

Is aspirine nuttig voor de secundaire preventie van veneuze trombo-embolie?

Klinische vraag

Welke zijn de werkzaamheid en de veiligheid van aspirine voor de secundaire preventie van veneuze trombo-embolie nadat de initiële anticoagulatiebehandeling voor een niet-uitgelokte veneuze trombo-embolie is stopgezet?

Referentie Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, et al; ASPIRE Investigators. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012;367:1979-87.

Duiding Anne-Sophie Larock¹ et Anne Spinewine^{1,2}

¹ Université Catholique de Louvain, CHU UCL Mont-Godinne Dinant ; Namur Thrombosis and Hemostasis Research Center

² Louvain Drug Research Institute

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- 822 patiënten, minstens 18 jaar (gemiddeld 54), met een eerste episode van bevestigde, niet-uitgelokte veneuze trombo-embolie (VTE) of longembool (LE); duur van de eerste anticoagulatiebehandeling tussen 6 weken en 24 maanden; definitie van niet-uitgelokte veneuze trombose: afwezigheid tijdens de 2 voorbije maanden van immobilisatie gedurende meer dan 1 week, majeure chirurgie, trauma dat een gipsverband vereiste, zwangerschap of post-partumperiode, gebruik van orale contraceptie of hormonale substitutietherapie; 54% mannen, 36% van de patiënten had een BMI ≥ 30 kg/m²
- exclusiecriteria: eerste episode van VTE langer dan 2 jaar geleden; indicatie of contra-indicatie voor aspirine, een ander anti-aggregerend middel of een NSAID; indicatie voor anticoagulatie; levensverwachting <6 maanden; actieve bloeding of verhoogd bloedingsrisico; geen therapietrouw.

Onderzoeksoepzet

- gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenter, internationale studie (5 landen, 3 continenten)
- interventie: maagsapersistent aspirine 100 mg per dag (n=411) of placebo (n=411) gedurende 2 tot 4 jaar (mediaan 37,2 maanden)
- omwille van het te trage rekruteringsproces: prospectieve meta-analyse samen met de resultaten van de WARFASA-studie⁴, zoals voorzien in het initiële protocol.

Uitkomstmeting

- samengestelde primaire uitkomstmaat: recidief van VTE (DVT, fataal en niet-fataal longembool)
- samengestelde secundaire uitkomstmaten:
 - ~ majeure vasculaire gebeurtenissen (DVT, myocardinfarct, CVA of cardiovasculaire mortaliteit)
 - ~ klinische winst (VTE, myocardinfarct, CVA, majeure of klinisch relevante niet-majeure bloeding of globale mortaliteit)

Achtergrond

Bij patiënten met een episode van veneuze trombo-embolie door uitgelokte en omkeerbare risicofactoren is een anticoagulatiebehandeling aanbevolen van 3 maanden¹. Bij patiënten met een niet-uitgelokte veneuze trombo-embolie verhoogt het risico van recidief na de stopzetting van de anticoagulatietherapie met ongeveer 10% per jaar^{2,3}. Bij deze patiënten is een langdurige behandeling met een vitamine K-antagonist effectief, maar hieraan zijn verschillende nadelen verbonden, o.a. het bloedingsrisico en de regelmatige INR-controles. De behandeling verderzetten met aspirine in de plaats van een vitamine K-antagonist kan een interessante optie zijn.

- primaire uitkomstmaat voor veiligheid: majeure of klinisch relevante niet-majeure bloeding (op basis van de ISTH-criteria)
- intention to treat analyse en per protocol analyse.

Resultaten

- studie-uitval: 32% (placebo) en 28% (aspirine); 22% van de patiënten was niet therapietrouw
- primaire en secundaire uitkomstmaten voor werkzaamheid: *zie tabel*
- per protocol analyse (werkelijk ingenomen geneesmiddel) voor de primaire uitkomstmaat van werkzaamheid: **HR** 0,65 (95% BI van 0,44 tot 0,96; p=0,03)
- primaire uitkomstmaat voor veiligheid: *zie tabel*
- meta-analyse van de ASPIRE- en de WARFASA-studies voor de primaire uitkomstmaat van werkzaamheid: HR 0,68 (95% BI van 0,51 tot 0,90; p=0,007); **NTT** 18 (95% BI van 11 tot 89); meer majeure vasculaire gebeurtenissen in de placebogroep (HR 0,66; 95% BI van 0,51 tot 0,86; p=0,002), geen significant verschil voor klinisch relevante majeure bloedingen.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat aspirine in vergelijking met placebo niet significant het aantal recidieven van VTE vermindert, maar wel significant het aantal majeure vasculaire gebeurtenissen reduceert en dat aspirine op die manier de netto klinische winst verbetert. Deze resultaten bevestigen wat eerder is aangetoond: aspirine heeft een therapeutisch voordeel na de initiële anticoagulatiebehandeling voor een eerste episode van niet-uitgelokte veneuze trombo-embolie.

Tabel. Incidentie in de ASPIRE-studie van de primaire en de secundaire uitkomstmaten voor werkzaamheid en van de primaire uitkomstmaat voor veiligheid in de aspirinegroep versus de placebogroep, uitgedrukt in percentage per jaar, met HR (95% BI) en p-waarde.

	Aspirine (%/jaar)	Placebo (%/jaar)	HR (95% BI); p-waarde
Werkzaamheid: primaire uitkomstmaat (ITT-analyse)	4,8	6,5	0,74 (0,52 - 1,05); 0,09
Werkzaamheid: vasculaire gebeurtenissen	5,2	8,0	0,66 (0,48 - 0,92); 0,01
Werkzaamheid: klinische winst	6,0	9,0	0,67 (0,49 - 0,91); 0,01
Veiligheid: primaire uitkomstmaat	1,1	0,6	1,73 (0,72 - 4,11); 0,22

Financiering van de studie National Health and Medical Research Council (Australië), Health Research Council (Nieuw-Zeeland), Australasian Society of Thrombosis and Hemostasis, National Heart Foundation of Australia, Bayer HealthCare

Belangenconflicten van de auteurs verschillende auteurs ontvingen vergoedingen van diverse firma's.

Methodologische beschouwingen

De methodologie voldoet aan de vereiste criteria: randomisatie via een centraal elektronisch systeem, dubbele blindering, intention to treat analyse en participatie van verschillende centra en verschillende landen. Hoewel de primaire en de secundaire uitkomstmaten verschillende componenten bevatten (samengestelde uitkomstmaten), zijn het toch harde eindpunten met een klinisch coherente entiteit. Daartegenover is het aantal gerekruteerde patiënten relatief beperkt: 822 over een periode van 8 jaar. De auteurs hadden aanvankelijk de steekproef berekend op 3000 patiënten, om met een power van 90% in de aspirinegroep een relatieve vermindering in incidentie van VTE te bekomen van 30%. De powerberekening veronderstelde een jaarincidentie van VTE in de placebogroep van 7%. De auteurs hadden al vooraf voorzien om de resultaten van de ASPIRE-studie samen te voegen met deze van de WARFASA-studie (403 patiënten). In die zin kan het samenvoegen van de 2 studies het tekort aan power compenseren. De auteurs toetsten de heterogeniteit om te bevestigen dat de onderzochte populaties homogeen waren. De studie-uitval was hoog, wat de interpretatie van de gegevens zeer moeilijk maakt.

Resultaten in perspectief

De klinische relevantie van de onderzoeksvraag staat als een paal boven water. Daartegenover gaat het om een vrij geselecteerde onderzoekspopulatie: patiënten zonder andere indicatie voor aspirine en zonder de gebruikelijke risicofactoren voor VTE. Deze inclusiecriteria kunnen aan de basis liggen van de rekruteringsmoeilijkheden. Ook al zijn de resultaten interessant, ze zijn alleen van toepassing op een klein aantal patiënten.

Minerva publiceerde in 2013 een bespreking over het nut van aspirine in de cardiovasculaire preventie⁵, maar het nut van aspirine in het specifieke kader van de preventie van VTE is tot nu toe nog niet aan bod gekomen. Nochtans zijn er hierover al verschillende studies gepubliceerd. De Antiplatelet Trialists' Collaboration (1994)⁶ en de PEP-studie (2000)⁷ toonden aan dat aspirine het risico van recidieven vermindert met 30 tot 40% bij patiënten met VTE door een orthopedische ingreep of door sommige medische factoren zoals bv. immobilisatie.

De hier besproken ASPIRE-studie geeft hiervoor geen hard bewijs aan: voor de primaire samengestelde uitkomstmaat is er geen verschil tussen aspirine en placebo en de (gunstige) resultaten voor de secundaire uitkomstmaten zijn hypothesevormend en moeten nog bevestigd worden. Door de rekruteringsproblemen is er een tekort aan power in deze studie, niettegenstaande de internationale opzet. Betekent dit dat een verdergezette behandeling (met aspirine of een anticoagulans) na een niet-uitgelokte VTE weinig populair is bij klinici?

De auteurs van de ASPIRE-studie hadden voorzien om bij onvoldoende power de resultaten van de studie in een meta-analyse te poolen met de resultaten van de WARFASA-studie. Bij het groeperen van beide studieresultaten vermindert aspirine significant het risico van recidieven van VTE met een RRR van 28%, een ARR van 5,3% en een NNT van 18 (95% BI van 11 tot 89) over de totale duur van beide studies (mediane duur van 24 maanden in de WARFASA-studie met 8% studie-uitval, en 37 maanden in de ASPIRE-studie). De vaststelling dat er een significant verschil is in de WARFASA-studie met 403 patiënten, terwijl er geen significant verschil is met 822 patiënten in de ASPIRE-studie roept nogal wat vragen op. De betrouwbaarheidsintervallen zijn breed in beide studies alsook in de meta-analyse, wat wijst op onvoldoende precisie. In beide studies is er ook een

groot verschil in incidentie van recidieven in de placebogroepen: 11,2% per jaar in de WARFASA-studie en 6,5% per jaar in de ASPIRE-studie. In de WARFASA-studie is de populatie gemiddeld ouder (62 jaar versus 55 in de ASPIRE-studie), zijn er meer mannen opgenomen en is het aantal patiënten met aanvankelijk een longembool hoger. De populaties in beide studies zijn strikt genomen dus niet homogeen.

Deze resultaten kunnen veelbelovend lijken, maar toch blijven er een aantal vragen onbeantwoord. De optimale behandelingsduur met aspirine is niet bekend en evenmin het tijdsinterval tussen het stoppen met anticoagulatie en het starten van aspirine. In de ASPIRE-studie bedroeg het interval mediaan 7 dagen. Op basis van een individuele evaluatie van de risico/batenverhouding zou het ook interessant zijn om te kunnen bepalen welke behandeling de meest adequate is: aspirine, verderzetten van een vitamine K-antagonist, starten met of verderzetten van een factor Xa-inhibitor, een nieuw oraal anticoagulans, of geen behandeling. Over een dergelijke evaluatie beschikken we momenteel echter niet.

Besluit van Minerva

De resultaten van de ASPIRE-studie tonen aan dat aspirine, na de initiële anticoagulatiebehandeling van 6 weken tot 24 maanden, niet effectief is voor de preventie van niet-uitgelokte veneuze trombo-embolie. Een pooling van de ASPIRE-studie met de WARFASA-studie leidt wel tot gunstige resultaten, maar beide studies zijn strikt genomen niet homogeen op het vlak van de onderzoekspopulaties, de studieduur en de studie-uitval.

Voor de praktijk

De meest recente richtlijn dateert van 2012 en is een Amerikaanse richtlijn die bij veneuze trombo-embolie een anticoagulatiebehandeling aanbeveelt van 3 maanden¹. Bij patiënten zonder omkeerbare risicofactoren is een recidiefrequentie vastgesteld van 6 tot 10% per jaar⁴ of van 40% na 5 jaar³. Een antitrombotische behandeling zou nuttig zijn. Op basis van de huidige literatuurgegevens (zoals de hier besproken studie) kunnen we het voordeel van verschillende opties (aspirine, een vitamine K-antagonist, een nieuw oraal anticoagulans of geen behandeling) niet met elkaar vergelijken.

Referenties

1. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE Disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2Suppl):e419S-494S.
2. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996;125:1-7.
3. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica* 2007;92:199-205.
4. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, et al; WARFASA Investigators. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012;366:1959-65.
5. Chevalier P. Heeft aspirine nut in primaire preventie? *Minerva* 2012;11(3):28-9.
6. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy-III: Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. *BMJ* 1994;308:235-46.
7. Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial Collaborative Group. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention trial (PEP). *Lancet* 2000;355:1295-302.