



Secundaire cardiovasculaire preventie: P2Y₁₂-receptorantagonist of aspirine in monotherapie?

Referentie

Chiarito M, Sanz-Sánchez J, Cannata F, et al. Monotherapy with a P2Y₁₂ inhibitor or aspirin for secondary prevention in patients with established atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2020;395:1487-95.
DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30315-9

Duiding

Stéphanie Valentin, pharmacienne

Het nut van aspirine in secundaire cardiovasculaire preventie is goed aangetoond (1). Over haar nut in de secundaire preventie van perifere vaatlijden wordt nog steeds gedebatteerd. In 2010 duidde Minerva een systematische review met meta-analyses gebaseerd op 18 RCT's met in totaal 5 269 patiënten met perifere vaatlijden (2,3). Het primaire eindpunt bestond uit cardiovasculaire gebeurtenissen (myocardinfarct, niet-fataal CVA, cardiovasculaire mortaliteit). De conclusie was dat er geen sterk bewijs was voor enig voordeel van aspirine (alleen of gecombineerd met dipyridamol) op vlak van cardiovasculaire preventie (behalve misschien voor CVA). In 2017 duidde Minerva een RCT om de superioriteit van ticagrelor versus clopidogrel aan te tonen in de secundaire cardiovasculaire preventie van arteriële aandoeningen van de onderste ledematen (4,5). Het samengestelde eindpunt combineerde cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct en ischemisch CVA. Uit de resultaten bleek ticagrelor niet superieur te zijn. Patiënten die aspirine of antiaggregantia in bitherapie kregen, waren uitgesloten.

Een nieuwe systematische review met meta-analyses onderzocht het mogelijke voordeel van thiënoprydines in monotherapie (clopidogrel, prasugrel, ticlopidine) of ticagrelor in monotherapie, in vergelijking met aspirine alleen, bij patiënten met bewezen cardiovasculair lijden (cerebrovasculair, coronair of perifere arterieel lijden) (6). Ter herinnering, clopidogrel, prasugrel en ticlopidine zijn irreversible P2Y₁₂-receptorantagonisten die interfereren met de bloedplaatjesactivering. Clopidogrel en prasugrel zijn prodrugs die in de lever worden gemetaboliseerd tot een actieve metaboliet. Ticagrelor is een chemisch middel gerelateerd aan adenosine en een directe (geen prodrug) en reversible P2Y₁₂-receptorantagonist (7). Werden uit de systematische review geweerd: studies die duale versus enkelvoudige behandeling met plaatjesaggregatieremmers vergeleken, studies met andere antitrombotica dan aspirine of P2Y₁₂-receptorantagonisten, studies die geen klinische resultaten rapporteerden, studies die behandelingsstrategieën met enkelvoudige plaatjesaggregatieremmers met elkaar vergelijken gedurende een periode van minder dan een maand, studies met minder dan 25 patiënten en studies waarvan de populaties elkaar overlappen (zoals studies die vooraf gespecificeerde analyses of post-hocanalyses rapporteren). Er werd geen beperking gehanteerd qua leeftijd en andere comorbiditeiten, noch qua taal, publicatiestatus en publicatiedatum. De zoekstrategie, studieselectie, gegevensextractie en -analyse werden uitgevoerd volgens de richtlijnen van de Cochrane Collaboration en de Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA).

Er werden 9 RCT's met in totaal 42 108 patiënten geïncludeerd. Het primaire eindpunt voor de beoordeling van de werkzaamheid is samengesteld: optreden van hartinfarct en CVA. De secundaire eindpunten zijn globale mortaliteit en cardiovasculaire mortaliteit. De secundaire eindpunten met betrekking tot veiligheid zijn onder meer alle bloedingen, dus zowel majeure als niet-majeure. De studies waren doorgaans vrij homogeen, behalve voor de groep met CVA die matig heterogeen was (34,5%).

De resultaten tonen:

- een kleine maar statistisch significante vermindering van het risico van myocardinfarct in de P2Y₁₂-receptorantagonistgroep: OR 0,81 met 95% BI van 0,66 tot 0,99; NNT=244 patiënten
- geen verschil in CVA (OR 0,93 met 95% BI van 0,82 tot 1,06) kon worden aangetoond
- er was geen verschil in de totale mortaliteit met een OR van 0,98 (95% BI van 0,89 tot 1,08); noch in cardiovasculaire mortaliteit met een OR van 0,97 (95% BI van 0,86 tot 1,09)
- het risico van bloedingen was vergelijkbaar in beide groepen (OR 1,08 met 95% BI van 0,91 tot 1,29), evenals het risico van majeure bloedingen (OR 0,90 met 95% BI van 0,74 tot 1,10); de resultaten waren consistent, ongeacht de behandeling waarmee vergeleken werd.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Bij perifeer arterieel vaatlijden, bevelen de Europese (8) en Amerikaanse (9) richtlijnen voor de klinische praktijk een sterkere bloedplaatjesremming aan via een combinatietherapie met aspirine en een andere bloedplaatjesaggregatieremmer (clopidogrel, prasugrel, ticlopidine). Deze combinatietherapie is geassocieerd met een vermindering van het risico van ischemische gebeurtenissen, maar ten koste van een verhoogd bloedingsrisico (10).

Clopidogrel in monotherapie in de secundaire preventie van perifeer arterieel vaatlijden kan volgens BCFI alleen worden toegediend als aspirine niet is aanbevolen of slecht verdragen wordt (7). Ticlopidine wordt niet aanbevolen vanwege hematologische bijwerkingen. Nog volgens het BCFI heeft ticagrelor in monotherapie geen plaats in secundaire preventie. Ticagrelor is tevens een substraat en een remmer van CYP3A4 en P-gp, en kan dus aanleiding geven tot geneesmiddeleninteracties.

Besluit

Deze methodologisch goed uitgevoerde systematische review met meta-analyses toont aan dat P2Y₁₂-receptorantagonisten in monotherapie versus aspirine in monotherapie bij patiënten met cerebrovasculair, coronair of perifeer arterieel vaatlijden, geassocieerd zijn met een weliswaar zeer nipte statistisch significante vermindering van het risico van myocardinfarct en een vergelijkbaar risico van CVA in secundaire preventie. De klinische relevantie van het voordeel van P2Y₁₂-receptorantagonisten in monotherapie is onzeker, gezien het grote aantal patiënten dat behandeld moet worden om een myocardinfarct te voorkomen en het gebrek aan effect op globale en vasculaire mortaliteit.

Referenties

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86. DOI: 10.1136/bmj.324.7329.71
2. Chevalier P. Perifeer vaatlijden en aspirine. *Minerva* 2010;9(1):10.
3. 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
4. De Backer T. Ticagrelor of clopidogrel als plaatjesremmer voor symptomatisch perifeer vaatlijden? *Minerva bondig* 15/10/2017.
5. 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
6. Chiarito M, Sanz-Sánchez J, Cannata F, et al. Monotherapy with a P2Y₁₂ inhibitor or aspirin for secondary prevention in patients with established atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2020;395:1487-95. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30315-9
7. Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium. Arteriële vaatstoornissen. BCFI april 2021.
8. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al; 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41:407-77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425
9. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:2160-236. DOI: 10.1161/STR.0000000000000024
10. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. *N Engl J Med* 2018;379:215-25. DOI: 10.1056/NEJMoa1800410