



### De COMPASS-studie: betere resultaten bij patiënten met een beroerte in de voorgeschiedenis?

#### Referentie

Sharma M, Hart RG, Connolly SJ, et al. Stroke outcomes in the COMPASS trial. *Circulation* 2019;139:1134-45. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035864

#### Duiding

Dimitri Hemelsoet, Dienst Neurologie, Cerebrovasculaire Aandoeningen/Stroke Unit, Universitair Ziekenhuis Gent

Recent bespraken we in Minerva de COMPASS-studie die aantoonde dat een combinatie van een lage dosis rivaroxaban (2x2,5 mg/d) plus aspirine in maagsapresistente vorm van 100 mg/d versus aspirine in monotherapie bij patiënten met een stabiele cardiovasculaire ziekte (coronair lijden, perifeer vaatlijden, carotisstenose) leidde tot een statistisch significante daling van een samengesteld eindpunt (cardiovasculair overlijden, CVA of myocardinfarct) (HR 0,76 met 95% BI van 0,66 tot 0,86) maar dit ten koste van een hoger risico van majeure bloeding (HR 1,70 met 95% BI van 1,40 tot 2,05) (1,2). In een derde onderzoeksarm met rivaroxaban (2x5 mg/d) in monotherapie zag men ten opzichte van de groep met aspirine in monotherapie geen statistisch significant verschil in de samengestelde uitkomstmaat maar wel een toename van het aantal majeure bloedingen (HR 1,51 met 95% BI van 1,25 tot 1,84).

In een latere publicatie analyseerde men de beroertes die tijdens de COMPASS-studie geregistreerd werden (3). Van de 27 395 deelnemers ontwikkelden er 291 (1%) een ischemisch beroerte of beroerte van onzekere oorsprong (waarbij geen beeldvorming van de hersenen of een autopsie werd uitgevoerd) en 52 (0,2%) een hemorragische beroerte. De jaarlijkse beroerteratio was lager in de rivaroxaban+aspirinegroep (0,5%) dan in de aspirine-groep (0,8%) (HR 0,58 met 95% BI van 0,44 tot 0,76;  $p < 0,0001$ ). Wat ischemische/onzekere beroertes betrof, ging het bijna om een halvering (0,4% versus 0,8%; HR 0,51 met 95% BI van 0,38 tot 0,68;  $p < 0,0001$ ). Men noteerde geen statistisch significant verschil in het aantal hemorragische beroertes. Tussen de rivaroxaban- en de aspirinegroep (allebei in monotherapie) was er geen statistisch significant verschil in het totale aantal beroertes maar wel een afname van het aantal ischemische/onzekere beroertes (0,5% versus 0,8%; HR 0,69 met 95% BI van 0,53 tot 0,90;  $p < 0,006$ ) en een toename van het aantal hemorragische beroerte (0,3% versus 0,1%; HR 2,70 met 95% BI van 1,31 tot 5,58;  $p = 0,005$ ). De jaarlijkse ratio van invaliderende en fatale beroertes (**modified Rankin Scale (mRS)** score 3-6) bedroeg 0,3% in zowel de aspirine- als de rivaroxabangroep versus 0,2% in de rivaroxaban+aspirinegroep (HR 0,58 met 95% BI van 0,37 tot 0,89;  $p = 0,01$  voor rivaroxaban+aspirine versus aspirine). De lagere ratio in de rivaroxaban+aspirinegroep was echter consistent voor alle mRS-scores.

Leeftijd, systolische bloeddruk, voorgeschiedenis van hypertensie, diabetes mellitus, voorafgaande beroerte en Aziatische etniciteit waren onafhankelijke voorspellers voor beroerte. Een voorafgaande beroerte was hierbij de sterkste voorspeller (HR 3,63 met 95% BI van 2,65 tot 4,97;  $p < 0,0001$ ). In de groep met een voorgeschiedenis van beroerte ( $n = 1 032$ ) daalde de ischemische/onzekere beroerteratio met rivaroxaban+aspirine versus met aspirine alleen het sterkst (HR 0,33 met 95% BI van 0,14 tot 0,77;  $p = 0,01$ ) met een absolute beroertereductie van 2,3% (NNT=43) per jaar. In de groep met een verhoogd cardiovasculair risico zonder voorgeschiedenis van beroerte zag men met rivaroxaban+aspirine versus aspirine alleen een kleinere daling van de ischemische/onzekere beroerteratio (HR 0,57 met 95% BI van 0,39 tot 0,84;  $p = 0,01$ ) met een absolute beroertereductie van 0,6% (NNT=142) per jaar.

De methodologische beperkingen van de COMPASS-studie werden reeds uitgebreid besproken (1,4). Zo hadden we vragen bij het proces van randomisatie, de uitvoering van concealment of allocation en de blindering. De vroegtijdige stopzetting van de studie en de mogelijkheid van selectiebias door exclusie van niet-therapietrouwe patiënten en patiënten met een verhoogd bloedingsrisico tijdens een

run-in fase met de studiemedicatie kan de resultaten gunstig beïnvloed hebben. Met de interpretatie van de resultaten van de hier besproken secundaire analyse moeten we extra voorzichtig zijn omdat het gaat om een **post-hoc analyse** van klinische eindpunten die deel uit maakten van een samengestelde primaire en secundaire uitkomstmaat waarvoor geen powerberekening gebeurde.

Met betrekking tot beroerte kan men nog enkele bijkomende bemerkingen maken. Een recent ischemisch beroerte (<1 maand) was een exclusiecriteria in de studie. Men kan het effect van de onderzochte behandelingsstrategie dus niet veralgemenen naar de vroege post-CVA periode waarin het risico van een recidiverende beroerte hoger is. Een TIA werd niet systematisch geregistreerd tijdens de follow-up. Het is dus mogelijk dat enkele beroertes foutief als TIA beschouwd werden en niet zijn meegenomen in de analyse. Ook de voorgeschiedenis van een lacunaire beroerte (suggestief voor cerebrale microangiopathie) was een exclusiecriteria. Uit een substudie van de COMPASS-studie bij 1 760 deelnemers bleek 35% een herseninfarct bij randomisatie te hebben (5), waarvan ruim 40% lacunair was. Verder onderzoek zal moeten uitwijzen of dit een effect op de resultaten gehad heeft. Voorkamerfibrillatie staat niet uitdrukkelijk vermeld bij de exclusiecriteria. Het is dus niet uitgesloten dat er meer deelnemers met een onbehandelde subklinische voorkamerfibrillatie geïnccludeerd werden dan de 1,4% waarbij VKF gedocumenteerd was (6).

## Besluit

Deze post-hoc analyse van de COMPASS-studie, die op zich reeds belangrijke methodologische tekortkomingen vertoonde, toont bij patiënten met stabiele cardiovasculaire ziekte zonder recent CVA (<1 maand) en zonder voorgeschiedenis van hemorragisch CVA aan dat de combinatie van een lage dosis rivaroxaban (2x2,5 mg/d) plus een lage dosis aspirine (100 mg/d) in vergelijking met aspirine alleen het risico van een ischemisch CVA deed afnemen zonder het risico van een hemorragisch CVA te verhogen. Dit effect was het duidelijkst in de subgroep met een voorgeschiedenis van ischemische beroerte.

## Voor de praktijk

De huidige standaardtherapie voor secundaire cardiovasculaire preventie is een anti-aggregerende behandeling met aspirine of clopidogrel in monotherapie (7). Op basis van deze secundaire analyse van de COMPASS-studie zou een duale therapeutische strategie die zowel inwerkt op de plaatjesaggregatie als op de stollingscascade het risico van ischemische beroerte verder kunnen reduceren, vooral bij personen met een voorgeschiedenis van CVA. Met het oog op een mogelijke toepassing in de klinische praktijk is een degelijk opgezette RCT met CVA/TIA als primaire uitkomstmaat noodzakelijk om deze resultaten te bevestigen. Een behandeling met rivaroxaban of een andere DOAC voor de preventie van ischemische beroerte blijft in België tot op heden enkel terugbetaald voor patiënten met gedocumenteerde voorkamerfibrillatie.

## Referenties

1. Chevalier P. Rivaroxaban toevoegen aan aspirine bij zogezegde secundaire cardiovasculaire preventie? *Minerva* 2019;18(3):28-32.
2. Eikelboom JW et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *New Engl J Med* 2017;377:1319-30. DOI: 10.1056/NEJMoa1709118
3. Sharma M, Hart RG, Connolly SJ, et al. Stroke outcomes in the COMPASS trial. *Circulation* 2019;139:1134-45. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035864
4. Niessner A, Agewall S. Critical appraisal of the COMPASS trial. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2018;4:191-2. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvy027
5. Sharma M, Hart RG, Smith EE, et al. Rationale, design, and baseline participant characteristics in the MRI and cognitive substudy of the cardiovascular outcomes for people using anticoagulation strategies trial. *Int J Stroke* 2019;14:270-81. DOI: 10.1177/1747493018784478

6. Coppens M, Weitz JI, Eikelboom JW. Synergy of dual pathway inhibition in chronic cardiovascular disease. *Circ Res* 2019;124:416-25. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313141
7. Herseninfarct (ischemische beroerte). Duodecim Medical Publications. Laatste update: 28/08/2017. Laatste contextnazicht: 13/07/2019.