

## Klinische vraag

Wat is het effect van een anti-aggregerende behandeling versus een anticoagulerende behandeling gecombineerd met anti-aggregantia ter preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen bij personen met perifeer arterieel vaatlijden?

### Duiding

P. Chevalier

### Bespreking van

Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation Trial Investigators, Anand S, Yusuf S, Xie C. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 2007;357:217-27. (WAVE-studie)

### Achtergrond

Personen die lijden aan perifeer arterieel vaatlijden vertonen een verhoogd (driedubbel) risico van myocardinfarct, CVA of overlijden door een cardiovasculaire oorzaak. Plaatjesremmers kunnen dit risico verlagen<sup>1</sup>. Het effect van orale anticoagulantia voor deze indicatie is onduidelijk, evenmin als het effect van een combinatie van deze twee behandelingen.

### Bestudeerde populatie

- mannen (74%) en vrouwen van 35 tot 85 jaar (gemiddelde leeftijd 64 jaar) met perifeer arterieel vaatlijden (onderste ledematen 82% of carotislijden of subclaviculair); risicopopulatie: 58% arteriële hypertensie, 27% diabetes, vaak tabagisme (49% in het verleden, 29% nu), polymedicatie (statines 55%, ACE 50%, bètablokkers 32%)
- exclusie: indicatie voor anticoagulatie, bloeding of verhoogd risico van bloeding, CVA in de voorbije zes maanden, noodzaak van dialyse
- 2417 patiënten komen in aanmerking tijdens de inclusieperiode, 2161 patiënten worden vervolgens gerandomiseerd.

### Onderzoeksofzet

- internationale, multicenter, gerandomiseerde, **open** studie
- inclusieperiode: 2 tot 4 weken behandeling met orale anticoagulantia + anti-aggregantia
- randomisering van therapietrouwe patiënten met gestabiliseerde INR binnen de streefwaarden en afwezigheid van ongewenste effecten (bloeding)
- interventie: anti-aggregantia (aspirine - in méér dan 90% van de gevallen - aan een dosis van 81 tot 325 mg/dag, ticlopidine of clopidogrel) (n=1 081) versus anti-aggregantia + orale anticoagulantia (warfarine of acenocoumarol) (n=1 080) met streef-INR van 2,0 tot 3,0; follow-up van minstens 2,5 tot maximaal 3,5 jaar (gemiddelde van 35 maanden)
- analyse volgens intention to treat en **sensitiviteitsanalyses**.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: myocardinfarct (MI), cardiovasculair accident (CVA), overlijden door cardiovasculaire oorzaak (CV sterfte)
- tweede primaire uitkomstmaat: MI, CVA, ernstige perifere arteriële ischemie of coronaire ischemie waarvoor een dringende interventie noodzakelijk is, CV sterfte
- secundaire uitkomstmaten: samengesteld uit onder andere primaire uitkomstmaten en levensbedreigende, matige en mineure bloedingen.

### Resultaten

- 0,1% 'lost to follow-up'
- behandelingsstop: in de groep met combinatiebehandeling: stopzetten van de anticoagulerende behandeling in 29,5% van de gevallen en stopzetten van de anti-aggregerende behandeling in 4,9% van de gevallen; in de groep met enkel anti-aggregantia: 1,9%
- resultaten: *zie tabel*.

### Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten met perifeer arterieel vaatlijden, de toevoeging van een anticoagulerende behandeling aan een anti-aggregerende behandeling niet effectiever is dan enkel de anti-aggregerende behandeling ter preventie van majeure cardiovasculaire complicaties. Anderzijds gaat de gecombineerde behandeling gepaard met een toegenomen risico van levensbedreigende bloedingen.

**Financiering:** Canadian Institutes of Health, Heart and Stroke Foundation of Ontario, Population Health Research Institute, Roche Diagnostics en DuPont Pharma. De sponsors zijn in geen enkel stadium van de studie tussengekomen.

**Belangenvermenging:** geen

Tabel: Resultaten voor de primaire en secundaire uitkomstmaten uitgedrukt in relatief risico (RR) met 95% betrouwbaarheidsinterval en p-waarde voor de gecombineerde behandeling versus de behandeling met enkel anti-aggregantia.

Uitkomstmaat	Gecombineerde behandeling	Anti-aggregantia	RR (95% BI)	p-waarde
MI, CVA, CV sterfte	12,2%	13,3%	0,92 (0,73 tot 1,16)	0,48
MI, CVA, interventie voor ischemie, CV sterfte	15,9%	17,4%	0,91 (0,74 tot 1,12)	0,37
CV sterfte	6,1%	6,0%	1,04	
Levensbedreigende bloeding	4%	1,2%	3,41 (1,84 tot 6,35)	<0,001
Matige bloeding	2,9%	1,0%	2,82 (1,43 tot 5,58)	0,002
Mineure bloeding	38,6%	10,6%	2,82 (1,43 tot 5,58)	<0,001

## Methodologische beschouwingen

Deze internationale, multicenter, gerandomiseerde studie is goed opgezet en het studieprotocol werd correct nageleefd. De studie is open maar er gebeurt een **centrale registratie** van gebeurtenissen waarvoor een nauwkeurige definitie was voorzien. Voor zover alle gebeurtenissen worden doorgegeven, vergroot dit de validiteit van de studie. De berekende **power** van de studie berust op het bereiken van een reductie van 25% voor de twee primaire uitkomstmaten. Gezien de literatuurzoektocht die de de auteurs uitvoerden, is dit verwonderlijk (zie paragraaf 'Andere studies'). De auteurs voeren sensitiviteitsanalyses uit die aantonen dat er geen verschil is in resultaten volgens de gemiddelde therapietrouw per centrum. Volgens de deelnemende landen stellen ze evenwel een beperkte heterogeniteit in resultaten ( $p=0,06$ ) vast. In méér dan 90% van de gevallen is het anti-aggregans aspirine.

## Bestudeerde populatie en resultaten

De geïncludeerde populatie heeft een sterk verhoogd cardiovasculair risico. De andere behandelingen worden eveneens lichtjes opgedreven tijdens het verloop van de studie, maar dit zonder verschil tussen de groepen. Bloedingen zijn frequent, ondanks de initiële exclusie van personen met een verhoogd risico van bloeding (NSAID-gebruik gedurende lange periode, voorgeschiedenis van gastrointestinale bloeding, recent CVA) en de selectie op het einde van de inclusieperiode (randomisatie enkel mogelijk in geval van het bereiken van de streef-INR, afwezigheid van bloeding en een goede therapietrouw). De INR blijft nochtans gedurende 62,8% van de studieduur binnen de streefwaarden; de INR is echter  $< 2,0$  gedurende 30,8% van de follow-up duur. De auteurs stellen tevens 29,5% stopzettingen van anticoagulantia vast tijdens het verloop van de studie. De frequentie van ernstige hemorragieën en hemorragische CVA's is groter (respectievelijk 5,5/100 en 0,51/100 patiëntjaren) dan deze die wordt vastgesteld in studies die personen met coronaire ischemie includeren (0,57/100 en 0,12/100 patiëntjaren)<sup>2</sup>.

## Andere studies

Een anticoagulerende behandeling mét of zonder anti-aggregantia kan de frequentie van majeure cardiovasculaire gebeurtenissen verlagen bij patiënten met coronaire ischemie. De combinatie van orale anticoagulantia + aspirine

kan als alternatief voor enkel aspirine nuttig zijn in geval van een acuut coronair syndroom, indien de streef-INR van 2 tot 3 gerespecteerd wordt<sup>3</sup>. Het is op basis hiervan dat de auteurs deze studie hebben opgezet, omdat het effect van een combinatiebehandeling in geval van perifere arterieel vaatlijden nog twijfelachtig was. Eén enkele andere relevante studie<sup>4</sup> heeft het effect onderzocht van een combinatie van warfarine (streef-INR 1,4 tot 2,8) met aspirine versus enkel aspirine (3,25 mg/dag) bij 831 patiënten met een perifere arteriële overbrugging (onderste lidmaat). Ze toont een toename van overlijden en van majeure hemorragieën in geval van een gecombineerde behandeling versus enkel aspirine. De auteurs van de hier besproken studie voerden een meta-analyse uit van negen studies over het effect van orale anticoagulerende behandeling versus geen behandeling in geval van perifere arterieel vaatlijden (4889 patiënten)<sup>4</sup>. Zij stellen een daling vast van mortaliteit en van occlusie van vaatgreffen, maar een toename van majeure bloedingen. Voor een orale anticoagulerende behandeling versus aspirine: geen verlaging van mortaliteit (OR 1,04; 95% BI 0,55 tot 1,29), geen verschil in occlusie van vaatgreffen (OR 0,91; 95% BI 0,77 tot 1,06) maar wel toename van majeure bloedingen (OR 1,96; 95% BI 1,43 tot 2,69). In vergelijking met enkel aspirine verhoogt een anticoagulerende behandeling plus aspirine de mortaliteit (OR 1,57; 95% BI 1,16 tot 2,12), geeft ze geen significant verschil in occlusie van vaatgreffen (OR 0,84; 95% BI 0,62 tot 1,12) en verhoogt ze het risico van majeure bloeding (OR 2,13; 95% BI 1,27 tot 3,57). Het is verbazingwekkend dat de auteurs op basis van deze meta-analyse een studieprotocol hebben ontwikkeld waarbij ze hoopten op voldoende power om een belangrijk verschil aan te tonen (zie hoger).

## Voor de praktijk

In hun discussie vermelden de auteurs dat voor 1 000 patiënten gedurende drie jaar behandeld met een combinatie van anticoagulans + anti-aggregans versus enkel een anti-aggregans, 24 cardiovasculaire gebeurtenissen voorkomen zouden worden. Maar een dergelijke berekening uitvoeren voor een statistisch niet-significant resultaat is onjuist (het aantal zou véél hoger kunnen zijn). Ze berekenen ook 28 levensbedreigende bloedingen méér (statistisch significant resultaat) in de combinatiegroep. Het bloedingsrisico met de combinatie anticoagulans + aspirine doet een mogelijk klinisch voordeel dus teniet.

## ● Besluit Minerva

Deze open, gerandomiseerde studie toont geen significant voordeel aan van de combinatie van aspirine met een anticoagulans versus enkel aspirine op het gebied van preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen bij patiënten met perifere arterieel vaatlijden (vooral van de onderste ledematen of de carotiden). Integendeel, deze combinatie verhoogt significant het bloedingsrisico. Monotherapie met aspirine blijft dus de eerstekeuzebehandeling.

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke, in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
2. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;347:969-74.
3. Andreotti F, Testa L, Biondi-Zoccai CG, Crea F. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25,307 patients. *Eur Heart J* 2006;27:519-26.

4. Johnson WC, Willford WO; Department of Veterans Affairs Cooperative Study #362. Benefits, morbidity, and mortality associated with long-term administration of oral anticoagulant therapy to patients with peripheral arterial bypass procedures: a prospective randomized study. *J Vasc Surg* 2002;35:413-21.
5. WAVE Investigators. The effects of oral anticoagulants in patients with peripheral arterial disease: rationale, design, and baseline characteristics of the Warfarin and Antiplatelet Vascular Evaluation (WAVE) trial, including a meta-analysis of trials. *Am Heart J* 2006;151:1-9.