

Folia Pharmacotherapeutica juli 2020

Antitrombotische behandeling bij patiënten met VKF én coronaire hartziekte: wat op lange termijn? □

De combinatie van voorkamerfibrillatie en coronaire hartziekte komt vrij vaak voor. Op basis van observationele gegevens volstaat in dat geval volgens de Europese aanbevelingen monotherapie met een oraal anticoagulans als antitrombotische behandeling op de lange termijn. De eerste grote gerandomiseerde studie in deze indicatie geeft enige onderbouwing voor deze aanbeveling, maar er zijn veel methodologische beperkingen.

In de Folia van januari 2020 behandelden we de antitrombotische behandeling bij patiënten met VKF én acuut coronair syndroom of coronaire stenting. We bespraken daar enkel de behandeling gedurende het eerste jaar na het event. De antitrombotische behandeling op lange termijn kwam niet aan bod. Na een combinatiebehandeling met 2 of 3 antitrombotica gedurende het eerste jaar na het event, stellen de meest recente Europese richtlijnen voor de antitrombotische behandeling op langere termijn een monotherapie met een oraal anticoagulans (DOAC of vitamine K-antagonist) voor. Bij gebrek aan gegevens uit gerandomiseerde studies baseren ze zich hiervoor op gegevens uit grote observationele studies. Enkel in zeer geselecteerde gevallen wordt een combinatiebehandeling van een anticoagulans met een antiaggregans nog aangeraden¹.

De Japanse AFIRE-studie is de eerste gerandomiseerde studie die dit standpunt onderbouwt. De studie includeerde 2.215 patiënten met voorkamerfibrillatie en stabiele coronaire hartziekte. Het primaire eindpunt was een samengesteld eindpunt van cardiovasculaire morbiditeit en globale mortaliteit. Na een mediane follow up van 24 maanden bleek rivaroxaban in monotherapie niet minder doeltreffend ("non-inferieur") dan de combinatie van rivaroxaban met een antiaggregans². Het risico van majeure bloedingen was significant hoger met de combinatiebehandeling dan met rivaroxaban-monotherapie (NNH: 88 per jaar).

De studie kent echter heel wat methodologische beperkingen waardoor de resultaten van deze studie moeilijk te interpreteren zijn. Hierdoor blijft de onderbouwing van de aanbeveling voor een anticoagulans in monotherapie met gegevens uit gerandomiseerde studies dus beperkt.



De studie includeerde 2.215 patiënten (gemiddelde leeftijd 74 jaar, 80% mannen) met VKF en stenting (71%) of overbruggingen (11%) meer dan 1 jaar geleden, of angiografisch bewezen significant coronairlijden zonder indicatie voor revascularisatie.

Na een mediane follow up van 24 maanden bleek monotherapie met rivaroxaban 15 mg (10 mg bij matige of ernstige nierinsufficiëntie) niet minder doeltreffend ("non-inferieur") dan de combinatie van rivaroxaban aan dezelfde dosis met een door de behandelende arts vrij te kiezen antiaggregans (acetylsalicylzuur (70% van de patiënten) of een P2Y₁₂-receptorantagonist, meestal clopidogrel (25% van de patiënten)): incidentie van het primaire eindpunt: 4,14% per patiëntjaar met rivaroxaban monotherapie vs 5,75% per patiëntjaar met combinatietherapie: HR 0,72; 95%BI 0,55 tot 0,95; $p < 0,001$ voor non-inferioriteit².

Er waren significant minder bloedingen in de groep behandeld met rivaroxaban monotherapie dan met combinatietherapie (1,62% per patiëntjaar met rivaroxaban monotherapie vs 2,76% per patiëntjaar met combinatietherapie: HR 0,59; 95%BI 0,39 tot 0,89; $p = 0,01$ voor superioriteit).

Beperkingen van de AFIRE-studie:

- De definitie van het primaire eindpunt werd in de loop van de studie aangepast.
- De studie werd vroegtijdig stopgezet wegens hogere mortaliteit in de groep die de combinatiebehandeling kreeg; hierdoor was de follow up-duur voor de laatst geïnccludeerde patiënten minder dan 1 jaar, terwijl de aanvankelijk geplande follow up-duur voor alle patiënten minstens 24 maanden bedroeg.
- De studie was niet geblindeerd.
- De studie werd uitgevoerd in een louter Japanse populatie; de cardiovasculaire pathologie bij Aziaten is anders dan bij Europese bevolkingsgroepen. De studieresultaten mogen dus niet zomaar geëxtrapoleerd worden naar andere populaties.
- De gebruikte dosis rivaroxaban (15 mg) is de in Japan aanvaarde dosis voor deze indicatie, maar deze is lager dan de dosis die volgens de internationale richtlijnen wordt aangeraden voor deze indicatie (20 mg).
- De vrije keuze van het antiaggregans bemoeilijkt eveneens de interpretatie.
- Verrassend genoeg lag de incidentie van het primaire eindpunt lager in de groep behandeld met rivaroxaban monotherapie dan in de groep behandeld met combinatietherapie. Dit in die mate dat een niet vooraf gespecificeerde analyse 'superioriteit' aantoonde voor rivaroxaban monotherapie ten opzichte van combinatietherapie; dit is moeilijk te verklaren op basis van de biologische effecten van antitrombotische behandeling en is volgens de auteurs mogelijk toe te schrijven aan toeval.

Bronnen

1. 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions. *Europace* 2019;21:192-3. doi: 10.1093/europace/euy174
2. Yasuda S, Kaikita K, Akao M, Ako J, Matoba T et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation with stable coronary disease. *Engl J Med.* 2019;381:1103-13. doi: 10.1056/NEJMoa1904143

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.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

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

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.