

# Clopidogrel of de combinatie aspirine + dipyridamol na cerebrovasculair accident?

- **Klinische vraag** Is er een verschil in effectiviteit en veiligheid tussen clopidogrel (CLO) en de combinatie aspirine + dipyridamol (ASA-DIP) als secundaire preventie na een cerebrovasculair accident?
- **Achtergrond** Gewoonlijk wordt na een cerebrovasculair accident gestart met aspirine om recidieven te voorkomen. De laatste jaren zijn er een aantal studies verschenen die het nut van andere anti-aggregantia of de combinatie van andere anti-aggregantia met aspirine onderzochten. Voor het gebruik van CLO alleen of gecombineerd met aspirine was er weinig overtuigend bewijs van enige meerwaarde, terwijl men voor de combinatie ASA-DIP een matig effect versus aspirine kon aantonen. Of er een verschil bestaat tussen CLO en de combinatie ASA-DIP was nog niet onderzocht.

## Analyse

M. Bogaert  
L. Kaufman

## Referentie

Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, et al; PROFESS Study Group. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1238-51.

## Bestudeerde populatie

- 20332 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 66 (SD 8,5) jaar, 64% mannen, gerekruteerd in 695 klinieken in 35 landen
- inclusiecriteria:  $\geq 55$  jaar (later aangepast tot  $\geq 50$  jaar), recent ischemisch CVA (<90 dagen, later aangepast tot <120 dagen vóór randomisatie), met neurologische symptomen >24 uur (of <24 uur mits bewijs van recent herseninfarct op NMR of CT), neurologische stabilisatie vóór randomisatie
- exclusiecriteria: contra-indicaties voor anti-aggregantia, ongeschikt voor randomisatie.

## Onderzoeksopzet

- dubbelblinde, gerandomiseerde, gecontroleerde studie; vooreerst non-inferioriteitstudie (delta 1,075), daarna superioriteitstudie met factorieel opzet\*
- combinatie ASA (25 mg) + DIP (200 mg met vertraagde vrijstelling) tweemaal daags (n=10181) versus CLO (75 mg) eenmaal daags (n=10151)
- follow-up: gemiddeld 2,5 jaar; na één, drie en zes maanden, daarna om de zes maanden
- centrale registratie van gebeurtenissen.

\* de resultaten van telmisartan versus placebo werden reeds besproken in Minerva<sup>1</sup>.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: recidief cerebrovasculair accident (CVA)
- secundaire uitkomstmaat: samengesteld eindpunt van CVA, myocardinfarct of overlijden door cardiovasculaire oorzaak
- tertiaire uitkomstmaten: onder andere majeure bloedingen
- **intention to treat analyse.**

## Resultaten

- primaire uitkomstmaat: recidief CVA: 9% in de ASA-DIP-groep versus 8,8% in de CLO-groep (HR 1,01; 95% BI van 0,92 tot 1,11), dus geen non-inferioriteit
- secundaire uitkomstmaat: 13,1% in beide groepen (HR 0,99; 95% BI van 0,92 tot 1,07)
- majeure bloeding: 4,1% in de ASA-DIP- vs 3,6% in de CLO-groep (HR 1,15; 95% BI van 1,00 tot 1,32).

## Besluit van de auteurs

De vooraf gedefinieerde criteria voor non-inferioriteit werden niet bereikt. De incidentie van recidief CVA met ASA-DIP en CLO was gelijklopend. Het is niet aangetoond dat één van deze behandelingen superieur is aan de andere voor de preventie van recidief CVA.

**Financiering:** Boehringer Ingelheim

**Belangenvermenging:** de meeste auteurs hadden banden met verschillende farmaceutische firma's, waaronder Boehringer Ingelheim.

1. Chevalier P. Telmisartan na CVA? *Minerva* 2008;7(10):154.
2. Van Driel M, Chevalier P. Evaluatie van nieuwe geneesmiddelen: 'superieur', 'equivalent' of 'niet-inferieur'? [Editoriaal] *Minerva* 2005;4(10):154.
3. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
4. Boland B. Anti-aggregantia in de preventie van CVA. *Minerva* 2003;2(6):89-93.
5. CAPRIE Steering Committee. A randomised blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.
6. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-17.
7. Chevalier P. Clopidogrel plus aspirine versus aspirine alleen in cardiovasculaire preventie. *Minerva* 2006;5(5):76-9.

8. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al; 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.
9. Bogaert M. Aspirine toevoegen aan clopidogrel in secundaire preventie? *Minerva* 2005;4(5):73-5.
10. ESPRIT Study Group, Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, et al. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. I. *Lancet* 2006; 367:1665-73.
11. Chevalier P. Dipyridamol toevoegen aan aspirine na ischemisch CVA? *Minerva* 2006;5(7):104-6.
12. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CAMJ* 2009;180:713-8.

## Methodologische beschouwingen

Tijdens het verloop van de studie stelde men vast dat het aantal recidieven van CVA lager uitviel dan verwacht. Om toch nog voldoende power te bereiken, besloot men om uiteindelijk 20 000 (i.p.v. 15 500) patiënten te rekruteren. De inclusiecriteria werden daarom tijdens de studie verruimd, zodat ook jongere patiënten (vanaf 50 i.p.v. vanaf 55 jaar) en ook patiënten met een minder recent CVA (binnen de 120 dagen i.p.v. 90 dagen) konden worden geïncludeerd. Deze ingreep maakt het moeilijker om de resultaten te extrapoleren. Bovendien zouden de resultaten interessanter geweest zijn, mocht een bijkomende studie-arm met alleen aspirine zijn toegevoegd.

## Resultaten in perspectief

Het aantal recidieven van CVA was niet statistisch significant verschillend tussen beide groepen. De afwezigheid van een statistisch significant verschil betekent echter niet dat de vergeleken behandelingen evenwaardig zijn. In een non-inferioriteitsstudie wil men immers niet aantonen dat het nieuwe geneesmiddel 'even werkzaam' is als de controlebehandeling, maar dat het 'niet minder werkzaam' is<sup>2</sup>. Op basis van resultaten uit vroegere studies werd gesteld dat de bovengrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval de non-inferioriteitsgrens (delta) van 1,075 niet mocht overschrijden om te kunnen besluiten dat ASA-DIP niet inferieur is aan CLO (de nulhypothese). De bovengrens van het 95% BI bedroeg 1,11 en was dus groter dan de delta van 1,075. Men kan dus niet besluiten dat ASA-DIP niet minder werkzaam is dan CLO.

## Andere studies

Uit de meta-analyse van de Antithrombotic Trialist's Collaboration besloten we dat aspirine in een dosering van 75 tot 150 mg per dag de eerste keuze anti-aggregerende behandeling is voor secundaire preventie na doorgemaakte TIA of CVA<sup>3,4</sup>. In de CAPRIE-studie leek clopidogrel effectiever dan aspirine maar dit effect bleef beperkt tot een subgroep met perifeer arterieel lijden<sup>5</sup>. In de CHARISMA-studie zag men dat de combinatie van clopidogrel + aspirine niet meer bescherming gaf dan aspirine alleen, maar dat daarmee wel het bleedingsrisico toenam<sup>6,7</sup>. Ook ten opzichte van clopidogrel alleen stelde men met de combinatie clopidogrel

+ aspirine een hoger bleedingsrisico zonder risicoreductie vast (MATCH-studie<sup>8,9</sup>). Over de rol van dipyridamol alleen in de secundaire preventie na CVA bestaat er geen evidentie. In de ESPRIT-studie gaf de combinatie ASA-DIP in vergelijking met aspirine een beperkte daling van het risico van recidief CVA zonder toename van het aantal majeure bloedingen. Enkele belangrijke methodologische onvolkomenheden zoals een open label protocol en geen informatie over co-medicatie, beperken echter de validiteit van deze resultaten. Evenmin zijn de resultaten klinisch relevant (NNT 104; 95% BI van 55 tot 1006)<sup>10,11</sup>.

## Interacties en ongewenste effecten

In deze studie veroorzaakte de combinatie ASA-DIP meer majeure bloedingen dan clopidogrel. Meer patiënten die de combinatiebehandeling kregen hadden last van hoofdpijn. In diezelfde groep was ook de studie-uitval wegens ongewenste effecten het grootst. Momenteel is er in de literatuur discussie over de mogelijkheid dat het gelijktijdige gebruik van een PPI het beschermende effect van clopidogrel zou tenietdoen (zie o.a. referentie 12). Dit vraagt om verder onderzoek.

## Voor de praktijk

Voor de secundaire preventie na CVA wisten we reeds uit andere studies dat clopidogrel misschien iets beter is dan aspirine, maar dat combineren van clopidogrel en aspirine niet zinvol is, en dat de combinatie ASA-DIP misschien iets beter is dan aspirine alleen. Men kan zich afvragen of het wel zinvol was om de combinatie ASA-DIP te vergelijken met clopidogrel. Clopidogrel is inderdaad alleen aanbevolen bij contra-indicaties voor het gebruik van aspirine en logischerwijs is bij patiënten waarbij aspirine niet kan gebruikt worden, dus ook de combinatie aspirine-dipyridamol niet bruikbaar.

## ● Besluit Minerva

Deze studie kan niet aantonen dat de combinatie van 25 mg aspirine + 200 mg dipyridamol met vertraagde vrijstelling tweemaal per dag niet minder werkzaam is dan 75 mg clopidogrel eenmaal per dag voor de preventie van recidieven van CVA. Er wordt niet vergeleken met aspirine alleen, waarvan het voordeel goed is gedocumenteerd. In de secundaire cardiovasculaire preventie na een CVA of TIA zijn, naast de toediening van aspirine, ook leefstijladviezen, zoals dieet en rookstop, en de behandeling van andere risicofactoren belangrijk.



### Produktnamen

- dipyridamol (DIP): Coronair®, Persantine®
- aspirine + dipyridamol (ASA-DIP): Aggrenox®
- clopidogrel (CLO): Plavix®