

Rivaroxaban toevoegen aan aspirine bij zorgezegde secundaire cardiovasculaire preventie?

Referentie

Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. N Engl J Med 2017;377:1319-30. DOI: 10.1056/NEJMoa1709118

Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Klinische vraag

Wat is bij volwassen patiënten met een stabiele cardiovasculaire ziekte (stabiel coronair lijden, perifeer vaatlijden of carotisstenose) het verschil in preventieve effectiviteit tussen de dagelijkse toediening van rivaroxaban (2x2,5 mg) plus aspirine (100 mg) versus rivaroxaban (2x5 mg) en versus aspirine (100 mg) alleen op het vlak van een samengesteld eindpunt van cardiovasculair overlijden, cerebrovasculair accident (CVA) of myocardinfarct tijdens een opvolging van gemiddeld 23 maanden?

Achtergrond

Het belang van aspirine in het kader van zorgezegde secundaire cardiovasculaire preventie (wat volgens de definities over preventie van de WHO in feite neerkomt op tertiaire preventie) is sinds vele jaren aangetoond (1,2). Het voordeel van directe orale anticoagulantia (DOAC) in dit domein, bv. na een acuut coronair syndroom is daarentegen meer controversieel. De klinische nettowinst is niet duidelijk aangetoond (3-6). In deze studies zag men ook een toename van het risico van majeure bloedingen wanneer een DOAC werd toegevoegd aan aspirine, al dan niet geassocieerd met een thiënoprydine (dikwijls clopidogrel). Bijna alle geïnccludeerde deelnemers stonden achter onder aspirine + een thiënoprydine (in 81 tot 99,2% van de gevallen (6)). Alleen rivaroxaban (2x2,5 of 2x5 mg/d) had een significant voordeel versus placebo voor een samengesteld eindpunt van cardiovasculair overlijden, myocardinfarct of CVA tijdens een gemiddelde periode van 13 maanden (3). Het voordeel (effectiviteit/veiligheid) van de associatie rivaroxaban+aspirine versus de 2 geneesmiddelen afzonderlijk, moest men nog evalueren.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: coronair lijden, perifeer vaatlijden (carotisstenose inbegrepen) of beide; in geval van coronair lijden en een leeftijd van minder dan 65 jaar, was het noodzakelijk om een atherosclerotische aantasting van minstens 2 bloedvaten te documenteren of moesten er minstens 2 bijkomende risicofactoren (actief tabagisme, diabetes mellitus, GFR <60 ml/min, hartfalen, niet-lacunair CVA \geq 1 maand geleden) aanwezig zijn
- exclusiecriteria: toegenomen bloedingsrisico, een recent CVA of een voorgeschiedenis van een hemorragisch of een lacunair CVA, ernstig hartfalen, terminaal nierfalen (GFR <15 ml/min), duale antiplaatjetherapie, anticoagulerende of antitrombotische behandeling, vaatziekte met een slechte prognose
- inclusie van 27 395 deelnemers
- voornaamste kenmerken van de geïnccludeerde patiënten: gemiddelde leeftijd van 68,2 jaar, 22% vrouwen; 90,6% met coronair antecedent, 27,3% met perifeer vaatlijden; 21,5% rokers, 75,5% hypertensieven, 37,5% diabetici; gebruik van hypolipemiserende middelen 89,8% en/of renine-angiotensine-inhibitoren 71,2%.

Studieopzet

- dubbelblinde, dubbelplacebogecontroleerde gerandomiseerde studie in 602 centra in 33 landen; de huidige publicatie rapporteert slechts een deel van de volledige studie, met **factorial design**, waarbij men tegelijk enerzijds 3 antitrombotische behandelingen (deze publicatie) vergeleek en anderzijds pantoprazol versus placebo
- run-in fase (behalve voor de patiënten met een coronaire bypass in de voorbije 4 tot 14 dagen) van niet-vermelde duur: aspirine 100 mg/d plus een placebo van rivaroxaban 2x/d; uitsluiting van niet-therapietrouwe patiënten of van patiënten met ongewenste effecten tijdens deze periode
- interventie : rivaroxaban 2x2,5 mg/d+aspirine 100 mg/d (n=9 152) of rivaroxaban 2x5 mg/d+placebo 1x/d (n=9 117) of aspirine 100 mg/d+placebo 2x/d (n=9 126); aspirine toegediend in maagsapresistente vorm.

Uitkomstmeting

- samengestelde primaire uitkomstmaat: cardiovasculair overlijden, CVA of myocardinfarct
- secundaire uitkomstmaten: samengesteld eindpunt (ischemisch CVA, myocardinfarct, acute ischemie van een lidmaat, coronair overlijden), samengesteld eindpunt (ischemisch CVA, myocardinfarct, acute ischemie van een lidmaat, cardiovasculair overlijden); globale mortaliteit
- tertiaire uitkomstmaten: samengesteld uit delen van de primaire en secundaire uitkomstmaten, cardiovasculaire hospitalisatie, revascularisatie, lidmaatamputatie, angor, hartfalen, veneuze tromboembolie, hartstilstand met reussuscitatie, ontdekken van kanker
- uitkomstmaat voor een klinische nettowinst: samengesteld uit cardiovasculair overlijden, CVA, myocardinfarct, fatale bloeding, symptomatische bloeding in een belangrijk orgaan
- belangrijkste uitkomstmaat voor veiligheid: veranderingen in de criteria van de International Society on Thrombosis and Haemostasis voor een majeure bloeding: fatale bloeding, symptomatische bloeding in een belangrijk orgaan, bloeding ter hoogte van een chirurgische ingreep waarvoor een reinterventie noodzakelijk is, bloeding waarvoor een hospitalisatie noodzakelijk is (of zoals in deze studie een aanmelding op de spoedgevallendienst)
- intention-to-treat-analyse (zeer slecht omschreven).

Resultaten

- 2 320 patiënten (8,2% volgens de supplementen) die de run-in fase niet beëindigden, werden niet geïncludeerd in de studie; er deden zich opmerkelijk 3 majeure bloedingen en 23 overlijdens voor tijdens deze periode
- stopten de studiemedicatie: 16,5% onder de gecombineerde behandeling, 17% met rivaroxaban, en 15,7% met aspirine alleen
- samengestelde primaire uitkomstmaat: *zie tabel 1*
- samengestelde of niet-samengestelde secundaire uitkomstmaten: *zie tabel 1*
- veiligheid en klinische nettowinst: *zie tabel 2*.

Tabel 1. Resultaten voor de primaire uitkomstmaat en de secundaire uitkomstmaten voor de vergelijking van rivaroxaban+aspirine versus aspirine alleen (R+A/A) en voor de vergelijking rivaroxaban alleen versus aspirine alleen (R/A) ; met HR (met 95% BI en p-waarde).

Uitkomstmaat		R+A/A	R/A
primaire	cardiovasculair overlijden, CVA of myocardinfarct	0,76 (0,66 tot 0,86) p<0,001	0,90 (0,79 tot 1,03) p=0,12
secundaire niet aangepaste resultaten	ischemisch CVA, myocardinfarct, acute ischemie van een lidmaat, coronair overlijden	0,72 (0,63 tot 0,83) p<0,001	0,88* (0,77 tot 1,01) p=0,06
	ischemisch CVA, myocardinfarct, acute ischemie van een lidmaat, cardiovasculair overlijden	0,74 (0,65 tot 0,85) p<0,001	0,88* (0,77 tot 0,99) p=0,04
	globale mortaliteit	0,82	0,97*

		(0,71 tot 0,96) p=0,01	(0,84 tot 1,12) p=0,67
--	--	---	---------------------------

* Aangezien het resultaat voor de primaire uitkomstmaat niet significant was, heeft dit resultaat louter verkennende waarde.

Tabel 2. Resultaten voor de veiligheid (bloedingen) en de klinische nettowinst (cardiovasculair overlijden, CVA, myocardinfarct, fatale bloeding, symptomatische bloeding in een belangrijk orgaan) voor de vergelijking rivaroxaban+aspirine versus aspirine alleen (R+A/A) en voor de vergelijking rivaroxaban alleen versus aspirine alleen (R/A); met HR (met 95% BI en p-waarde).

Uitkomstmaat	R+A/A	R/A
majeure bloeding	1,70 (1,40 tot 2,05) p<0,001	1,51 (1,25 tot 1,84) p<0,001
fatale bloeding of symptomatische bloeding in een belangrijk orgaan	1,34 (0,95 tot 1,88) p=0,09	1,58 (1,13 tot 2,19) p=0,006
gastro-intestinale bloeding (meest voorkomend)	2,15 (1,60 tot 2,89) p<0,001	1,40 (1,02 tot 1,93) p=0,04
klinische nettowinst	0,80 (0,70 tot 0,91) p<0,001	0,94 (0,84 tot 1,07) p=0,36

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten met een stabiele atherosclerotische vaatziekte, het toedienen van rivaroxaban aan een dosis van 2x2,5 mg per dag+aspirine gepaard gaat met betere cardiovasculaire resultaten en meer majeure bloedingen in vergelijking met aspirine alleen. Rivaroxaban alleen (2x5 mg/d) leidt niet tot betere cardiovasculaire resultaten dan aspirine terwijl rivaroxaban wel meer majeure hemorragische gebeurtenissen uitlokt.

Financiering van de studie

De firma Bayer was betrokken bij het organiserend comité van de studie (uitwerking van het protocol, uitvoering en opvolging van de studie).

Belangenconflicten van de auteurs

Van de 49 vermelde auteurs (op de website van het tijdschrift), verklaren er 12 geen relevante belangenconflicten te hebben voor dit onderzoek of voor andere onderzoeken.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Het protocol van deze studie lijkt correct maar wordt onvoldoende beschreven in de publicatie. Men is verplicht om de supplementen op de website van het tijdschrift te consulteren om enkele bijkomende elementen te weten te komen. Zelfs dan hebben we nog onvoldoende informatie over het proces van randomisatie, noch over de uitvoering van concealment of allocation, noch over de blinding. Het is dus onmogelijk om ons hierover uit te spreken, wat eerder zorgwekkend is.

Het artikel toont nog heel wat andere belangrijke tekortkomingen van deze studie. De (definitieve) behandelingsstop in deze studie met een korte follow-up (gemiddeld 23 maanden) is relatief groot (van 15,7 tot 17%). De onderzoekers beëindigden vroegtijdig de studie wanneer uit de resultaten van de geplande intermediaire analyse bleek dat er zich 50% van de voorziene gebeurtenissen voor de evaluatie van de effectiviteit had voorgedaan. We weten dat het vroegtijdig stoppen van een studie de effectgrootte kan vergroten (7,8). Omdat de auteurs de complexe statistische corrigerende analyses hebben gepland op het einde van de studie, heeft de vroegtijdige stopzetting van de studie hen niet toegelaten om de gegevens voor de verschillende afzonderlijke uitkomstmaten te corrigeren. Het aantal centra (602, met

bijvoorbeeld 11 centra in België) en het aantal onderzoekers/voorschrijvers (37 websitecoördinatoren voor België voor een totaal van 455 patiënten) doet sterk vermoeden dat het hier om een ‘**seeding trial**’ gaat (9). Onderlijnen we tevens de aanzienlijke inmenging van de firma bij de opzet en de realisatie van deze studie, zonder hierbij toe te lichten wat haar aandeel is bij het schrijven van het artikel.

Interpretatie van de resultaten

Deze studie lijkt het belang aan te tonen van een associatie van rivaroxaban aan een lage dosis (2x2,5 mg per dag) met aspirine in een maagsapresistente vorm (100 mg per dag) versus aspirine alleen bij patiënten met een coronaire ziekte of een stabiele perifere vaatziekte, veelal met andere cardiovasculaire risicofactoren (hypertensie, diabetes, hypercholesterolemie), meestal ouderen met polyfarmacie (gemiddeld 68,2 jaar). Er is winst in het voorkomen van een samengestelde uitkomstmaat van cardiovasculair overlijden, CVA of myocardinfarct, maar ten koste van een toename van majeure bloedingen. We moeten onderlijnen dat er een eerste selectie gebeurde tijdens een run-in fase die toeliet om niet-therapietrouwe patiënten of patiënten met ongewenste effecten van de studiemedicatie te excluderen. Een significant percentage van de patiënten werd dus uitgesloten uit de randomisatie, 7,8% volgens de supplementen van het artikel.

Benadrukken we ook dat in deze groep geëxcludeerden 3 gevallen van ernstige bloeding en 23 overlijdens zonder bekende oorzaak gerapporteerd zijn. Bovenop de vele exclusiecriteria van deze studie is deze run-in fase nog meer verantwoordelijk voor de selectie van de geïncludeerde en gerandomiseerde patiënten.

Voor hun uitkomstmaat van klinische nettowinst includeerden de auteurs cardiovasculaire overlijdens en niet overlijdens door gelijk welke oorzaak, waarvan er dubbel zoveel voorkomen in de gecombineerde behandelingen. Op basis van de vermelde resultaten kunnen we voor de uitkomstmaat gekozen door de auteurs een NNT van 18 (met 95% BI van 11 tot 40) berekenen, wat eerder gunstig lijkt; wanneer we de overlijdens door gelijk welke oorzaak eerder dan alleen de cardiovasculaire overlijdens includeren, bedraagt de NNT 86 (met 95% BI van 52 tot 232) wat minder gunstig is; met de meest pessimistische hypothese dat de overlijdens tijdens de run-in fase het gevolg zijn van de gecombineerde behandelingen, is de NNT 109 (met 95% BI van 60 tot 576).

Zoals aangetoond in onze tabel 2 voor de uitkomstmaat ‘fatale bloeding of symptomatische bloeding in een belangrijk orgaan’ is het verschil niet statistisch significant tussen gecombineerde behandelingen en aspirine alleen. Maar omdat het hier gaat om een ongewenst effect moet deze tendens tot toename ons tot voorzichtigheid aanzetten. De vroegtijdige stopzetting van de studie versterkt dat gevoel van onzekerheid inzake de veiligheid van de gecombineerde behandelingen nog meer bij oudere patiënten (meer dan 68 jaar), die een groter risico van bloedingen hebben.

Andere studies

Het belang van directe orale anticoagulantia (DOAC), rivaroxaban (3), dabigatran (4), apixaban (5) na een acuut coronair syndroom werd reeds onderzocht. In Minerva (6) onderlijnden we de afwezigheid van een klinische nettowinst voor deze behandelingen bij patiënten van wie de meerderheid onder aspirine stond (99%, 99,2% en 97% respectievelijk), dikwijls in associatie met clopidogrel (respectievelijk 93%, 99,2% en 81%). Er was een significant toegenomen risico van majeure bloeding (of klinisch relevant in de studie met dabigatran) in deze 3 studies. In de studie met rivaroxaban (aan een dosis van tweemaal 2,5 of 5 mg/d) bedroeg over een periode van gemiddeld 13 maanden de hazard ratio (HR) voor de primaire samengestelde uitkomstmaat (cardiovasculair overlijden, myocardinfarct, CVA) versus placebo 0,84 (met 95% BI van 0,74 tot 0,96), terwijl de HR voor majeure bloeding 3,96 (met 95% BI van 2,46 tot 6,38) was. Dat komt overeen met een NNT voor effectiviteit van 81 (met 95% BI van 47 tot 251) tegenover een NNH voor majeure bloeding van 94 (met 95% BI van 74 tot 130). De globale mortaliteit was enkel significant lager versus placebo in de groep met rivaroxaban 2x2,5 mg/d. Ook al lijkt het voordeel in termen van effectiviteit lichtjes beter te zijn in de COMPASS-Investigators-studie (10), is ook de frequentie van majeure bloedingen groter (1,9% onder aspirine tegenover 0,6% in de studie van Mega et al. (3)). De populatie in de COMPASS-Investigators-studie is gemiddeld ouder (68,2 jaar) dan deze in de studie van Mega et al. (62 jaar).

De resultaten van de COMPASS-Investigators-studie (10) zijn het voorwerp van heel wat artikels die focussen op een bepaalde cardiovasculaire pathologie (11,12). Enkele patiënten die lijden aan meerdere ziektes worden echter weerhouden in verschillende publicaties.

Voor de (sub)publicatie over patiënten met een stabiele coronaire ziekte (11), bestaande uit 24 824 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 69 jaar, zijn de resultaten vergelijkbaar met de eerste publicatie (9): HR 0,74 (met 95% BI van 0,65 tot 0,86) voor de samengestelde primaire uitkomstmaat voor effectiviteit en HR 1,66 (met 95% BI van 1,37 tot 2,03) voor majeure bloedingen, met de gecombineerde behandelingen versus aspirine alleen. In deze (sub)populatie is het risico van majeure bloedingen ook groter onder aspirine alleen (2%) dan in de studie van Mega et al. (0,6%). In de andere secundaire publicatie (12) met 7 470 patiënten met perifeer vaatlijden (van wie 26% met carotisstenose), en een gemiddelde leeftijd van 68 jaar, zijn de resultaten vergelijkbaar met deze van de eerste publicatie (10): HR van 0,72 (met 95% BI van 0,57 tot 0,90) voor de samengestelde primaire uitkomstmaat voor effectiviteit en HR van 1,61 (met 95% BI van 1,12 tot 2,31) voor majeure bloedingen, met de gecombineerde behandelingen versus aspirine alleen.

In de 2 subpopulaties (11,12), net zoals met de studie in de globale populatie (10), komen de gastro-intestinale bloedingen het meest frequent voor, en dubbel zoveel onder de gecombineerde behandelingen versus aspirine alleen (1,5% versus 0,7%), zonder verschil in intracraniale bloedingen (0,3% versus 0,3%).

Besluit van Minerva

Deze RCT met belangrijke methodologische tekortkomingen lijkt het belang aan te tonen van een combinatie met rivaroxaban aan lage dosis (2x2,5 mg/d) ten opzichte van aspirine in maagsapresistente vorm van 100 mg/d versus aspirine alleen bij patiënten met coronair vaatlijden of stabiel perifeer vaatlijden, veelal met andere cardiovasculaire risicofactoren, over het algemeen ouderen met polyfarmacie, een belang in termen van preventie van een samengestelde uitkomstmaat van cardiovasculair overlijden, CVA of myocardinfarct, maar ten koste van een toename van het risico van een majeure bloeding.

Voor de praktijk

Het toedienen van aspirine voor zogezegde secundaire cardiovasculaire preventie (na een cardiovasculaire gebeurtenis) wordt sinds vele jaren aanbevolen (13), aanvankelijk met een dosis van 75 tot 150 mg/d, op basis van bewijs aangebracht door de publicaties van de 'Antithrombotic Trialists Collaboration' (1,2,13,14), meer recent met een lage dosis van 75 tot 100 mg/d (15).

De RCT van de Compass Investigators toont het mogelijke belang van de toevoeging van rivaroxaban aan een lage dosis (2x2,5 mg) maar met een winst-risicobalans die moeilijk nader te omschrijven is omdat deze studie vroegtijdig beëindigd werd.

Dankwoord

De auteur heeft gebruik gemaakt van een kritische lezing van het artikel tijdens een workshop met een groep studenten van het project GALCA (Groupe d'apprentissage de la lecture critique d'article) van de faculteit geneeskunde aan de ULB.

Referenties zie website