

Voorkomt een antitrombotische behandeling CVA bij patiënten met niet-valvulaire VKF?

Klinische vraag

Wat is het effect en de veiligheid van een antitrombotische behandeling in de preventie van een cerebrovasculair accident (CVA) bij patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie (VKF)?

Duiding

R. Willems
P. De Cort

Bespreking van

Hart RC, 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.

Achtergrond

Niet-valvulaire VKF is een belangrijke oorzaak van CVA. Een eerder gepubliceerde meta-analyse toonde aan dat antitrombotische geneesmiddelen het risico van CVA kunnen verminderen¹. Sindsdien zijn er heel wat bijkomende studies gepubliceerd en was een update van de meta-analyse noodzakelijk.

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

MEDLINE, Cochrane Stroke Group Trials Register, onderzoekers in dit domein.

Geselecteerde studies

- inclusie: gerandomiseerde studies die gedurende meer dan twaalf weken het effect evalueren van een antitrombotische behandeling bij patiënten met niet-valvulaire VKF
- exclusie: studies bij patiënten met mechanische hartkleppen of mitraalklepstenose
- 29 studies behouden (op 41 geïdentificeerde publicaties)
- de meeste studies vonden plaats in Europa en Noord-Amerika
- vitamine K-antagonisten en aspirine werden het meest onderzocht
- acht studies includeerden meer dan 1 000 patiënten, de andere studies gemiddeld 423 (45 tot 916) patiënten
- gemiddelde follow-up: 1,5 jaar per patiënt.

Bestudeerde populatie

- 28 044 patiënten met niet-valvulaire VKF
- gemiddelde leeftijd: 71 jaar; 35% vrouw.

Uitkomstmeting

- uitkomstmaten: alle CVA's, ischemisch CVA, hemorragisch CVA, globale mortaliteit, majeure extracranieële bloedingen
- **intention to treat** analyse van de geïncludeerde studies en **random effects model** voor de meta-analyse
- absolute risicoreductie (ARR) van de gemiddelde jaarlijkse incidentie en relatieve risicoreductie (RRR).

Resultaten

- zowel met warfarine in aangepaste dosis als met aspirine versus placebo of geen behandeling: daling van het risico van CVA (zie tabel)
- warfarine in aangepaste dosis versus anti-aggregantia: grotere daling van het risico van CVA (zie tabel)
- warfarine versus aspirine: significante relatieve risicotename van hemorragisch CVA: RRI 28% (95% BI van 4 tot 399); ARI 0,2% per jaar
- geen significant verschil tussen warfarine en aspirine in majeure extracranieële bloedingen en globale mortaliteit.

Besluit van de auteurs

Bij patiënten met VKF reduceren warfarine in aangepaste dosis en anti-aggregantia het risico van CVA met respectievelijk ongeveer 60% en 20%. Warfarine is effectiever (ongeveer 40%) dan anti-aggregantia. De absolute toename in majeure extracranieële bloedingen met antitrombotica is in deze meta-analyse kleiner dan de absolute afname in CVA. Bij de meeste patiënten met VKF vermindert een correct gebruik van antitrombotische behandeling het risico van CVA.

Financiering: geen vermeld

Belangenvermenging: geen vermeld

Tabel: Relatieve risicoreductie (RRR) (95% BI) en jaarlijkse absolute risicoreductie (ARR) van CVA met warfarine vs placebo of geen behandeling; anti-aggregantia vs placebo of geen behandeling; warfarine vs anti-aggregantia; warfarine vs ximelagatran.

* primaire preventie

** secundaire preventie

† niet significant

Uitkomstmaat	Aantal studies	RRR (95% BI)	Jaarlijkse ARR
warfarine vs placebo of geen behandeling	6	64% (49% tot 74%)	2,7%* en 8,4%**
anti-aggregantia vs placebo of vs geen behandeling	10	22% (6% tot 35%)	0,8%* en 3,8%**
warfarine vs anti-aggregantia	14	39% (22% tot 52%)	0,9%*
ximelagatran vs warfarine	3	8% (-38% tot 38%)†	

Productnamen

warfarine: Marevan®; acenocoumarol: Sintrom®; fenprocoumon: Marcoumar®

1. Hart RC, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131:492-501.
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. Hermans C. Aspirine toevoegen aan orale anticoagulantia: voordelen en risico's. *Minerva* 2008;7(3):34-5.
4. Dentali F, Douketis JD, Lim W, Crowther M. Combined aspirin-oral anticoagulant therapy compared with oral anticoagulant therapy alone among patients at risk for cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med* 2007;167:117-24.

Methodologische beschouwingen

Dit literatuuronderzoek heeft een duidelijke vraagstelling en werd uitgevoerd door twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar. Jammer genoeg vermelden de auteurs geen funnel plot en weten we dus niet of er selectiebias aanwezig is. Evenmin doen ze een uitspraak over de validiteit van de geïncludeerde studies. Van geen enkele studie vermelden ze een Jadad-score. Er wordt wel getest op statistische heterogeniteit.

Interpretatie van de resultaten

In vergelijking met placebo of geen behandeling doet warfarine in aangepaste dosis (gemiddelde streef-INR van 2 tot 2,6) het absolute risico van CVA dalen bij patiënten met VKF: de NNT is 37 voor primaire preventie en 12 voor secundaire preventie. Ook met anti-aggregantia daalt het risico van CVA maar de NNT bedraagt hier 125 voor primaire preventie en 40 voor secundaire preventie. In vergelijking met aspirine verdubbelt warfarine echter het relatieve risico van hemorragisch CVA. De absolute risicotoename is wel vrij beperkt (ARI 0,2% of NNH 500). Let wel, in klinische studies is het absolute risico van majeure bloedingen meestal kleiner dan in de dagelijkse praktijk: patiënten met een verhoogd bloedingsrisico worden uitgesloten en de opvolging van antistolling gebeurt strikter waardoor de INR zich beduidend meer binnen het therapeutische venster bevindt (bij VKF in de regel tussen 2 en 3).

Andere studies

De inclusie van dertien nieuwe, recentere studies in deze meta-analyse wijzigt de conclusie van de vroegere meta-analyse niet; deze includeerde zestien studies met 9874 patiënten¹. De meest recente, geïncludeerde studie is de ACTIVE-W-studie². Warfarine is hier werkzamer dan de combinatie van clopidogrel met aspirine in de preventie van CVA (RRR 40%), terwijl het aantal majeure bloedingen niet verschilt. Er zijn geen gerandomiseerde studies die een lage dosis aspirine vergelijken met clopidogrel in monotherapie. Evenmin zijn er goed uitgevoerde studies die een volgens INR aangepaste dosis warfarine + lage dosis aspirine vergelijken met warfarine alleen bij patiënten met VKF. De huidige beschikbare data wijzen erop dat het kli-

nische voordeel van een combinatietherapie van warfarine met aspirine (minder trombose) niet lijkt op te wegen tegen het toegenomen bloedingsrisico^{3,4}. Alle gerandomiseerde studies met orale antistolling gebruiken warfarine. In de klinische praktijk gebruiken artsen echter niet alleen warfarine (Marevan®) als vitamine K-antagonist, maar ook acenocoumarol (Sintrom®) en fenprocoumon (Marcoumar®). We beschikken niet over direct vergelijkende studies maar geen enkele farmacologische reden laat veronderstellen dat, bij dezelfde correcte INR-monitoring, de bevindingen voor warfarine niet zouden gelden voor andere vitamine K-antagonisten.

Voor de praktijk

De huidige richtlijnen^{5,6} bevelen vitamine K-antagonisten aan voor patiënten met hoog risico van CVA. Over het algemeen kunnen we stellen dat bij patiënten met VKF orale anticoagulatie aangewezen is bij een CHADS2 risico ≥ 2 (zie schema). Een lage dosis aspirine is voorbehouden voor patiënten met een laag risico van trombo-embolie of voor patiënten met contra-indicaties voor vitamine K-antagonisten. Deze nieuwe meta-analyse ondersteunt deze richtlijnen. Vitamine K-antagonisten zijn effectief in de preventie van CVA en arteriële trombo-embolie maar hebben wel een aantal bekende beperkingen. Vooral de nauwe therapeutische marge en de gebruiksonvriendelijkheid zijn belangrijke obstakels. Hierdoor worden veel patiënten met VKF en zonder contra-indicaties voor orale anticoagulantia niet of niet correct behandeld.

CHADS2-score

- C: congestief hartfalen
- H: hypertensie
- A: leeftijd > 75 jaar
- D: diabetes
- S: stroke (voorgeschiedenis van CVA/TIA)

S telt voor 2 punten,
de andere risicofactoren tellen voor 1 punt.

● Besluit Minerva

Deze meta-analyse bevestigt dat bij patiënten met niet-valvulaire VKF orale anticoagulantia werkzamer zijn dan anti-aggregantia voor de preventie van CVA. Bij de keuze van een antitrombotische behandeling moeten we echter rekening houden met het absolute risico van CVA, het bloedingsrisico en de kwaliteit van de INR-monitoring. Er verandert dus niets aan de huidige richtlijnen.



5. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al; Task Force on Practice Guidelines, American College of Cardiology/American Heart Association; Committee for Practice Guidelines, European Society of Cardiology; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice

guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). *Eur Heart J* 2006;27:1979-2030.

6. Preventie van trombo-embolieën bij voorkamerfibrillatie: stand van zaken. *Folia Pharmacotherapeutica* 2007;34:23-4.