

Voorkamerfibrillatie: apixaban versus aspirine voor de preventie van trombo-embolieën

Duiding: P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, UCL

Referentie: Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806-17.

Klinische vraag

Wat zijn de werkzaamheid (preventie van CVA en systemische embolie) en de veiligheid (bloedingsrisico) van apixaban versus aspirine bij patiënten met voorkamerfibrillatie én verhoogd risico van CVA?

Achtergrond

De jaarlijkse incidentie van CVA bij patiënten met voorkamerfibrillatie (VKF) bedraagt ongeveer 4,5% en verhoogt met de leeftijd¹. Orale anticoagulantia zoals vitamine K-antagonisten verminderen het risico van CVA, maar hebben ook nadelen: noodzaak van strikte monitoring (INR), risico van medicamenteuze interacties en van bloedingen. Momenteel onderzoekt men ook het effect van andere orale anticoagulantia. Hierbij legt men de nadruk op hun gebruiksvriendelijkheid: geen biologische monitoring nodig, vaste dosering, en minder risico's van interacties. De nadelen komen echter minder duidelijk aan bod. Het FDA keurde dabigatran goed voor de preventie van trombo-embolie bij voorkamerfibrillatie. Voor rivaroxaban is de evaluatie nog lopende. De hier besproken AVERROES-studie onderzoekt het nut van apixaban voor de preventie van trombo-embolieën bij patiënten met VKF.

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- 5599 vijftigplussers gerekruteerd in 522 centra (36 regio's) met gedocumenteerde VKF in de voorbije zes maanden of vastgesteld op EKG bij de rekrutering en met minstens één risicofactor voor CVA: anamnese van CVA of van TIA, ≥ 75 jaar, in behandeling voor hypertensie of diabetes, linkerventrikel ejection fractie $\leq 35\%$, chronisch hartfalen NYHA-klasse II of meer op het ogenblik van de rekrutering, perifere arterieel vaatlijden. Om het risico van CVA te berekenen, gebruikte men de **CHADS₂-score**. Daarnaast rekruteerde men een groep patiënten bij wie het niet opportuun was om te starten met vitamine K-antagonisten. De reden hiervoor moest men vermelden: 37% weigerde een behandeling met vitamine K-antagonisten, 21% had een lage CHADS₂-score.
- gemiddelde leeftijd van 70 jaar, 59% mannen, 40% van de patiënten nam vroeger reeds een vitamine K-antagonist
- exclusiecriteria: o.a. andere indicatie die langdurige anticoagulatie vereiste, kleppathologie die chirurgie vereiste, ernstige bloeding in de voorbije zes maanden of een hoog risico van bloedingen, inname van een thiënoprydine.

Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, dubbelplacebogecontroleerde, dubbelblinde studie
- interventie: apixaban tweemaal 5 mg per dag of aspirine 81 tot 324 mg per dag, apixaban tweemaal 2,5 mg per dag bij patiënten ≥ 80 jaar, ≤ 60 kg of met creatininemie $\geq 1,5$ mg/dl (= 6%)
- vroegtijdige beëindiging van de studie (omwille van het voordeel van apixaban)
- gemiddelde follow-up: 1,1 jaar.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid: CVA (klinische diagnose op basis van symptomen die minstens 24 uur aanhielden) of systemische embolie
- primaire uitkomstmaat voor veiligheid: majeure bloeding
- andere uitkomstmaten: myocardinfarct, sterfte door vasculaire aandoening, globale sterfte, majeure vasculaire gebeurtenissen
- alle uitkomstmaten werden centraal en geblindeerd beoordeeld
- intention to treat analyse.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid: 1,6% CVA's of systemische embolieën per jaar in de apixabangroep versus 3,7% in de aspirinegroep: **HR 0,45; 95% BI van 0,32 tot 0,62; p<0,001**
- primaire uitkomstmaat voor veiligheid: 1,4% majeure bloedingen per jaar in de apixabangroep versus 1,2% in de aspirinegroep: **HR 1,13; 95% BI van 0,74 tot 1,75; p=0,57**
- andere uitkomstmaten
 - ~ globale sterfte: 3,5% versus 4,4%; **HR 0,79; 95% BI van 0,62 tot 1,02; p=0,07**
 - ~ intracranieële hemorragie: 0,4% in beide groepen
 - ~ ischemisch CVA: 1,1% versus 3,0%; **HR 0,37; 95% BI van 0,25 tot 0,55; p<0,001**
 - ~ hospitalisatie voor cardiovasculaire redenen: 12,6% versus 15,9%; **HR 0,79; 95% BI van 0,69 tot 0,91; p<0,001**
 - ~ mineure bloedingen: 6,3% versus 5,0%; **HR 1,24; 95% BI van 1,00 tot 1,53**
 - ~ netto klinisch voordeel (samengestelde uitkomst van ischemische gebeurtenissen en majeure bloedingen): 5,3% in de apixabangroep versus 7,2% in de aspirinegroep, **p=0,003** voor het verschil.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten met voorkamerfibrillatie waarbij een vitamine K-antagonist niet aangewezen is, apixaban het risico van CVA of systemische embolie vermindert zonder een significante verhoging van majeure bloedingen of intracranieële hemorragie.

Financiering van de studie: de firma's Bristol-Myers Squibb en Pfizer die meewerkten aan de opzet van de studie en aan de redactie van de publicatie.

Belangenconflicten van de auteurs: één auteur is tewerkgesteld door Bristol-Myers Squibb; alle andere auteurs verklaren voor verschillende redenen (o.a. voor consultancy) vergoedingen te hebben ontvangen van talrijke firma's waaronder Bristol-Myers Squibb en Pfizer.

Referenties: zie www.minerva-ebm.be

Methodologische beschouwingen

Deze RCT bevat evenveel methodologische problemen als auteurs. Het aantal patiënten per onderzoekscentrum is klein. Seeding trial? De incidentie van de primaire uitkomstmaat in de aspirinegroep (3,7%) was hoger dan voorzien. Dat vergrootte het vastgestelde verschil en doet vragen stellen over de geïncludeerde patiënten van de studie. Meer dan 1/3 patiënten had een CHADS₂-score van 0 of 1. Volgens de Europese richtlijn komt een risico van 3,7% overeen met een CHADS₂-score van 2 tot 3 zonder behandeling². Minerva besprak in 2008 de BAFTA-studie³. Dit onderzoek vergeleek het effect van vitamine K-antagonisten met aspirine voor de uitkomst CVA. Analoog met de resultaten van de AVERROES-studie, trad CVA op bij 3,8% van de patiënten die aspirine kregen. De geïncludeerde patiënten hadden een verhoogd risico vermits ze ouder waren dan 75 jaar. Kiezen voor een vergelijking van apixaban met aspirine bij deze populatie lijkt ons niet alleen een wetenschappelijk probleem (het voordeel van vitamine K-antagonisten versus aspirine is bij deze patiënten aangetoond), maar ook een ethisch probleem. Men geeft aspirine of een behandeling met ongekend effect aan patiënten bij wie een anticoagulans een bewezen effect heeft. Het grootste probleem is de vroegtijdige beëindiging van de studie, die volgens de auteurs voorzien was in het protocol. We weten (en de auteurs vermelden dit zelf) dat het vroegtijdig beëindigen van een studie kan leiden tot een overschatting van het effect van de interventie. Tezelfdertijd is het onmogelijk om het bleedingsrisico precies te evalueren (zeer ruim betrouwbaarheidsinterval).

Interpretatie van de resultaten

Van 40% van de patiënten die vóór de studie orale anticoagulantia namen, weten we niet wanneer ze hiermee stopten. Wanneer dat gebeurde rond de tijd van de inclusie in de studie, kunnen de resultaten vertekend zijn door een rebound van trombo-embolische gebeurtenissen. De onderzoekspopulatie is geselecteerd op basis van een verhoogd risico van CVA, terwijl 36% van de patiënten een CHADS₂-score van 0 of 1 had. De frequentste redenen waarom patiënten geen vitamine K-antagonist namen waren: CHADS₂-score van 1 waardoor anticoagulatie niet nodig was (21%), weigering van de patiënt (37%), INR niet gemeten (vroeger gebruik van vitamine K-antagonist) of misschien niet op regelmatige basis te meten (43%), meerdere oorzaken (52%). Het gaat hier dus meer om een steekproef van patiënten die omwille van praktische redenen geen vitamine K-antagonist namen ('convenience sample') dan om patiënten met een medische contra-indicatie voor anticoagulantia. Eén derde van de patiënten had paroxysmale voorkamerfibrillatie (EKG positief bij de rekrutering), maar we weten niets over de verdere evolutie van de VKF bij deze patiënten. De geïncludeerde populatie was dus vrij heterogeen en patiënten met bleedingsrisico waren uitgesloten. Buiten de studiemedicatie om nam 9% van de patiënten aspirine, een gegeven dat de auteurs niet analyseerden. Uit een subgroepenanalyse van de resultaten over de werkzaamheid blijkt dat bij patiënten met antecedenten van CVA of TIA de incidentie van CVA of systemische embolie 2,5% bedroeg met apixaban versus 8,3% met aspirine (ARR: 5,8%), maar de auteurs vermelden geen p-waarde of 95% BI. Voor het bleedingsrisico was er geen bewijs dat apixaban tot meer intracranieële hemorrhagieën leidde dan aspirine. Bij analyse echter van alleen de patiënten die hun medicatie hadden genomen, deden zich minder intracranieële bloedingen voor met aspirine en was de hazard ratio versus apixaban groter, maar niet significant (1,54; 95% BI 0,96 - 2,45; p=0,07). Door het vroegtijdig beëindigen van deze studie kunnen we hierover geen definitieve uitspraak doen.

Resultaten in perspectief

Deze studie laat alleen toe om het nut van apixaban af te wegen tegenover aspirine en niet tegenover vitamine K-antagonisten, die de aanbevolen behandeling zijn bij VKF met verhoogd risico van CVA, berekend met de CHADS₂-score. De auteurs ontwikkelden een samengesteld eindpunt van ischemische gebeurtenissen en majeure bloedingen, dat het netto klinische voordeel moest aantonen. In vergelijking met aspirine is dat eindpunt in het voordeel van apixaban: 5,3% versus 7,2% met p=0,003. Minerva besprak in 2010 de RE-LY-studie⁴. Voor een vergelijkbaar eindpunt van netto klinisch voordeel (majeure vasculaire gebeurtenissen, majeure bloedingen, sterfte) had dabigatran (220 mg) geen statistisch significante meerwaarde ten opzichte van warfarine: 7,64% voor warfarine en 7,09% voor dabigatran 220 mg (RR 0,92; 95% BI van 0,84 tot 1,02; p=0,10). Voor dabigatran aan een dosis van 300 mg was het resultaat randsignificant: 6,91% voor dabigatran (RR 0,91; 95% BI van 0,82 tot 1,00; p=0,04). Bij patiënten met VKF is bewezen dat orale anticoagulantia (warfarine) effectiever zijn dan aspirine voor de preventie van CVA⁵. In tegenstelling tot de trombocytenaggregatieremmers, vermindert de werkzaamheid van warfarine niet met de leeftijd van de patiënt⁶. Het bleedingsrisico is echter hoger, waardoor men orale anticoagulantia alleen kan voorstellen bij een verhoogd CVA-risico en wanneer het bleedingsrisico beperkt blijft (deze inschatting kan bv. gebeuren aan de hand van de HAS-BLED score). De resultaten van de AVERROES-studie laten niet toe om apixaban te situeren tegenover warfarine, maar tonen wel een mogelijk nut aan in vergelijking met aspirine. Er is echter geen antidoot beschikbaar, de ongewenste effecten en de interacties moeten nog beter geëvalueerd worden en de kostprijs is veel te hoog. In de RELY-studie had dabigatran 300 mg wel een beperkt netto klinisch voordeel ten opzichte van warfarine, maar ook hier bleven de vragen over een antidoot of de veiligheid onbeantwoord.

Besluit Minerva

De resultaten van deze RCT met talrijke methodologische beperkingen tonen aan dat bij patiënten met voorkamerfibrillatie en met een variabel risico van CVA, apixaban mogelijk nuttig kan zijn in vergelijking met aspirine, maar apixaban is niet vergeleken met vitamine K-antagonisten.

Voor de praktijk

Als trombofolytische behandeling bij VKF raadt de European Society of Cardiology (2010) aan om zich vooreerst te baseren op de CHADS₂-score². Bij een score van ≥ 2 schrijft men een vitamine K-antagonist voor (streefwaarde INR van 2,5 of tussen 2 en 3) (GRADE IA); dabigatran kan men in overweging nemen (220 of 300 mg/dag naargelang het bleedingsrisico volgens de HAS-BLED-score). Bij een CHADS₂-score van 0 tot 1, wordt een meer gedetailleerde CHA₂DS₂-VASc-score berekend (0-9). Deze score verhoogt de indicaties voor een anticoagulerende behandeling (CHA₂DS₂-VASc-score ≥ 2 ; GRADE IA). Bij een CHA₂DS₂-VASc-score =1 gaat de voorkeur naar anticoagulantia boven aspirine (GRADE IA). Bij een CHA₂DS₂-VASc-score =0 schrijft men bij voorkeur geen antitrombotische en geen antiaggregerende behandeling voor. Op basis van de AVERROES-studie kunnen we geen besluiten formuleren over de vergelijking tussen apixaban en vitamine K-antagonisten. Omwille van de plaats die toegekend wordt aan aspirine, stelt het eventuele voordeel van apixaban ten opzichte van aspirine, de huidige aanbevelingen niet in vraag.