

Krebspatienten mit VTE: Weniger schwere Blutungen unter Apixaban Ergebnisse der Caravaggio-Studie und aus dem Versorgungsalltag

Ein hohes Risiko für Rezidive sowie Blutungen stellen Ärzte bei der Behandlung von venösen Thromboembolien (VTE) bei Krebspatienten vor Herausforderungen. Als bisherige Standardtherapie gilt parenteral verabreichtes niedermolekulares Heparin. Die aktuelle CARAVAGGIO-Studie¹ untersuchte den Wirkstoff Apixaban (Eliquis®) als Alternative zur Behandlung von venösen Thromboembolien bei Krebspatienten.* Eine retrospektive Datenanalyse analysiert das Effektivitäts- und Verträglichkeitsprofil von Apixaban vs. NMH im Versorgungsalltag.^{2,3,#}

Krebspatienten weisen im Vergleich zur Normalbevölkerung ein 4- bis 7-fach erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien auf⁴ und benötigen daher eine geeignete Behandlungsoption. Neben der Standardtherapie mit parenteral verabreichtem niedermolekularem Heparin können auch oral verabreichte Alternativen in Betracht gezogen werden: die Nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulantien (NOACs) wie Apixaban. Die bisher größte NOAC-Studie CARAVAGGIO verglich die Wirksamkeit und Sicherheit von Apixaban mit dem Heparin Dalteparin.

Vergleich von Apixaban und Dalteparin in CARAVAGGIO-Studie

Die prospektive randomisierte Phase-III-Studie CARAVAGGIO schloss als bisher größte NOAC-Studie 1170 Patienten ein und verglich, wie häufig es bei der Behandlung mit Apixaban und Dalteparin bei krebsassoziierten VTE zu Rezidiven und schweren Blutungen kommt. Die erwachsenen Patienten hatten eine aktive oder frühere Krebserkrankung und eine akute proximal tiefe Venenthrombose und/oder Lungenembolie. Ein Drittel der Patienten litt an einem Tumor mit gastrointestinaler Lokalisation. Die Patienten erhielten entweder orales Apixaban in der Standarddosierung (10 mg 2x täglich für 7 Tage, gefolgt von 5 mg 2x täglich) oder subkutanes Dalteparin (200 IE/kg 1 x täglich für 30 Tage, gefolgt von 150 IE/kg 1x täglich) für 6 Monate.

Sicherheitsendpunkt: schwere Blutungen

Der primäre Sicherheitsendpunkt war die Rate schwerer Blutungen bei Patienten, die Apixaban oder Dalteparin erhielten. Schwere Blutungen waren definiert als klinisch offensichtliche Blutungen mit mindestens einem der folgenden Merkmale innerhalb von 72 Stunden nach der letzten Dosis: Abnahme des Hämoglobin-Levels um mindestens 2 g pro Deziliter, Transfusion von 2 oder mehr Einheiten roter Blutzellen und Blutungen an kritischen Stellen (intrakranial, intraspinal, intraokular, perikardial, intraartikulär, intramuskulär mit Kompartmentsyndrom, retroperitoneal). Blutungen, die zu einer Operation oder zum Tod führten, zählten ebenfalls zu den schweren Blutungen.

Rate schwerer Blutungen zwischen Apixaban und Dalteparin vergleichbar

Die Rate schwerer Blutungen war zwischen beiden Gruppen vergleichbar und betrug 3,8 % bei Apixaban und 4 % bei Dalteparin (HR 0,82; 95 % KI = 0,4 bis 1,69; p=0,6). Auch die Rate der

gastrointestinalen Blutungen bei Apixaban entsprach der Rate bei Dalteparin (1,9 % bei Apixaban vs. 1,7 % bei Dalteparin, HR 1,05 95 % KI = 0,44 bis 2,5) – obwohl ein Drittel der eingeschlossenen Patienten einen Tumor mit gastrointestinaler Lokalisation hatte. Nicht-gastrointestinale Blutungen traten mit einer Rate von 1,9 % beziehungsweise 2,2 % auf (HR 0,68; 95 % KI = 0,21 bis 2,20). Als sekundären Endpunkt untersuchten die Studienautoren außerdem das ereignisfreie Überleben (Nichtauftreten von VTE-Rezidiven, schweren Blutungen und Tod). Der Anteil der Patienten mit ereignisfreiem Überleben lag bei 73,3 % bei Apixaban und 68,6 % bei Dalteparin (HR 1,36 95 % KI = 1,05 bis 1,76).

Apixaban vs. NMH: Effektivitäts- und Verträglichkeitsprofil im Versorgungsalltag[#]

In einer retrospektiven Datenanalyse[#] wurden erwachsene Patienten mit aktiver Krebserkrankung aus vier US-amerikanischen Versicherungsdatenbanken analysiert. Ausgewertet wurden die Daten von 14.086 Erwachsenen mit aktiver Tumorerkrankung und mindestens einer Neuverschreibung für eine VTE-Behandlung mit Apixaban (n=3.393) oder einem NMH (n=6.108) innerhalb von 30 Tagen nach der VTE-Diagnose. Die Auswertung der Nachbeobachtung nach sechs Monaten ergab für Apixaban-Patienten ein geringeres Risiko eines VTE-Rezidivs (HR: 0,61; 95% KI: 0,47 – 0,81; p = 0,001) und schwerer Blutungen (HR: 0,63; 95% KI: 0,47 – 0,86; p = 0,003) gegenüber NMH-Patienten. Das Risiko für Nicht-Persistenz (Abbruch oder Wechsel der Therapie) war unter Apixaban zudem etwa halb so hoch wie unter NMH.¹ Die Ergebnisse der Analyse zeigen ein gutes Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Apixaban im Versorgungsalltag bei Krebspatienten mit VTE. Die Vergleichbarkeit der verschiedenen Gruppen hinsichtlich der Patienten-Charakteristika wurde mithilfe einer validierten statistischen Methode hergestellt: Propensity Score Analyse mit IPTW (Inverse-probability-of-treatment-weighting)-Schätzung. In einer weiteren Analyse US-amerikanischer Versicherungsdaten zeigte Apixaban im Vergleich zu NMH zudem bei Hochrisikopatienten ein gutes Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil über alle Subgruppen (Hohes oder sehr hohes VTE-Risiko, Metastasen, Krebsbehandlung/Chemotherapie, Index VTE-Ereignis, GI-Tumore).²

Ist Apixaban eine Alternative zu NMH?

Oral verabreichtes Apixaban könnte eine Alternative zu parenteralem, niedrigmolekularem Heparin für Krebspatienten mit VTE darstellen. Neben einer ähnlich niedrigen Rezidivrate (5,6 % vs. 7,9 %; HR 0,63; 95 % KI = 0,37 bis 1,07, p < 0,001 für Nicht-Unterlegenheit; p = 0,09 für Überlegenheit), konnte die CARAVAGGIO-Studie eine vergleichbare Rate schwerer Blutungen für Dalteparin und Apixaban zeigen. Vorausgegangene Studienergebnisse zu Edoxaban und Rivaroxaban wiesen bisher auf ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen bei Patienten mit GI-Tumoren hin. Die Leitlinien der *European Society of Cardiology zur Diagnose und Management von Lungenembolien* weisen daher auf eine Limitation beim Einsatz dieser NOACs bei diesen Krebserkrankungen hin.⁵ Hier könnte sich Apixaban von anderen NOACs unterscheiden und möglicherweise auch für Patienten in Frage kommen, die bisher aufgrund eines gastrointestinalen Tumors von der Behandlung mit NOACs ausgenommen wurden. Die orale Aufnahme kann eine patientenfreundlichere Alternative für Ihre Patienten sein.

Weitere Informationen finden Sie in den Fachinformationen (<https://www.pfizerpro.de/product/elixis>)

NMH = niedermolekulares Heparin

* Bei Patienten mit Tumorerkrankung werden die Wirksamkeit und Sicherheit von Apixaban in der TVT/LE-Behandlung, Primär- und Rezidivprophylaxe aktuell in klinischen Studien untersucht. Die Ergebnisse der CARAVAGGIO-Studie sind noch nicht in die aktuelle Fachinformation aufgenommen. Apixaban ist bei malignen Neoplasien mit hohem

Blutungsrisiko kontraindiziert.

Limitationen:

a Limitationen: Beobachtungsstudien zeigen nur Assoziationen zwischen Variablen, keine Kausalität. Die Definitionen von VTE-Rezidiven basierte auf der stationären Diagnose nach ICD-9/10-CM für VTE mit positiver Risikoabschätzung (26-93 %). Patient*innen mit anderen Hospitalisierungsgründen und VTE wurden dadurch nicht ausgeschlossen. Hämoglobinwerte waren nicht verfügbar, daher ist es theoretisch möglich, dass nicht alle schweren Blutungen erfasst wurden. Die ICD-Codes und der Algorithmus zur Identifikation von CRNM (klinisch relevanten, nicht schweren)-Blutungen sind nicht in der Literatur validiert. Eine Fehleinschätzung aufgrund falscher Klassifizierung ist möglich. Das Poolen der Datensätze ermöglicht keinen Ausschluss von Duplikaten. Schätzungen in der Literatur gehen von nur 0,5 % Duplikaten aus. Wie bei jeder Versicherungsdatenbank besteht die Möglichkeit von Kodierungsfehlern und fehlenden Daten. Es wurden 52 Patient*innen mit VTE-Rezidiv während der Überbrückungsphase mit NMH vor Warfarin ausgeschlossen. Kommerzielle Datenbanken enthalten keine Informationen zu Todesfällen wie fatalen VTE-Rezidiven. Die Ergebnisse treffen unter Umständen nur auf die erfasste Population (privat krankenversicherte US-Amerikaner) zu. Bestimmte Daten wie z. B. Laborparameter sind bei den Versicherungsdaten nicht verfügbar. In den Datensätzen sind Verschreibungen von Medikamenten während der Hospitalisierung nicht identifizierbar.

b VTE-Rezidive und schwere Blutungen wurden identifiziert anhand der ersten angegebenen Diagnose einer VTE oder schweren Blutung im Krankenhaus. Zur Codierung wurde u. a. der ICD-9-CM oder der ICD-10-CM verwendet. Hospitalisierungen mit VTE-Diagnose, die innerhalb von 7 Tagen nach der Index-VTE erfolgten, wurden nicht als VTE-Rezidiv gewertet. Schwere Blutungen beinhalteten GI, intrakranielle und schwere Blutungen an anderen Stellen.

c In der Studie von Cohen et al.² ermittelt als mindestens zwei Krankenversicherungsansprüche für eine Tumordiagnose oder einen Krankenversicherungsanspruch für eine Tumordiagnose und mindestens eine Verschreibung für eine Antitumorbehandlung.

d 6 Monate vor bis 30 Tage nach Index-Datum.

e VTE-Diagnose mit ≥ 1 Verordnung für VTE-Behandlung in der Klinik oder ambulant zwischen dem 1. März 2014 und dem Studienende (Market Scan: 30. Juni 2017; Humana und Optum: 31. Dezember 2017; PharmMetrics: 31. März 2018)

f EMA-Definition: schwere Blutungen nach den Kriterien der International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) oder Blutungen, die einen akuten chirurgischen Eingriff erfordern.

g Patient*innen mit aktiver Krebserkrankung (Diagnose innerhalb der letzten 6 Monate oder Behandlung zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses oder innerhalb 6 Monaten vor Randomisierung oder rezidivierende, lokal fortgeschrittene oder metastasierte Krebserkrankung) oder einer früheren Krebserkrankung (Diagnose innerhalb der letzten 2 Jahre). Ausnahme: Basalzell- und Plattenepithelkarzinom der Haut, primärer Hirntumor/intrazerebrale Metastasen, akute Leukämie.

Referenzen:

1. Agnelli G et al. 2020 *N Engl J Med*. 382(17):1599-1607.
2. Cohen A et al. Effectiveness and Safety of Apixaban, Low-Molecular-Weight Heparin, and Warfarin among Venous Thromboembolism Patients with Active Cancer: A U.S. Claims Data Analysis. *Thromb Haemost*. 2021 Mar;121(3):383-395. doi: 10.1055/s-0040-1718728. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33171521.
3. Cohen AT et al. Effectiveness and safety of apixaban, LMWH, and warfarin among high-risk subgroups of VTE patients with active cancer. *Curr Med Res Opin*. 2021 Jun 14:1-16. doi: 10.1080/03007995.2021.1932448. Epub ahead of print. PMID: 34030541.
4. Fuentes et al. 2016 *Dis Mon*. 62(5):121-58
5. Konstantinides SV et al. 2020 *Eur Heart J*. 21;41(4):543-603

Dieser Beitrag wurde in Kooperation mit Pfizer Pharma erstellt.