



# Ticagrelor of clopidogrel als plaatjesremmer voor symptomatisch perifeer vaatlijden?

### Referentie

Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, et al; EUCLID Trial Steering Committee and Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease. *N Engl J Med* 2017;376:32-40. DOI: 10.1056/NEJMoa1611688

### Duiding

Tine De Backer, Hartcentrum, Universitair ziekenhuis Gent; Klinische farmacologie, Universiteit Gent

De prevalentie van symptomatisch perifeer arterieel vaatlijden (Peripheral Arterial Disease of PAD) wordt geschat op 7% bij 55-jarigen en 56% bij 85-plussers (1). PAD is vaak geassocieerd met andere vasculaire aandoeningen (hart, hersenen, nieren) (1). Zoals bij cardiale en cerebrovasculaire aandoeningen zijn roken en diabetes mellitus de belangrijkste risicofactoren (1). De behandeling van PAD omvat levensstijlaanpassingen (rookstop), fysieke oefeningen en medicatie (plaatjesremmers, statines) (2).

De huidig meest gebruikte/gevestigde antiaggregantia voor cardiovasculaire preventie zijn acetylsalicylzuur en clopidogrel. Een meta-analyse toonde aan dat aspirine versus placebo het risico op cardiovasculaire gebeurtenissen statistisch niet significant deed dalen bij patiënten met PAD. Er was wel een statistisch significante daling van niet-fataal CVA (3,4). De meeste grote studies met clopidogrel zijn vooral gericht op patiënten met coronair hartlijden waardoor er weinig rechtstreekse evidentie bestaat over het nut van antiplaatjetherapie bij patiënten met perifeer vaatlijden. In de CAPRIE-studie bleek monotherapie met clopidogrel iets effectiever te zijn dan monotherapie met aspirine voor de reductie van cardiovasculaire gebeurtenissen (RRR 8,7%;  $p=0,043$ ), vooral in de subgroep van patiënten met PAD (5). De CHARISMA-studie die clopidogrel + aspirine vergeleek met aspirine alleen bij patiënten met hetzij cardiovasculaire risicofactoren hetzij bewezen cardiovasculaire ziekte toonde geen voordeel van de associatie clopidogrel 75 mg/dag + acetylsalicylzuur 75 tot 162 mg/dag voor de preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen. Er was wel een verhoogd bloedingsrisico met deze associatie (6,7). In de PROFESS-studie bleek dat de combinatie aspirine 25 mg + dipyridamol 200 mg tweemaal per dag niet minder werkzaam was (non-inferioriteitsstudie) dan clopidogrel 75 mg per dag voor de preventie van recidieven van CVA (8,9).

Ticagrelor, een P2Y<sub>12</sub>-receptorantagonist, had een gunstiger effect dan clopidogrel op cardiovasculaire mortaliteit bij patiënten met een acuut coronair syndroom (10). In een **post-hoc analyse** bleek deze winst bij patiënten met een acuut coronair syndroom én PAD echter statistisch niet meer significant te zijn (11). Een andere studie bij patiënten die een lage dosis aspirine gebruikten na het doormaken van een acuut myocardinfarct, toonde aan dat de toevoeging van ticagrelor versus placebo op lange termijn beschermde tegen cardiovasculaire gebeurtenissen (12). In een post-hoc analyse van deze studie bleek er een grotere statistisch significante daling van majeure cardiovasculaire gebeurtenissen te bestaan bij patiënten met PAD (13).

Een recente studie onderzocht of monotherapie met ticagrelor superieur is aan monotherapie met clopidogrel voor de preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen bij patiënten met symptomatisch PAD onder behandeling met aspirine (14). Men verdeelde 13 885 patiënten met symptomatisch PAD (gedefinieerd als  $EAI \leq 0,80$  of vroegere revascularisatie van de onderste ledematen) in twee groepen: clopidogrel 75 mg per dag versus ticagrelor 2 x 90 mg per dag. Na een mediane follow-up van 30 maanden zag men geen statistisch significant verschil in een samengesteld eindpunt van cardiovasculaire dood, myocardinfarct en ischemisch cerebrovasculair accident (10,8% in de ticagrelor- versus 10,6% in de clopidogrel-groep; HR 1,02; 95% BI van 0,92 tot 1,13), noch in majeure bloedingen (1,6% in beide groepen, HR 1,10; 95% BI van 0,84 tot 1,43). Er was wel een statistisch significante daling van het aantal CVA's (HR 0,78 met 95% van 0,62 tot 0,98). Statistisch significant meer patiënten in de ticagrelor-arm stopten hun behandeling wegens dyspnoe en mineure bloedingen. Deze studie heeft enkele belangrijke beperkingen: ongeveer 4% van de gerekruteerde patiënten werd uiteindelijk niet opgenomen omdat ze genetisch deficiënt waren voor cytochroom P-450 2C19, het enzym dat instaat voor de omzetting van clopidogrel naar zijn actieve metaboliet. Daarnaast was er geen aspirine-arm waardoor we niets kunnen besluiten over de effectiviteit van clopidogrel en ticagrelor tegenover aspirine.

## Besluit

Deze gerandomiseerde gecontroleerde studie toont aan dat ticagrelor niet superieur is aan clopidogrel voor de preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen bij patiënten met perifeer arterieel vaatlijden.

## Voor de praktijk

Patiënten met symptomatisch perifeer arterieel vaatlijden moeten worden behandeld zoals patiënten met een gekende hart- en vaatziekte. Naast leefstijlaanpassingen (stoppen met roken, meer bewegen) wordt een medicamenteuze behandeling met antihypertensiva, hypolipemiërende middelen en antitrombotica aanbevolen (1). Als er een contra-indicatie bestaat voor het gebruik van aspirine (actief peptisch ulcus, overgevoeligheid voor salicylaten), blijft clopidogrel het eerste alternatief. De hoger besproken studie toont aan dat bij patiënten met symptomatisch perifeer arterieel vaatlijden ticagrelor niet superieur is aan clopidogrel voor de preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen.

### Referenties

1. Bartelink ME, Elsmann BH, Oostindjer A, et al. NHG-Standaard Perifeer arterieel vaatlijden (tweede herziening). *Huisarts Wet* 2014;57:81.
2. De Backer T, Vermassen F. Perifeer arterieel lijden van de onderste ledematen. Risicostratificatie en behandeling. *Tijdschr voor Geneeskunde* 2017;73:760-8. DOI: 10.2143/TVG.73.12.2002361
3. Chevalier P. Perifeer vaatlijden en aspirine. *Minerva* 2010;9(1):10.
4. Berger JS, Krantz MJ, Kittelson JM, Hiatt WR. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2009;301:1909-19. DOI: 10.1001/jama.2009.623
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. DOI: 10.1016/S0140-6736(96)09457-3
6. Chevalier P. Clopidogrel plus aspirine versus aspirine alleen in cardiovasculaire preventie. *Minerva* 2006;5(5):76-9.
7. 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. DOI: 10.1056/NEJMoa060989
8. Bogaert M, Kaufman L. Clopidogrel of de combinatie aspirine + dipyridamol na cerebrovasculair accident? *Minerva* 2009;8(5):60-1.
9. 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. DOI: 10.1056/NEJMoa0805002
10. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al; PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57. DOI: 10.1056/NEJMoa0904327
11. Patel MR, Becker RC, Wojdyla DM, et al. Cardiovascular events in acute coronary syndrome patients with peripheral arterial disease treated with ticagrelor compared with clopidogrel: data from the PLATO Trial. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22:734-42. DOI: 10.1177/2047487314533215
12. Bonaca MP, Braunwald E, Sabatine MS. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;373:1274-5. DOI: 10.1056/NEJMc1508692
13. Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, et al. Ticagrelor for prevention of ischemic events after myocardial infarction in patients with peripheral artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2719-28. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.524
14. Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, et al; EUCLID Trial Steering Committee and Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease. *N Engl J Med* 2017;376:32-40. DOI: 10.1056/NEJMoa1611688