

# Langdurige anti-aggregerende behandeling met clopidogrel en aspirine: verhoogde mortaliteit?

## Achtergrond

In de CHARISMA-studie (2006) bij patiënten met een cardiovasculaire aandoening of met meerdere cardiovasculaire risico's nam bij de associatie van clopidogrel + aspirine het bleedingsrisico toe in vergelijking met aspirine alleen<sup>1,2</sup>. De associatie was evenmin gunstig voor de preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen. Voor globale mortaliteit en voor cardiovasculaire sterfte was er evenwel geen verschil. De SPS-3-studie (2012) onderzocht dezelfde behandeling bij patiënten met een lacunair herseninfarct en stelde vast dat bij de associatiebehandeling de mortaliteit significant toenam<sup>3</sup>. In de DAPT-studie (2014) kregen patiënten na stentplaatsing een duale, langdurige behandeling met aspirine + clopidogrel, prasugrel of placebo<sup>4,5</sup>. Bij een duale behandeling versus alleen aspirine gedurende 30 maanden lijkt het risico van sterfte toe te nemen in vergelijking met een behandeling van 12 maanden. Brengt een systematische review van de studies met langdurige duale plaatjetherapie wat meer duidelijkheid in deze uiteenlopende resultaten?

## Samenvatting

### Duiding

Pierre Chevalier,  
médecin généraliste

### Referentie

Elmariah S, Mauri L, Doros G, et al. Extended duration dual antiplatelet therapy and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2015;385:79-8.

## Methodologie

Systematische review met meta-analyses

### Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (tot 1 oktober 2014)
- niet-gepubliceerde gegevens van de DAPT-studie<sup>4</sup> waaraan 4 van de 8 auteurs van de hier besproken systematische review meewerkten.

### Geselecteerde studies

- 14 RCT's die het effect vergeleken van een duale, langdurige anti-aggregerende behandeling (minstens 6 maanden, dikwijls 12 maanden, maximum 24 maanden) met een korte ( $\leq 6$  maanden, in de praktijk 1 tot 6 maanden) anti-aggregerende behandeling van alleen aspirine (N=8) of duale therapie (N=6); gepubliceerd vóór 1 oktober 2014 (+ de gegevens van de DAPT-studie); minstens 100 deelnemers; resultaten beschikbaar na minstens 1 jaar
- behandeling met P2Y<sub>12</sub> receptorantagonisten: de traag reversibele (de thiënoprydines ticlopidine, clopidogrel en prasugrel) of de kort- en snelwerkende reversibele (ticagrelor)
- studies gepubliceerd in het Engels.

### Bestudeerde populatie

- in het grootste deel van de studies werd het thiënoprydine clopidogrel onderzocht, slechts enkele studies onderzochten prasugrel
- 69 644 deelnemers:
  - ~ 42 616 patiënten (N=10; 3,2% sterfte) met coronaire pathologie (na percutane interventie of acuut coronair syndroom)
  - ~ 851 patiënten (N=1; 4,8% sterfte) die revascularisatie ondergingen voor perifeer arterieel lijden
  - ~ 3 020 patiënten (N=1; 6,3% sterfte) na lacunair CVA
  - ~ 15 603 patiënten (N=1; 4,8% sterfte) met hoog risico van atherotrombotische gebeurtenissen
  - ~ 7 554 patiënten (N=1; 22% sterfte) met voorkamerfibrillatie.

## Klinische vraag

Wijzig de langdurige associatie van een tweede plaatjesremmer en aspirine het risico van sterfte (globale sterfte of al dan niet cardiovasculaire sterfte) in vergelijking met aspirine alleen of met een kortere behandeling?

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: globale mortaliteit, cardiovasculaire mortaliteit, niet-cardiovasculaire mortaliteit
- random effects model met Bayesiaans hiërarchisch model
- resultaten uitgedrukt in Hazard Ratio met 95% BI en berekening van het logaritme van de Hazard Ratio.

## Resultaten

- primaire uitkomstmaten:
  - ~ globale mortaliteit (N=14): duale, langdurende behandeling versus aspirine of korte behandeling: HR van 1,05 (95% BI van 0,96 tot 1,19)
  - ~ cardiovasculaire mortaliteit (N=12): HR van 1,01 (95% BI van 0,93 tot 1,12)
  - ~ niet-cardiovasculaire mortaliteit (N=11): HR van 1,04 (95% BI van 0,90 tot 1,26).

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een langdurige, duale anti-aggregerende behandeling niet gepaard gaat met een verschil in risico van globale, cardiovasculaire of niet-cardiovasculaire sterfte in vergelijking met alleen aspirine of met een korte duale anti-aggregerende behandeling.

Financiering van de studie geen.

Belangenconflicten van de auteurs 4 van de 8 auteurs vermelden diverse vergoedingen te hebben ontvangen van verschillende farmaceutische firma's of van firma's die medische hulpmiddelen produceren; de 4 overige auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

## Methodologische beschouwingen

De methodologie van deze meta-analyse is correct. Drie auteurs zochten onafhankelijk van elkaar de literatuur op in verschillende databanken. Twee auteurs verwerkten de gegevens en evalueerden onafhankelijk van elkaar de methodologische kwaliteit van de oorspronkelijke studies (criteria van de Cochrane Collaboration). Bij discordantie kwam een derde auteur tussen. Ze stelden een gering risico van bias vast. De **funnel plot** laat veronderstellen dat er geen sprake was van **publicatiebias**. Bij de statistische analyse hielden de onderzoekers rekening met de heterogeniteit tussen de studies (methode, populaties, opvolgingsduur) door een random effects analyse toe te passen gecombineerd met een Bayesiaans model. De heterogeniteit in de 14 studies was gering ( $I^2=26,5\%$ ). De auteurs voerden sensitiviteitsanalyses uit en vonden consistente resultaten bij sequentiële exclusie van iedere studie. Ook na analyse van alleen de studies bij patiënten met coronaire pathologie bleven de resultaten consistent. De **metaregressie-analyse** toonde evenmin een effect aan van behandelingsduur op de HR.

Zeven van de 14 studies waren **open-label**, maar dat heeft zeer waarschijnlijk geen invloed gehad op de resultaten voor mortaliteit.

## Interpretatie van de resultaten

Deze meta-analyse toont dus geen toename noch een daling aan in mortaliteit bij een langdurige, duale anti-aggregerende behandeling van patiënten met zeer uiteenlopende cardiovasculaire risico's (incidentie van sterfte varieert naargelang de populatie in de verschillende studies van 3,2 tot 22%). In hun bespreking wijzen de auteurs op de klinische heterogeniteit van de geïncludeerde populaties en stellen ze dat, op basis van de credibiliteitsintervallen, een relatieve toename in mortaliteit van 19% niet kan uitgesloten worden.

## Besluit van Minerva

Deze systematische review met meta-analyse van goede methodologische kwaliteit, maar met een klinisch heterogene populatie, toont geen verschil aan op het vlak van mortaliteit (globaal, cardiovasculair, niet-cardiovasculair) tussen een langdurige (12 tot 24 maanden), duale anti-aggregerende behandeling (clopidogrel of prasugrel + aspirine) en eenzelfde kortdurende behandeling ( $\leq 6$  maanden) of alleen aspirine.

## Voor de praktijk

Omwille van het verhoogde bloedingsrisico is op dit ogenblik een langdurige, duale anti-aggregerende behandeling ( $> 12$  maanden) voor geen enkele indicatie aanbevolen, ook al wordt deze dikwijls toegepast. Het voordeel van een langdurige duale behandeling versus een korte behandeling of versus alleen aspirine, voor de preventie van ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen varieert naargelang de indicaties en naargelang de studies. Het bloedingsrisico is echter wel vastgesteld. De hier besproken meta-analyse brengt geen argumenten aan die nuttig kunnen zijn om te komen tot een eventuele individuele beslissing voor het verderzetten van een duale anti-aggregerende behandeling in functie van een specifieke indicatie, het atherotrombotische risico en het bloedingsrisico.

Omwille van het geringe aantal geïncludeerde studies, zijn de resultaten waarschijnlijk niet toepasbaar voor andere pathologieën (post acuut coronair syndroom, ...) en evenmin voor hoogrisicopatiënten die uitgesloten waren. De individuele patiëntkenmerken zijn niet opgenomen in de hier besproken publicatie en ook niet in de analyse, waardoor we de klinische relevantie van de besluiten moeten relativiseren.

Het lijkt alsof sommige auteurs (o.a. de hoofdauteur) zich willen veilig stellen. Tegelijkertijd is immers de DAPT-studie gepubliceerd, waarin een toename van de niet-cardiovasculaire mortaliteit is vastgesteld bij een duale, langdurige anti-aggregerende behandeling na het plaatsen van drug eluting stents<sup>4,5</sup>. Door de resultaten van de DAPT-studie samen te voegen met andere studies bij patiënten met coronair lijden of in sommige studies met een andere cardiovasculaire aandoening, gaat het risico van toename in mortaliteit verloren. Een langdurige anti-aggregerende behandeling heeft ook geen voordeel op het vlak van mortaliteit. Het risico van bloedingen verhoogt daarentegen wel met een langdurige, duale therapie. Het potentiële klinische voordeel van een langdurige behandeling moet dus individueel beoordeeld worden in functie van de indicatie van de behandeling, van het trombotische risico bij het plaatsen van stents en van het bloedingsrisico, o.a. gastro-intestinaal (zie verder).

## Andere publicaties

De CHARISMA-studie vergeleek de associatie van clopidogrel (75 mg per dag) en aspirine (75 tot 162 mg per dag) versus een monotherapie met aspirine bij patiënten met cardiovasculaire risicofactoren of met een bewezen cardiovasculaire aandoening<sup>1,2</sup>. Deze studie toonde aan dat de associatie geen enkel voordeel biedt, maar dat het bloedingsrisico stijgt. Het is de grootste studie in de hier besproken meta-analyse.

In 2014 publiceerden we online een korte bespreking van een retrospectieve cohortstudie bij 60-plussers uit de V.S.<sup>6,7</sup>. Deze cohortstudie toonde aan dat de associatie van aspirine met een andere plaatjesremmer het risico van gastro-intestinale bloedingen doet toenemen, en van hieraan gerelateerde transfusies en hospitalisaties.

## Referenties

1. Chevalier P. Clopidogrel plus aspirine versus aspirine alleen in cardiovasculaire preventie. *Minerva* 2006;5(5):76-9.
2. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-17.
3. SPS3 Investigators, Benavente OR, Hart RC, McClure LA, et al. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med* 2012;367:817-25.
4. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW; DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014;371:2155-66.
5. Chevalier P. Meer dan één jaar duale plaatjetherapie na drug eluting stents? *Minerva* 2015;14(5):57-8.
6. Chevalier P. Associaties van antitrombotische behandelingen bij ouderen: de risico's. *Minerva online* 15/09/2014.
7. Abraham NS, Hartman C, Richardson P, et al. Risk of lower and upper gastrointestinal bleeding, transfusions, and hospitalizations with complex antithrombotic therapy in elderly patients. *Circulation* 2013;128:1869-77.