

Folia Pharmacotherapeutica september 2018

Antitrombotica in de secundaire preventie van ischemisch CVA buiten het kader van voorkamerfibrillatie: twee recente studies

Er verschenen recent twee internationale, gerandomiseerde studies over het gebruik van antitrombotica in de secundaire preventie van ischemisch cerebrovasculair accident (CVA) bij patiënten zonder voorkamerfibrillatie (VKF).

- In de **NAVIGATE ESUS-studie** bij patiënten met recent ischemisch CVA van ongekende oorsprong, leverde **rivaroxaban** geen winst op in termen van recidief CVA ten opzichte van **acetylsalicylzuur** (ASA), maar leidde wel tot meer majeure (ook intracranieële) bloedingen.

- In de kortdurende **POINT-studie** bij patiënten met recent TIA of mineur ischemisch CVA, was de combinatie **clopidogrel + ASA** doeltreffender dan **ASA alleen** in termen van recidief CVA, maar dit ten koste van meer majeure (vooral extracranieële) bloedingen.

Besluit van het BCFI:

Het besluit van de Transparantiefiche "CVA: secundaire preventie" is dat in de secundaire preventie van CVA bij patiënten zonder VKF of kleplijden, ASA de eerste keuze is. Deze studies veranderen dit standpunt niet.

Er verschenen recent twee internationale, gerandomiseerde, dubbelblinde studies over het gebruik van antitrombotica in de secundaire preventie van ischemisch cerebrovasculair accident (CVA) bij patiënten zonder VKF: de NAVIGATE ESUS-studie en de POINT-studie.

De NAVIGATE ESUS-studie

In de NAVIGATE ESUS-studie¹, uitgevoerd bij ongeveer 7.200 patiënten met recent doorgemaakt ischemisch CVA van ongekende oorzaak (cryptogeen CVA: geen voorkamerfibrillatie, geen ernstige extracranieële of intracranieële carotisatherosclerose), werd onderzocht of rivaroxaban (15 mg p.d.) voordelen biedt ten opzichte van acetylsalicylzuur (ASA; 100 mg p.d.). De medicatie werd 7 dagen tot 6 maand na het event gestart. De studie werd na een mediane follow-up van 11 maanden vroegtijdig gestopt omwille van een verhoogde incidentie van majeure bloedingen (met inbegrip van intracranieële bloedingen) in de rivaroxabangroep (1,8%/jaar vs 0,7%/jaar; NNH = 91; relatief risico 2,75 met 95%BI 1,68 tot 4,39), zonder dat er winst was in optreden van het primaire eindpunt, namelijk een recidief CVA (ongeveer 5%/jaar in elke groep).

Commentaar van het BCFI. Zoals besproken in de Transparantiefiche "CVA: secundaire preventie", is in de secundaire preventie van CVA bij patiënten zonder VKF of kleplijden, ASA de eerste keuze.

Anticoagulantia zijn in deze situatie niet gerechtvaardigd. Een negatieve risico-batenverhouding was al bekend voor de vitamine K-antagonisten, en op basis van de NAVIGATE-ESUS-studie is dit nu ook het geval voor rivaroxaban. Het lijkt logisch ook de andere directe orale anticoagulantia (DOAC's) niet te gebruiken in deze indicatie tenzij in de toekomst zou aangetoond worden dat hun risico-batenverhouding positief is.

De POINT-studie

In de POINT-studie², uitgevoerd bij ongeveer 5.000 patiënten met recent doorgemaakt hoog risico TIA (d.w.z. met hoog risico van CVA) of mineur ischemisch CVA buiten het kader van VKF, werd onderzocht of de combinatie clopidogrel (600 mg de 1^{ste} dag, gevolgd door 75 mg p.d.) + ASA (50 tot 325 mg p.d. volgens de voorkeur van de behandelende arts) voordelen biedt ten opzichte van ASA alleen (50 tot 325 mg p.d.). De medicatie werd binnen de 12 uur na het event gestart. Na een periode van 90 dagen waren er in de groep die de combinatie kreeg minder majeure ischemische events opgetreden dan in de ASA-groep (5% vs 6,5%; NNT = 67; relatief risico 0,75 met 95%BI 0,59 tot 0,95), vooral door een daling van het aantal ischemische CVA's. De incidentie van majeure bloedingen (vooral systemische, niet-fatale extracranieële bloedingen) was echter hoger met de combinatie dan met ASA alleen (0,9% vs 0,4%; NNH = 200; relatief risico 2,32 met 95%BI 1,10 tot 4,87). De studie werd vroegtijdig gestopt omdat de vooraf

gespecificeerde drempelwaarde voor stoppen van de studie (aantal majeure bloedingen), werd overschreden.

Het voordeel van de combinatie wat betreft de vermindering van het aantal ischemische events kwam tot uiting in de eerste 30 dagen van de behandeling, terwijl het risico van majeure bloedingen was verhoogd vanaf dag 8 tot dag 90. Volgens de auteur van het bijhorend editoriaal³ zou dan ook bij patiënten die beantwoorden aan de inclusiecriteria van de POINT-studie, de combinatie clopidogrel + ASA kunnen overwogen worden gedurende de eerste drie weken na het event, gevolgd door overschakelen op monotherapie met ASA. Het ging in de POINT-studie wel om een geselecteerde populatie (o.a. exclusie van patiënten met VKF, met ernstige intracraniale atherosclerose of met ernstig carotislijden, en van patiënten met verhoogd bloedingsrisico), met strikte follow-up en goede therapietrouw.

Commentaar van het BCFI. Zoals besproken in de Transparantiefiche “CVA: secundaire preventie”, is in de secundaire preventie van CVA bij patiënten zonder VKF of kleplijden, ASA de eerste keuze. De meerwaarde van de combinatie clopidogrel + ASA is momenteel nog onvoldoende bewezen. De suggestie in het editoriaal om de eerste drie weken de combinatie te gebruiken, en nadien ASA alleen, verdient verdere evaluatie maar kan op basis van deze studie nog niet zomaar aanbevolen worden.

Specifieke bronnen

- 1 Hart RG, Sharma M, Mundl H, Kasner SE et al. for the NAVIGATE ESUS Investigators. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *NEJM* 2018;378:2191-201 (doi: 10.1056/NEJMoa1802686)
- 2 Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W et al, for the Clinical Research Collaboration, Neurological Emergencies Treatment Trials Network, and the POINT Investigators. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *NEJM* 2018;379:215-25 (doi:10.1056/NEJMoa1800410)
- 3 Grotta JC. Antiplatelet therapy after ischemic stroke or TIA. *NEJM* 2018;379:291-2 (doi:10.1056/NEJMe1806043)

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.