

PREVENTIE VAN TROMBO-EMBOLIE BIJ VOORKAMERFIBRILLATIE: DE ACTIVE-STUDIES

De ACTIVE W-studie en de ACTIVE A-studie bevestigen dat, bij patiënten met voorkamerfibrillatie met hoog risico van trombo-embolie, vitamine K-antagonisten de eerste keuze blijven voor de preventie van cerebrovasculaire accidenten. Ze tonen ook dat wanneer vitamine K-antagonisten gecontra-indiceerd zijn of om andere redenen niet wenselijk zijn, de associatie clopidogrel + acetylsalicylzuur iets doeltreffender is dan acetylsalicylzuur alleen, maar wel meer risico van bloedingen geeft.

De preventie van trombo-embolie bij voorkamerfibrillatie werd reeds meerdere malen in de Folia besproken. Studies en meta-analyses hebben duidelijk aangetoond dat bij patiënten met voorkamerfibrillatie met hoog risico van trombo-embolie, de vitamine K-antagonisten doeltreffender zijn dan de anti-aggregantia ter preventie van cerebrovasculaire accidenten, ook bij ouderen. In de praktijk kunnen veel patiënten echter niet behandeld worden met vitamine K-antagonisten, bv. omwille van een contra-indicatie, problemen van therapietrouw, comorbiditeit, polymedicatie, en in deze gevallen is acetylsalicylzuur een redelijk alternatief [zie Folia januari 2008]. De ACTIVE-studies – twee gecontroleerde dubbelblinde gerandomiseerde studies – werden uitgevoerd bij patiënten met voorkamerfibrillatie met hoog risico van trombo-embolie (d.w.z. naast de voorkamerfibrillatie nog minstens één bijkomende risicofactor voor cerebrovasculair accident). Er werd nagegaan of bij patiënten bij wie vitamine-K antagonist niet wenselijk zijn (zie hoger), de associatie clopidogrel (75 mg p.d.) + acetylsalicylzuur (75 à 100 mg p.d.) een doeltreffend alternatief kan zijn voor toediening van ofwel een vitamine K-antagonist (met name warfarine, de

ACTIVE W-studie), ofwel acetylsalicylzuur alleen (de ACTIVE A-studie).

- De ACTIVE W-studie [*Lancet* 2006; 367:1903-12] toonde dat de associatie clopidogrel + acetylsalicylzuur minder doeltreffend was dan de vitamine K-antagonist (INR tussen 2 en 3) ter vermindering van het risico van majeur ischemisch accident (5,9% per jaar met de associatie van anti-aggregantia versus 3,9% per jaar met warfarine). Honderd patiënten moesten behandeld worden gedurende één jaar met warfarine in plaats van met de associatie van anti-aggregantia om bijkomend één cerebrovasculair accident te voorkómen (NNT=100). De studie werd vroegtijdig gestopt omwille van dit significant verschil in doeltreffendheid [zie Folia maart 2007].

- Recent werd de ACTIVE A-studie [*New Engl J Med* 2009;360:2066-78 met editoriaal 2127-9] gepubliceerd. De resultaten tonen voor de associatie van anti-aggregantia ten opzichte van acetylsalicylzuur alleen, het volgende: een geringe vermindering van het risico van cerebrovasculair accident (2,4% versus 3,3% per jaar), maar een verhoging met 0,7% van het risico van majeure bloedingen (2% versus 1,3% per jaar) en met 0,1% van het risico van fatale bloeding (0,3% versus 0,2% per jaar).

Tweehonderd patiënten moesten behandeld worden gedurende één jaar met de associatie van anti-aggregantia in plaats van met acetylsalicylzuur alleen om bijkomend één cerebrovasculair accident te voorkomen (NNT=200).

Als besluit bij deze ACTIVE-studies kan men stellen dat bij patiënten met voorkamerfibrillatie met hoog risico van trombo-embolie, vitamine K-antagonisten de eerste keuze blijven. Wanneer vitamine K-antagonisten gecontra-indiceerd zijn of om andere redenen niet wenselijk zijn, is de associatie clopidogrel + acetylsalicylzuur iets

doeltreffender dan acetylsalicylzuur alleen. Deze associatie wordt in de richtlijnen echter op dit ogenblik niet aangeraden, en voorzichtigheid blijft geboden gezien het verhoogde risico van bloedingen, vooral bij ouderen.

We herinneren eraan dat wat de secundaire preventie van cerebrovasculaire accidenten bij patiënten **zonder** voorkamerfibrillatie betreft, de CHARISMA-studie geen verschil in doeltreffendheid toonde tussen de associatie clopidogrel + acetylsalicylzuur, en acetylsalicylzuur alleen [zie Folia augustus 2006 en februari 2009].

Recente informatie

- Hoofdstuk 1.9.2. **Dabigatran (Pradaxa®▼)** en **rivaroxaban (Xarelto®▼)** zijn twee nieuwe anticoagulantia voor oraal gebruik (beschikbaar sedert oktober 2009). Beide middelen zijn geregistreerd voor gebruik bij volwassen patiënten voor de primaire preventie van veneuze trombo-embolische events bij majeure orthopedische chirurgie (totale knie- of heupprothese).

- Dabigatran (Pradaxa®) is een directe trombine-inhibitor (hoofdstuk 1.9.2.2.). Dabigatran wordt toegediend in de vorm van dabigatranetexilaat, een pro-drug die in het organisme snel omgezet wordt tot de actieve stof dabigatran. De in de bijsluiter vermelde posologie is 220 mg per dag in één gift gedurende 28 tot 35 dagen na majeure heupchirurgie, en gedurende 10 dagen na majeure kniechirurgie. De dosis dient vermindert te worden tot 150 mg per dag bij patiënten boven 75 jaar, bij matige nierinsufficiëntie of bij gelijktijdig gebruik

van amiodaron. In de studies uitgevoerd ter preventie van veneuze trombo-embolische events na heupchirurgie (Re-Novate studie) en na kniechirurgie (Re-Model studie) was dabigatran (150 of 220 mg p.d.) niet doeltreffender dan enoxaparine (40 mg p.d.) wat betreft de globale mortaliteit, en het optreden van longembool en van symptomatische diepe veneuze trombo-embolie. In deze studies werd evenmin een verschil gezien tussen de twee middelen voor wat betreft het risico van bloedingen of leverstoornissen. Er dient echter op gewezen dat in deze studies relatief weinig oudere patiënten en/of patiënten met nierinsufficiëntie, bij wie het bloedingsrisico kan verhoogd zijn, werden geïnccludeerd. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van inhibitoren van P-glycoproteïne zoals amiodaron, en associatie met andere antitrombotica moeten vermeden worden. De struc-