

Apixaban ter preventie van beroerte bij patiënten met subklinische voorkamerfibrillatie?

Referentie

Healey JS, Lopes RD, Granger CB, et al. Apixaban voor beroertepreventie bij subklinische atriumfibrillatie. N Engl J Med 2024;390:107-17. DOI: 10.1056/NEJMoa2310234

Duiding

Avinash Jayaswal, médecin généraliste.
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is de effectiviteit (op vlak van preventie van systemische trombo-embolieën) en de veiligheid (op vlak van ernstige bloedingen) van directe orale anticoagulantia (DOAC's) (aan een dosis conform de vergunning voor het in handel brengen) in vergelijking met aspirine aan een dagelijkse dosis van 81 mg bij patiënten met subklinische atriumfibrillatie die is vastgesteld met pacemaker, defibrillator of implanteerbare hartmonitor?

Achtergrond

Bij patiënten met niet-valvulaire atriumfibrillatie en een verhoogd risico van beroerte worden directe orale anticoagulantia (DOAC's) zoals apixaban aanbevolen, omdat is aangetoond dat ze een vergelijkbare werkzaamheid hebben als warfarine op vlak van het verminderen van het risico van systemische trombo-embolie bij patiënten met klinische atriumfibrillatie zonder verhoogd risico van ernstige bloedingen. Minerva heeft de plaats van DOAC's bij atriumfibrillatie al uitgebreid besproken (1-18). Met behulp van implanteerbare apparaten voor langdurige monitoring, zoals pacemakers en implanteerbare defibrillatoren, stelt men vaak korte episodes vast van atriumfibrillatie met of zonder specifieke symptomen. Deze episodes komen zelfs voor bij patiënten zonder klinisch vastgestelde atriumfibrillatie, ze duren enkele minuten tot enkele uren (19) en gaan gepaard met een verhoogd risico van beroerte of systemische embolie (19). De term 'subklinische atriumfibrillatie' verwijst naar deze episodes (20). Wegens het risico van bloedingen bestaat er echter nog steeds onzekerheid over de plaats van antistollingstherapie voor deze indicatie (19). De ARTESIA-studie onderzocht daarom of apixaban, in vergelijking met aspirine, het risico van een beroerte bij deze risicopatiënten vermindert met behoud van een aanvaardbaar veiligheidsprofiel (20).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria:
 - patiënten tussen 55 en 75 jaar met subklinische atriumfibrillatie gedetecteerd door een pacemaker, defibrillator of hartmonitor met registratie van ten minste
 - één episode die ≥ 6 minuten maar ≤ 24 uur duurt en een **CHA₂DS₂-VASc-score** ≥ 3 (met uitzondering van 7 patiënten < 55 jaar die geïnccludeerd zijn volgens het oude studieprotocol)
 - open label gebruik van aspirine was toegestaan maar werd wel afgeraden
- exclusiecriteria:
 - voorgeschiedenis van klinische atriumfibrillatie, blijvende indicatie voor orale anticoagulatie, verhoogd bloedingsrisico, ernstige nierinsufficiëntie (GFR ≤ 25 ml/min), gebruik van dubbele plaatjetherapie
- uiteindelijke inclusie van 4 012 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 76,8 jaar, 36,1% vrouwen, 94% blanke Europeanen, met een gemiddelde CHA₂ DS₂ -VASc-score van $3,9 \pm 1,1$.

Onderzoeksoepzet

Dubbelblinde **dubbel-dummy** gerandomiseerde gecontroleerde studie

- interventiegroep (n=2 015): tweemaal daags apixaban 5 mg (eventueel verlaagd tot 2,5 mg op basis van de officiële bijsluiter)
- controlegroep (n=1 997): eenmaal daags aspirine 81 mg
- zowel apixaban als aspirine werd gestopt:
 - bij subklinische atriumfibrillatie van meer dan 24 uur of bij het ontstaan van klinische atriumfibrillatie, waarna men de follow-up voortzette en startte met een open label antistollingsmiddel
 - bij een daling van de creatinineklaring tot onder 25 ml/min, bij gelijktijdig gebruik van een niet toegestaan geneesmiddel of wanneer een andere indicatie voor langdurige antistolling optrad.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: samengesteld eindpunt van cerebrovasculair accident (CVA) en systemische embolie, beoordeeld in de intention-to-treatpopulatie (alle gerandomiseerde patiënten) met censurering (of stopzetting) van de follow-up wanneer subklinische atriumfibrillatie van meer dan 24 uur of wanneer klinische atriumfibrillatie optrad
- sensitiviteitsanalyses met de per-protocolpopulatie, met censurering van de follow-up 5 dagen na de definitieve stopzetting van het studiegeneesmiddel, ongeacht de reden
- primaire uitkomstmaat voor veiligheid: majeure bloeding
- andere uitkomstmaten: sterfte door specifieke oorzaken, subtype van beroerte en transiënte ischemische gebeurtenissen (TIA's) met motorische uitval, afasie of een duur van meer dan 5 minuten.

Resultaten

- het risico van CVA of systemische embolie bedroeg 0,78% per patiëntjaar bij gebruik van apixaban versus 1,24% bij gebruik van aspirine (HR 0,63 met 95% BI van 0,45 tot 0,88; p=0,007); ook de sensitiviteitsanalyse toonde een lager risico met apixaban (0,71% per patiëntjaar) dan met aspirine (1,29%) (HR 0,55 met 95% BI van 0,37 tot 0,83; p=0,004)
- het risico van majeure bloedingen was groter met apixaban (1,71% per patiëntjaar) dan met aspirine (0,94%) (HR 1,80 met 95% BI van 1,26 tot 2,57; p=0,001); fatale en symptomatische intracraniele bloedingen waren zeldzaam en vergelijkbaar in beide groepen
- het aantal sterfgevallen was vergelijkbaar in beide groepen
- zowel het risico van een ischemisch CVA als van een CVA door welke oorzaak dan ook was gedaald met apixaban, evenals het risico van invaliderende of fatale beroertes (HR 0,51 met 95% BI van 0,29 tot 0,88).

Besluit van de auteurs

Bij patiënten met subklinische atriumfibrillatie gaat het gebruik van apixaban gepaard met een lager risico van CVA of systemische embolie in vergelijking met aspirine, maar het risico van majeure bloedingen is hoger.

Financiering van de studie

De studie werd gefinancierd door subsidies van de Canadian Institutes of Health Research, de Bristol-Myers Squibb-Pfizer Alliance, de Heart and Stroke Foundation of Canada, het Canadian Stroke Prevention Intervention Network, Hamilton Health Sciences, het Accelerating Clinical Trials-netwerk, het Population Health Research Institute en Medtronic.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs van de studie verklaren verschillende belangen, voornamelijk in de vorm van adviesrollen, sprekersvergoedingen of onderzoekssubsidies van verschillende farmaceutische en medische hulpmiddelenbedrijven, waaronder Sanofi, Genzyme, Amarin, AstraZeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Pfizer, Roche Diagnostics, Abbott, Boston Scientific, Boehringer Ingelheim, Medtronic,

Biotronik, Servier Pharmaceuticals en ZOLL Medical Corporation ; sommige auteurs hebben verklaard geen belangenconflicten te hebben; ondanks deze samenwerkingsverbanden bevestigen alle auteurs dat hun relaties geen invloed hebben gehad op het schrijven of de conclusies van het manuscript, en de transparantie van deze verklaringen maakt het mogelijk de onafhankelijkheid van de gepresenteerde analyse te beoordelen.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze studie onderscheidt zich door een rigoureuze en multicenter methodologie, uitgevoerd in 247 centra verspreid over 16 landen in Europa en Noord-Amerika. Het gepubliceerde protocol is goedgekeurd door de lokale ethische comités en werd correct en gecentraliseerd uitgevoerd door het Population Health Research Institute onder supervisie van de eerste en laatste auteur. De inclusie- en exclusiecriteria waren duidelijk gedefinieerd om selectiebias te beperken. Ook de randomisatie en blinding werden gedurende de hele studieduur gehandhaafd. Het primaire eindpunt voor werkzaamheid (CVA of systemische embolie) werd beoordeeld volgens intention to treat, terwijl het primaire eindpunt voor de veiligheid (majeure bloedingen) werd beoordeeld per protocol. Een onafhankelijk comité van deskundigen valideerde de klinische gebeurtenissen. De oorspronkelijk geplande steekproefgrootte (4 000 patiënten) was gericht op een power van 80% om met geplande tussentijdse analyses een relatieve vermindering van 35% van het risico van CVA of systemische embolie te detecteren. De gebruikte statistische methoden (Kaplan-Meier, Cox-modellen) waren geschikt en stratificeerden naargelang de gebruikte criteria voor dosisaanpassingen van apixaban. De rekrutering verliep trager dan verwacht. Ook het aantal gebeurtenissen viel lager uit dan verwacht en de auteurs melden dat de studie voortijdig werd stopgezet vanwege logistieke beperkingen (herbevoorrading). Dat kan tot een beperking van de statistische power van de studie geleid hebben. Niettemin gebeurden de uitvoering van de studie, de dataverzameling en de statistische analyse op een nauwkeurige manier, wat de interne validiteit van de resultaten versterkt.

Beoordeling van de resultaten

De ARTESIA-studie toont aan dat apixaban bij patiënten met subklinische atriumfibrillatie het risico van beroerte of systemische embolie, vooral van invaliderende of fatale beroertes significant vermindert in vergelijking met aspirine, ten koste van een verhoogd risico van majeure bloedingen, die meestal wel reversibel waren. Deze resultaten, consistent in alle analyses, suggereren dat het klinische voordeel van apixaban opweegt tegen het risico van bloedingen in deze populatie. Het waargenomen beschermende effect geldt echter vooral voor risicopatiënten met een geïmplantéerd apparaat dat subklinische atriumfibrillatie detecteert. De representativiteit van de deelnemers voor de Belgische praktijk wordt gewaarborgd met een gemiddelde leeftijd van 76,8 jaar, een gemiddelde CHA₂DS₂-VASc-score van 3,9, een ziektegeschiedenis van >80% hypertensie, 36 tot 38% coronaire hartziekten, ± 29% diabetes en hartfalen en 9% CVA, een bloeddruk van 135/75 en een GFR van 70 ml/min/1,73 m². De mediane follow-upduur (3,5 jaar in de intention-to-treatpopulatie) was voldoende lang. Naast een evenwichtige randomisatie met vergelijkbare basiskkenmerken voor beide onderzoeksgroepen was het percentage lost to follow-up laag.

Bij de interpretatie van de resultaten moet echter rekening gehouden worden met het feit dat de follow-up van de primaire uitkomstmaat gecensureerd (stopgezet) werd wanneer er zich subklinische atriumfibrillatie van meer dan 24 uur of klinische atriumfibrillatie voordeed. Het was belangrijk om de gegevens van deze patiënten te censureren om de werkelijke meerwaarde van apixaban bij subklinische atriumfibrillatie te kunnen beoordelen. Dat kan er echter wel toe geleid hebben dat de open label antistolling die volgde op het stopzetten van de studiemedicatie, het effect van apixaban in de intention-to-treat-analyse afgezwakt heeft. Enkele cijfers ter verduidelijking: de auteurs melden dat apixaban of aspirine definitief werd stopgezet tijdens de follow-up vanwege het optreden van subklinische atriumfibrillatie gedurende meer dan 24 uur of van klinische atriumfibrillatie bij 490 patiënten (24,3%) in de apixabangroep en bij 476 patiënten (23,8%) in de aspirinegroep. De mediane tijd tussen randomisatie en stopzetting van de studiemedicatie vanwege het optreden van

een van deze twee gebeurtenissen was 18,3 maanden (IQR 8,5 tot 34,0). De studiemedicatie werd ook wegens een andere reden stopgezet bij 687 patiënten (34,1%) in de apixabangroep en bij 697 patiënten (34,9%) in de aspirinegroep. De verwachte cross-over van de behandeling (8%) kan in het nadeel van de apixabangroep gespeeld hebben omdat meer patiënten in de controlegroep startten met apixaban na het stoppen van aspirine.

De verhoogde kans op ernstige bloedingen bij gebruik van apixaban vraagt zeker om aandacht, maar de ernst van de bloedingen blijft over het algemeen matig, met weinig dodelijke gevallen of intracranieële bloedingen. Bovendien liet de studie geen significant verschil zien tussen de groepen wat betreft totale mortaliteit of cardiovasculaire mortaliteit, wat ook aanleiding kan geven tot nuancering van de globale klinische impact van de behandeling.

Wat zeggen de klinische richtlijnen?

Volgens de laatste aanbevelingen van de European Society of Cardiology (ESC) roept de detectie van subklinische atriumfibrillatie (door implantaatapparatuur of langdurige monitoring) bij patiënten met een risico van een beroerte de vraag op in hoeverre het starten met antistollingstherapie geïndiceerd is (21). De ESC benadrukt echter dat er, in tegenstelling tot klinische atriumfibrillatie, nog geen definitief bewijs is voor het systematisch voorschrijven van een direct oraal antistollingsmiddel (DOAC) bij deze patiënten, vanwege het gebrek aan robuuste gegevens over de baten-risicoverhouding, met name wat betreft het risico van bloedingen (sterkte van de aanbeveling: IIb, bewijsniveau B) (21). De huidige aanbevelingen pleiten daarom voor een individuele beoordeling van het trombo-embolische risico (CHA₂DS₂-VASc-score) en het bloedingsrisico, en benadrukken de noodzaak van resultaten uit gerandomiseerde studies om de praktijk te sturen.

Besluit van Minerva

Deze multicenter dubbelblinde dubbel-dummy gerandomiseerde gecontroleerde studie toont aan dat apixaban het risico van een beroerte of systemische embolie bij patiënten met subklinische atriumfibrillatie, gedetecteerd met een implanteerbaar apparaat, significant vermindert in vergelijking met aspirine, en dat met een aanvaardbare veiligheid.

Referenties zie website