

Is aspirine effectief voor de preventie van trombo-embolie na totale heupprothese?

Achtergrond

De klassieke behandeling voor trombo-embolische preventie na een geplande heupprothese is in de eerste plaats een heparine met laag moleculair gewicht (LWMH), in de tweede plaats fondaparinux, een nieuw oraal anticoagulans (niet-vitamine K-antagonist) of een geringe dosis niet-gefractioneerd heparine en in de laatste plaats een vitamine K-antagonist of aspirine. Voor heupchirurgie is een profylaxe met LWMH aanbevolen gedurende 35 dagen¹. Het bewijs voor aspirine is gebaseerd op 2 studies met hoge doses (2 x 350 mg en 2 x 650 mg) versus LMWH en op indirecte vergelijkingen tussen LMWH en aspirine versus placebo¹. De hier besproken RCT is dus interessant omdat de auteurs een LMWH vergelijken met aspirine aan een dosis van 81 mg per dag, een dosis die in de V.S. gebruikelijk is voor cardiovasculaire preventie.

Klinische vraag

Is een verdergezette profylaxe gedurende 28 dagen met aspirine even werkzaam en veilig voor trombo-embolische preventie als heparine bij patiënten die na een totale heupprothese eerst gedurende 10 dagen een LMWH kregen?

Samenvatting

Duiding

Pierre Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

Referentie

Anderson DR, Dunbar MJ, Bohm ER, et al. Aspirin versus low-molecular-weight heparin for extended venous thromboembolism prophylaxis after total hip arthroplasty: a randomized trial. (EPCAT study). *Ann Intern Med* 2013;158:800-6.

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

Bestudeerde populatie

- 778 patiënten gerekruteerd in 12 orthopedische referentiecentra (Canada); patiënten ondergingen tussen 2007 en 2010 een unilaterale heupprothese
- exclusiecriteria: o.a. heupfractuur in de 3 voorafgaande maanden, kankermetastasen, levensverwachting minder dan 6 maanden, contra-indicatie voor anticoagulatie omwille van bloedingsrisico, actief peptisch ulcus of gastritis met contra-indicatie voor aspirine, trombocytopenie door heparine, creatinineklaring <30 ml/min/1,73 m².

Onderzoeksopzet

- gecontroleerde, gerandomiseerde, multicenter, parallel groepen, non-inferioriteitsstudie
- initiële behandeling met dalteparine gedurende 10 dagen bij alle patiënten (5 000 IE per dag, gestart de morgen na de interventie); nadien gedurende 28 dagen ofwel dalteparine (5 000 IE per dag, n=400) en aspirineplacebo ofwel aspirine (81 mg per dag, n=386) en dalteparineplacebo
- gelijktijdig gebruik van NSAID afgeraden, maar niet verboden
- geen routinematige screening voor asymptomatische veneuze trombo-embolie (VTE).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid: gedocumenteerde veneuze trombo-embolie (symptomatische, proximale diepe veneuze trombose (DVT) in het been of longembool (LE)) binnen de 90 dagen na de randomisatie
- secundaire uitkomstmaten: sterfte, majeure bloeding, klinisch relevante niet-majeure bloeding, myocardinfarct, CVA, wondinfectie
- primaire uitkomstmaten voor veiligheid: majeure bloeding, klinisch relevante maar niet-majeure bloeding, mineure bloeding.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid: 1,3% in de dalteparinegroep (3 LE en 2 proximale DVT's) versus 0,3% in de aspirinegroep (1 proximale DVT): **absoluut risicoverschil** van 1% met 95% BI van -0,5 tot 2,5; non-inferioriteit aangetoond ($p < 0,001$) maar geen superioriteit ($p = 0,22$)

- secundaire uitkomstmaten voor werkzaamheid: geen verschil voor wondinfectie, arteriële vasculaire gebeurtenissen, sterfte
- primaire uitkomstmaten voor veiligheid: majeure en klinisch relevante niet-majeure bloedingen: 1,3% in de dalteparinegroep versus 0,5% in de aspirinegroep
- netto klinische winst (samengestelde uitkomstmaat van VTE, majeure bloedingen en klinisch relevante niet-majeure bloedingen): absoluut risicoverschil van 1,7% met 95% BI van -0,3 tot 3,8 en $p = 0,091$ in het voordeel van aspirine.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een verdergezette profylactische behandeling van 28 dagen met aspirine (na een initiële preventieve behandeling van 10 dagen met dalteparine) niet inferieur is aan en even veilig is als dalteparine voor de preventie van veneuze trombo-embolie na totale heupprothese. Omwille van de geringe kostprijs en het gebruiksgemak kan aspirine beschouwd worden als een acceptabel alternatief voor langdurige profylaxe na totale heupartroplastiek.

Financiering van de studie Canadian Institutes for Health Research, Pfizer Pharmaceuticals Canada, Bayer Health Care (hulp in natura); National Research Scholar Award from the Fonds de la Recherche en Santé du Québec. Pfizer Pharmaceuticals en Bayer Healthcare waren niet betrokken bij de opzet, de uitvoering en de analyse van de studie.

Belangenconflicten van de auteurs dertien van de 22 auteurs verklaren dat hun instituut vergoedingen kreeg voor dit onderzoek (o.a. van Pfizer); de overige auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben die relevant zijn voor dit onderzoek.

Methodologische beschouwingen

Deze studie heeft een valide onderzoeksopzet. De auteurs moesten de studie vroegtijdig stoppen omwille van rekruteringsproblemen.

De randomisatie gebeurde in blokken van 4 of 6. Patiënten, artsen, studiecoördinatoren, leden van het verzorgend team, de personen die verantwoordelijk waren voor de toewijzing van de gebeurtenissen en de onderzoekers die de analyses deden, waren niet op de hoogte van de toewijzing van de geneesmiddelen, waardoor het risico van bias minder groot is.

Het tekort aan **power** is een belangrijke beperking van de studie. Gebaseerd op een initiële incidentie van gebeurtenissen van 1,5% en een minimaal klinisch relevant verschil van 2,0% waren er 1 100 patiënten nodig in elke studiegroep om een power van 95% te bekomen. De rekrutering verliep niet probleemloos: 1 185 van de 2 080 gerekruteerde patiënten weigerden om deel te nemen en tijdens de rekruteringsfase kwam rivaroxaban ter beschikking in Canada. De stuurgroep wou het protocol aanpassen door ook patiënten op te nemen die rivaroxaban namen. Een interimanalyse aangevraagd door de 'Data Safety Monitoring Board' toonde echter aan dat het niet nodig was om méér patiënten te includeren. Een rekrutering tot het voorziene aantal patiënten bereikt was, zou waarschijnlijk geen superioriteit aangetoond hebben op het vlak van werkzaamheid voor dalteparine en op het vlak van veiligheid voor aspirine.

Bij de berekening van de power baseerden de auteurs zich op een minimaal klinisch relevant verschil van 2%; ze vermelden dat dit gebaseerd is op de definitie van non-inferioriteit zonder erop te wijzen dat het moet gaan om de non-inferioriteitsmarges in de betrouwbaarheidsintervallen van de resultaten.

Een andere beperking is de primaire analyse volgens het **intention to treat principle** en niet volgens een **per protocol analyse**, zoals vereist voor een non-inferioriteitsstudie.

Dalteparine als vergelijking lijkt in de hier besproken studie even werkzaam te zijn als in een meta-analyse², wat dan weer een goed punt is voor een non-inferioriteitsstudie³.

Besluit van Minerva

Deze RCT met geringe power toont aan dat na een totale heupprothese een preventieve verdergezette behandeling gedurende 28 dagen met aspirine aan een dosis van 81 mg per dag niet inferieur is aan heparine met laag moleculair gewicht bij patiënten die eerst gedurende 10 dagen een laag moleculair gewicht heparine toegediend kregen.

Voor de praktijk

Voor de preventie van trombo-embolie bij patiënten na een geplande totale heupprothese bestaat de klassieke behandeling uit een laag moleculair gewicht heparine (GRADE 1B) gedurende minstens 10 tot 34 dagen maar bij voorkeur gedurende 35 dagen (GRADE 2B), of uit fondaparinux, een nieuw oraal anticoagulans (niet-vitamine K-antagonist) of uit een kleine dosis niet-gefractioneerd heparine (GRADE 2B), of uit een vitamine K-antagonist of aspirine (GRADE 2C)¹.

De hier besproken studie toont aan dat aspirine als voortgezette trombo-embolische preventie na totale heupprothese mogelijk nuttig kan zijn, maar bij deze indicatie blijft de bewijskracht voor aspirine geringer dan voor LMWH.

Interpretatie van de resultaten

De primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid omvatte symptomatische veneuze trombo-embolische gebeurtenissen. De auteurs screenden niet systematisch voor asymptomatische VTE en dat sluit beter aan bij de dagelijkse praktijk. Na een initiële profylaxe met LMWH van minimum 10 dagen, zoals aanbevolen bij totale heupartroplastiek, is een verdergezette behandeling met aspirine niet inferieur aan dalteparine. Bij de extrapolatie van de gunstige resultaten voor aspirine moeten we rekening houden met de vele (terechte) exclusiecriteria van de hier beproven studie.

In deze studie die plaatsvond in referentiecentra (derde lijn) is er een trend voor een netto voordeel van aspirine.

In de loop van de studie is het protocol aangepast, zodat patiënten die langdurig aspirine moesten nemen voor andere redenen, ook konden deelnemen. 39 patiënten zijn op deze manier geïncludeerd. In beide studiegroepen is bij deze patiënten geen VTE vastgesteld, wel 1 niet-majeure maar klinisch relevante bloeding bij 1 langdurig aspirinegebruiker die toegewezen was aan de aspirinegroep (op een totaal van 2 niet-majeure klinisch relevante bloedingen in de aspirinegroep).

De relatieve werkzaamheid van aspirine versus de nieuwe orale anticoagulantia had kunnen onderzocht worden in deze studie, maar moet dus nog verder geëvalueerd worden zowel voor deze indicatie als voor andere indicaties.

Andere studies

In de literatuur zijn er maar 2 studies terug te vinden over aspirine voor trombo-embolische profylaxe na knie- of heupartroplastiek. De methodologische kwaliteit van deze 2 studies is zeer gering. De eerste studie is gepubliceerd in een supplement van een minder belangrijk tijdschrift en vergelijkt aspirine 325 mg twee maal per dag met enoxaparine gedurende 4 weken na de interventie⁴. De auteurs vonden geen verschil in aantal DVT vastgesteld met ultrasonografie: 14,1% in de enoxaparinegroep en 17,8% in de aspirinegroep. De tweede studie is alleen in abstractvorm beschikbaar⁵ en evalueert een dosis van 2 x 650 mg aspirine. Een meta-analyse van de resultaten van deze 2 studies toont aan dat er meer asymptomatische DVT's optreden in de aspirinegroep: RR van 1,87 met 95% BI van 1,3 tot 2,7¹. Voor longembool was het niet mogelijk om de resultaten te groeperen noch om conclusies te trekken, omwille van het te kleine aantal gebeurtenissen.

De 'Antiplatelet Trialists' Collaboration' publiceerde in 1994 een meta-analyse van alle RCT's (tot en met maart 1990) met anti-aggregantia als trombo-embolische veneuze profylaxe⁶. In 13 studies bij 863 patiënten met geplande majeure orthopedische chirurgie bedroeg de OR voor anti-aggregantia versus controle 0,49 (SD 0,11). De internationale PEP-studie, gepubliceerd in 2000, includeerde 13 356 patiënten met chirurgie voor heupfractuur en 4 088 patiënten met geplande artropastiek⁷. Aspirine aan een dosis van 160 mg per dag gedurende 35 dagen na de interventie verminderde het aantal VTE: relatieve risicoreductie van 36% met 95% BI van 19 tot 50 en $p=0,0003$.

LMWH zijn werkzamer dan aspirine of placebo, zo blijkt uit indirecte vergelijkingen van studies die een LMWH of aspirine vergeleken met placebo¹.

Referenties zie website