

Meer dan één jaar duale plaatjetherapie na drug eluting stents?

Achtergrond

Het risico van arteriële trombose neemt toe na de implantatie van drug eluting stents, vooral binnen de 6 tot 12 maanden na de ingreep. Om dit risico te verminderen wordt bij patiënten zonder verhoogd bloedingsrisico een combinatie van plaatjesremmers aanbevolen (aspirine + clopidogrel of prasugrel), en dit gedurende 6 maanden na plaatsing van de nieuwe generatie drug eluting stents en gedurende 1 jaar na eender welke revascularisatietechniek voor acuut coronair syndroom¹. Naar aanleiding van de resultaten van vooral observationeel onderzoek bleef er twijfel bestaan over het nut van een langer durende anti-aggregerende behandeling (werkzaamheid versus veiligheid)². Het voordeel van de duale plaatjetherapie na 12 maanden was tot nu toe nog niet aangetoond in een goed opgezette RCT.

Klinische vraag

Welke is de optimale duur op het vlak van werkzaamheid (preventie van trombose en/of klinische gebeurtenissen) en van veiligheid (bloedingsrisico) van een duale anti-aggregerende behandeling na implantatie van een drug eluting stent?

Samenvatting

Duiding

Pierre Chevalier,
médecin généraliste

Referentie

Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al; DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014;371:2155-66.

Bestudeerde populatie

- 9961 patiënten ouder dan 18 jaar; na plaatsing van een drug eluting stent (sirolimus, zotarolimus, paclitaxel, everolimus); tijdens een observationele periode van 12 maanden open-label toediening van 75 mg/dag clopidogrel (ongeveer 65%) of 10 mg/dag prasugrel en 75 tot 162 mg/dag aspirine; gemiddelde leeftijd van 62 jaar; 25 tot 26% vrouwen, gemiddelde BMI van 30,5 kg/m², 30% van de patiënten had diabetes en 75% hypertensie; 25% rookte (huidige roker of roker in het afgelopen jaar), 50,9% had minstens 1 risicofactor voor stenttrombose; ongeveer 90% van de patiënten was afkomstig uit de V.S.
- indicaties voor de stent: 10% myocardinfarct met ST-segmentelevatie en 16% myocardinfarct zonder ST-segmentelevatie, 17% met onstabiele en 38% met stabiele angor
- na een observationele periode van 12 maanden kwamen de patiënten zonder majeure cardio- of cerebrovasculaire gebeurtenissen, nieuwe revascularisatie en matig of ernstig bloedingsrisico in aanmerking voor randomisatie; exclusie van patiënten die niet therapietrouw waren aan het thiënoprydine.

Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, placebogecontroleerde, multicenter, dubbelblinde studie
- behandeling: aspirine in combinatie met de verderzetting van een thiënoprydine (n=5020) of aspirine in combinatie met placebo (n=4941) voor 18 bijkomende maanden
- na deze behandeling van 18 maanden volgden 3 maanden follow-up met alleen toediening van aspirine.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten voor werkzaamheid: cumulatieve incidentie van bevestigde of mogelijke stenttrombose en/of majeure cardio- of cerebrovasculaire ongewenste effecten (gedefinieerd als een **samengesteld eindpunt** van sterfte, myocardinfarct of CVA)
- secundaire uitkomstmaten voor werkzaamheid: verschillende elementen van de samengestelde primaire uitkomstmaat
- primaire uitkomstmaat voor veiligheid (non-inferioriteitsanalyse): matige of ernstige bloedingen
- intention to treat analyse voor de primaire uitkomstmaat voor veiligheid, met **Kaplan Meier-schatting**.

Resultaten

- primaire uitkomstmaten voor werkzaamheid (verdergezette thiënoprydines versus placebo):
 - ~ cumulatieve incidentie van stenttrombose: 0,4% versus 1,4% (HR 0,29; 95% BI van 0,17 tot 0,48; p<0,001)
 - ~ majeure cardio- of cerebrovasculaire gebeurtenissen: 4,3% versus 5,9% (HR 0,71; 95% BI van 0,59 tot 0,85; p<0,001)
 - ~ na **multiële imputatie** en ook na de 3 maanden follow-up bleven de resultaten gelijklopend
- secundaire uitkomstmaten voor werkzaamheid (thiënoprydines versus placebo):
 - ~ myocardinfarct: 2,1% versus 4,1% (HR 0,47; 95% BI van 0,37 tot 0,61; p<0,001)
 - ~ cardiale sterfte: 0,9% versus 1,0% (p=0,98)
 - ~ globale sterfte: 2% versus 1,5% (HR 1,36; 95% BI van 1,00 tot 1,85; p=0,05); bij volledige follow-up (33 maanden) was de globale sterfte wel significant toegenomen in de thiënoprydinegroep (2,3% versus 1,8%; HR 1,36; p=0,04) en hoofdzakelijk te wijten aan niet-cardiovasculaire sterfte (vooral door bloedingen)
- primaire uitkomstmaat voor veiligheid (matige tot ernstige bloedingen): 2,5% in de thiënoprydinegroep versus 1,6% in de placebogroep; HR 1,61 (95% BI van 1,21 tot 2,16; p=0,001); vooropgestelde **drempel van non-inferioriteit** voor thiënoprydines niet bereikt en resultaten consistent na meervoudige imputatie en bij de 3 supplementaire maanden follow-up.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat het verderzetten van een duale plaatjetherapie tot meer dan een jaar na het plaatsen van een drug eluting stent, in vergelijking met alleen aspirine significant het risico van stenttrombose en van majeure cardio- en cerebrovasculaire ongewenste effecten doet afnemen, maar gepaard gaat met een verhoogd risico van bloedingen.

Financiering van de studie 8 producenten van stents en geneesmiddelen; de stentproducenten waren betrokken bij de opzet van de studie en de gegevensverzameling; Department of Health and Human Services (V.S.), dat verantwoordelijk was voor de wetenschappelijke uitvoering van de studie en voor een onafhankelijke gegevensanalyse.

Belangenconflicten van de auteurs vier van de 22 auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben met betrekking tot deze publicatie en tot andere samenwerkingsvormen met producenten van geneesmiddelen of stents.

Methodologische beschouwingen

Deze RCT is methodologisch goed opgezet. Bij de randomisatie op 12 maanden stratificeerden de auteurs volgens soort stent, ziekenhuis, soort thiënoprydine en aan- of afwezigheid van minstens 1 risicofactor voor stenttrombose. Om een **power** van 85% te bereiken (intention to treat analyse), dienden de auteurs 9 800 patiënten te includeren. De drempel voor non-inferioriteit op het vlak van veiligheid was vastgesteld op 0,8%. Om het probleem van ontbrekende gegevens op te lossen, vergeleken de auteurs de gegevens met deze van alle gerandomiseerde patiënten, waarbij ze gebruik maakten van meervoudige imputatie en logistische regressie. Ze voerden ook **subgroepanalyses** uit met 14 vooraf vastgelegde factoren.

In deze studie werkte de farmaceutische industrie samen met de overheid (FDA en Harvard Clinical Research Institute dat de resultaten analyseerde op een onafhankelijke manier).

Interpretatie van de resultaten

In de hier besproken studie heeft een verdergezette duale plaatjetherapie een gunstig effect dat vooral te wijten is aan de vermindering van het aantal myocardinfarcten. De verdergezette therapie doet evenwel het bloedingsrisico stijgen.

We willen er op wijzen dat de studiepopulatie vrij selectief is: van de 22 866 initiële patiënten met een drug eluting stent is na 12 maanden maar 43,6% gerandomiseerd. De redenen waarom 5 261 patiënten niet in aanmerking kwamen waren divers: o.a. klinische gebeurtenissen (2 638 patiënten waarvan 616 met een ernstige of matige bloeding), geen therapietrouw (1 144 patiënten). Van de 7 644 patiënten die in aanmerking kwamen gaf 76% geen informed consent. Door alleen patiënten te randomiseren die tijdens het eerste jaar therapietrouw waren, geen majeure cardio- of cerebrovasculaire gebeurtenissen of bloedingen hadden, kunnen we waarschijnlijk spreken over een populatie met minder risico van latere ongewenste effecten.

We dienen zeer voorzichtig te zijn bij de interpretatie van het verschil op het vlak van globale mortaliteit na 33 maanden in het nadeel van de associatie. Patiënten met kanker waren niet gelijk verdeeld tussen de 2 groepen. Bij exclusie van deze patiënten in een post hoc sensitiviteitsanalyse verdween het verschil in mortaliteit.

Resultaten in perspectief

In een meta-analyse van RCT's vergeleken El-Hayek et al. een korte (3 tot 6 maanden, 4 081 patiënten) met een lange (12 tot 24 maanden, 4 076 patiënten) duale plaatjetherapie na de plaatsing van drug eluting stents³. De auteurs stelden geen verschil vast voor de samengestelde uitkomstmaat van cardiale sterfte of myocardinfarct: 3,3% bij korte behandeling en 3,0% bij lange behandeling (OR 1,11; 95% BI van 0,87 tot 1,43; $p=0,41$). Het risico van majeure bloedingen nam echter significant toe bij een langerdurende behandeling (0,71%) in vergelijking met een korterdurende behandeling (0,29%) met $p=0,01$ of een OR van 0,41 (95% BI van 0,21 tot 0,81). In 2014 publiceerden Collet et al. de follow-up resultaten van de ARTIC-Interruption-studie⁴. Tijdens het eerste jaar na coronaire stent implantatie hadden deze Franse onderzoekers geen voordeel vastgesteld van een plaatjetherapie met monitoring van de plaatjesfunctie en aanpassing van de plaatjetherapie in functie van de respons, versus een conventionele behandeling zonder controle en wijziging van de behandeling. Van de 2 440 patiënten in de eerste RCT konden de auteurs 1 286 patiënten includeren in een tweede RCT en randomiseren over een groep die de behandeling (thiënoprydine + aspirine) verderzet of een groep die thiënoprydine stopzet (en aspirine verderzet) gedurende 6 tot 18 maanden. In deze follow-up studie bedroeg de mediane opvolgingsduur 17 maanden. De primaire uitkomstmaat bestond uit het samengesteld eindpunt van sterfte, myocardinfarct, stenttrombose, CVA en dringende revascularisatie. Tussen beide groepen was er geen verschil voor de primaire uitkomstmaat. Zowel majeure als mineure bloedingen kwamen meer voor in de groep die de duale therapie verderzette: 1% versus <0,5% (HR 0,15; 95% BI van 0,02 tot 0,073; $p=0,073$). Het ruime betrouwbaarheidsinterval wijst er op dat de studie onvoldoende power had om deze eindpunten te evalueren. Verder benadrukken de auteurs ook dat slechts de helft van de patiënten uit de eerste RCT kon opgenomen worden in deze follow-up studie zodat de resultaten alleen toepasselijk zijn voor patiënten met een laag risico.

Referenties zie website

Produktnamen

- ~ clopidogrel: Plavix® en generieken
- ~ prasugrel: Efient®

Besluit van Minerva

In deze goed opgezette RCT bij een sterk geselecteerde populatie is er een meerwaarde om, na het plaatsen van een coronaire stent, langer dan één jaar een duale plaatjetherapie (thiënoprydine + aspirine) verder te zetten versus alleen aspirine. De incidentie van stenttrombose en van cardio- en cerebrovasculaire gebeurtenissen daalt. Het bloedingsrisico neemt echter significant toe en er is geen effect vastgesteld op globale mortaliteit.

Voor de praktijk

De richtlijn van de ESC (European Society of Cardiology) en de EACTS (European Association for Cardio-Thoracic Surgery) beveelt een duale anti-aggregerende behandeling aan (aspirine + clopidogrel/prasugrel) wanneer er geen verhoogd bloedingsrisico aanwezig is¹. Voor de duur van de behandeling bevelen zij 6 maanden aan na het plaatsen van een nieuw type drug eluting stent en 1 jaar na eender welke revascularisatie-techniek voor coronair syndroom. Een eerdere meta-analyse van RCT's en een RCT gepubliceerd in 2014 brengen onvoldoende argumenten aan om deze aanbevelingen in vraag te stellen^{3,4}. Ook de resultaten van de hier besproken studie leiden niet tot een wijziging van de aanbevelingen.