

## Klinische vraag

Wat zijn de therapeutische voordelen en risico's van het toevoegen van aspirine aan een behandeling met orale anticoagulantia in de preventie van trombo-embolische gebeurtenissen?

### Duiding

C. Hermans

### Bespreking van

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.

### Achtergrond

Aspirine wordt frequent gecombineerd met orale anticoagulantia: bij voorkamerfibrillatie, bij patiënten met een ischemische hartziekte of met een hoog cardiovasculair risico. Deze meta-analyse tracht bij deze populaties de verhouding te bepalen tussen de antitrombotische winst en het toegenomen hemorrhagische risico van orale anticoagulantia ten opzichte van de combinatie van aspirine met orale anticoagulantia.

### Methodologie

Systematische review en meta-analyse

#### Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, EMBASE en Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trial
- literatuurlijsten en experts (tot juni 2005)
- alleen Engelstalige publicaties.

#### Geselecteerde studies

- gepubliceerde, gecontroleerde, gerandomiseerde studies met een follow-up van minstens drie maanden
- bij volwassenen; met minstens één gespecificeerde uitkomstmaat (arteriële trombose, mortaliteit of majeure bloeding)
- vergelijking van aspirine + orale anticoagulantia met orale anticoagulantia alleen (zelfde streef-INR of zelfde dosis in de twee armen)
- tien studies geïncludeerd.

#### Bestudeerde populatie

- 4 180 patiënten (61 tot 2545 per studie)
- met een mechanische hartklep (vijf studies), voorkamerfibrillatie (twee studies), coronaire hartziekte (twee studies), verhoogd cardiovasculair risico (één studie)
- streef-INR:  $\geq 1,8$  (8 studies);  $\geq 2$  in de andere studies
- lage dosis aspirine ( $\leq 100$  mg per dag) in zes studies, tussen 200 en 1 000 mg per dag in de vier andere studies.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: arteriële trombo-embolie, globale mortaliteit, majeure bloeding
- secundaire uitkomstmaten: fatale arteriële trombo-embolie, fatale majeure bloeding
- analyse volgens het random effects model in geval van heterogeniteit.

### Resultaten

- primaire uitkomstmaten: zie tabel
- secundaire uitkomstmaten: fatale arteriële trombo-embolie: OR 1,08 (95% BI 0,76 tot 1,53); fatale majeure bloeding: OR 1,20 (95% BI 0,42 tot 3,46)
- subgroepanalyse: enkel gedaald risico van arteriële trombo-embolie bij patiënten met mechanische hartklep: OR 0,27 (95% BI 0,15 tot 0,49)
- sensitiviteitsanalyse van studies met hoge methodologische kwaliteit: bevestiging van de resultaten van alle studies samen.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat hun resultaten het courante gebruik om aspirine te combineren met orale anticoagulantia in vraag stellen. Het voordeel op gebied van een daling in het aantal trombotische gebeurtenissen is onzeker en het risico van majeure bloedingen neemt toe. Patiënten met een mechanische hartklep vormen hierop een uitzondering.

**Financiering:** Heart and Stroke Foundation of Canada en Canadian Institute for Health Research RCT Mentoring Award.

**Belangenvermenging:** geen vermeld.

Tabel: Resultaten voor de primaire uitkomstmaten, waarbij vitamine K-antagonisten (VKA) plus aspirine (A) vergeleken worden met alleen vitamine K-antagonisten, uitgedrukt in Odds Ratio met 95% BI, p-waarde, ARR, ARI, NNT en NNH.

Uitkomstmaat	VKA + A (%)	VKA	OR (95% BI)	p-waarde	ARR	ARI	NNT	NNH
Arteriële trombo-embolie	6,3	8,8	0,66 (0,52 tot 0,84)*		2,5%		40	
Mortaliteit	6,7	6,7	0,98 (0,77 tot 1,25)	0,88				
Majeure bloeding	3,8	2,8	1,43 (1,00 tot 2,02)			1,0%		100

\* analyse volgens random effects model (omwille van de heterogeniteit): OR 0,57; 95% BI 0,34 tot 0,93.

## Methodologische beschouwingen

Deze meta-analyse is methodologisch goed opgezet. De auteurs voerden een nauwkeurige literatuurzoektocht uit en evalueerden de kwaliteit van de studies volgens de klassieke criteria: methode van randomisatie (correcte concealment of allocation), dubbelblind, stopzetten van behandeling en studieuitval. Vier studies zijn van hoge kwaliteit en met deze studies voerden de auteurs een sensitiviteitsanalyse uit. De subgroepanalyse was voorzien in de studieopzet. Slechts vijf studies op tien waren dubbelblind. De auteurs voerden **funnel plots** uit volgens de uitkomstmaten (trombo-embolie, mortaliteit en bloeding); ze stelden geen publicatiebias vast.

## Analyse van de resultaten

In de helft van de studies (vijf op tien) gaat het om patiënten met een mechanische hartklep (waarvan de lokalisatie niet beschreven is in het artikel). In de andere studies gaat het om patiënten met voorkamerfibrillatie, ischemische hartziekte of verhoogd risico van cardiovasculaire gebeurtenissen. De studies verschillen in streef-INR-waarde (van INR < 1,5 tot INR tussen 3,0 en 4,5) en gebruikte dosis aspirine ( $\leq 100$  mg en 200 tot 1000 mg), wat leidt tot klinische heterogeniteit. De invloed van de graad van anticoagulatie en/of de dosis anti-aggregans op antitrombotische winst en hemorragisch risico wordt niet kritisch onderzocht. In een eerdere studie bleek er evenwel geen enkel verband te bestaan tussen de dosis aspirine, de streef-INR en de resultaten voor de eindpunten van de studie<sup>1</sup>. De auteurs besluiten dat de combinatie enkel een antitrombotische winst oplevert bij patiënten met een mechanische hartklep. Deze studie toont eveneens duidelijk aan dat de combinatie het risico van hemorragische accidenten vergroot. De meta-analyse geeft evenwel geen antwoord op een dagelijks praktijkprobleem bij patiënten die de indicaties voor een anticoagulerende behandeling (voorkamerfibrillatie, veneuze trombo-embolische aandoening of mechanische hartkleppen) cumuleren met deze van een anti-aggregerende behandeling (preventie van hartinfarct of CVA). Moet deze combinatie dan voorgeschreven worden of moet aspirine gesupprimeerd worden om alleen orale anticoagulantia te behouden? Met andere woorden: moet men het toedienen van aspirine onderbreken tijdens het instellen van orale anticoagulantia?

## ● Besluit Minerva

Deze meta-analyse toont aan dat het toevoegen van aspirine aan een anticoagulerende behandeling bij patiënten met voorkamerfibrillatie, ischemische hartziekte of hoog cardiovasculair risico, geen antitrombotisch voordeel oplevert, maar wel het risico van bloedingen verhoogt. Deze combinatie van orale anticoagulatie met vitamine K-antagonisten (orale anticoagulantia) en een kleine dosis aspirine ( $\leq 100$  mg per dag) wordt alleen aanbevolen bij patiënten met een mechanische hartklep.

## Andere studies

Zonder nieuwe gegevens aan te brengen, bevestigt deze meta-analyse grotendeels de besluiten van een vergelijkbare meta-analyse gepubliceerd in 2004 over hetzelfde onderwerp<sup>1</sup>. Een recente studie bij 3566 patiënten met chronische voorkamerfibrillatie bevestigt het toegenomen hemorragische risico met de combinatie van aspirine ( $\leq 100$  mg per dag) en warfarine (streef-INR tussen 2 en 3): OR 2,41; 95% BI 1,69 tot 3,43<sup>2</sup>.

Als secundaire preventie na een acuut coronair syndroom, CVA en eventueel perifeer arterieel lijden van de onderste ledematen, blijken anticoagulantia even effectief te zijn als aspirine. Eikelboom en Hirsch benadrukken dit ook in hun recente review<sup>3</sup>. Een behandeling met orale anticoagulantia veroorzaakt echter méér hemorragische verwikkelingen. Wanneer echter bij patiënten met een dergelijke voorgeschiedenis voorkamerfibrillatie optreedt, zou de juiste therapeutische aanpak er volgens de auteurs in bestaan het anti-aggregans te vervangen door een oraal anticoagulans. Er is echter eerder een tendens om beide geneesmiddelen te behouden. Gecontroleerde studies die deze vraag beantwoorden, zijn er niet en de hier besproken meta-analyse geeft evenmin een antwoord. De evaluatie van de hemorragische risicofactoren - en vooral van het risico omwille van de leeftijd - is essentieel bij deze patiënten omdat de combinatie ontegensprekelijk het hemorragische risico verhoogt.

## Voor de praktijk

Op basis van deze meta-analyse is de combinatie niet aangewezen bij patiënten met voorkamerfibrillatie, ischemische hartziekte of hoog cardiovasculair risico. Het is met andere woorden niet aangeraden om bij deze patiënten de antitrombotische behandeling te versterken door aspirine en orale anticoagulantia te combineren.

In de richtlijnen<sup>3</sup> wordt de combinatie van orale anticoagulatie (met vitamine K-antagonisten) en een kleine dosis aspirine ( $\leq 100$  mg per dag) alleen aanbevolen bij patiënten met een mechanische hartklep<sup>4</sup>. Deze therapeutische combinatie verhoogt het risico van hemorragische verwikkelingen.

1. Larson RJ, Fisher ES. Should aspirin be continued in patients started on warfarin? *J Gen Intern Med* 2004;19:879-86.  
 2. Douketis JC, Arneklev K, Goldhaber SZ, et al. Comparison of bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with ximelagatran or warfarin: assessment of incidence, case-fatality rate, time course and sites of bleeding, and risk factors for bleeding. *Arch Intern Med* 2006;166:853-9.

3. Eikelboom JW, Hirsh J. Combined antiplatelet and anticoagulant therapy: clinical benefits and risks. *J Thromb Haemost* 2007;Suppl 1:255-63.  
 4. Salem DN, Stein PD, Al-Ahmad A, et al. Antithrombotic therapy in valvular heart disease—native and prosthetic: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(3 suppl):457S-82S.