van leven.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De RIZIV-consensusconferentie van 2013 over de preventie en behandeling van veneuze trombo-embolieën ging niet specifiek in op langdurige antistolling bij patiënten met een uitgelokte diepe veneuze trombose (DVT) en persisterende risicofactoren (7). Hetzelfde geldt voor de consensusconferentie van 2017 over het rationeel gebruik van directe orale anticoagulantia of vitamine K-antagonisten bij voorkamerfibrillatie en bij veneuze trombo-embolie (8). Volgens de European Society of Cardiology kan langdurige orale antistolling voor onbepaalde tijd worden overwogen bij patiënten met een eerste episode van longembolie en een persisterende risicofactor, anders dan het antifosfolipidensyndroom (waarbij antistolling wél voor onbepaalde tijd moet worden voortgezet) (9). De American Society of Hematology beveelt bij patiënten met een DVT en/of longembool ten gevolge van een voorbijgaande risicofactor, maar wel met een voorgeschiedenis van een niet-uitgelokte of door een chronische risicofactor uitgelokte diepe veneuze trombose, een levenslange antitrombotische behandeling aan in plaats van het stopzetten van de antistolling na afloop van de initiële behandeling (10).

Besluit van Minerva

Deze studie toont aan dat bij patiënten met een uitgelokte diepe veneuze trombose en persisterende risicofactoren een behandeling met apixaban in een lage dosis gedurende 12 maanden ten opzichte van placebo het risico van symptomatische recidiverende diepe veneuze trombose vermindert en dat met een laag risico van majeure bloeding. Dit strookt met de recente aanbevelingen van verschillende wetenschappelijke verenigingen, die stellen dat de gebruikelijke drie maanden antistolling in deze situatie achterhaald is. Bij gebrek aan gegevens weten we echter nog niet wat de totale duur van de antistolling moet zijn.

Referenties

1. Sculier JP. Hebben de nieuwe orale anticoagulantia een plaats bij de langetermijnbehandeling van longembool? *Minerva* 2016;15(7):170-4.
Duiding van Robertson L, Kesteven P, McCaslin JE. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors for the treatment of pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, Issue 12. DOI: 10.1002/14651858.CD010957.pub2
2. Van Cauwenbergh S. Directe orale anticoagulantia (DOAC's) voor de behandeling van diepe veneuze trombose. *Minerva* 23(6):118-21.

- Duiding van Wang X, Ma Y, Hui X, et al. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors versus conventional anticoagulants for the treatment of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2023, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD010956.pub3
3. Van Cauwenbergh S. Directe orale anticoagulantia (DOAC's) voor de langetermijnbehandeling van longembolie: een update. *Minerva Duiding* 21/03/2024.
Duiding van Li M, Li J, Wang X, et al. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors versus conventional anticoagulants for the treatment of pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2023, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD010957.pub3
 4. Sculier JP. Tromboprofylaxe na majeure traumata: is aspirine een alternatief voor heparines met laag moleculair gewicht? *Minerva* 2023;22(7):158-60.
Duiding van Major Extremity Trauma Research Consortium (METRC). Aspirin or low-molecular-weight heparin for thromboprophylaxis after a fracture. *N Engl J Med* 2023;388:203-13. DOI: 10.1056/NEJMoa2205973
 5. Sculier JP. Aspirine, een steeds betrouwbaarder alternatief voor anticoagulantia voor tromboprofylaxe na plaatsing van een totale heup- of knieprothese. *Minerva* 2021;20(3):28-32.
Duiding van Matharu GS, Kunutsor SK, Judge A, et al. Clinical effectiveness and safety of aspirin for venous thromboembolism prophylaxis after total hip and knee replacement: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Intern Med* 2020;180:376-84. DOI: 10.1001/jamainternmed.2019.6108
 6. Piazza G, Bikdeli B, Pandey AK, et al. Apixaban for extended treatment of provoked venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2025;393:1166-76. DOI: 10.1056/NEJMoa2509426
 7. RIZIV. Preventie en behandeling van de veneuze trombo-embolieën. Consensusvergadering van 21/11/2013. Juryrapport. Lange tekst. Url: https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_lange_tekst_20131121.pdf
 8. RIZIV. Het rationeel gebruik van de orale anticoagulantia directe (DOAC) of vitamine K antagonist (VKA) in voorkamerfibrillatie (trombo-embolische preventie) en veneuze trombo-embolie (behandeling en secundaire preventie). Consensusvergadering van 30/11/2017. Conclusies - Juryrapport - Lange tekst. Url: https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_lange_tekst_20171130.pdf
 9. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J* 2019;54:1901647. DOI: 10.1183/13993003.01647-2019
 10. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv* 2020;4:4693-738. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020001830