

Clopidogrel en aspirine bij voorkamerfibrillatie

- **Klinische vraag** Vermindert het toevoegen van clopidogrel aan aspirine het risico van cardiovasculaire accidenten bij voorkamerfibrillatie, wanneer vitamine K-antagonisten gecontra-indiceerd zijn?
- **Achtergrond** Bij voorkamerfibrillatie verminderen vitamine K-antagonisten en anti-aggregantia het risico van CVA met resp. 64 en 22%¹. Anticoagulantia zijn (38%) effectiever dan aspirine, maar verhogen het risico van majeure extracraniale bloedingen (met 70%). Anticoagulantia zijn dus aanbevolen bij patiënten met hoog risico van CVA en aspirine bij laagrisicopatiënten. Het voordeel van de associatie clopidogrel en aspirine bij voorkamerfibrillatie en bij contra-indicaties voor anticoagulantia, is nog niet geëvalueerd.

Analyse

P. Chevalier

Referentie

ACTIVE Investigators, Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2066-78.

Bestudeerde populatie

- 7554 patiënten, gerandomiseerd in de ACTIVE A-studie
- met voorkamerfibrillatie (bij inclusie of met minstens twee intermitterende episodes gedurende de voorbije zes maanden) en minstens één van de volgende risicofactoren voor CVA: ≥ 75 jaar, arteriële hypertensie tijdens de behandeling, voorgeschiedenis van CVA of TIA, systemische embolie niet van het centrale zenuwstelsel, LVEF $< 45\%$, perifere vaatlijden, diabetes mellitus en coronair vaatlijden bij 55- tot 74-jarigen
- met contra-indicatie voor anticoagulantia
- gemiddelde leeftijd 71 jaar, 58,2% mannen, voorkamerfibrillatie permanent bij 63,7% (blijvend zonder hoop op herstel van het sinusritme), persisterend bij 14,0% (blijvend met nog mogelijk herstel van het normale sinusritme) en paroxysmaal bij 22,1% (met episodes die spontaan eindigen)
- exclusie: behandeling met anticoagulantia of met clopidogrel noodzakelijk, patiënten met risicofactoren voor bloedingen (o.a. bewezen peptisch ulcus gedurende de zes voorbije maanden, voorgeschiedenis van intracerebrale bloeding), ernstige trombocytopenie, alcoholisme.

Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde, placebogecontroleerde, multicenter studie
- aspirine 75 tot 100 mg per dag (alle patiënten)
- clopidogrel 75 mg per dag (n=3772) of placebo (n=3782)
- gemiddelde follow-up van 3,6 jaar.

Uitkomstmeting

- samengesteld primair eindpunt: CVA, myocardinfarct, systemische embolie niet van het centrale zenuwstelsel of vasculaire sterfte
- secundaire eindpunten: CVA, de andere componenten van het samengestelde primaire eindpunt, combinatie van primair eindpunt en majeure bloeding
- **intention to treat analyse.**

Resultaten

- $< 1\%$ lost to follow-up; na één jaar hadden 16,3% van de patiënten in de clopidogrelgroep en 15,2% in de placebogroep de behandeling stopgezet, na vier jaar waren dit resp. 39,4% en 37,1%
- resultaten: *zie tabel.*

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat wanneer bij voorkamerfibrillatie anticoagulantia gecontra-indiceerd zijn, het toevoegen van clopidogrel aan aspirine het risico van majeure vasculaire accidenten vermindert, in het bijzonder van CVA, en het risico van majeure bloedingen doet toenemen.

Financiering: de firma's Sanofi-Aventis en Bristol-Myers Squibb hielpen met de ontwikkeling van het studieprotocol en de monitoring, maar niet met de dataverzameling, de analyses en de redactie van het manuscript.

Belangenvermenging: vier auteurs verklaren voor verschillende redenen vergoedingen te hebben ontvangen van verschillende firma's.

Tabel. Resultaten van de voornaamste eindpunten voor werkzaamheid en veiligheid: incidentie in %, relatief risico voor clopidogrel versus placebo met 95% BI en p-waarde.

Uitkomstmaat	Clopidogrel	Placebo	RR; 95% BI; p-waarde
Primaire uitkomstmaat	6,8	7,6	0,89; 0,81 tot 0,98; 0,01
CVA	2,4	3,3	0,72; 0,62 tot 0,83; $< 0,001$
Myocardinfarct	0,7	0,9	0,78; 0,59 tot 1,03; 0,08
Majeure bloeding (ernstig of fataal)	2,0	1,3	1,57; 1,29 tot 1,92; $< 0,001$

1. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-67.
2. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903-12.
3. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al; BAFTA investigators; Midland Research Practices Network (MidReC). Warfarin versus aspirin for stroke

prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493-503.

4. Chevalier P. Clopidogrel plus aspirine versus aspirine alleen in cardiovasculaire preventie. *Minerva* 2006;5(5):76-9.
5. Chevalier P. Associatie van clopidogrel en aspirine: niets nieuws. *Minerva* 2008;7(1):16.
6. Preventie van trombo-embolie bij voorkamerfibrillatie. *Folia Pharmacotherapeutica* 2008;35:2-3.

Methodologische beschouwingen

De methodologie van deze RCT is correct. De ACTIVE A-studie maakt deel uit van een driedelige studie met factorieel opzet: patiënten zonder contra-indicatie voor anticoagulantia werden geïncludeerd in de ACTIVE W-studie; patiënten uit de ACTIVE A- en de ACTIVE W-studie konden geïncludeerd worden in de ACTIVE I-studie waarin irbesartan vergeleken werd met placebo. De ACTIVE W-studie² werd vroegtijdig stopgezet omwille van een duidelijk voordeel van anticoagulantia tegenover aspirine + clopidogrel. In de ACTIVE A-studie bedroeg de studie-uitval over een gemiddelde duur van 3,6 jaar ongeveer 40% (de opvolging loopt nog verder). Deze hoge studie-uitval was gelijkaardig in beide groepen. De auteurs vermelden de redenen voor de stopzetting van de medicatie niet. De analyse gebeurde volgens intention to treat, wat de studieresultaten bekrachtigt. Om een statistische power van 88% te bereiken werden in deze studie veel patiënten geïncludeerd. De auteurs gebruikten goed omschreven en gevalideerde diagnostische criteria en risico- (CHADS2-score voor CVA) of ernstscores (Rankin-schaal voor CVA). De toewijzing van gebeurtenissen gebeurde centraal en CVA's werden bevestigd door een neuroloog. De firma die clopidogrel commercialiseert had een belangrijke inbreng in deze studie.

Resultaten in perspectief

Net zoals de andere ACTIVE-studies includeert de ACTIVE A-studie alleen patiënten met voorkamerfibrillatie en met risico van CVA op basis van een aantal duidelijk omschreven criteria. In tegenstelling tot de andere ACTIVE-studies includeert de ACTIVE A-studie alleen patiënten bij wie een oraal anticoagulans gecontra-indiceerd is. Hiervoor zijn verschillende redenen mogelijk: risico van medicamenteuze interacties, verhoogd risico van bloeding, inadequate INR-monitoring of weigering van de patiënt. Indien anticoagulantia niet gecontra-indiceerd zijn, zijn ze effectiever dan aspirine en dan de associatie van aspirine met clopidogrel. De superioriteit tegenover aspirine is aangetoond in een meta-analyse¹ met 29 studies en 28 044 patiënten (gemiddelde leeftijd van 71 jaar en gemiddelde follow-up van 1,5 jaar). Vitamine K-antagonisten verminderen het risico van CVA met 64% (aspirine met 22%), maar verhogen het risico van extracranieële bloedingen met 70% en van intracranieële bloedingen met 128%. Volgend op deze meta-analyse is een studie verschenen met 973 patiënten met voorkamerfibrillatie³. Deze studie bevestigt de meerwaarde van warfarine ten opzichte van aspirine voor het primaire samengestelde eindpunt van majeur CVA, intracranieële bloeding en systemische embolie met een relatieve risicoreductie van

50% (95% BI van 21 tot 69) en een NNT van 21 (95% van 12 tot 58). De superioriteit ten opzichte van de associatie clopidogrel en aspirine werd aangetoond in de ACTIVE W-studie² met een relatief risico van 1,44 op trombo-embolie voor de associatie versus warfarine (95% BI van 1,18 tot 1,76; $p=0,0003$).

In vergelijking met alleen aspirine verhoogt de associatie clopidogrel en aspirine in deze studie het risico van zowel bloedingen in het algemeen als van majeure of mineure bloedingen in het bijzonder. Dit was reeds eerder vastgesteld voor de cardiovasculaire preventie bij patiënten met verhoogd risico^{4,5}.

Clopidogrel en aspirine samen toedienen zou dus alleen overwogen kunnen worden als het preventieve trombo-embolische voordeel opweegt tegen het bloedingsrisico. De enige bewezen indicaties zijn acuut coronair syndroom zonder ST-elevatie en de periode na het plaatsen van een endoprothese⁴. Op basis van de hier besproken studie zouden we nu ook voorkamerfibrillatie als indicatie kunnen toevoegen voor patiënten met risico van CVA en contra-indicatie voor vitamine K-antagonisten. De zelf berekende NNT voor de primaire uitkomstmaat van 125 en de NNH voor majeure bloedingen van 143 maken de reële winst echter onzeker.

Voor de praktijk

Warfarine is effectiever dan aspirine voor de preventie van trombo-embolie bij patiënten met voorkamerfibrillatie en verhoogd risico van CVA. Warfarine verhoogt echter het bloedingsrisico (extracranieel en vooral intracranieel). Anticoagulantia zijn dus aanbevolen bij patiënten met hoog risico van CVA en aspirine bij patiënten met laag risico. In de praktijk is er een groot aantal patiënten bij wie vitamine K-antagonisten niet aanbevolen zijn, bv. omwille van contra-indicaties, moeilijke therapietrouw, co-morbiditeit of polymedicatie. In deze gevallen is aspirine een alternatief⁶. Deze studie toont de meerwaarde aan van de associatie clopidogrel en aspirine boven alleen aspirine, in het geval orale anticoagulantia niet aanbevolen zijn. Deze associatie gaat echter gepaard met een verhoogd bloedingsrisico. Voor de terugbetaling van clopidogrel is deze indicatie trouwens momenteel niet erkend in België.

● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat bij patiënten met voorkamerfibrillatie en verhoogd risico van CVA, waarvoor vitamine K-antagonisten gecontra-indiceerd zijn, de associatie van clopidogrel en aspirine winst oplevert ten opzichte van alleen aspirine voor de preventie van majeure vasculaire accidenten (vooral CVA). De winst overtreft lichtjes het verhoogde bloedingsrisico, maar dit moet nog in de praktijk bevestigd worden.

