

Geen apixaban voor patiënten met verminderde mobiliteit door een interne pathologie

Duiding: P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

Referentie: Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, et al; ADOPT Trial Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med* 2011;365:2167-77.

Klinische vraag

Wat zijn de werkzaamheid en de veiligheid van apixaban (tweemaal 2,5 mg per dag gedurende 30 dagen) in vergelijking met enoxaparine (40 mg per dag gedurende zes tot veertien dagen) bij patiënten ouder dan 40 jaar, minstens drie dagen gehospitaliseerd omwille van interne pathologie en met risico van trombo-embolie?

Achtergrond

De preventie van trombo-embolie bij voorkamerfibrillatie of na een operatie is momenteel goed onderbouwd en wordt in de meeste gevallen ook toegepast. Voor risicopatiënten gehospitaliseerd omwille van een acute interne pathologie was tot nu toe preventie in het ziekenhuis en na (een snel) ontslag aanbevolen¹. De laatste aanbevelingen (2011) stellen deze aanpak echter in vraag². Wanneer men beslist om een preventieve behandeling te starten, gaat de voorkeur naar een laagmoleculair gewicht heparine (LMWH), niet-gefractioneerd heparine of fondaparinux. Zal de komst van de nieuwe orale anticoagulantia (rivaroxaban, dabigatran, apixaban) deze keuze veranderen? De ADOPT-studie is de eerste studie die het effect evalueert van apixaban bij patiënten gehospitaliseerd voor een acute interne pathologie.

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- randomisatie van 6528 mannen en vrouwen van minstens 40 jaar oud, gehospitaliseerd (minstens 3 dagen voorzien) voor hartfalen (39%), acute ademhalingsinsufficiëntie (37%), infectie (zonder septische shock, 21-22%), acute reumatische aandoening of inflammatoire darmziekte; behalve in het geval van hartfalen en acute ademhalingsinsufficiëntie moest er ook minstens één van volgende bijkomende risicofactoren aanwezig zijn: ouder dan 75 jaar, vroegere gedocumenteerde veneuze trombo-embolie of voorgeschiedenis van veneuze trombo-embolie waarvoor minstens 6 weken anticoagulatie vereist was (4%), kanker (10%), BMI ≥ 30 (44%), oestrogeentherapie (1%), chronisch hartfalen (47%) of chronische ademhalingsinsufficiëntie (51%); mobiliteit varieerde van matig beperkt (zich kunnen verplaatsen in ziekenhuiskamer of naar badkamer) tot ernstig beperkt (bedlegerig of aan stoel gekluisterd, 26 tot 28%)
- belangrijkste exclusiecriteria: gedocumenteerde veneuze trombo-embolie, een aandoening die anticoagulatie vereist, actief leverlijden, anemie of trombocytopenie, ernstig nierlijden, inname van twee of meer anti-aggregantia of meer dan 165 mg aspirine per dag, chirurgische ingreep in de voorbije 30 dagen met actieve bloeding of hoog bloedingsrisico (meetinstrument niet vermeld)
- de primaire uitkomstmaat kon na 30 dagen geëvalueerd worden bij 4495 patiënten.

Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, dubbelblinde, dubbelplacebogecontroleerde, internationale, multicenter superioriteitsstudie (primaire uitkomstmaat) en non-inferioriteitsstudie (eerste secundaire uitkomstmaat)
- interventie: apixaban oraal 2 x 2,5 mg/dag gedurende 30 dagen (3255 patiënten gerandomiseerd, werkzaamheid geëvalueerd bij 2211 patiënten) of enoxaparine subcutaan 40 mg/dag gedurende 6 tot 14 dagen (3273 patiënten gerandomiseerd, 2284 geëvalueerd)
- compressie-echografie bij alle patiënten na ontslag uit het ziekenhuis (tussen dag 5 en dag 14) en op dag 30
- opvolging: 30 dagen behandeling en 60 dagen opvolging
- modified intention to treat analyse (in belangrijke mate gewijzigd).

Uitkomstmeting

- primaire samengestelde uitkomstmaat gedurende de 30 dagen behandeling: mortaliteit gerelateerd aan veneuze trombo-embolie, fataal- of niet-fataal longembolus, symptomatische

diepe veneuze trombose of asymptomatische proximale diepe veneuze trombose (vastgesteld op echografie)

- secundaire uitkomstmaten: samengesteld eindpunt van alle veneuze trombosen en mortaliteit gerelateerd aan veneuze trombose gedurende de parenterale behandeling; symptomatische diepe veneuze trombose (DVT) of niet-fataal longembolus tijdens 60 dagen opvolging; mortaliteit gedurende 30 dagen behandeling; mortaliteit gedurende de volledige studieperiode van 90 dagen
- primaire uitkomstmaat voor veiligheid: majeure bloedingen
- andere uitkomstmaten voor veiligheid: klinisch relevante niet-majeure bloedingen, alle gerapporteerde bloedingen en andere ongewenste effecten.

Resultaten

- primaire samengestelde uitkomstmaat voor werkzaamheid: 2,71% gebeurtenissen in de apixabangroep versus 3,06% in de enoxaparinegroep: RR 0,87; 95% BI 0,62-1,23; $p=0,44$ (geen superioriteit aangetoond)
- geen significant verschil voor de eerste samengestelde secundaire uitkomstmaat (geen non-inferioriteit aangetoond: **drempel voor non-inferioriteit** van 1,43 overschreden)
- symptomatische DVT: 0,15% in de apixabangroep versus 0,49% in de enoxaparinegroep (geen significant verschil)
- primaire uitkomstmaat voor veiligheid: majeure bloeding bij 0,47% van de patiënten in de apixabangroep versus 0,19% in de enoxaparinegroep: RR 2,58; 95% BI 1,02-7,24; $p=0,04$
- geen significant verschil voor mortaliteit of andere ongewenste effecten dan bloedingen.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten met interne pathologie een langere trombofylactische behandeling met apixaban niet superieur is aan een kortere profylaxe met enoxaparine. In vergelijking met enoxaparine gaat een behandeling met apixaban gepaard met een significante toename van het aantal majeure bloedingen.

Financiering van de studie: Bristol-Myers Squibb (BMS) en Pfizer

Belangenconflicten van de auteurs: één van de auteurs is tewerkgesteld bij Bristol-Myers Squibb; alle andere auteurs verklaren vergoedingen te hebben ontvangen van verschillende firma's voor diverse redenen.

Methodologische beschouwingen

Deze RCT lijkt goed opgezet. De auteurs berekenden correct de steekproefgrootte om met een **power** van 90% superioriteit te kunnen aantonen voor de primaire uitkomstmaat en met een power van 85% de non-inferioriteit te kunnen aantonen voor de eerste secundaire samengestelde uitkomstmaat. De auteurs rekruteerden voldoende patiënten en de randomisatie gebeurde correct. Ze konden echter de resultaten van meer dan een derde van de patiënten niet opnemen in de analyse van de werkzaamheid. De belangrijkste reden hiervoor was het ontbreken van echografie of moeilijk te interpreteren resultaten. Hier komen we bij het zwakke punt dat we quasi in alle studies over veneuze trombo-embolie terugvinden: door ook asymptomatische, maar echografisch vastgestelde veneuze trombose (zonder klinische weerslag) te includeren, kunnen we niet te weten komen wat het reële klinische effect is van de behandeling op patiënten die akkoord waren om aan de studie deel te nemen. De toewijzing van de gebeurtenissen gebeurde centraal, wat correct is. Het grootste probleem van deze studie is het verschil in de duur van de profylactische behandeling tussen beide groepen. Een vergelijking tussen beide behandelingen geeft hierdoor een vertekend beeld. De auteurs geven geen uitleg voor dit verschil in behandelingsduur.

Interpretatie van de resultaten

In werkelijkheid kregen de patiënten gedurende 24,9 dagen apixaban ($\pm 10,0$) of 7,3 dagen enoxaparine ($\pm 4,0$). Ondanks het verschil in duur van beide preventieve behandelingen kon men bij deze zorgvuldig geselecteerde populatie met exclusie van patiënten met een hoger bloedingsrisico, statistisch gezien geen voordeel aantonen van apixaban, maar wel een significante toename van majeure bloedingen. De auteurs kozen als secundaire uitkomstmaat voor een samengesteld eindpunt van alle DVT's en sterfte gerelateerd aan DVT gedurende de parenterale behandeling, dus gedurende de effectieve behandelingsperiode met beide geneesmiddelen. Voor deze secundaire uitkomstmaat konden ze geen non-inferioriteit aantonen van apixaban versus enoxaparine. Wanneer men alleen mortaliteit en 'symptomatische' veneuze trombosen samen nam, wat overeenstemt met de klinische realiteit van elke dag, bedroeg het relatief risico 0,44 (95% BI van 0,19 tot 1,00). Dit resultaat is weinig precies (breed betrouwbaarheidsinterval) en randsignificant zonder dat het gaat om alle gerandomiseerde patiënten.

De auteurs van deze ADOPT-studie erkennen zelf dat de resultaten van hun studie geen bewijs leveren van het nut van langdurige profylaxe na ontslag uit het ziekenhuis bij een grote groep patiënten gehospitaliseerd voor interne pathologie. De **Kaplan-Meier-curve** in het artikel wijst tot dag 20 op geen enkel verschil voor de primaire uitkomstmaat tussen beide groepen. Deze vaststelling samen met het gebrek aan verschil tussen de twee ongelijke behandelingen (25 dagen apixaban en 7 dagen enoxaparine) zet niet aan om apixaban te promoten bij patiënten gehospitaliseerd voor een interne pathologie, en evenmin om deze behandeling thuis verder te zetten omwille van het toegenomen bloedingsrisico.

Resultaten in perspectief

Hull et al. evalueerden in de EXCLAIM-studie het effect van trombofylaxe (met enoxaparine) bij patiënten gehospitaliseerd voor een acute interne pathologie³. Langdurige profylaxe na ontslag uit het ziekenhuis ging gepaard met minder veneuze trombo-embolieën maar met een toename van majeure bloedingen.

De resultaten van een tweede studie (MAGELLAN) werden gepresenteerd op een congres⁴. In deze studie vergeleek men langdurige (rivaroxaban 10 mg eenmaal per dag) met korte trombofylaxe (enoxaparine 40 mg per dag gedurende 6 tot 14 dagen en nadien placebo). In de rivaroxabangroep traden minder trombo-embolische gebeurtenissen op (HR 0,77; 95% BI van 0,62 tot 0,96; $p=0,02$), maar ook hier ten koste van meer majeure en niet-majeure maar klinisch relevante bloedingen, zelfs in de periode van dag 1 tot dag 10.

In 2011 verscheen een literatuuroverzicht over profylaxe van veneuze trombo-embolie bij patiënten gehospitaliseerd voor een interne pathologie of CVA⁵. Profylaxe met heparine (ongefractioneerd of LMWH) of fondaparinux had geen effect op mortaliteit, verminderde de incidentie van longembolen (vier gebeurtenissen minder op 1000 behandelde patiënten, BI 1-6) maar verhoogde het risico van bloedingen (negen gebeurtenissen op 1000 behandelde patiënten, BI 2-18) en van majeure bloedingen (1 op 1000, BI 0-4), zonder significante daling van het aantal DVT's. Het netto-effect was dus zwak tot afwezig. Bij mechanische profylaxe stelde men wel meer huidletsels vast en dat was nieuw.

Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat bij patiënten gehospitaliseerd voor een interne pathologie en met risico van veneuze trombo-embolie een lange behandeling (ongeveer 25 dagen) met apixaban (tweemaal 2,5 mg per dag peroraal) geen significante meerwaarde heeft boven enoxaparine (40 mg per dag subcutaan) gedurende ongeveer 7 dagen voor de preventie van veneuze trombo-embolische gebeurtenissen. Er treden echter meer majeure bloedingen op.

Voor de praktijk

Bij patiënten gehospitaliseerd voor een interne pathologie raadden de richtlijnen tot recent tromboprofylaxe aan met heparine of met aanverwanten (LMWH, fondaparinux) bij patiënten gehospitaliseerd voor een interne pathologie¹. Deze profylaxe werd vaak verdergezet tot 30 dagen na ontslag uit het ziekenhuis⁶. Een update van de literatuur (2011) toonde aan dat de winst bij deze patiënten beperkt is en dat het bloedingsrisico significant toeneemt⁵. Op basis van deze update beveelt de Amerikaanse richtlijn (2011)² aan om bij patiënten gehospitaliseerd voor een interne pathologie, het trombo-embolische risico en het bloedingsrisico klinisch goed te evalueren (voor het inschatten van deze risico's is er geen gevalideerde scorelijst beschikbaar). De richtlijn raadt een medicamenteuze profylaxe alleen aan wanneer de mogelijke winst (op basis van de literatuur zeer beperkt) groter is dan het bloedingsrisico. De optimale duur van de tromboprofylaxe (o.a. na ontslag uit het ziekenhuis) ligt niet vast. Het is moeilijk om op basis van dergelijke aanbevelingen nauwkeurige richtlijnen voor de praktijk te formuleren. We kunnen besluiten dat de winst van anticoagulatie voor deze indicatie niet duidelijk is en dat individuele afweging en overleg nodig zijn.

Bij patiënten gehospitaliseerd voor een interne pathologie heeft apixaban geen voordeel ten opzichte van enoxaparine. Het bloedingsrisico neemt wel toe met apixaban.

Referenties: zie www.minerva-ebm.be