

# Herstarten van antiplaatjetherapie na een intracerebrale bloeding?

## Referentie

RESTART Collaboration. Effects of antiplatelet therapy after stroke due to intracerebral haemorrhage (RESTART): a randomised, open-label trial. *Lancet* 2019;393:2613-23. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30840-2

## Duiding

Lauranne Scheldeman, Jelle Demeestere, Dienst Neurologie, UZ Leuven; Experimentele Neurologie, Departement Neurowetenschappen, KU Leuven; Laboratorium Neurobiologie, Centrum voor hersenonderzoek, Vlaams Instituut voor Biotechnologie; Fonds Wetenschappelijk Onderzoek

## Klinische vraag

Wat is bij patiënten die een intracerebrale bloeding doormaakten het risico van een recidief intracerebrale bloeding in verhouding tot het optreden van tromboembolie na herstarten in vergelijking met niet herstarten van antiplaatjetherapie?

## Achtergrond

Minstens een derde van alle patiënten die in het ziekenhuis worden opgenomen wegens een intracerebrale bloeding staan onder antitrombotica ter preventie van ischemisch vaatlijden of tromboembolie (1). Bij slechts een vijfde van de patiënten die een intracerebrale bloeding overleven, worden de antitrombotica herstart (2). Hierbij dient bescherming tegen occlusief vaatlijden afgewogen te worden tegenover het risico van een recidief intracerebrale bloeding. Een systematische review van observationele studies toonde een lager risico van ischemisch vaatlijden zonder verschil in incidentie van hemorragische gebeurtenissen wanneer men na een intracerebrale bloeding antiplaatjetherapie herstartte in plaats van niet herstartte (3). Het ontbreken van RCT's belet ons echter om duidelijke aanbevelingen over dit onderwerp te formuleren.

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- in 104 ziekenhuizen in het Verenigd Koninkrijk includeerde men 537 patiënten, ouder dan 18 jaar (gemiddeld 76 jaar), twee derde mannen, 92% Kaukasisch, waarbij een bestaande behandeling met antitrombotica ter preventie van occlusief vaatlijden onderbroken werd wegens een spontane intracerebrale bloeding (in 62% van de gevallen lobair); de helft nam aspirine, een vierde clopidogrel en een vijfde orale anticoagulantia; 88% had een voorgeschiedenis van occlusief vaatlijden (meestal ischemisch hartlijden, ischemisch CVA of TIA); drie vierde had hypertensie; een kwart had diabetes; een kwart had voorkamerfibrillatie
- exclusie van patiënten met een intracerebrale bloeding na hoofdtrauma, een hemorragische transformatie van een ischemisch CVA, een intracranieële bloeding zonder intracerebrale component, onder behandeling met antitrombotica op het moment van randomisatie (dus na de intracerebrale bloeding); ook vrouwen die zwanger waren, borstvoeding gaven, in de vruchtbare leeftijd geen contraceptie gebruikten of patiënten die geen Engels konden spreken of schrijven werden uitgesloten

## Onderzoeksoepzet

Pragmatische multicenter open-label (met geblindeerde effectbeoordelaars) gerandomiseerde gecontroleerde studie met twee parallelle onderzoekarmen:

- interventiegroep (n=268): binnen de 24 uur na randomisatie werd gestart met antiaggregantia (oraal aspirine en/of dipyridamol en/of clopidogrel); keuze van product en dosering werd overgelaten aan de behandelende arts
- controlegroep (n=269): antiplaatjetherapie werd niet opgestart na randomisatie
- randomisatie gebeurde mediaan 76 dagen (IQR 29 tot 146) na de start van de intracerebrale bloeding
- follow-up gebeurde via vragenlijsten die peilden naar het optreden van primaire en secundaire uitkomsten, medicatiegebruik en de **Modified Rankin Scale**; ze werden na 6 maanden tot 1 jaar, na 2, 3, 4 en 5 jaar per post opgestuurd naar zowel de patiënten als hun huisartsen.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: recidief van fatale of niet-fatale radiografisch of anatomopathologisch bewezen symptomatische intracerebrale bloeding
- secundaire uitkomstmaten:
  - samengesteld eindpunt van alle majeure bloedingen (recidief symptomatische intracerebrale bloeding, andere symptomatische spontane of traumatische intracranieële bloeding, symptomatische majeure extracranieële bloeding waarvoor transfusie, endoscopie of chirurgie nodig is of overlijden volgt binnen de 30 dagen)
  - samengesteld eindpunt van alle majeure occlusieve vasculaire gebeurtenissen (ischemisch CVA, myocardinfarct, darmischemie, perifere arterieel vaatlijden, diepe veneuze trombose, longembool, carotis-, coronaire of perifere revascularisatie)
  - samengesteld eindpunt van alle majeure bloedingen of occlusieve vasculaire gebeurtenissen
  - samengesteld eindpunt van alle majeure vasculaire gebeurtenissen zoals gedefinieerd door de Antithrombotic Trialists' Collaboration (niet-fataal myocardinfarct, niet-fataal ischemisch en hemorragisch CVA, dood door vasculaire oorzaak) (4)
- twee neurologen die blind waren voor de randomisatie, beoordeelden de gerapporteerde uitkomsten op basis van de beschikbare informatie (uit medische dossiers, overlijdensattesten, autopsieverslagen, radiologieverslagen, hospitaalverslagen)
- vergelijking tussen beide groepen gebeurde met een **Kaplan-Meier-overlevingscurve** en een **Cox-regressieanalyse** die rekening hield met 5 covariabelen (lobaire versus niet-lobaire bloeding; symptomen begonnen 1 tot 6 dagen versus 7 tot 30 dagen versus >30 dagen voor randomisatie; alleen aspirine versus andere antiplaatjetherapie; <70 jaar versus ≥70 jaar bij randomisatie; <15% versus ≥15% voorspelde kans op onafhankelijk leven na 6 maanden) en leidde tot een aangepaste hazard ratio (adjusted hazard ratio, aHR).

## Resultaten

- patiënten werden mediaan 2 jaar (IQR 1 tot 3) opgevolgd; slechts 1 patiënt (in de controlegroep) viel uit de studie; zowel therapietrouw (tot 82% na 4 jaar) als follow-up (globaal 99,3%) waren zeer hoog tijdens het studieverloop
- van de primaire uitkomstmaat: 12 deelnemers (4%) in de interventiegroep versus 23 deelnemers (9%) in de controlegroep maakten een recidief symptomatische cerebrale bloeding door; het verschil was statistisch niet significant (aHR 0,51 met 95% BI van 0,25 tot 1,03; p=0,06)
- van de secundaire uitkomstmaten:
  - geen verschil in samengesteld eindpunt van alle majeure bloedingen (aHR 0,71 met 95% BI van 0,39 tot 1,30, p=0,27), majeure occlusieve vasculaire gebeurtenissen (aHR 1,02 met 95% BI van 0,65 tot 1,60), p=0,92) en majeure bloedingen of occlusieve vasculaire gebeurtenissen (aHR 0,86 met 95% BI van 0,60 tot 1,24, p=0,43)

- minder majeure vasculaire gebeurtenissen zoals gedefinieerd door de Antithrombotic Trialists' Collaboration in de interventiegroep (17%) versus de controlegroep (24%) (aHR 0,65 met 95% BI van 0,44 tot 0,95, p=0,025).

### **Besluit van de auteurs**

De auteurs besluiten dat een zeer minimale toename van recidief intracerebrale bloedingen niet uitgesloten is na herstarten van antiplaatjetherapie bij patiënten die een intracerebrale bloeding doormaakten onder een antitrombotische behandeling ter preventie van occlusief vaatlijden. Het risico van recidief intracerebrale bloeding is waarschijnlijk te klein om de bekende voordelen van antiplaatjetherapie in secundaire preventie uit balans te brengen.

### **Financiering van de studie**

British Heart Foundation.

### **Belangenconflicten van de auteurs**

Zeven auteurs hebben subsidies van overheidsinstanties of van organisaties ontvangen, vier auteurs kregen honoraria van meerdere farmaceutische bedrijven in het kader van deze studie of daarbuiten; drie auteurs ten slotte verklaren geen belangenconflicten te hebben.

## **Bespreking**

### **Methodologische beschouwingen**

Deze gerandomiseerde gecontroleerde studie is op een methodologisch correcte manier pragmatisch opgezet (5). De randomisatie gebeurde met een centraal computeralgoritme waarbij gestratificeerd werd op basis van relevante parameters. Er was ook **concealment of allocation**. Naar analogie met een pragmatische studie koos men voor een **open-label** design waarbij behandelende artsen in de interventiegroep zelf het type en de dosering van het antiplaatjesmiddel mochten kiezen. Neurologen die de eindpunten moesten beoordelen waren echter wel geblindeerd voor de randomisatie, waardoor de kans op **allocation bias** geminimaliseerd kon worden.

Niettegenstaande de correcte randomisering en concealment of allocation is selectiebias echter wel mogelijk. Ondanks de minder strikte inclusiecriteria, wat gebruikelijk is bij een pragmatische studie, kon men immers slechts 1 op de 12 gescreende patiënten includeren. Van alle niet-gerandomiseerde patiënten was in 28% van de gevallen de patiënt in te slechte klinische toestand, in 26% van de gevallen had de behandelende arts een uitgesproken mening over het al dan niet opstarten van antiplaatjetherapie, 9% van de patiënten weigerden deelname, bij 7% werd een oraal anticoagulans opgestart en in 30% van de gevallen waren er andere redenen om niet te includeren (6). Deze moeizame rekrutering resulteerde in het feit dat slechts 562 (75%) van de volgens de powerberekening beoogde 720 patiënten uiteindelijk in aanmerking kwamen voor randomisatie. Ter compensatie voor het te lage aantal geïncludeerde patiënten werd besloten de duur van opvolging te verlengen met 1 jaar. Maar, omdat er geen nieuwe primaire gebeurtenissen tijdens de laatste twee jaar van opvolging optraden, blijft de power van deze studie te laag om de nulhypothese te verwerpen. Wel sterk is dat de studie-uitval zo goed als nihil was en dat de opvolging via vragenlijsten zeer volledig was. Dat maakt de kans op attrition bias klein. De analyse gebeurde volgens intention to treat.

### **Interpretatie van de resultaten**

Deze studie suggereert dat het herstarten van antiplaatjetherapie na een intracerebrale bloeding die optrad onder behandeling met antiplaatjes- of anticoagulatietherapie vermoedelijk veilig kan gebeuren. Het protectief voordeel tegen occlusief vaatlijden lijkt op te wegen tegen het risico van recidief intracerebrale bloeding, meer nog, behandeling met antiplaatjetherapie leek in deze studie zelfs het aantal intracerebrale bloedingen te verlagen. Op het eerste zicht lijkt dit contra-intuïtief, maar de auteurs halen enkele mogelijke pathofysiologische verklaringen aan, zoals de suggestie dat

een deel van deze veronderstelde intracerebrale bloedingen toch hemorragisch getransformeerde herseninfarcten zouden kunnen zijn. Daarnaast spelen ook trombotische en inflammatoire fenomenen vermoedelijk een rol in het ontstaan van cerebrale bloedingen (7). Deze fenomenen zouden ook kunnen verklaren waarom in een recente observationele studie het gebruik van antitrombotica bij patiënten met cavernoma's geassocieerd was met een lagere kans op bloeding (8). Naast deze mogelijke pathofysiologische verklaringen moet men echter ook in het achterhoofd houden dat deze studie niet voldoende power had om de dalende trend van het aantal recidief intracerebrale bloedingen na herstarten van antiplaatjesterapie aan te tonen of te verwerpen.

Een andere vraag die we ons moeten stellen is: kunnen we deze resultaten extrapoleren naar alle patiënten met een intracerebrale bloeding die nood hebben aan antiplaatjesterapie? Vermoedelijk niet. Ten eerste lijkt uit de exploratieve subgroepanalyse dat de reductie in recidief intracerebrale bloedingen in de interventiegroep (behandeld met antiplaatjesterapie) vooral gedreven wordt door patiënten met niet-lobaire bloedingen. Pathofysiologisch verschillen deze van lobaire bloedingen, waarbij eerstgenoemde vaker geassocieerd zijn aan wittestofafwijkingen en hypertensie terwijl laatst genoemde vaak geassocieerd zijn aan onderliggende cerebrale amyloïde angiopathie. Daarvan is geweten dat het risico van recidief bloedingen hoger is (9,10). De vraag stelt zich dus of de gunstige resultaten van deze studie ook opgaan voor patiënten met een lobaire bloeding, en dus een hoger risico van recidief intracerebrale bloedingen. In een post-hoc analyse van deze studie vond men echter geen verhoogd risico van intracerebrale bloedingen bij patiënten met cerebrale microbloedingen of superficiële siderose (allebei tekenen van onderliggende cerebrale amyloïde angiopathie) op MRI, maar mogelijk had deze analyse onvoldoende power (11). Ten tweede verschillen de karakteristieken van intracerebrale bloedingen die optreden onder antiplaatjes- of anticoagulerende therapie mogelijk van intracerebrale bloedingen bij patiënten die niet onder deze therapie staan (12). Het is dus onduidelijk in welke mate de resultaten van deze studie veralgemeend kunnen worden naar een antiplaatjes-naïeve populatie. Ten derde was in vergelijking met voorgaande cohortstudies het risico van recidief bloedingen in deze studie eerder aan de lage kant (13), maar wel vergelijkbaar met de PICASSO studie (14). Dit zou er mogelijk op kunnen wijzen dat deze studie patiënten met een lager risico includeerde. Zoals we hoger reeds zagen, was er een groot risico van selectiebias in deze studie. Als laatste werden patiënten met secundaire oorzaken van hersenbloedingen uit deze studie geëxcludeerd en blijft het dus onduidelijk of deze patiënten ook voordeel zullen hebben van antiplaatjesterapie na een intracerebrale bloeding.

Bij ongeveer een vijfde van de gerandomiseerde patiënten trad de eerste intracerebrale bloeding op onder behandeling met anticoagulatietherapie, terwijl 7% van de patiënten niet gerandomiseerd werd omdat een behandeling met orale anticoagulatie in plaats van antiplaatjesterapie aangewezen was volgens de behandelende arts. Hierdoor werd mogelijk **indicatiebias** geïntroduceerd. Daarnaast is antiplaatjesterapie voor preventie van voorkamerfibrillatie minder effectief dan anticoagulatie (15). Of het herstarten van anticoagulatie na een primaire hersenbloeding meer risicovol is dan herstarten van antiplaatjesterapie is niet duidelijk, al lijken verschillende retrospectieve studies te suggereren dat ook dit veilig zou zijn (16,17). Ook over het risico van recidief hersenbloeding na herstarten van directe orale anticoagulantia na een hersenbloeding is momenteel weinig geweten, gezien de meeste observationele studies populaties onderzochten waarin vooral vitamine K-antagonisten werden gebruikt.

Nog andere relevante vragen blijven na deze studie onbeantwoord. Zo blijft het onduidelijk wat de optimale timing is voor het herstarten van antiplaatjesterapie na een intracerebrale bloeding. De mediane duur tussen het optreden van de eerste intracerebrale bloeding en randomisatie in deze studie bedroeg 76 dagen, dus ruime tijd na de acute fase. In een subgroepanalyse zag men geen verschil in effectiviteit van antiplaatjesterapie bij patiënten die vroeger dan 76 dagen versus later dan 76 dagen na de intracerebrale bloeding de behandeling aanvatten. Andere (vroegere) tijdsvensters werden echter niet onderzocht. Het blijft verder ook onduidelijk wat de beste keuze is: aspirine, clopidogrel of een combinatie?

### **Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?**

De huidige Duodecimrichtlijn blijft vaag over het gebruik van antitrombotica na het doormaken van een intracerebrale bloeding. Er wordt alleen aanbevolen om anticoagulatie en andere bloedingsneigingen om te keren wanneer er kans is op herstel (18). Dit wordt bevestigd door DynaMed wanneer het gaat om patiënten met een hoge INR onder vitamine K-antagonisten (19). DynaMed geeft voorts ook aan dat het nog onduidelijk is wat de optimale timing is om anticoagulantia of antiplaatjetherapie te herstarten (19). Ook in andere richtlijnen ontbreken duidelijke aanbevelingen over de heropstart van antitrombotica na het doormaken van een intracerebrale bloeding (20,21).

## **Besluit van Minerva**

Deze correct uitgevoerde pragmatische multicenter open-label gerandomiseerde gecontroleerde studie met geblindeerde effectbeoordelaars suggereert dat het herstarten van antiplaatjetherapie bij patiënten die een intracerebrale bloeding doormaakten onder behandeling met antiplaatjetherapie of anticoagulatie veilig kan gebeuren na de acute fase. Wegens het hoge risico van selectiebias en een tekort aan power vragen de resultaten van deze studie om bevestiging in nieuwe RCT's.

**Referenties** zie website.