



# Ticagrelor met of zonder aspirine voor hoogrisicopatiënten na percutane coronaire angioplastie?

### Referentie

Mehran R, Baber U, Sharma SK, et al. Ticagrelor with or without aspirin in high-risk patients after PCI. *N Engl J Med* 2019;381:2032-42.  
DOI: 10.1056/NEJMoa1908419

### Duiding

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

In Minerva bespraken we reeds de resultaten van een meta-analyse die aantoonde dat een langdurige duale antiaggregerende behandeling van aspirine plus ticagrelor, clopidogrel of prasugrel in vergelijking met aspirine alleen nuttig kan zijn na een myocardinfarct en voor deze indicatie in overweging genomen kan worden bij stabiele patiënten zonder verhoogd bloedingsrisico (1,2). Een dubbelblinde RCT vergeleek aspirine plus ticagrelor versus aspirine alleen bij patiënten met stabiel coronair lijden en type 2-diabetes mellitus. Na een mediane opvolging van 40 maanden zag men in de groep met duale antiaggregerende behandeling een daling in het samengestelde primaire eindpunt van cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct of CVA (7,7% versus 8,5%; HR 0,90 met 95% BI van 0,81 tot 0,99;  $p=0,04$ ) en een toename in het risico van majeure bloedingen volgens de **TIMI-criteria** (2,2% versus 1,0%; HR 2,32 met 95% BI van 1,82 tot 2,94;  $p<0,001$ ) (3). Ook in een subgroep van de THEMIS-PCI-studie met stabiel coronair lijden, type 2-diabetes en een PTCA in de voorgeschiedenis zag men na een mediane opvolging van 3,3 jaar met aspirine plus ticagrelor versus aspirine alleen een daling van het samengestelde eindpunt van cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct of CVA (7,3% versus 8,6%; HR 0,85 met 95% BI van 0,74 tot 0,97;  $p=0,01$ ) en een toename van majeure bloedingen volgens de TIMI-criteria (2,0% versus 1,1%; HR 2,03 met 95% BI van 1,48 tot 2,76;  $p<0,0001$ ) (4). Op basis van deze cijfers oordeelden de auteurs dat een langdurige duale antiaggregerende behandeling van aspirine en ticagrelor overwogen moet worden bij patiënten met type 2-diabetes en een voorgeschiedenis van PTCA, wanneer een antiplaatjetherapie reeds verdragen werd, en wanneer er een hoog ischemisch risico en een laag bloedingsrisico aanwezig is (4).

Een nieuwe dubbelblinde RCT includeerde 9 006 patiënten na een PTCA met plaatsing van een drug eluting stent (5). Voor inclusie moesten patiënten minstens één bijkomend klinisch (leeftijd  $\geq 65$  jaar; vrouwelijk geslacht; troponine-positief acuut coronair syndroom; bekende vasculaire ziekte; diabetes mellitus; chronische nierziekte) en angiografisch (waaronder meertakziekte; lengte stent  $>30$  mm; bifurcatieletsel) risico hebben voor ischemische gebeurtenissen of bloedingen. Na 3 maanden behandeling met ticagrelor (2\*90 mg/d) plus aspirine (81 tot 100 mg/d) werden 7 119 patiënten zonder majeure bloeding (**Bleeding Academic Research Consortium (BARC)  $\geq$  type 3b**) of ischemische gebeurtenis (myocardinfarct, CVA, coronaire revascularisatie) op een dubbelblinde manier gerandomiseerd in een groep met aspirine ( $n=3 564$ ) en een groep met placebo ( $n=3 555$ ). De behandeling met ticagrelor werd in beide groepen verdergezet. Een **BARC**-bloeding van het type 2, 3 of 5 na 1 jaar (primaire uitkomstmaat) kwam voor bij 4,0% van de patiënten in de ticagrelor+placebogroep versus bij 7,1% van de patiënten in de ticagrelor+aspirinegroep (HR 0,56 met 95% BI van 0,45 tot 0,68,  $p<0,001$ ). Voor de powerberekening van deze vergelijking ging men uit van een bloedingsrisico van 4,5% na 1 jaar in de ticagrelor+aspirinegroep; men koos een steekproefgrootte van 8 200 patiënten om met een power van 80% en een kans van 0,05 op een type I-fout, een 28% lagere incidentie van bloedingen in de ticagrelor+placebogroep op te sporen. Zoals het hoort, werd deze superioriteitsanalyse uitgevoerd volgens intention to treat (6). Ook het risico van een BARC-bloeding type 3 of 5 (secundaire uitkomstmaat) was statistisch significant lager in de ticagrelor+placebogroep versus de ticagrelor+aspirinegroep (1,0% versus 2,0%; HR 0,49 met 95% BI van 0,33 tot 0,74). Tussen beide groepen was er geen statistisch significant verschil in de incidentie van een secundaire samengestelde uitkomstmaat die bestond uit globale sterfte, niet-fataal myocardinfarct en niet-fataal CVA. Wel moet opgemerkt worden dat het vooropgestelde risico van 8% in de ticagrelor+aspirinegroep niet bereikt werd en de power om non-inferioriteit in de ticagrelor+aspirinegroep aan te tonen daardoor te laag was.

### Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

In ambulante zorg is het uiterst belangrijk om na revascularisatie de conditie en risicofactoren van de patiënt op te volgen en om een medicamenteuze behandeling in te stellen die de prognose verbetert, volgens de toepasselijke

richtlijnen (7). De Europese richtlijn (8) beveelt patiënten met stabiel coronair lijden aan om duale antiplaatjetherapie met aspirine en clopidogrel gedurende 6 maanden in te nemen na een behandeling met PTCA (aanbeveling klasse I; bewijsniveau A). Wanneer deze behandeling goed verdragen wordt en er zich geen bloeding voordeed, kan deze behandeling gedurende meer dan 6 maanden maar minder dan 30 maanden verdergezet worden wanneer het ischemisch risico hoog en het bloedingsrisico laag is (aanbeveling klasse IIb; bewijsniveau A). Bij een verhoogd bloedingsrisico moet overwogen worden om de duale antiplaatjetherapie te beperken tot 3 maanden (aanbeveling klasse IIa; bewijsniveau B). Hoewel nooit onderzocht bij patiënten met een stabiele coronaire hartziekte die een PTCA ondergingen, kan ticagrelor of prasugrel in plaats van clopidogrel overwogen worden bij patiënten die onvoldoende beschermd zijn met clopidogrel of die een potentieel hoger risico van ischemische gebeurtenissen of bloedingen hebben.

## Besluit

Deze dubbelblinde placebocontroleerde RCT bij patiënten met verhoogd risico van ischemische gebeurtenissen en majeure bloedingen toont aan dat volgend op 3 maanden duale antiplaatjetherapie met ticagrelor en aspirine na PTCA, een verderzetting van de behandeling met ticagrelor in monotherapie in vergelijking met ticagrelor plus aspirine geassocieerd is met een lagere incidentie van klinisch relevante bloedingen en dit zonder verhoogd risico op een samengestelde uitkomstmaat van globale sterfte, myocardinfarct en CVA. Door een tekort aan power voor deze laatste uitkomstmaat is verder onderzoek echter noodzakelijk.

## Referenties

1. Chevalier P. Nut van langdurige duale antiaggregerende behandeling na een myocardinfarct? *Minerva bondig* 15/06/2016.
2. Udell JA, Bonaca MP, Collet JP, et al. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2016;37:390-9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv443
3. Steg PG, Bhatt DL, Simon T, et al; THEMIS Steering Committee and Investigators. Ticagrelor in patients with stable coronary disease and diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:1309-20. DOI: 10.1056/NEJMoa1908077
4. Bhatt DL, Steg PG, Mehta SR, et al; THEMIS Steering Committee and Investigators. Ticagrelor in patients with diabetes and stable coronary artery disease with a history of previous percutaneous coronary intervention (THEMIS-PCI): a phase 3, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2019;394:1169-80. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31887-2
5. Mehran R, Baber U, Sharma SK, et al. Ticagrelor with or without aspirin in high-risk patients after PCI. *N Engl J Med* 2019;381:2032-42. DOI: 10.1056/NEJMoa1908419
6. Chevalier P. Equivalentiestudies tegenover inferioriteits- en superioriteitsstudies. *Minerva* 2009;8(7):104.
7. Coronaire hartziekten. *Ebractinenet*. Laatste update: 14/11/2016.
8. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al; ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018;39:213-60. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx419