



Eerder aspirine dan rivaroxaban voor de preventie van cerebrale embolie met onbepaalde oorzaak

Referentie

Hart RG, Sharma M, Mundl H, et al. Rivaroxaban for stroke prevention after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med* 2018;378:2191-201. DOI: 10.1056/NEJMoa1802686

Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet; Laboratoire de Médecine Factuelle, Faculté de Médecine, ULB

Aspirine is de standaardbehandeling voor de preventie van een recidiverend cerebrovasculair accident (CVA) na een transitair ischemisch accident (TIA) of een eerste CVA, buiten de context van voorkamerfibrillatie. Minerva besprak reeds het belang van een dubbele antiplaatjetherapie (aspirine en/of clopidogrel en/of dipyridamol) bij patiënten die een TIA of mineur CVA hadden doorgemaakt en behandeld konden worden binnen de 24 uur na het begin van de symptomen in een grote Chinese studie gepubliceerd in 2013 (1,2). Subgroepanalyses van een meta-analyse van 2012, tevens besproken in Minerva, toonden dat de associatie van clopidogrel en aspirine superieur is aan aspirine alleen om het risico van CVA binnen de eerste 90 dagen te verlagen zonder toename van het risico van bloeding (3,4). Er ontbraken echter gegevens om deze resultaten te extrapoleren naar een Westerse populatie in een Westers gezondheidszorgsysteem. Een andere meta-analyse gepubliceerd in 2016 en eveneens besproken in Minerva, gebaseerd op individuele gegevens, onderlijnde het belang van de (zeer) vroegtijdige toediening van aspirine post-TIA of post-niet ernstig CVA op vlak van de preventie van alle CVA's samen (vooral de ernstigste CVA's), ischemisch CVA en myocardinfarct (5,6).

Een grootschalige gerandomiseerde studie over de secundaire preventie van een recent ischemisch CVA van onbepaalde oorsprong (de zogezegde NAVIGATE ESUS) (7) vergeleek aspirine met het direct oraal anticoagulans rivaroxaban. Het gaat om zogezegde cryptogene CVA's, wat betekent dat ze niet te wijten zijn aan voorkamerfibrillatie of een ernstige vorm van extracranieële of intracranieële carotisstenose. Deze internationale studie werd **dubbelblind** uitgevoerd en vergeleek placebo met aspirine (100 mg/d) of rivaroxaban (15 mg/d). De deelnemers moesten minstens 50 jaar zijn en een ischemisch CVA hebben doorgemaakt, aangetoond met cerebrale beeldvorming binnen 7 dagen tot 6 maanden voor inclusie. Bij een leeftijd tussen 50 en 59 jaar, moesten ze een bijkomende cardiovasculaire risicofactor hebben (hypertensie, diabetes, voorgeschiedenis van ischemisch CVA, actief tabagisme, hartinsufficiëntie). De primaire uitkomstmaat voor effectiviteit was samengesteld uit het doormaken een nieuw CVA van gelijk welk type (ischemisch, hemorragisch of van onbepaalde oorsprong) of een systemische tromboembolie. De primaire uitkomstmaat voor veiligheid was majeure bloeding zoals gedefinieerd door het ISTH (International Society of Thrombosis and Hemostasis). De studie werd gerealiseerd met de steun van de firma Bayer en Janssen Research and Development.

De rekrutering vond plaats van december 2014 tot september 2017 na de tweede intermediaire analyse waarbij men een toename van majeure bloedingen had aangetoond in de rivaroxabangroep. Men randomiseerde in totaal 7 213 patiënten (gemiddelde leeftijd van 67 jaar en 62% mannen), 5,1% (172/3 609) deelnemers in de rivaroxabanarm en 4,8% (160/3 604) in de aspirinearm hadden een recidief (niet significant verschil, HR van 1,07 met 95% BI van 0,87 tot 1,33). Daarentegen hadden respectievelijk 62 (1,8%) en 23 (0,7%) deelnemers een ernstige bloeding (statisch significant verschil ($p < 0,001$) in het nadeel van rivaroxaban: HR van 2,72 met 95% BI van 1,68 tot 4,39). Wanneer men dus 91 patiënten behandelt, riskeert men één extra ernstige bloeding in de rivaroxabangroep. Dat komt neer op een absoluut risico van 1,8%/jaar tegenover 0,7%/jaar met aspirine.

Besluit

De resultaten van de NAVIGATE ESUS-studie zijn in het voordeel van aspirine voor de secundaire preventie van een recent ischemisch CVA van onbepaalde oorsprong. Rivaroxaban, een direct oraal anticoagulans, is in vergelijking met aspirine geassocieerd met een statistisch significante toename van het risico van ernstige bloeding.

Voor de praktijk

Deze studie bevestigt de actuele aanbevelingen om aspirine te gebruiken voor de secundaire preventie van een ischemisch CVA dat niet veroorzaakt is door voorkamerfibrillatie of kleplijden. Voor België kan de transparantiefiche ‘CVA: secundaire preventie’ van het BCFI, die aspirine aan een dagelijkse dosis van 75 tot 100 mg voorstelt na het doormaken van een CVA of een TIA, als referentie gelden (8).

Referenties

1. Demeestere J, Thijs V. Aspirine plus clopidogrel in de acute fase van een TIA of een beperkt CVA? *Minerva* 2014;13(4):49-50.
2. Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al; CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013;369:11-9. DOI: 10.1056/NEJMoA1215340
3. Geeganage CM, Diener HC, Algra A, et al. Dual or mono antiplatelet therapy for patients with acute ischemic stroke or transient ischemic attack: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2012;43:1058-66. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.637686
4. Demeestere J, Thijs V. Plaatjesremmers in mono- of bitherapie na CVA? *Minerva* 2013;12(6):69-70.
5. Rothwell PM, Algra A, Chen Z, et al. Effects of aspirin on risk and severity of early recurrent stroke after transient ischaemic attack and ischaemic stroke: time-course analysis of randomised trials. *Lancet* 2016;388:365-75. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30468-8
6. Chevalier P. Snel aspirine toedienen na een mineur TIA of CVA? *Minerva* bondig 15/02/2017.
7. Hart RG, Sharma M, Mundl H, et al. Rivaroxaban for stroke prevention after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med* 2018;378:2191-201. DOI: 10.1056/NEJMoA1802686
8. CVA: secundaire preventie. Transparantiefiches. BCFI 2018; beschikbaar op: <https://tf.bcfi.be/nl/frontend/indication-group/14/summary>