

Aspirine, een steeds betrouwbaarder alternatief voor anticoagulantia voor tromboprophylaxe na plaatsing van een totale heup- of knieprothese

Referentie

Matharu GS, Kunutsor SK, Judge A, et al. Clinical effectiveness and safety of aspirin for venous thromboembolism prophylaxis after total hip and knee replacement: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Intern Med* 2020;180:376-84.
DOI: 10.1001/jamainternmed.2019.6108

Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet;
Laboratoire de Médecine Factuelle,
Faculté de Médecine, ULB

Klinische vraag

Kan aspirine, in plaats van een anticoagulans, worden gebruikt voor tromboprophylaxe na plaatsing van een totale heup- of knieprothese?

Achtergrond

Postoperatieve tromboprophylaxe na plaatsing van een totale heupprothese (THP) of totale knieprothese (TKP) is “common practice”. In Europa is de toediening van heparine met laag moleculair gewicht (LMWH) momenteel de eerstekeuzebehandeling om diepe veneuze trombose (DVT) te voorkomen (1). Engelstalige richtlijnen zijn echter niet duidelijk over de plaats van antiaggregantia (aspirine). In de Verenigde Staten en het Verenigd Koninkrijk wordt aspirine momenteel off-label (geen vergunning voor het in de handel brengen) gebruikt voor de preventie van veneuze trombo-embolie (VTE). De aanbevelingen van de American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS), het American College of Chest Physicians (ACCP) en het Britse National Institute for Health and Care Excellence (NICE) zijn tegenstrijdig, hoewel ze gebaseerd zijn op methodologisch correct uitgevoerde systematische reviews. Zo spreekt de AAOS zich niet uit over aspirine, keurde het ACCP aspirine goed voor profylaxe van diepe veneuze trombose en beveelt NICE aspirine alleen aan als optie voor tromboprophylaxe na totale knieprothese en na voorafgaande toediening van heparine met laag moleculair gewicht gedurende 10 dagen in geval van totale heupprothese. De publicatie in 2018 van een nieuwe grote Canadese gerandomiseerde studie over het onderwerp (2,3) was voor de auteurs de aanleiding om een systematische review met meta-analyse uit te voeren om de huidige werkzaamheid van aspirine voor deze indicatie te bepalen.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse van gerandomiseerde klinische studies.

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, Embase, Web of Science, Cochrane Library-database
- artikels die in de NICE-aanbevelingen worden geciteerd.

Geselecteerde studies

- gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's) die de klinische werkzaamheid en veiligheid van aspirine voor tromboprophylaxe vergelijken met andere middelen bij volwassenen (≥ 18 jaar) die een totale heup of knieprothese ondergaan
- ook studies met hybride profylaxestrategieën waarbij aspirine een van de twee gebruikte middelen was (bijvoorbeeld een behandeling met heparine met laag moleculair gewicht gevolgd door een langere kuur met aspirine) werden geïnccludeerd naar analogie met de huidige praktijkvoering

- niet-gerandomiseerde en observationele studies en studies met een placebo-controlegroep werden uitgesloten
- van de 437 geselecteerde referenties werden 13 gerandomiseerde studies geïncludeerd in de kwalitatieve en kwantitatieve analyses (meta-analyses).

Bestudeerde populatie

- de 13 RCT's omvatten 6 060 deelnemers (2 969 in de aspirinegroep en 3 091 in de vergelijkingsgroepen), van wie 3 466 (57,2%) vrouwen; de gemiddelde leeftijd van de deelnemers was 63 jaar (range 21 tot 86); 11 studies waren open-label en 2 dubbelblind; 7 studies waren afkomstig uit Noord-Amerika, 4 uit Azië en 2 uit Europa; 7 studies meldden alleen patiënten met totale heupprothese, 3 studies patiënten met totale knieprothese, en 3 studies zowel patiënten met totale heup- als met totale knieprothese
- de meest voorkomende vergelijkingen waren met heparine met laag moleculair gewicht (LMWH) (5 studies) of rivaroxaban (3 studies, waarvan één met een initiële behandeling van 5 dagen LMWH gevolgd door 14 dagen rivaroxaban).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: elk geval van veneuze trombo-embolie, inclusief diepe veneuze trombose en/of longembolus na chirurgie, ongeacht asymptomatisch of symptomatisch
- secundaire uitkomstmaten:
 - mortaliteit
 - majeure bloedingen (waaronder darmbloedingen en cerebrale bloedingen)
 - andere bloedingen
 - gecompliceerde wonden (waaronder hematomen en infecties)
- de resultaten worden gepresenteerd als relatieve risico's (RR) met 95% betrouwbaarheidsintervallen (95% BI); heterogeniteit werd beoordeeld met behulp van χ^2 en I^2 ; een random effects model werd gebruikt om te poolen; parallelle analyses gebruikten een fixed effects model; de beslissing om een random effects model of een fixed effects model te gebruiken was gebaseerd op de kwantificering van de heterogeniteit met I^2 , alsook op de variabiliteit van de klinische en methodologische aspecten van de studies, het aantal voor pooling beschikbare studies, en de steekproefgrootte van de studies; individuele studiekenmerken, zoals het type gewricht dat werd geopereerd of het tromboprotactische controlemiddel, werden vooraf gespecificeerd als kenmerken voor de beoordeling van de heterogeniteit, waarvoor men een gestratificeerde analyse en een random effects meta-regressie gebruikte
- andere kenmerken die retrospectief werden onderzocht, waren het jaar van publicatie, de duur van de follow-up, de moderne methoden voor de diagnose van veneuze trombo-embolie, het type veneuze trombo-embolie (symptomatisch versus asymptomatisch), het gebruik van mechanische veneuze trombo-embolieprofylaxe, en de types en doses anticoagulantia in de huidige praktijk
- het risico van publicatiebias werd beoordeeld aan de hand van formele tests (Begg's funnelplots en Egger's regressietest).

Resultaten

- voor de primaire uitkomstmaat:
 - voor het gehele cohort was het gecombineerde risico van veneuze trombo-embolie na een totale heup- of totale knieprothese bij patiënten die aspirine kregen, statistisch niet significant verschillend van het risico bij degenen die een anticoagulantia therapie kregen: RR van 1,12 met een 95% BI van 0,78 tot 1,62
 - er waren aanwijzingen voor heterogeniteit tussen de geïncludeerde studies ($I^2=63%$ met 95% BI van 33% tot 80%; $p=0,001$), die niet wordt verklaard door een van de in de meta-analyse geëvalueerde kenmerken; na exclusie van de grootste studie, die was

- opgezet als een niet-inferioriteitsstudie, bleef het gepoolde RR hetzelfde (1,14 met 95% BI van 0,77 tot 1,70; $I^2=66\%$)
 - o de gepoolde risico's van diepe veneuze trombose (11 studies) (RR van 1,04 met 95% BI van 0,72 tot 1,51) en van longembool (9 studies) (RR van 1,01 met 95% BI van 0,68 tot 1,48) verschilden statistisch significant niet tussen patiënten die aspirine kregen en patiënten die andere antistollingsmiddelen kregen
- voor de secundaire uitkomstmaten:
 - o geen verschil in mortaliteit
 - o geen statistisch significant verschil voor: bloedingen van elk type, majeure bloedingen, mineure bloedingen, darmbloedingen, wondhematoom, wondinfectie, andere wondcomplicaties, myocardinfarct
 - o patiënten die aspirine kregen, hadden een statistisch significant lager risico van ecchymoses: RR van 0,68 (95% BI 0,54 tot 0,84) en oedeem in de onderste ledematen: RR van 0,57 (95% BI 0,37 tot 0,88)
- subgroepanalyses (wegens beperkte gegevens werd alleen het primaire eindpunt geëvalueerd): geen effectwijziging door een van de klinisch relevante kenmerken: type gewrichtschirurgie (totale heup- versus totale knieprothese), comparator tromboprotactisch middel, jaar van publicatie, type randomisatie, studielocatie, duur van de follow-up, moderne methoden voor diagnose van veneuze trombo-embolie, type veneuze trombo-embolie, types en doseringen van anticoagulantia die de moderne praktijk weerspiegelen, en mechanische profylaxe van veneuze trombo-embolie.

Besluit van de auteurs

Wat de klinische werkzaamheid en het veiligheidsprofiel betreft, is er geen statistisch significant verschil tussen aspirine en anticoagulantia die worden gebruikt voor de profylaxe van veneuze trombo-embolie na totale heup- en totale knieprothese. Toekomstige studies moeten zich richten op het analyseren van de non-inferioriteit van aspirine ten opzichte van anticoagulantia en op de kosteneffectiviteit.

Financiering van de studie

Dit project werd gesteund door een stichting (NIHR Bristol Biomedical Research Centre at the University Hospitals Bristol National Health Service (NHS) Foundation Trust) en door de Universiteit van Bristol.

Belangenconflicten van de auteurs

Sommige auteurs melden banden met de farmaceutische industrie, waaronder Anthera Pharmaceuticals.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review beantwoordt aan de methodologische criteria van PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses). De auteurs zochten in de belangrijkste databanken. De zoekstrategie voor artikels werd uitgevoerd zonder taalbeperking. Ze is goed beschreven, met vermelding van de trefwoorden. Twee auteurs selecteerden de artikels en voerden de data-extractie onafhankelijk van elkaar uit; een derde auteur besliste in geval van discrepantie.

De auteurs beoordeelden de kwaliteit van de geïncludeerde studies aan de hand van de criteria voor systematische reviews van de Cochrane Collaboration. Ze beoordeelden het risico van selectiebias (het genereren van een randomisatievolgorde, toewijzing), performance bias (dubbelblinde opzet), detectiebias, attrition bias, publicatiebias en andere vormen van bias. GRADE werd bepaald voor de resultaten van de gepoolde analyses van 5 of meer studies. De kwaliteit van het bewijs voor veneuze trombo-embolie, diepe veneuze trombose, longemboolie en wondhematoom varieerde van laag tot hoog. De eindpunten waarop de systematische review betrekking heeft, werden duidelijk

gedefinieerd en geanalyseerd. Ze zijn representatief voor het verwachte klinische effect. Toch ontbreken vaak gegevens.

De statistische analyse is correct beschreven, het poolen van de resultaten gebeurde op een methodologisch correcte manier en hield rekening met de aanwezige heterogeniteit. De resultaten worden overzichtelijk gepresenteerd. Het risico van bias werd onderzocht en de auteurs rapporteren ze in de bijlage.

Interpretatie en in perspectief plaatsen van de resultaten

Deze meta-analyse is uniek en was bedoeld om de aanbevelingen van de AAOS, het ACCP en NICE over de rol van aspirine in de tromboprofylaxe na totale knie- of heupprothese te verduidelijken. Ze was zeker nuttig wegens de recente publicatie van een grote Canadese gerandomiseerde studie over het onderwerp. Daarin werd aspirine (gestart na 5 dagen rivaroxaban) vergeleken met een direct werkend oraal anticoagulans (DOAC), rivaroxaban (2,3). Meer dan de helft van de patiënten in deze studie is ook betrokken in de meta-analyse. De 'Risk of bias tool' van de Cochrane Collaboration toont geen bias voor deze studie. Dat is niet het geval voor de andere studies, behalve voor één studie uitgevoerd door dezelfde auteurs waarbij aspirine vergeleken werd met heparine met laag moleculair gewicht (4). We merken op dat het weren van deze studie uit de meta-analyse de resultaten voor het primaire eindpunt niet veranderde.

Een Australische meta-analyse over dit onderwerp suggereert eveneens dat aspirine gepaard gaat met een laag risico van veneuze trombo-embolie (5). De auteurs benadrukken de slechte kwaliteit van de gerapporteerde studies. Ze includeerden in hun systematische review bovendien niet alleen gerandomiseerde studies, maar ook cohortstudies en retrospectieve series met niet-gerandomiseerde controles. Deze methodologische zwakte vermindert het belang van deze meta-analyse.

Minerva duidde al ettelijke malen artikels over tromboprofylaxe na heup- of knieprothese. Deze hadden betrekking op de vergelijking van heparine met laag moleculair gewicht met de directe anticoagulantia (DOAC's), dabigatran en rivaroxaban (6,7) en apixaban (8,9) en op twee systematische reviews met meta-analyse die LMWH vergeleken met DOAC's (10,11). De conclusie was telkens dat voor de preventie van veneuze trombo-embolie na majeure orthopedische chirurgie (totale knie- of heupprothese) de nieuwe orale anticoagulantia - dabigatran, rivaroxaban en apixaban - slechts een marginaal klinisch voordeel hebben ten opzichte van heparine met laag moleculair gewicht terwijl het bloedingsrisico toeneemt (12,13). Minerva besprak eveneens een meta-analyse waarin apixaban werd vergeleken met vitamine K-antagonisten voor verschillende profylactische indicaties, waaronder orthopedische chirurgie, en concludeerde dat apixaban geassocieerd was met een lager bloedingsrisico en een lager risico van overlijden (14,15). De resultaten van de meta-analyse waren echter zeer heterogeen en rapporteringsbias van sommige resultaten was niet uit te sluiten.

De meerwaarde van deze meta-analyse is dat ze suggereert dat aspirine een valabele optie is voor tromboprofylaxe na majeure orthopedische chirurgie. Dankzij de eerder gepubliceerde grote Canadese gerandomiseerde studie zijn de resultaten voor aspirine ten opzichte van rivaroxaban veelbelovend (2,3). Voor aspirine versus heparine met laag moleculair gewicht moet dit nog worden bevestigd, aangezien het niveau van bewijs hiervoor lager is door het kleinere aantal patiënten en door het feit dat de meeste patiënten afkomstig waren uit een andere Canadese studie die voortijdig moest worden stopgezet wegens een te klein rekruteringspercentage (4). We merken op dat deze twee Canadese studies werden uitgevoerd in een academische setting en gefinancierd werden door de overheid en dat ze de enige zijn zonder aanwijzingen van potentiële bias. Voordat de Europese aanbevelingen gewijzigd zouden kunnen worden, moeten we echter beschikken over een goed uitgevoerde gerandomiseerde studie die aspirine en heparine met laag moleculair gewicht vergelijkt met placebo zodat we zeker zijn over de werkzaamheid van aspirine versus placebo voor deze indicaties (16). Vooralsnog bevelen de Europese richtlijnen voornamelijk het gebruik van heparine met laag moleculair gewicht aan, wat wordt overgenomen in de richtlijnen van het RIZIV (17).

Ongewenst effecten, waaronder majeure bloedingen, wondhematomen en infecties verschilden statistisch niet significant tussen patiënten die ofwel aspirine, ofwel anticoagulantia namen. Anderzijds komt het aspect van de kosten in het artikel weinig aan bod. Aspirine is goedkoop en makkelijk in te nemen in vergelijking met anticoagulantia. Aspirine heeft in dit opzicht dus een zeer

groot voordeel, en dit voor een gelijkwaardig effect zonder toename van nadelige effecten. In het besluit van hun abstract bevelen de auteurs aan om non-inferioriteitsstudies te verrichten, maar bespreken de rationale hiervoor niet in hun artikel. De meta-analyse toont dat aspirine gelijkwaardig is aan anticoagulantia en dit rechtvaardigt het uitvoeren van equivalentiestudies van aspirine ten opzichte van bijvoorbeeld heparine met laag moleculair gewicht. Deze systematische review zal hoogstwaarschijnlijk aanleiding geven tot veranderingen in de praktijk. Aspirine profileert zich als een geloofwaardig alternatief, zeker voor orale anticoagulantia en waarschijnlijk ook voor heparine met laag moleculair gewicht.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De aanbevelingen van de RIZIV-consensusconferentie van 2013 hielden geen rekening met de rol van aspirine bij de preventie van veneuze trombo-embolie na majeure orthopedische chirurgie (17). Het American College of Chest Physicians (ACCP) keurde aspirine goed voor de profylaxe van diepe veneuze trombose, terwijl NICE aspirine in monotherapie aanbeveelt voor tromboprofylaxe na totale knieprothese en in geval van totale heupprothese na een voorafgaande behandeling van 10 dagen met heparine met laag moleculair gewicht. Ondanks het feit dat heparine met laag moleculair gewicht momenteel wordt aanbevolen als eerstekeuzebehandeling, wordt aspirine hoogstwaarschijnlijk een belangrijk alternatief, zoals blijkt uit de recente aanbevelingen van de European Society of Anaesthesiology (ESA) (18).

Besluit van Minerva

De hier besproken systematische review met meta-analyse van goede methodologische kwaliteit benadrukt het potentiële belang van aspirine voor de postoperatieve tromboprofylaxe na het plaatsen van een totale heup- of knieprothese. De goede tolerantie en de lage kosten maken dat aspirine zeker overwogen moet worden als alternatief voor orale anticoagulantia en waarschijnlijk ook voor heparine met laag moleculair gewicht. Nieuwe studies zijn nodig om dat te bevestigen.

Referenties zie website.