



Aspirine stoppen voor een niet-cardiale heelkundige ingreep bij patiënten met een coronaire stent in de voorgeschiedenis?

Referentie

Kang DY, Lee SH, Lee SW, et al; the ASSURE DES Investigators. Aspirin monotherapy vs no antiplatelet therapy in stable patients with coronary stents undergoing low-to-intermediate risk noncardiac surgery. J Am Coll Cardiol 2024;84:2380-9. DOI: 10.1016/j.jacc.2024.08.024

Duiding

Wout Kerkaert, student 3^{de} master geneeskunde, Tom Poelman, Vakgroep Volksgezondheid en Eerstelijnszorg, UGent
Geen belangenvermenging met het onderwerp

Klinische vraag

Wat is bij patiënten met een coronaire stent in de voorgeschiedenis het risico van overlijden, myocardinfarct, stenttrombose of cerebrovasculair accident wanneer aspirine in monotherapie verder ingenomen of gestopt wordt tijdens een niet-cardiale heelkundige ingreep?

Achtergrond

De richtlijn van de European Society of Cardiology (ECS) beveelt patiënten met een coronaire drug-eluting stent (DES) na een acuut myocardinfarct aan om dubbele antiplaatjestherapie (DAPT) gedurende 1 jaar in te nemen, gevolgd door een levenslange inname van acetylsalicylzuur (1). Hierbij wordt ook aangeraden om acetylsalicylzuur door te nemen tijdens een niet-cardiale heelkundige ingreep wanneer het bloedingsrisico laag tot matig is (1). In Minerva konden we uit een systematische review en meta-analyse met vooral observationele studies geen definitieve besluiten trekken over het risico van bloeding of trombose door het tijdelijk stopzetten of verder innemen van orale plaatjesremmers tijdens een niet-cardiale heelkunde (2,3). Het risico tussen perioperatief verderzetten en stopzetten van aspirine werd opnieuw onderzocht in een recente gerandomiseerde gecontroleerde studie (4).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- rekrutering van patiënten in 30 centra in 3 landen (Zuid-Korea (95%), India (3%) en Turkije (2%))
- inclusiecriteria: meer dan een jaar geleden een coronaire drug-eluting stent (DES) gekregen tijdens een percutane coronaire interventie (PCI) na een myocardinfarct en nu ingepland voor een niet-cardiale heelkundige ingreep
- exclusiecriteria: acuut coronair syndroom of myocardinfarct een maand geleden doorgemaakt, linkerventrikel-ejectiefractie $\leq 30\%$, hartkleplijden, intolerantie voor aspirine, onder behandeling met anticoagulantia, dringende of cardiale heelkunde, zeer hoog bloedingsrisico (zoals intracraniale of spinale neurochirurgie)
- uiteindelijke inclusie van 962 patiënten met een gemiddelde leeftijd van $68,5 \pm 9,0$ jaar; 23,9% vrouwen; 44,7% had diabetes en volgens de **Revised Cardiac Risk Index** had 24,8% geen risicofactoren, 44,1% had 1 risicofactor, 25,7% had 2 risicofactoren en 5,4% had 3 of meer risicofactoren; het ging vooral om abdominale (40%), orthopedische (23%) en urologische/gynaecologische ingrepen met meestal een laag of intermediair risico van

cardiovasculaire gebeurtenissen (89%) en bloedingen (88%); de mediane tijd tussen de plaatsing van de stent en de niet-cardiale ingreep was 5,1 jaar.

Onderzoeksopzet

Multicenter open-label gerandomiseerde gecontroleerde studie met twee studiearmen:

- interventiegroep (n=464): stopte met elke antiplaatjetherapie vanaf 5 dagen voor tot maximaal 48 uur na de heelkundige ingreep
- controlegroep (n=462): nam aspirine verder in aan een dosis van 100 mg/d; bij patiënten die voor de randomisatie een P2Y₁₂-receptorantagonist in plaats van aspirine gebruikten of die op een dubbele antiplaatjetherapie stonden, werd respectievelijk geswitcht naar aspirine 100 mg/d of werd de P2Y₁₂-receptorantagonist geschrapt vanaf 5 dagen voor de ingreep.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: samengesteld eindpunt bestaande uit globale mortaliteit, myocardiinfarct (ischemie op basis van symptomatologie en/of veranderingen op EKG en/of angiografische beeldvorming, met minstens twee opeenvolgende veranderingen in de concentratie van CK-MB of troponine, en met minstens één waarde boven de 99^{ste} percentiel van de bovengrens), stenttrombose of cerebrovasculair accident (CVA) vanaf 2 dagen voor tot 30 dagen na de ingreep
- secundaire uitkomstmaten: de afzonderlijke eindpunten van de samengestelde primaire uitkomstmaat, fataal myocardiinfarct, myocardschade (concentratie troponine boven de 99^{ste} percentiel van de bovengrens zonder duidelijke non-ischemische oorzaak), coronaire revascularisatie, majeure en mineure bloedingen (volgens de **TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction)-definitie**)
- follow-up tussen 5 dagen voor en 30 dagen na de niet-cardiale heelkundige ingreep via bezoeken of telefonische contacten
- modified-intention-to-treatanalyse waarbij men alleen rekening hield met de patiënten die een niet-cardiale ingreep ondergingen.

Resultaten

- geen statistisch significant verschil tussen de aspirine- en de controlegroep voor de samengestelde primaire uitkomstmaat (0,6% versus 0,9%; p>0,99), noch voor de afzonderlijke eindpunten van de samengestelde uitkomstmaat
- meer mineure bloedingen in de aspirine- versus de controlegroep (14,9% versus 10,1%, p=0,027) zonder verschil in majeure bloedingen (6,5% versus 5,2%; p=0,39).

Besluit van de auteurs

Bij patiënten die een niet-cardiale ingreep met laag of matig risico ondergaan meer dan 1 jaar na het plaatsen van een drug-eluting-stent kon men in een zorgsetting waar de incidentie van gebeurtenissen lager was dan verwacht, geen statistisch significant verschil vaststellen tussen perioperatief verder innemen van aspirine en stopzetten van antiplaatjetherapie op vlak van ischemische gebeurtenissen en majeure bloedingen.

Financiering van de studie

Dit onderzoek werd ondersteund door de CardioVascular Research Foundation (Seoul, Korea), een subsidie van het Korea Health Technology R&D Project via het Korea Health Industry Development Institute (KHIDI), het Ministerie van Gezondheid en Welzijn, Republiek Korea, en het bedrijf Medtronic; de financiers van het onderzoek hadden geen rol in de onderzoeksopzet, gegevensverzameling, gegevensanalyse, gegevensinterpretatie of het schrijven van het rapport.

Belangenconflicten van de auteurs

Belangenconflicten niet vermeld.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

De randomisatie van de studiepopulatie gebeurde op een correcte manier met blinding van de toewijzing en stratificatie volgens deelnemend studiecentrum en bleedingsrisico voor heekunde. De basiskarakteristieken van beide onderzoeksgroepen waren vergelijkbaar. De studie verliep open-label, maar een onafhankelijke comité was blind voor de toewijzing van de gebeurtenissen. Daardoor kon er een objectieve inschatting van de primaire en secundaire uitkomstmaat gebeuren.

Op basis van de resultaten van een eerdere studie werd aangenomen dat de incidentie van de samengestelde primaire uitkomstmaat na 30 dagen 6,0% zou bedragen in de aspirinegroep en 11,5% in de groep zonder verderzetting van aspirine (5). Op basis hiervan schatten de onderzoekers in dat er met een populatie van 900 patiënten 80% power was met een tweezijdig significantieniveau van 5% om een verschil in de primaire uitkomstmaat tussen beide groepen aan te tonen. Het aantal geobserveerde cardiovasculaire gebeurtenissen viel echter lager uit dan verwacht waardoor er mogelijk te weinig power was om verschillen tussen beide groepen aan te tonen.

Interpretatie van de resultaten

De groep die aspirine stopte, had statistisch significant minder mineure bloedingen dan de groep die aspirine verderzette. Dat verschil kunnen we als klinisch relevant beschouwen, want van de 100 patiënten waarbij men aspirine voor de ingreep stopte in plaats van verderzette, zag men bij 20 patiënten minder een mineure bloeding optreden (100/(14,9%-10,1%). Het minder optreden van mineure bloedingen in de interventiegroep ging niet gepaard met een toename van mortaliteit, myocardiinfarct, stenttrombose en cerebrovasculair accident. Volgens de auteurs is de incidentie van myocardiinfarct mogelijk onderschat omdat voor slechts 283 deelnemers de concentratie troponine routinematig bepaald werd. In een gelijkaardige studie waarbij men bij alle patiënten perioperatief biomarkers afnam, zag men namelijk wel meer myocardiinfarcten in de groep die aspirine stopzette (6). Het is niet duidelijk of we dit als verklaring mogen overnemen want in tegenstelling tot de hier besproken studie vinden we in de studie van Graham et al. geen duidelijke definitie voor myocardiinfarct terug. Merken we in de zijlijn ook op dat er in de huidige studie geen verschil in myocardschade kon aangetoond worden op basis van de concentraties van troponine (23% versus 20%; $p=0,51$). Een betere verklaring voor het lage aantal vastgestelde ischemische cardiovasculaire gebeurtenissen zou zijn dat het in deze studie ging om stabiele patiënten met een laag tot matig risico van perioperatieve cardiale complicaties. Wegens de korte follow-up kunnen we niets besluiten over een verschil in risico van trombo-embolie op langere termijn na de heekundige ingreep. Bij de vaststelling dat er geen verschil was in majeure bloedingen, moeten we nog vermelden dat het voornamelijk ging om ingrepen met een laag tot matig bleedingsrisico. Ingrepen met hoog (bleedings-) risico, zoals vasculaire heekunde, werden niet geïnccludeerd. Het feit dat men geen Westerse patiënten includeerde, kan de extrapolatie van de resultaten naar onze zorgcontext bemoeilijken.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Volgens de richtlijn van de European Society of Cardiology (ESC) wordt aspirine best doorgenomen tijdens de perioperatieve periode bij patiënten met een coronaire stent, tenzij er een hoog risico van bloedingen bestaat dat het continueren van aspirine onveilig maakt. Bij ingrepen met een hoog bleedingsrisico kan het overwegen van een tijdelijke onderbreking van aspirine noodzakelijk zijn (1).

Besluit van Minerva

Uit deze multicenter open-label gerandomiseerde gecontroleerde studie met geblindeerde effectbeoordelaars blijkt dat er bij patiënten die mediaan 5 jaar geleden een drug-eluting coronaire stent kregen na een myocardiinfarct en nu een niet-cardiale heekundige ingreep met laag tot matig bleedingsrisico moeten ondergaan, geen verschil bestaat in de incidentie van ischemische,

cardiovasculaire gebeurtenissen en majeure bloedingen tussen het perioperatief stopzetten van aspirine en het perioperatief verder innemen van aspirine. Men zag wel een klinisch relevante daling in de incidentie van mineure bloedingen met het perioperatief stopzetten van aspirine. De geïnccludeerde populatie had echter een laag tot intermediair risico van cardiovasculaire complicaties en er was mogelijk te weinig power om een verschil in ischemische cardiovasculaire aandoeningen aan te tonen.

Referenties

1. Ortega-Paz L, Cader A, Cigalini I, Giacoppo D. Dual antiplatelet therapy for the general cardiologist: recent evidence, balancing ischaemic and bleeding risk. *Eur Soc Cardiol* 1/08/2023.
2. De Cort P. Bloedverdunners stoppen voor een niet-cardiale operatie? *Minerva* 2017;16(10):257-60.
3. Columbo JA, Lambour AJ, Sundling RA, et al. A meta-analysis of the impact of aspirin, clopidogrel and dual antiplatelet therapy on bleeding complications in noncardiac surgery. *Ann Surg* 2017. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002279
4. Kang DY, Lee SH, Lee SW, et al; the ASSURE DES Investigators. Aspirin monotherapy vs no antiplatelet therapy in stable patients with coronary stents undergoing low-to-intermediate risk noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2024;84:2380-9. DOI: 10.1016/j.jacc.2024.08.024
5. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005;293:2126-30. DOI: 10.1001/jama.293.17.2126
6. Graham MM, Sessler DI, Parlow JL, et al. Aspirin in patients with previous percutaneous coronary intervention undergoing noncardiac surgery. *Ann Intern Med* 2018;168:237-44. DOI: 10.7326/M17-2341