



# Apixaban toevoegen aan een (of een dubbele) antiaggregerende behandeling: toename van het bloedingsrisico net zoals met vitamine K-antagonisten

### Referentie

Hess CN, James S, Lopes RD, et al. Apixaban plus mono versus dual antiplatelet therapy in acute coronary syndromes: insights from the APPRAISE-2 trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:777-87.

### Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

In een bondige bespreking online (2014) wezen we op het verhoogde risico van bovenste en lage gastro-intestinale bloedingen en van transfusies en hospitalisaties als gevolg van deze bloedingen bij de associatie van antitrombotica (1). Dat geldt vooral voor de associatie van aspirine met een anticoagulans en voor de associatie van aspirine met een thiënoprydine (dikwijls clopidogrel) en een vitamine K-antagonist (2).

Aspirine en vooral de associatie van aspirine met clopidogrel worden specifiek toegediend als cardiovasculaire preventie na een acuut coronair syndroom. Voor deze indicatie is ook de werkzaamheid van de nieuwe orale anticoagulantia (NOAC's) geëvalueerd. Bij de bespreking van 3 studies over het nut van resp. rivaroxaban, dabigatran en apixaban, besloten we dat deze nieuwe behandelingen geen duidelijk klinisch voordeel hadden na een acuut coronair syndroom (3-6). Deze studies vestigden overigens de aandacht op het verhoogde risico van majeure bloedingen bij associatie van een NOAC met aspirine al dan niet gecombineerd met een thiënoprydine (dikwijls clopidogrel).

De APPRAISE-2-studie (2011) onderzocht de werkzaamheid van apixaban in associatie met een antiaggregerende behandeling na een acuut coronair syndroom (6). De auteurs includeerden 7 364 patiënten: 1 369 patiënten (18,6%) waren opgenomen in de groep met antiaggregantia in monotherapie. De monotherapie bestond bij 87,8% van de patiënten uit aspirine en bij 11,8% uit clopidogrel. 5 995 patiënten (81,4%) waren opgenomen in de groep met een dubbele antiaggregerende behandeling: naast aspirine kreeg 97,2% van de patiënten clopidogrel toegediend. De studie werd vroegtijdig beëindigd omwille van een toename van het aantal majeure bloedingen in de apixabangroep zonder vermindering van het aantal ischemische gebeurtenissen. Voor de primaire uitkomstmaat van werkzaamheid (preventie van cardiovasculaire mortaliteit) bedroeg de HR versus placebo 0,95 (95% BI van 0,80 tot 1,11), voor de primaire uitkomstmaat van veiligheid (majeure bloedingen) 2,59 (95% van 1,5 tot 4,46) en voor mineure of majeure bloedingen 2,79 (95% BI van 1,83 tot 4,27).

Hess et al. publiceerden in 2015 een nieuwe **post-hoc analyse** van de APPRAISE-2-studie (7). In deze publicatie gingen de auteurs na in welke mate de gelijktijdige behandeling van antiaggregantia (al dan niet in monotherapie) de werkzaamheid van apixaban beïnvloed heeft. De auteurs stelden op het vlak van werkzaamheid geen verschil vast tussen een initiële behandeling met 2 antiaggregantia en een initiële behandeling met 1 antiaggregans (HR 1,07 met 95% BI van 0,85 tot 1,34). Bij de patiënten met een dubbele antiaggregerende behandeling was het aantal majeure bloedingen echter hoger (HR 1,47 met 95% BI van 0,64 tot 3,41) alsook het aantal majeure of mineure bloedingen (HR 2,06 met 95% BI van 1,04 tot 4,07). De resultaten van het samengesteld eindpunt (cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct en ischemisch CVA) voor apixaban versus placebo waren niet significant verschillend bij de patiënten die alleen aspirine namen (HR 0,91 met 95% BI van 0,62 tot 1,32) en bij de patiënten die aspirine + clopidogrel toegediend kregen (HR 0,95 met 95% BI van 0,78 tot 1,14). Bij de evaluatie van de veiligheid van apixaban versus placebo nam het risico van majeure bloedingen toe, zowel in de aspirinegroep (HR 6,22 met 95% BI van 0,75 tot 51,73) als in de aspirine/clopidogrelgroep (HR 2,44 met 95% BI van 1,34 tot 4,45).

Volgens deze analyse is aspirine in monotherapie niet veiliger op het vlak van bloedingen dan de associatie van aspirine + clopidogrel als gelijktijdige behandeling bij patiënten die na een acuut coronair syndroom apixaban toegediend krijgen.

In een bondige bespreking (2013) wezen we al op het verhoogde bloedingsrisico bij de associatie van een NOAC met een antiaggregans naar aanleiding van de publicatie van een subgroepanalyse van de RE-LY-studie (8,9). In deze analyse vergeleek men dabigatran met warfarine bij patiënten met voorkamerfibrillatie. Zowel in de dabigatrangroep als in de warfarinegroep nam het bloedingsrisico toe bij de associatie met een antiaggregans. Ook bij patiënten met acute veneuze trombo-embolie die behandeld werden met een anticoagulans (rivaroxaban of heparine/vitamine K-antagonist) stelde men vast dat het gelijktijdige gebruik van aspirine (of een ander NSAID) het bloedingsrisico deed toenemen in vergelijking met de patiëntengroep die geen aspirine (of een ander NSAID) nam (10). Voor beide anticoagulerende behandelingen was het bloedingsrisico even hoog.

## Besluit

Deze studie heranalyseert post-hoc de gegevens van de APPRAISE-2-studie die het nut onderzocht van apixaban versus placebo na een acuut coronair syndroom. De resultaten bevestigen dat apixaban, zowel in associatie met alleen aspirine als in associatie met aspirine + clopidogrel, niet effectief is voor de preventie van majeure cardiovasculaire gebeurtenissen. Bij combinatie met één of twee antiaggregantia blijken de nieuwe orale anticoagulantia in dezelfde mate het bloedingsrisico te verhogen als de vitamine K-antagonisten.

### Merknamen

- apixaban: Eliquis®
- clopidogrel: Clopidogrel Apotex®, Clopidogrel EG®, Clopidogrel Sandoz®, Clopidogrel Teva®, Clopidomed®, Plavix®

### Referenties

1. Chevalier P. Associaties van antitrombotische behandelingen bij ouderen : de risico's. Minerva bondig 15/09/2014.
2. Abraham NS, Hartman C, Richardson P, et al. Risk of lower and upper gastrointestinal bleeding, transfusions, and hospitalizations with complex antithrombotic therapy in elderly patients. *Circulation* 2013;128:1869-77.
3. Chevalier P. Nieuwe anticoagulantia en anti-aggregantia na acuut coronair syndroom. Minerva bondig 28/05/2012.
4. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al; ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9-19.
5. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, et al; RE-DEEM investigators. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J* 2011;32:2781-9.
6. Alexander JH, Lopes RD, James S, et al; APPRAISE-2 Investigators. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011;365:699-708.
7. Hess CN, James S, Lopes RD, et al. Apixaban plus mono versus dual antiplatelet therapy in acute coronary syndromes: insights from the APPRAISE-2 trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:777-87.
8. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2013;127:634-40.
9. La Rédaction Minerva. Verhoogd bloedingsrisico bij de associatie van dabigatran of warfarine met anti-aggregantia. Minerva bondig 15/11/2013.
10. Davidson BL, Verheijen S, Lensing AW, et al. Bleeding risk of patients with acute venous thromboembolism taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs or aspirin. *JAMA Intern Med* 2014;174:947-53.