

## Aspirine toevoegen aan clopidogrel in secundaire preventie?

Diener H, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. on behalf of the MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;364:331-7.

Duiding: M. Bogaert



### SAMENVATTING

#### Klinische vraag

Wat is bij hoogrisicopatiënten die recent een ischemisch CVA of TIA doormaakten, het effect van toevoegen van aspirine aan een reeds ingezette behandeling met clopidogrel op het optreden van vasculaire incidenten?

#### Achtergrond

Verschillende studies hebben het effect en de veiligheid van clopidogrel vergeleken met acetylsalicylzuur (aspirine) bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico. Een systematische review van deze studies (waarin tevens de vergelijking tussen ticlopidine en aspirine is opgenomen) toont een bescheiden, maar significante meerwaarde van thiënoprydinederivaten (ticlopidine, clopidogrel) versus aspirine, ook in een subgroep van patiënten die een TIA of een ischemisch vasculair incident hadden doorgemaakt<sup>1</sup>. Andere studies onderzochten het toevoegen van clopidogrel aan aspirine bij zeer specifieke populaties<sup>2,3</sup>, maar niet bij patiënten na een TIA of CVA.

#### Bestudeerde populatie

In 507 centra ('stroke units' of neurologische diensten) in 28 landen werden 7 599 patiënten gerekruteerd, die in de voorafgaande drie maanden een ischemisch CVA of een TIA hadden doorgemaakt, en één of meer additionele risicofactoren vertoonden (ischemisch CVA of myocardinfarct in de voorgeschiedenis, angina pectoris, diabetes mellitus of perifere arterieel lijden). Patiënten met een hoog risico van bloeding (bijvoorbeeld ulcus pepticum, ernstige leverinsufficiëntie) werden geëxcludeerd.

#### Onderzoekopzet

In een gerandomiseerde, dubbelblinde placebogecontroleerde studie werd aspirine 75 mg per dag (n=3 797) vergeleken met placebo (n=3 802) bij hoogrisicopatiënten die allen na een recent ischemisch CVA of TIA clopidogrel 75 mg per dag namen.

#### Uitkomstmeting

Het primaire eindpunt was een combinatie van ischemisch CVA, myocardinfarct, vasculaire dood

### BESPREKING

#### *Clopidogrel en aspirine: andere studies*

In de CAPRIE-studie<sup>4</sup> werd clopidogrel vergeleken met aspirine bij patiënten na een recent ischemisch

en herhospitalisatie voor acute ischemie (centraal, coronair of perifere). Secundaire eindpunten waren de individuele componenten van het primaire eindpunt, combinaties van deze componenten, CVA en dood. De analyse gebeurde volgens intention-to-treat.

#### Resultaten

In de groep die met aspirine én clopidogrel werd behandeld, bereikte 15,7% van de patiënten het primaire eindpunt, vergeleken met 16,7% in de groep die alleen clopidogrel nam (niet-significant verschil). Levensbedreigende bloedingen (onder andere intracerebraal) traden op bij 2,6% van de patiënten met de gecombineerde behandeling versus 1,3% met aspirine alleen: een **absolute risicotename** van 1,3% (95% BI 0,6 tot 1,9). Er waren meer majeure bloedingen in de groep die met aspirine én clopidogrel werd behandeld: **absoluut risicoverschil** tussen de groep met aspirine en de groep zonder aspirine: 1,36 (95% BI 0,86 tot 1,86; p<0,0001), maar er was geen verschil in mortaliteit.

#### Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat het toevoegen van aspirine aan clopidogrel bij hoogrisicopatiënten na een recent ischemisch CVA of TIA slechts een niet-significante vermindering gaf van het aantal majeure vasculaire accidenten, maar dat dit gepaard ging met een verhoogd risico van levensbedreigende of majeure bloedingen.

#### Financiering

De studie was gesponsord door de bedrijven Sanofi-Synthelabo en Bristol Myers met een onafhankelijke stuurgroep. Analyse van de resultaten gebeurde zowel door als onafhankelijk van de sponsor.

#### Belangenvermenging

Twee van de auteurs verklaren te zijn opgetreden als consultant en/of spreker voor verschillende farmaceutische bedrijven.

CVA of myocardinfarct of met symptomatisch perifere arterieel lijden. Daarin was de risicoreductie van clopidogrel voor het primaire gecombineerde eind-

punt (ischemisch CVA, myocardinfarct of vasculaire mortaliteit) marginaal hoger dan aspirine (RR van clopidogrel versus aspirine 8,7%;  $p=0,043$ ). Een nadere analyse van deze studie toont aan dat het gevonden verschil vooral te danken was aan de subgroep van patiënten met een arteriopathie<sup>5</sup>. Deze studie had verschillende methodologische tekortkomingen. De CURE-studie<sup>2</sup> vergeleek het effect van clopidogrel toegevoegd aan aspirine (75 tot 325 mg per dag) gedurende gemiddeld negen maanden bij patiënten met een acuut coronair syndroom zonder ST-elevatie. Er was een voordeel van de combinatiebehandeling voor het samengestelde eindpunt (cardiovasculaire dood, niet-fataal myocardinfarct of CVA) met een RR 0,80 (95% BI 0,72 tot 0,90;  $p<0,001$ ), maar tegen een significante toename van het aantal majeure bloedingen (RR 1,38;  $p=0,001$ ). De CREDO-studie<sup>3</sup> evalueerde over een periode van één jaar het effect van clopidogrel versus placebo bij patiënten die aspirine (81 tot 325 mg per dag) kregen na een coronaire angioplastiek. Ook in deze studie stelde men een reductie vast van het risico van een samengesteld eindpunt (overlijden, myocardinfarct, CVA), echter zonder significante toename van het risico van majeure bloedingen. De hier besproken MATCH-studie werd opgezet om te zien of ook bij patiënten die een TIA of een ischemisch CVA hadden doorgemaakt, het toevoegen van aspirine aan de behandeling met clopidogrel een gunstig effect had.

#### Methodologische beperkingen

De populatie van de MATCH-studie had wel degelijk een hoog risico. De gebruikte dosis aspirine (75 mg) was lager dan in de CAPRIE-studie (325 mg), hetgeen wijst op de ondertussen veranderde ideeën omtrent de posologie van aspirine in preventie. De studie werd goed uitgevoerd en gegevens over 96% van de geïncludeerde patiënten waren beschikbaar. De studieopzet roept echter vragen op. De beslissing om de combinatie van clopidogrel met aspirine te testen ten opzichte van clopidogrel alleen, en niet ten opzichte van aspirine alleen, is verrassend. Inderdaad wordt overal ter wereld aspirine beschouwd als eerste keuze anti-aggregans. Het marginale voordeel van clopidogrel dat in de CAPRIE-studie werd gezien ten opzichte van aspirine weegt zeker niet op tegen de veel grotere ervaring met aspirine en de hogere kostprijs van clopidogrel. Het was dan ook logischer geweest om de combinatie te testen ten opzichte van aspirine. De keuze in de MATCH-studie berust wellicht op een poging van de commercialiserende bedrijven om clopidogrel, en niet aspirine, als eerste keuze anti-aggregans te positioneren. Er zijn echter

al studies aangekondigd waarbij clopidogrel toegevoegd aan een therapie met aspirine wordt bestudeerd. Ten slotte kan men zich afvragen in hoeverre de keuze van de inclusieperiode (binnen drie maanden na een CVA of TIA) de resultaten kan beïnvloeden. In de eerste dagen na deze accidenten is het risico van een CVA, en dus de mogelijkheid een gunstig effect aan te tonen, immers groter.

#### Secundaire preventie in deze specifieke populatie

Deze studie kan dus geen significante reductie aantonen van het toevoegen van aspirine aan een behandeling met clopidogrel bij deze hoogrisicopopulatie post TIA of CVA. De CAPRIE-studie vond evenmin een meerwaarde van clopidogrel versus aspirine bij patiënten met een ischemisch CVA in de voorgeschiedenis: RR voor het samengestelde eindpunt (CVA, myocardinfarct, vasculaire mortaliteit) van 0,90 (95% BI 0,79 tot 1,04), ofwel een niet-significante RRR van 7,3%<sup>4</sup>. De huidige studie kan een behandeling met alleen clopidogrel in deze indicatie niet rechtvaardigen.

#### Bloedingsrisico

De resultaten van deze studie beklemtonen nogmaals het risico van belangrijke bloedingen met de associatie van twee producten die elk reeds een bloedingsrisico meebrengen. Zoals uitvoerig besproken in de MATCH-publicatie zelf, en in een bijbehorend commentaar<sup>6</sup>, zijn er een aantal redenen waarom de risico-batenverhouding minder gunstig is bij patiënten na ischemisch CVA of TIA dan bijvoorbeeld na een myocardinfarct. Men vindt bij een niet onaanzienlijk deel van de patiënten met een ischemisch CVA of TIA bij onderzoek met nucleaire magnetische resonantie, vooraf bestaande kleine, dikwijls asymptomatische cerebrale bloedingen, die niet gezien worden op een CT-scan. Het zou interessant zijn om in toekomstige studies na te gaan of het risico van majeure intracerebrale bloedingen met de associatie clopidogrel-aspirine beperkt is tot de patiënten die deze letsels vertonen.

Daarnaast was het risico van bloedingen met de associatie in deze studie zeker hoger dan in de CURE- en CREDO-studies. Hierin werd clopidogrel toegevoegd aan aspirine, terwijl in de MATCH-studie aspirine werd toegevoegd aan clopidogrel. Dit is misschien de uitleg voor het verschil in bloedingsrisico. Zelfs indien deze risicotename niet in alle studies significant is<sup>3</sup>, tonen de meeste studies toch dezelfde trend, die gezien de grote aantallen patiënten die met clopidogrel worden behandeld, toch belangrijk kan zijn in absolute aantallen.

## BESLUIT



De MATCH-studie kan voor vasculaire eindpunten geen significante risicoreductie aantonen van het toevoegen van aspirine aan een behandeling met clopidogrel bij patiënten die recent een ischemisch CVA of TIA doormaakten en ten minste één andere cardiovasculaire risicofactor hebben. Deze combinatie verhoogt echter wel het risico van majeure bloedingen.

## Literatuur

1. Hankey G, Sudlow C, Dunbabin D. Thienopyridine derivates (ticlopidine, clopidogrel) versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients. (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 1999. Oxford: John Wiley & Sons.
2. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
3. Steinhubl SR, Berger PB, Mann III JT, et al, for the CREDO Investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized control trial. *JAMA* 2002;288:2411-20.
4. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.
5. Clopidogrel. *Rev Prescrire* 1999;19(195):332-5.
6. Rothwell PM. Lessons from MATCH for future randomised trials in secondary prevention of stroke. [comment]

## Productnamen

Clopidogrel: Plavix®

Ticlopidine: Ticlopidine®, Ticlid®, Ticlopidin-Ratiopharm®

## Endarterectomie bij asymptomatische carotisstenose

MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1491-502.

Duiding: P. Chevalier, H. Van Damme



## SAMENVATTING

### Klinische vraag

Reduceert endarterectomie bij patiënten met een asymptomatische stenose van de arteria carotis interna het risico van optreden of recidiveren van CVA? Bestaat er een drempel waarboven de voordelen van endarterectomie opwegen tegen het operatieve risico?

### Achtergrond

CVA is de derde meest frequente doodsoorzaak in de geïndustrialiseerde landen met een mortaliteit die wordt geschat op 11,6 per duizend bij mannen en 11,48 per duizend bij vrouwen, voornamelijk bij personen ouder dan 70 jaar. In 30 tot 50% van de gevallen is het CVA te wijten aan een atherosclerotische stenose van de cervico-cerebrale arteriën<sup>1</sup>.

Personen met een stenose van de a. carotis interna hebben een sterk verhoogde kans op het ontwikkelen van een CVA (door occlusie van een grote arterie of endocraniële embolie). Dit risico neemt toe met de graad van stenose. Bij een asymptomatische stenose is het risico minder uitgesproken dan wanneer deze symptomatisch is (recent, in de afgelopen zes maanden, neurologische symptomen van CVA, TIA of retina-ischemie)<sup>2</sup>. Bij carotisstenose is een carotidarterectomie één van de mogelijke behandelingen om neurologische accidenten te vermijden. Op basis van een eerder uitgevoerde meta-analyse<sup>3,4</sup> besloot men dat er slechts een gering voordeel is bij patiënten met een asymptomatische stenose, zodat deze

interventie niet bij elke stenosepatiënt moet worden toegepast. Een nieuwe studie met voldoende statistische power is daarom wenselijk.

### Bestudeerde populatie

Deze studie includeerde 3 120 patiënten jonger dan 75 jaar (29% jonger dan 65 jaar, 50% tussen 65 en 74 jaar en 21% ouder dan 74 jaar), die werden gerekruteerd op interne en chirurgische diensten. Zij hadden een carotisstenose van ten minste 60% op echo-Dopplersonderzoek, uni- of bilateraal, waarbij noch een CVA, noch een TIA, noch een significant ander neurologisch symptoom in de voorafgaande zes maanden was voorgekomen, en zonder dat arts of patiënt aandrang tot onmiddellijke operatie (endarterectomie). De exclusiecriteria waren onder andere een endarterectomie in de voorgeschiedenis, een cardiale bron van embolieën en een coronaire stenose.

### Onderzoeksopzet

De carotisstenose werd tijdens randomisatie vastgesteld met bilaterale echo-Doppler en was gebaseerd op afname van de diameter van het arteriële lumen. De randomisatie hield onder andere rekening met arteriële hypertensie, diabetes, contralaterale symptomen en ipsilaterale symptomen sinds meer dan zes maanden. De patiënten werden verdeeld in een groep die onmiddellijk een endarterectomie onderging (n=1 560) en een groep bij wie endarterectomie