

Nog steeds geen alternatief voor orale antistolling bij atriumfibrilleren

F.W.A. Verheugt

Patiënten met atriumfibrilleren zonder hartklepziekte hebben een vijfmaal hogere kans op het krijgen van een herseninfarct dan vergelijkbare patiënten zonder atriumfibrilleren.¹ Voor patiënten met hartklepziekte ligt dit risico nog aanzienlijk hoger. Risicofactoren voor het ontwikkelen van een herseninfarct bij atriumfibrilleren zijn: leeftijd boven de 75 jaar, hypertensie, symptomen of tekenen van hartfalen, een eerdere trombo-embolie, diabetes en coronairlijden. Orale antistollings-therapie met coumarinederivaten brengt het risico van het ontwikkelen van een herseninfarct terug met maar liefst 75%.² Maar ook bloedplaatjesaggregatiemmers zoals aspirine blijken ten opzichte van placebo een beschermend effect te hebben: rond 30% reductie van herseninfarct. Daarom is aspirine een uitstekend alternatief voor patiënten die geen orale antistolling kunnen verdragen of dit niet willen gebruiken.

Er is een uitvoerige speurtocht gaande naar alternatieven voor orale antistollingstherapie bij atriumfibrilleren. Orale antistollings-therapie heeft een aantal bekende nadelen: complexiteit, patiënt-onvriendelijkheid en het risico van ernstige bloedingen (rond 1% per jaar). Daarom is orale antistolling alleen aangewezen bij atriumfibrilleren als patiënten één of meer van bovenstaande risicofactoren hebben. Alternatieve therapie in de vorm van orale directe trombineblokkers is uitgetest bij atriumfibrilleren en biedt evenwaardige bescherming als coumarinederivaten.³⁻⁴ De uitvoerig uitgeteste orale trombineblokker ximelagatran bleek evenwel levertoxiciteit te veroorzaken: ALAT-verhoging van meer dan driemaal de normaalwaarde bij ruim 6% van de behandelde patiënten. Hierdoor is het middel vooralsnog niet geregistreerd. Andere trombineblokkers worden nu uitvoerig getest en ook orale factor-Xa-remmers zijn in ontwikkeling en kunnen mogelijk als alternatief dienen voor orale antistollingstherapie. Gelet op de gunstige effecten van aspirine is men ook gaan zoeken naar krachtiger antiplaatjesterapie bij patiënten met atriumfibrilleren. Op de Scientific Sessions van de American Heart Association, gehouden in november 2005 te Dallas, werd het belangwekkende ACTIVE-W-onderzoek gepresenteerd.⁵

Bij 6706 patiënten met atriumfibrilleren zonder hartklepafwijkingen, maar met risicofactoren op het krijgen van een herseninfarct, werd een randomisatie uitgevoerd naar de gebruikelijke behandeling van orale antistollingstherapie met een streef-INR (International Normalised Ratio) tussen de 2-3, of naar dubbele antiplaatjesterapie in de vorm van lage doses aspirine (75-100 mg dagelijks) en clopidogrel 75 mg eenmaal daags. Het primaire eindpunt van het onderzoek was herseninfarct, andere trombo-embolie, hartinfarct of vasculaire dood. Tevens werd nauwkeurig naar belangrijke bloedingscomplicaties gekeken. Bij aanvang van het onderzoek bleek dat eenderde van de patiënten ouder was dan 75 jaar, meer dan 80% behandelde hypertensie had en 15% al eerder een trombo-embolie had doorgemaakt. Verder bleek een kwart van de patiënten onder de 75 jaar te lijden aan suikerziekte of coronaire hartziekte. De behaalde INR binnen het streefgebied tussen 2-3 werd bereikt bij 63% van de patiënten toegewezen aan orale antistollingsbehandeling, zoals gebruikelijk in grote onderzoeken met deze therapievorm.

Het onderzoek werd voortijdig afgebroken, omdat bij de patiënten met dubbele antiplaatjesterapie 75% meer herseninfarcten waren ontstaan dan bij de patiënten die met orale antistolling waren behandeld, terwijl juist het doel van het onderzoek was aan te tonen dat dubbele antiplaatjesterapie qua effectiviteit en veiligheid niet onderdoet voor orale antistollingstherapie. Het primaire eindpunt werd bereikt bij 3,9% per jaar bij de patiënten die orale antistollingstherapie hadden, tegen 5,6% per jaar bij de patiënten met dubbele antiplaatjesterapie (relatief risico, RR=1,45, 95%-BI, 1,19-1,77, $p=0,0002$). Voor het herseninfarct waren de getallen 1,4% per jaar met antistollingstherapie tegen 2,4% met antiplaatjesterapie (RR=1,75, 95%-BI 1,27-2,41, $p=0,0006$). Ook het hartinfarct kwam minder vaak voor met orale antistollingstherapie, maar dit was statistisch niet significant. Ook vasculaire en totale mortaliteit waren niet significant verschillend. Verrassend genoeg was het aantal bloedingscomplicaties met de dubbele antiplaatjesterapie gelijk aan dat met orale antistollingstherapie: 2,4% per jaar met dubbele antiplaatjesterapie tegen 2,2% per jaar met orale antistollingstherapie (RR=1,08, $p=0,87$). Subgroepanalyse toonde aan dat patiënten die voorafgaand aan het onderzoek orale antistolling gebruikten (75% van de studiepopulatie), het nog slechter deden met dubbele antiplaatjesterapie (primaire eindpunt RR=1,58, $p=0,0006$), terwijl dit getal bij patiënten die geen orale antistolling gebruikten voor-

Prof. dr. F.W.A. Verheugt, cardioloog,
Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen

afgaand aan het onderzoek, lager was ($RR=1,32$, $p=0,17$). Zoals uit alle onderzoeken met orale antistollingstherapie bleek dat patiënten die meer dan tweederde van de tijd in het therapeutisch bereik waren van het orale antistollingsonderzoek, de meeste baat hadden ($p<0,0001$), waarbij patiënten die minder dan tweederde van de tijd in dit bereik zaten, nauwelijks baat hadden ten opzichte van dubbele antiplaatjetherapie ($p=0,47$).

Zelfs krachtige antiplaatjetherapie is derhalve minder effectief in het voorkómen van herseninfarct dan orale antistollings-therapie bij patiënten met een hoog risico op een herseninfarct bij atriumfibrilleren, terwijl volstrekt onverwacht het bloedingsrisico gelijk blijft. Dit geeft ondubbelzinnig aan dat er vooralsnog geen alternatief bestaat voor orale antistollingstherapie bij atriumfibrilleren. Ook laat het onderzoek duidelijk zien dat uitstekende resultaten kunnen worden bereikt met een streef-INR tussen 2-3 met een acceptabel bloedingsrisico. Dit neemt niet weg dat antiplaatjetherapie een alternatief kan zijn voor patiënten die geen orale antistollingstherapie kunnen of willen verdragen. Momenteel loopt nog het ACTIVE-A-onderzoek, waarbij deze categorie patiënten wordt gerandomiseerd naar dubbele antiplaatjetherapie (aspirine en clopidogrel) tegen aspirine alleen. In dit onderzoek zal het verhoogde bloedingsrisico moeten wor-

den afgewogen tegen de verwachte afname van het herseninfarct. Ten slotte heeft deze onderzoeksgroep uit de ACTIVE-W- en ACTIVE-A-onderzoeken 10.000 patiënten gerekruteerd voor een substudie, waarbij de bloeddrukverlagende angiotensine-receptorantagonist irbesartan wordt vergeleken met placebo bij deze hoogrisicogroep patiënten met atriumfibrilleren. ■

Literatuur

- 1 Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke. The Framingham Study. Arch Intern Med 1987;147:1561-4.
- 2 Lip GY, Hart RG, Conway DS. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation. BMJ 2002;325:1022-5.
- 3 Verheugt FWA. Can we pull the plug for warfarin in atrial fibrillation? Lancet 2003;362:1686-7.
- 4 Wallentin L, Ezekowitz M, Simmers TA, et al. Safety and efficacy of a new oral direct thrombin inhibitor dabigatran in atrial fibrillation: a dose finding trial with comparison to warfarin. Eur Heart J 2005;26(Abstr Suppl):482.
- 5 Connolly S. The ACTIVE-W study. Presented at the Scientific Sessions, American Heart Association, Dallas, November 2005.