

Tromboprofylaxe na majeure traumata: is aspirine een alternatief voor heparines met laag moleculair gewicht?

Referentie

Major Extremity Trauma Research Consortium (METRC). Aspirin or low-molecular-weight heparin for thromboprophylaxis after a fracture. *N Engl J Med* 2023;388:203-13. DOI : 10.1056/NEJMoa2205973

Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet; Laboratoire de Médecine Factuelle, Faculté de Médecine, ULB
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is de werkzaamheid en veiligheid van aspirine versus heparines met laag moleculair gewicht als tromboprofylaxe bij gehospitaliseerde patiënten met fracturen?

Achtergrond

Tromboprofylaxe in de postoperatieve periode na plaatsing van een totale heup- of knieprothese is heden de standaardpraktijk geworden. Heparines met laag moleculair gewicht (HLMW) worden momenteel als eerste keuze ingezet voor de preventieve behandeling van diepe veneuze trombose (DVT), althans in Europa. Minerva analyseerde in 2021 een systematische review met meta-analyse van goede methodologische kwaliteit over de potentiële waarde van aspirine als tromboprofylaxe voor deze indicatie (1,2). Gezien de goede tolerantie en lage kostprijs was het nuttig om deze winst in verdere studies te bevestigen, zeker ten opzichte van orale anticoagulantia en heparines met laag moleculair gewicht. Ook fracturen vormen een mogelijke indicatie voor gebruik van aspirine. Heparines met laag moleculair gewicht worden aanbevolen als tromboprofylaxe bij patiënten met fracturen, maar studies over hun effectiviteit ten opzichte van aspirine ontbreken. Onlangs verscheen een gerandomiseerde studie over dit onderwerp, de ‘Prevention of Clot in Orthopaedic Trauma (PREVENT CLOT)’, uitgevoerd door het ‘Major Extremity Trauma Research Consortium’ (METRC), een Amerikaans-Canadese organisatie (3).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: ≥ 18 jaar, chirurgisch behandelde fractuur van bovenste (van schouder tot pols) of onderste (van heup tot middenvoet) lidmaat; al dan niet chirurgisch behandelde fractuur van bekken of heupkom
- exclusiecriteria: zich >48 uur na oplopen van het letsel aanmelden in het ziekenhuis; ≥ 3 doses tromboprofylaxe gekregen voor deelname aan de studie; voorgeschiedenis van veneuze tromboembolie (VTE) in de afgelopen 6 maanden, onder anticoagulatetherapie, chronische coagulatiestoornissen
- uiteindelijke inclusie van 12 211 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 44,6 (SD 17,8) jaar; 62,3% mannen; 0,7% met een voorgeschiedenis van VTE; 2,5% met een voorgeschiedenis van kanker.

Studieopzet

Gerandomiseerde, open-label, multicenter, fase III-studie met een non-inferioriteitsopzet, bestaande uit 2 armen:

- HLMW: enoxaparine SC 30 mg 2x/dag (n=6 110)
- aspirine: 81 mg p.o. 2x/dag (n=6 101)

- duur van de behandeling: tot ontslag uit het ziekenhuis, of langer, afhankelijk van de lokale praktijk.

Uitkomstmaten

- primaire uitkomstmaat: overlijden door gelijk welke oorzaak na 90 dagen
- secundaire uitkomstmaten (binnen de eerste 90 dagen):
 - specifieke oorzaken van overlijden
 - optreden van niet-fatale longembolie
 - optreden van diepe veneuze trombose (DVT)
 - secundaire veiligheidsuitkomsten waaronder bloedingen, wondcomplicaties en infecties van de operatieplaats.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: 47 patiënten (0,78%) overleden in de aspirinegroep versus 45 patiënten (0,73%) in de groep met HLMW; of een verschil van 0,05 procentpunt met 96,2% BI van -0,27 tot 0,38; $p < 0,001$ voor een non-inferioriteitsmarge van 0,75 procentpunt
- secundaire uitkomstmaten:
 - overlijden door longembolie: geen verschil tussen de groepen
 - DVT: 2,51% in de aspirinegroep versus 1,71% in de groep met HLMW; of een verschil van 0,80 procentpunt met 95% BI van 0,28 tot 1,31
 - longembolie: 1,49% in elke groep
 - ongewenste gebeurtenissen inclusief bloedingen: geen significant verschil, met 13,7% bloedingen in de aspirinegroep en 14,3% in de groep met HLMW.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten met operatief behandelde fracturen van de ledematen of fracturen van het bekken of de heupkom, tromboprofylaxe met aspirine niet inferieur is aan tromboprofylaxe met HLMW om overlijden te voorkomen en geassocieerd is met een lage incidentie van DVT en longembolie, alsook een lage mortaliteit binnen 90 dagen.

Financiering van de studie

Vertegenwoordigers van de industrie en privéverzekeraars maakten deel uit van het ‘Patient-Centered Outcomes Research Institute’-consortium.

Belangenconflicten van de auteurs

Enkele auteurs vermelden belangenvermenging met de industrie, evenwel zonder duidelijk rechtstreeks verband met het onderwerp van de studie.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

De hier besproken studie is een gerandomiseerde, open-label, fase III-studie met een non-inferioriteitsopzet. Men beschouwde a priori aspirine inferieur aan heparine met laag moleculair gewicht voor de preventie van veneuze trombo-embolie na een trauma. Het secundaire voordeel, waarschijnlijk van economische aard en het feit dat aspirine makkelijk kan voorgeschreven worden, wordt niet expliciet beschreven in het artikel. Het resultaat van de per-protocol-analyse – het protocol werd gevolgd door 94,7% van de patiënten in de aspirinegroep en 96,9% in de groep met HLMW – is consistent met het resultaat van de intention-to-treat-analyse voor de primaire uitkomstmaat. Deze vaststelling ‘valideert’ op een pragmatische manier de resultaten.

De grote studiepopulatie – 12 211 patiënten – laat toe om niet alleen de primaire uitkomstmaat, maar ook de secundaire uitkomstmaten met een voldoende power te analyseren. Wegens rekruteringsproblemen stonden de auteurs toe dat patiënten die in aanmerking kwamen voor deelname maximaal twee doses heparine met laag moleculair gewicht als standaardzorg hadden gekregen voor ze hun *informed consent* gaven. We moeten opmerken dat er een wijziging van het

protocol gebeurde: de primaire uitkomstmaat ‘overlijden door longembolie’ werd aangepast naar ‘overlijden door gelijk welke oorzaak’. Deze wijziging werd doorgevoerd na start van de rekrutering en na publicatie van het protocol, zonder dat de resultaten van de lopende studie bekend waren.

Door de open niet-geblindeerde opzet is er een risico van bias in verband met de vermoedelijke diagnose en opvolging. Omdat men ‘overlijden door gelijk welke oorzaak’ als primaire uitkomstmaat nam, heeft deze bias geen invloed op de analyse van de primaire uitkomstmaat. Dat had wel het geval geweest met de aanvankelijk gekozen uitkomstmaat ‘overlijden door longembolie’.

Interpretatie van de resultaten

Een mogelijke bias in verband met de praktische uitvoering van het onderzoek zou een impact kunnen hebben op de generaliseerbaarheid van de resultaten. De meeste patiënten (68%) kregen voor randomisatie één of twee doses heparine met laag moleculair gewicht toegediend. Slechts een derde kreeg geen antistolling voor randomisatie. Op dat vlak was er geen verschil tussen de twee studiearmen. De duur van de tromboprotaxie werd ingesteld door de lokale onderzoeker en was ook vergelijkbaar tussen de twee studiearmen. Dat betekent dat aspirine in deze studie in realiteit gestart werd na één of twee doses anticoagulantia met een variabele duur. Dat laat niet toe om aan de practicus een duidelijk schema te geven voor het toedienen van de preventieve behandeling. Slechts één andere studie onderzocht het effect van aspirine na traumata. Het gaat om een kleine Franse studie met 329 patiënten (4). Deze studie met een superioriteitsopzet koos als primaire uitkomstmaat een samengesteld eindpunt van bloedingscomplicaties, diepe infecties van de operatieplaats, diepe veneuze trombose, longembolie en overlijden binnen 90 dagen na het letsel. Het verschil tussen de twee armen was statistisch niet significant: 59,9% en 59,4% van de patiënten in respectievelijk de aspirine- en de HLMW-arm was gebeurtenisvrij binnen de eerste 90 dagen.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De richtlijn van het American College of Chest Physicians uit 2012 stelt tromboprotaxie met heparines met laag moleculair gewicht of aspirine voor bij heupfracturen (5). De richtlijn van de European Society of Anaesthesiology uit 2018 stelt aspirine voor als optie voor dezelfde indicatie (6).

Besluit van Minerva

De auteurs van deze open label RCT besluiten dat tromboprotaxie met aspirine niet inferieur is aan heparine met laag moleculair gewicht voor de preventie van fatale gebeurtenissen bij patiënten met een orthopedisch trauma. Tromboprotaxie met aspirine is bovendien geassocieerd met minder voorkomen van diepe veneuze trombose, longembolie en overlijden door alle oorzaken na 90 dagen. Ondanks enkele methodologische tekortkomingen van deze studie zijn de resultaten klinisch relevant en pleiten ze voor het gebruik van aspirine bij orthopedische traumata wegens de lagere kostprijs en de minder omslachtige toediening in vergelijking met injecties met heparines met laag moleculair gewicht. Het behandelingschema (duur van de protaxie, voorafgaande injectie van één of twee doses heparine met laag moleculair gewicht) moet echter nog bepaald worden.

Referenties zie website