

Ticlopidine en clopidogrel: zinvol als cardiovasculaire preventie bij patiënten met type 2-diabetes?

Klinische vraag

Welke zijn de werkzaamheid en de veiligheid van de thiënoprydines als cardiovasculaire preventie bij patiënten met type 2-diabetes?

Referentie Valentine N, Van de Laar FA, van Driel ML. Adenosine-diphosphate (ADP) receptor antagonists for the prevention of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 11.

Guiding Pierre Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, UCL

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

Samenvatting van de studie

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE (tot april 2011) en EMBASE (tot mei 2011)
- referentielijsten van de gevonden artikels, auteurs van de geïnccludeerde studies voor het opsporen van ongepubliceerde gegevens, databanken van lopende studies.

Geselecteerde studies

- RCT's die een adenosine difosfaat (ADP) receptor antagonist vergelijken met een ander anti-aggregans of met placebo gedurende minstens 12 maanden; patiënten met diabetes; RCT's met beschikbare resultaten voor klinische, cardiovasculaire uitkomstmaten
- 8 RCT's voldeden aan de inclusiecriteria.

Bestudeerde populatie

- in de 8 RCT's waren er 21 379 patiënten met type 2-diabetes; alle studies includeerden patiënten met cardiovasculaire gebeurtenissen in de voorgeschiedenis, behalve de CHARISMA-studie die patiënten met multipale risicofactoren voor coronair vaatlijden includeerde
- 3 RCT's vergeleken ticlopidine met aspirine of placebo
- 5 RCT's vergeleken clopidogrel met aspirine of met een associatie van aspirine en dipyridamol, of vergeleken de associatie van clopidogrel + aspirine met alleen aspirine
- gemiddelde duur van opvolging: 365 tot 913 dagen.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: globale mortaliteit, cardiovasculaire mortaliteit, cardiovasculaire gebeurtenissen (fataal of niet-fataal myocardinfarct, fataal of niet-fataal CVA, perifere vaatlijden)
- secundaire uitkomstmaten: ongewenste effecten (majeure bloedingen), gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven, kosten.

Resultaten

- primaire uitkomstmaten:
 - ~ globale mortaliteit, vasculaire mortaliteit en myocardinfarct (voor deze 3 uitkomstmaten: 1 studie met ticlopidine versus placebo): geen significant verschil

Achtergrond

Cardiovasculaire aandoeningen zijn de frequentste complicaties bij type 2-diabetes. Patiënten met type 2-diabetes hebben een twee tot vier maal hoger risico van cardiovasculaire sterfte dan patiënten zonder diabetes¹. Anti-aggregantia zijn op basis van wetenschappelijk bewijs aanbevolen voor secundaire cardiovasculaire preventie. Specifiek voor aspirine is het nut op het vlak van preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen bij type 2-diabetes alleen aangetoond bij patiënten met een cardiovasculaire gebeurtenis in de voorgeschiedenis^{2,3}. Hoe zit het met de thiënoprydines (ticlopidine, clopidogrel en prasugrel) of met de andere adenosine difosfaat (ADP) receptor antagonisten (ticagrelor)?

- ~ CVA (2 studies, 31% van de 21 379 patiënten met diabetes): **OR** 0,81 (95% BI van 0,44 tot 1,49, **I²** 81%) versus andere anti-aggregantia; significant verschil in reductie van CVA voor ticlopidine in vergelijking met aspirine (1 studie bij patiënten post TIA of met mineur CVA): **OR** 0,56 (95% BI van 0,33 tot 0,94), maar geen significant verschil voor clopidogrel versus associatie van aspirine en dipyridamol
- ~ perifere vaatlijden: in geen enkele studie gegevens beschikbaar
- secundaire uitkomstmaten: in geen enkele studie gegevens beschikbaar.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de beschikbare bewijskracht voor de ADP-receptor antagonisten bij patiënten met type 2-diabetes beperkt is. De meeste studies vermelden geen afzonderlijke resultaten voor diabetespatiënten. Daarom zijn de aanbevelingen over het gebruik van ADP-receptor antagonisten als cardiovasculaire preventie bij diabetespatiënten gebaseerd op de beschikbare evidentie uit studies die zowel patiënten met als zonder diabetes includeren. Studies bij diabetespatiënten en subgroupanalyses van diabetespatiënten in studies met gemengde populaties zijn nodig om een steviger bewijskracht te bekomen voor de klinische aanpak van diabetespatiënten.

Financiering van de studie UMC St Radboud, Nederland; General Practice Education & Training, Australia

Belangenconflicten van de auteurs geen belangenconflicten bekend.

Methodologische beschouwingen

Deze meta-analyse is strikt opgezet en uitgevoerd. De auteurs zochten uitgebreid in de literatuur en volgden bij de rapportering van de selectie van de studies nauwgezet de PRISMA-richtlijnen. Ze onderzochten de risico's van bias o.m. op het vlak van **sequentie** en **geheimhouding van de toewijzing**, blinding, onvolledige of selectieve rapportering van de resultaten. Het risico van bias is volgens hen over het algemeen laag. De heterogeniteit van de resultaten is geëvalueerd aan de hand van de **Chi²**- en **I²**-testen. Het geringe aantal gevonden studies liet niet toe om de voorziene funnel plots uit te voeren voor de evaluatie van publicatiebias en van bias door kleine studies. Hetzelfde geldt voor de geplande sensitiviteitsanalyses die evenmin mogelijk waren. De auteurs wijzen erop dat er slechts 3 RCT's (2 met ticlopidine) van de 8 beschikten over afzonderlijke gegevens van diabetespatiënten. Zelfs na herhaald aandringen bij de auteurs van de originele studies om deze informatie te bekomen, bleef de vraag bij 5 van de 8 onbeantwoord.

Resultaten in perspectief

In de hier besproken meta-analyse is een winst op het vlak van preventie van CVA (1 studie) de enige meerwaarde van ticlopidine ten opzichte van aspirine. Omwille van de ernstige hematologische ongewenste effecten (beenmergdepressie (vooral neutropenie), trombotische trombocytopenische purpura), zijn de indicaties voor ticlopidine zeer beperkt (namelijk coronaire en perifere angioplastie, en sommige types van hemodialyse⁴) en is ticlopidine zeker geen eerstekeuzebehandeling. Er zijn dus geen argumenten om ticlopidine in overweging te nemen voor cardiovasculaire preventie bij patiënten met type 2-diabetes.

Omdat de specifieke gegevens over diabetespatiënten ontbreken in de studies, kunnen we de werkzaamheid van clopidogrel op basis van vergelijkend onderzoek bij deze populatie niet inschatten. Het is merkwaardig dat de auteurs van deze systematische review geen toegang kregen tot de gegevens van de oorspronkelijke studies (5 auteurs beantwoordden de aanvraag niet zoals hierboven vermeld).

Eén van de studies in de hier besproken review is de CHARISMA-studie die ook in Minerva aan bod kwam^{5,6}. Dat onderzoek includeerde 3284 patiënten zonder bewezen cardiovasculaire aandoening (dus 21% van de totale studiepopulatie), maar deze patiënten boden zich wel aan met meerdere atherotrombotische risicofactoren: ofwel 2 majeure, ofwel 3 mineure, ofwel 1 majeur en 2 mineure. De majeure risicofactoren waren: type 1- of type 2-diabetes, diabetische nefropathie, enkel-arm index $\leq 0,9$ (asymptotisch), asymptomatische carotisstenose $\geq 70\%$, ≥ 1 carotisplaque. Ongeveer 80% van de 3284 patiënten zonder cardiovasculaire aandoening had type 1- of type 2-diabetes. Als de auteurs een gunstig effect hadden vastgesteld voor de diabetespatiënten, lijkt het aannemelijk dat ze deze resultaten wel zouden bekendmaken. De CHARISMA-studie kon bij de globale populatie geen voordeel aantonen van de associatie clopidogrel + aspirine voor de primaire uitkomstmaat (myocardinfarct, CVA of cardiovasculaire sterfte): RR 0,93 (95% BI van 0,83 tot 1,05; p=0,22).

Voor de twee andere geneesmiddelen uit de groep van de ADP-receptor antagonisten, het thiënopyridine prasugrel, en ticagrelor, geeft deze systematische review ons geen informatie voor diabetespatiënten. Beide geneesmiddelen zijn alleen geïndiceerd bij acuut coronair syndroom, in associatie met aspirine. Hun terugbetaling is beperkt tot een periode van 12 maanden (op basis van studiegegevens).

Diabetes is één van de drie klinische situaties waarin terugbetaling van prasugrel mogelijk is. Bij de terugbetaling van ticagrelor daarentegen speelt de aan- of afwezigheid van diabetes geen rol.

Ongewenste effecten

Drie studies in deze review vergeleken de associatie van clopidogrel en aspirine met alleen aspirine. De associatie leidde tot een verhoogd risico van bloedingen. In een review van de Cochrane Collaboration (2011) berekenden de auteurs dat de associatie per 1000 behandelde patiënten 6 majeure bloedingen extra zou veroorzaken⁷.

Geen enkele studie in de hier besproken review vermeldde de ongewenste effecten specifiek voor diabetespatiënten. Het metabolisme en de bloedplaatjesfunctie zijn niet dezelfde bij patiënten met of zonder diabetes⁸. Daarom is het belangrijk dat de ongewenste effecten (net zoals de werkzaamheid) van de anti-aggregantia beter onderzocht worden bij deze specifieke populatie.

Besluit van Minerva

Deze systematische review van goede methodologische kwaliteit toont aan hoe schaars de gegevens zijn over de werkzaamheid en de veiligheid van de thiënopyridines als cardiovasculaire preventie, specifiek bij patiënten met type-2 diabetes. We kunnen geen enkele conclusie trekken. Alleen een oudere studie toont aan dat ticlopidine effectiever is dan aspirine voor de secundaire preventie van CVA/TIA.

Voor de praktijk

De Belgische aanbeveling voor goede medische praktijkvoering over diabetes mellitus type 2 adviseert (zonder niveau van bewijskracht) aspirine voor de secundaire preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen bij patiënten met type 2-diabetes¹. Deze aanbeveling stelt verder dat er meer gegevens nodig zijn om het gebruik van aspirine te kunnen aanraden in primaire preventie. Clopidogrel is volgens de aanbeveling wellicht een evenwaardig alternatief, maar dat is gebaseerd op een studie die niet specifiek diabetici includeerde. Ten slotte wijst de aanbeveling op het verhoogde risico van bloedingen bij de associatie van aspirine met clopidogrel.

Meer recente publicaties bevestigen dat er geen wetenschappelijke onderbouwing is voor het gebruik van aspirine in de primaire cardiovasculaire preventie bij patiënten met diabetes^{2,3}.

De hier besproken systematische review brengt geen argumenten aan om de huidige aanbevelingen te wijzigen in het voordeel van de thiënopyridines (ticlopidine, clopidogrel en prasugrel), omdat er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn over de patiënten met type-2 diabetes.

Referenties zie website www.minerva-ebm.be

Produktnamen

Prasugrel: Efient®
Ticagrelor: Brilique®