

Wat is het langetermijneffect van het herstarten van antiplaatjetherapie na het doormaken van een intracerebrale bloeding?

Referentie

Al-Shahi Salman R, Dennis MS, Sandercock PA, et al; RESTART Collaboration. Effects of antiplatelet therapy after stroke caused by intracerebral hemorrhage: extended follow-up of the RESTART Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2021;78:1179-86. DOI: 10.1001/jamaneurol.2021.2956

Duiding

Anke Wouters, Bart Swinnen, Dienst neurologie, Universitair medisch centrum Amsterdam, locatie AMC
Geen belangenvermenging met het onderwerp

Klinische vraag

Wat zijn de langetermijneffecten van het herstarten van antiplaatjetherapie na het doormaken van een intracerebrale bloeding?

Achtergrond

Ongeveer een derde van de patiënten met een spontane intracerebrale bloeding nam voorafgaand een antitrombotische medicatie wegens comorbiditeit en andere cardiovasculaire risicofactoren (1). Bij slechts een vijfde van de patiënten die een intracerebrale bloeding overleven, wordt deze medicatie heropgestart na de bloeding (2) niettegenstaande deze patiënten een hoger risico hebben van een myocardinfarct en een ischemisch CVA in vergelijking met de algemene bevolking (3). De *Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration* toonde aan dat het gebruik van aspirine als secundaire preventie van trombotische vasculaire ziekten het risico van majeure vasculaire gebeurtenissen vermindert, ook al is er een verhoogd risico van intracranieële bloedingen (4). Deze studies excludeerden echter patiënten met een doorgemaakte intracerebrale bloeding. De RESTART-studie was de eerste gerandomiseerde studie die voor deze patiëntenpopulatie het risico van een recidief intracerebrale bloeding in verhouding tot het optreden van majeure vasculaire occlusieve gebeurtenissen vergeleek tussen patiënten bij wie wel versus niet de antiplaatjetherapie heropgestart werd (5). Deze studie toonde aan dat het heropstarten van antiplaatjetherapie bij patiënten die een intracerebrale bloeding doormaakten waarschijnlijk veilig kan gebeuren na de acute fase. De RESTART-studie werd in mei 2021 reeds besproken in *Minerva* (6). Een belangrijke beperking was dat de studie het doel had om 720 patiënten te rekruteren met een opvolgperiode van 2 jaar. Uiteindelijk kon men slechts 537 patiënten randomiseren, waardoor de beoogde statistische power niet bereikt werd. Er werd daarom beslist om de opvolging van patiënten met nog 2 jaar te verlengen om de effecten met een hogere precisie te kunnen inschatten (7).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- de RESTART-studie rekruteerde patiënten in 122 verschillende ziekenhuizen in het Verenigd Koninkrijk tussen 22 mei 2013 en 31 mei 2018
- patiënten ouder dan 18 jaar die tenminste 24 uur overleefden na het doormaken van een spontane intracerebrale bloeding kwamen in aanmerking voor inclusie; deze bloeding moest bevestigd zijn door middel van beeldvorming en patiënten werden alleen geïncludeerd indien zij voorafgaand aan de bloeding antitrombotische medicatie (anticoagulatie of antiplaatjetherapie) namen die gestopt was op het moment van de diagnose
- na exclusie van patiënten die niet voldeden aan de inclusiecriteria (bijvoorbeeld lage dosis heparine opgestart of een subarachnoïdale bloeding doorgemaakt) includeerde men uiteindelijk

537 patiënten met een mediane leeftijd van 76 (IQR 69 tot 82) jaar, 67% mannen, die mediaan 76 (IQR 29 tot 146) dagen geleden een intracerebrale bloeding hadden doorgemaakt.

Studieopzet

Multicenter **open-label** gerandomiseerde studie met geblindeerde effectbeoordelaars

- bij 268 patiënten werd binnen 24 uur na randomisatie antiplaatjesterapie opgestart en bij 269 patiënten werd de opstart van antiplaatjesterapie vermeden; antiplaatjesterapie bestond uit oraal aspirine, dipyridamole en/of clopidogrel, toegediend binnen 24 uur na de randomisatie; de dosering werd bepaald door de behandelende arts
- na publicatie van de resultaten in 2019 werden patiënten verder jaarlijks opgevolgd tot maximaal zeven jaar, tot wanneer de opvolging eindigde op 30 november 2020.

Uitkomstmaten

- primair: een nieuwe symptomatische intracerebrale bloeding (radiologisch of anatomopathologisch bewezen)
- secundair: majeure symptomatische bloedingen (intracranieel en extracranieel), majeure vasculaire occlusieve gebeurtenissen (ischemisch herseninfarct, myocardinfarct, mesenterische ischemie, perifere arteriële occlusie, diepe veneuze trombose, longembolie of carotis/coronaire/perifeer arterieel revascularisatie interventie), majeure vasculaire gebeurtenissen (niet-fataal myocardinfarct, niet-fataal herseninfarct/hersenvloeding of sterfte door een vasculaire oorzaak)
- vergelijking tussen beide groepen gebeurde met een **Kaplan-Meier-overlevingscurve** en een **Cox-regressieanalyse**
- intention-to-treat-analyse.

Resultaten

- patiënten werden mediaan 3 jaar (IQR 2-5 jaar) opgevolgd
- de therapietrouw bleef ook na 5 jaar follow-up >80%
- geen statistisch significant verschil tussen beide groepen in incidentie van nieuwe symptomatische intracerebrale bloedingen ((22 (8,2%) nieuwe bloedingen in de groep bij wie antiplaatjesterapie werd herstart versus 25 (9,3%) in de controlegroep; HR 0,87 met 95% BI van 0,49 tot 1,55; p=0,64); op het moment van een nieuwe symptomatische intracerebrale bloeding namen 3 van de 22 patiënten in de groep die antiplaatjesterapie herstartte geen plaatjesaggregatiemmers en 6 van de 25 patiënten in de controlegroep wel plaatjesaggregatiemmers
- geen statistisch significant verschil tussen beide groepen in secundaire uitkomstmaten.

Besluit van de auteurs

Bij patiënten met een intracerebrale bloeding onder antiplaatjesterapie werd geen statistisch significant effect gevonden van het herstarten van deze medicatie op het optreden van nieuwe intracerebrale bloedingen of majeure vasculaire gebeurtenissen. Deze bevindingen kunnen artsen geruststellen bij het herstarten van antiplaatjesterapie na een intracerebrale bloeding, indien deze medicatie geïndiceerd is voor secundaire preventie van majeure vasculaire gebeurtenissen.

Financiering van de studie

British Heart Foundation.

Belangenconflicten van de auteurs

Drie auteurs hebben in het kader van deze studie subsidies ontvangen van de British Heart Foundation, een vierde kreeg daarbovenop nog financiële steun van de Scottish Funding Council en enkele andere organisaties, twee auteurs kregen honoraria van meerdere farmaceutische bedrijven buiten het kader van deze studie; de anderen ten slotte verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De beoordeling van de methodologie van de RESTART-studie kwam reeds uitgebreid aan bod in Minerva (6). Het gaat om een pragmatische gerandomiseerde gecontroleerde studie. 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. Ondanks het feit dat de studie niet dubbelblind werd uitgevoerd kon men **allocation bias** vermijden door objectieve uitkomstmaten op een geblindeerde manier door neurologen te laten toewijzen. We wezen er wel op dat men ondanks correcte randomisering en **concealment of allocation** selectiebias niet kan uitsluiten omdat slechts 1 op de 12 gescreende patiënten uiteindelijk geïncludeerd werd. Er waren uiteenlopende redenen waarom men bepaalde patiënten niet randomiseerde, zoals: de patiënt verkeerde in een te slechte klinische toestand of de behandelende arts had een uitgesproken mening over het al dan niet opstarten van antiplaatjestherapie. 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. Omdat het aantal primaire uitkomsten na een follow-up van 5 jaar nog te klein was om de nulhypothese te verwerpen besloot men om de follow-up met 2 jaar te verlengen en de statistische analyse op basis hiervan te updaten. Ondanks deze uitbreiding van de follow-up met een 70% toename in het totale aantal persoonjaren (van 1 064 naar 1 805) blijft de studie te weinig power hebben.

Interpretatie van de resultaten

Ook met een uitgebreide follow-up van mediaan 3 jaar (in plaats van mediaan 2 jaar in de oorspronkelijke studie) blijft het aantal nieuwe intracerebrale bloedingen tussen beide groepen statistisch niet significant verschillend. Terwijl men in de primaire studie numeriek een lager aantal spontane intracranieële bloedingen zag in de groep bij wie antiplaatjestherapie werd herstart versus de controlegroep (12 versus 23), verkleinde dit verschil na de extra follow-up (22 versus 25).

Er was evenmin een statistisch significante reductie in het totale aantal majeure vasculaire gebeurtenissen over de gehele opvolgperiode. Over de eerste drie jaar zag men daarentegen wel een statistisch significante risicoreductie van majeure vasculaire gebeurtenissen in de groep die behandeld werd met antiplaatjestherapie (cumulatieve risicoreductie van -7,8% (95% BI van -15,5 tot -0,1)). De meeste patiënten werden voor deze uitkomst echter slechts drie jaar opgevolgd omdat ze binnen dit tijdsinterval uitvielen wegens een majeure vasculaire gebeurtenis. Het verdwijnen van dit verschil bij de verdere follow-up kan dan ook mogelijk verklaard worden door het lage aantal patiënten dat in deze periode nog kon opgevolgd worden.

Ondanks de uitbreiding van de opvolgperiode blijft het aantal patiënten en het aantal gebeurtenissen te laag om op basis van deze studie definitieve conclusies te trekken. Een veel grotere gerandomiseerde en gecontroleerde studie zal nodig zijn waarbij dan ook verschillende nog onbeantwoorde vragen (onder andere het meest gunstige tijdstip van herstart van antiplaatjestherapie) onderzocht kunnen worden.

Wat zeggen de richtlijnen voor de praktijk?

In de huidige richtlijnen ontbreken duidelijke aanbevelingen over de herstart van plaatjesremmers na het doormaken van een intracerebrale bloeding (8,9). Na het publiceren van de resultaten van de RESTART-studie heeft een Canadese richtlijn zijn aanbeveling wel aangepast naar: “Bij patiënten met een indicatie voor het voortzetten van antiplaatjestherapie, is het rationeel om deze therapie te hervatten (niveau van bewijs B) (10). Ook in deze richtlijn ontbreekt een aanbeveling over het optimale tijdstip van heropstarten.

Besluit van Minerva

Deze verlengde opvolging van de gerandomiseerde RESTART-studie bevestigt de initiële resultaten dat het heropstarten van antiplaatjestherapie buiten de acute fase na het doormaken van een intracerebrale bloeding niet leidt tot een toename van nieuwe symptomatische intracerebrale bloedingen. Door het

blijvend tekort aan statistische power is er nood aan grotere gerandomiseerde en gecontroleerde studies om dit te bevestigen.

Referenties

1. Béjot Y, Cordonnier C, Durier J, et al. Intracerebral haemorrhage profiles are changing: results from the Dijon population-based study. *Brain* 2013;136:658-64. DOI: 10.1093/brain/aws349
2. Pasquini M, Charidimou A, Van Asch CJ, et al. Variation in restarting antithrombotic drugs at hospital discharge after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2014;45:2643-8. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.006202
3. Murthy SB, Zhang C, Diaz I, et al. Association between intracerebral hemorrhage and subsequent arterial ischemic events in participants from 4 population-based cohort studies. *JAMA Neurol* 2021;78:809-16. DOI: 10.1001/jamaneurol.2021.0925
4. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-60. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60503-1
5. RESTART Collaboration; Al-Shahi Salman R, Dennis MS, Sandercock PA, et al. 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
6. Scheldeman L, Demeestere J. Herstarten van antiplaatjetherapie na een intracerebrale bloeding? *Minerva* 2021;20(4):40-4.
7. Al-Shahi Salman R, Dennis MS, Sandercock PA, et al; RESTART Collaboration. Effects of antiplatelet therapy after stroke caused by intracerebral hemorrhage: extended follow-up of the RESTART Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2021;78:1179-86. DOI: 10.1001/jamaneurol.2021.2956
8. Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke* 2014;9:840-55. DOI: 10.1111/ijs.12309
9. Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015;46:2032-60. DOI: 10.1161/STR.0000000000000069
10. Shoamanesh A, Lindsay MP, Castellucci LA, et al. Canadian stroke best practice recommendations: management of spontaneous intracerebral hemorrhage, 7th Edition Update 2020. *Int J Stroke* 2021;16:321-41. DOI: 10.1177/1747493020968424