



Wat is de plaats van ticagrelor, in monotherapie of in combinatie met aspirine, in de preventie van een ischemisch CVA bij patiënten met een hoog risico van cardiovasculaire of cerebrovasculaire aandoeningen?

Referentie

Bálint A, Tornyos D, El Alaoui El Abdallaoui O, et al. Network meta-analysis of ticagrelor for stroke prevention in patients at high risk for cardiovascular or cerebrovascular events. *Stroke* 2021;52:2809-16. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.032670

Duiding

Stéphanie Valentin, pharmacienne
Geen belangenconflicten met dit onderwerp

Klinische vraag

Wat zijn de werkzaamheid en de veiligheid van ticagrelor, in monotherapie of in combinatie met aspirine, in de preventie van een ischemisch CVA bij patiënten met een hoog risico van cardiovasculaire of cerebrovasculaire aandoeningen, in vergelijking met andere antiaggregantia?

Achtergrond

Antitrombotica worden gebruikt in de behandeling en de primaire en/of secundaire preventie van diverse cardiovasculaire aandoeningen. Antiaggregantia interfereren met de trombocytenuitstroom. Clopidogrel en prasugrel zijn irreversibele P2Y₁₂-receptorantagonisten die interfereren met de trombocytenuitstroom. Het zijn bovendien prodrugs die in de lever worden gemetaboliseerd tot een actieve metaboliet. Ticagrelor is een antiaggregans dat chemisch verwant is aan adenosine. Het is een directe en reversibele P2Y₁₂-receptorantagonisten (en geen prodrug) (1). Anticoagulantia komen in deze duiding niet aan bod.

In 2017 besloot Minerva dat ticagrelor niet superieur is aan clopidogrel in monotherapie voor de cardiovasculaire preventie bij patiënten met arteriële aandoeningen van de onderste ledematen (2,3). In een duiding van 2020 (2) kwamen we tot het besluit dat na percutane coronaire angioplastiek (PCI), na 3 maanden behandeling met een combinatie van aspirine en ticagrelor, voortzetting van de behandeling met ticagrelor in monotherapie geassocieerd was met een daling van de incidentie van klinisch relevante bloedingen, zonder verhoogd risico van het optreden van een samengesteld eindpunt bestaande uit globale mortaliteit, myocardiinfarct en CVA (4,5). De studie had echter onvoldoende power.

De recentere THALES-studie suggereert dat ticagrelor in combinatie met aspirine, een potentieel voordeel heeft in de preventie van CVA bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico (6). Het gebruik van ticagrelor in combinatie met aspirine gedurende 30 dagen lijkt het risico van CVA te verminderen ('recurrent stroke rate' van 5% versus 6,3%; p=0,004), maar wordt geassocieerd met een toename van het optreden van hemorragische gebeurtenissen, met name intracraniale bloedingen. Tegenwoordig wordt ticagrelor voornamelijk gebruikt in de preventie van trombocytenuitstroom bij coronair lijden met stenting. De precieze plaats van ticagrelor in het therapeutisch arsenaal staat bijgevolg nog steeds ter discussie.

Samenvatting

Methodologie

Netwerkm-meta-analyse

Gereedpleegde bronnen

- twee onderzoekers zochten systematisch naar relevante artikels in MEDLINE, EMBASE en de Cochrane Collaboration of Clinical Trials tot 1 augustus 2020.

Geselecteerde studies

- de auteurs selecteerden gerandomiseerde gecontroleerde studies die de werkzaamheid en de veiligheid van ticagrelor in monotherapie of in combinatie met aspirine evalueren ten opzichte van clopidogrel of prasugrel in monotherapie of in combinatie met aspirine ter voorkoming van CVA bij patiënten met een hoog risico van cardiovasculaire of cerebrovasculaire aandoeningen, waaronder coronaire hartziekte, acuut coronair syndroom, TIA, CVA en perifere arteriële aandoeningen
- studies werden geëxcludeerd in geval van: niet-gerandomiseerd onderzoek, eenarmig onderzoek, belangrijke eindpunten niet gerapporteerd of niet extraheerbaar of berekenbaar uit de gepubliceerde resultaten, onderzoek dat alleen de biologische werkzaamheid van de behandeling met antiaggregantia vergeleek, of dubbele publicaties.

Bestudeerde populatie

- de meta-analyse includeert 26 RCT's en 124 495 patiënten.

Uitkomstmeting

- het primaire eindpunt is het optreden van ischemisch of hemorragisch CVA
- de veiligheidscriteria zijn majeure bloeding en overlijden
- secundaire eindpunten zijn ischemische of hemorragische gebeurtenissen (ernstig of minder ernstig), myocardinfarcten, intracranieële bloedingen en cardiovasculair overlijden
- risico van bias werd beoordeeld met het beoordelingsinstrument van de Cochrane Collaboration
- in geval van statistische heterogeniteit tussen de verschillende studies werd een random-effectsmodel gebruikt om de resultaten te analyseren
- de resultaten worden gepresenteerd als een relatief risico met 95% BI's.

Resultaten

Uit de resultaten blijkt:

- wat het primaire eindpunt betreft, worden 3 035 (2,43%) CVA's gerapporteerd (N=26)
- vergeleken met aspirine in monotherapie:
 - daalt het risico van ischemisch CVA met 20% bij patiënten behandeld met aspirine-ticagrelor: RR 0,8 met 95% BI van 0,72 tot 0,89; $I^2 = 0\%$
 - daalt het risico van ischemisch CVA met 23% met aspirine-clopidogrel: RR 0,77 met 95% BI van 0,62 tot 0,96
 - daalt het risico van ischemisch CVA niet met ticagrelor in monotherapie: RR 0,88 met 95% BI van 0,77 tot 1,00; $p=0,05$

- op het vlak van veiligheid:
 - verhoogt de combinatie aspirine-ticagrelor het risico van intracranieële bloedingen met 53% (RR 1,53 met 95% BI van 1,16 tot 2,03; p=0,05).
 - rapporteren 23 studies 5 194 sterfgevallen (4,2%); het eindpunt mortaliteit lag 20% hoger in de aspirine-clopidogrelgroep met een RR van 1,20 (95% BI van 1,04 tot 1,37) vergeleken met de groep aspirine in monotherapie
 - de vergelijking met andere behandelingsopties (prasugrel-aspirine, ticagrelor in monotherapie of in combinatie met aspirine, clopidogrel in monotherapie), bereikte de grens van de statistische significantie niet.

Besluit van de auteurs

De auteurs concluderen dat ticagrelor, in monotherapie of in combinatie met aspirine, een voordeel zou kunnen hebben ten opzichte van aspirine op het gebied van secundaire preventie bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico, maar dat dit voordeel gepaard lijkt te gaan met een verhoogd bloedingsrisico, met name intracranieële bloedingen. De auteurs pleiten voor een beoordeling en stratificatie van het bloedingsrisico, hetgeen zou toelaten om de behandeling met antiaggregantia te intensiveren bij patiënten met een laag bloedingsrisico.

Bespreking

Evaluatie van de methodologie (interne validiteit)

Deze meta-analyse gebeurde overeenkomstig de PRISMA-criteria. Het literatuuronderzoek werd naar behoren uitgevoerd door twee onafhankelijke onderzoekers. Er werden 3 databanken doorzocht, zonder taalbeperking. Het risico van bias werd beoordeeld met behulp van de *Bias Assessment Tool* van de *Cochrane Collaboration*. De in- en exclusiecriteria werden expliciet beschreven.

Omdat de vergelijkende behandelingen tussen de studies verschilden qua dosering en behandelingsduur, werd de netwerkmodellering van de meta-analyse vooraf gespecificeerd. Aangezien dit een netwerkmeta-analyse is, met combinatie van directe en indirecte vergelijkingen (de zogeheten gemengde vergelijking), werden de gegevens van elke potentiële behandeling (mono- of bitherapie) afzonderlijk als onderzoeksarm beschouwd, en vervolgens gepoold, waarbij rekening gehouden werd met meerdere behandelingen. De heterogeniteit tussen de studies werd berekend met de Higgins I^2 -test. Een random-effectsmodel werd toegepast om de risicoschattingen tussen de studies te combineren. De verschillende geïncludeerde studies zijn immers heterogeen met betrekking tot de (vaak korte) duur en de indicaties van de behandeling. De auteurs beschrijven zeer goed de verschillende ondernomen methodologische en statistische stappen om te zorgen voor homogeniteit, similariteit en consistentie om valide vergelijkingen mogelijk te maken (7).

Interpretatie van de studieresultaten (externe validiteit)

De auteurs deden een volledige analyse van gerandomiseerde studies waarin ticagrelor in een breed scala van klinische situaties werd onderzocht. Zij vonden dat, vergeleken met aspirine in monotherapie, de combinatie ticagrelor-aspirine geassocieerd was met een significante vermindering (20%) van het risico van ischemisch CVA. Clinici moeten daarentegen een belangrijke afweging maken tussen het voorkomen van een ischemisch CVA en het bloedingsrisico. Volgens de auteurs blijkt uit de gegevens van deze analyse dat, wanneer rekening wordt gehouden met het risico van majeure bloedingen, aspirine in monotherapie met de grootste waarschijnlijkheid de beste behandelingskeuze is en de combinatie aspirine/ticagrelor de slechtste wegens de aanzienlijke verhoging van het risico van intracranieële bloedingen. De resultaten tonen duidelijk een belangrijke clustering van eindpunten met monotherapieën (veiliger) enerzijds en combinaties van antiaggregantia (grotere werkzaamheid ten koste van een groter risico) anderzijds. Uit de analyse bleek aspirine/ticagrelor geen significant voordeel te hebben ten opzichte van aspirine/clopidogrel. De gegevens werden gegroepeerd per molecule en niet per dosering. Uit deze studie kan voor geen enkele molecule worden opgemaakt welke dosering het meest geschikt is.

We moeten opmerken dat de auteurs er openlijk voor uit komen dat ze problemen ondervonden in het nauwkeurig identificeren van bloedingsincidenten omdat die in de oorspronkelijke studies niet duidelijk waren gedefinieerd.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

In 2021 stelde de AHA-richtlijn (8) dat in gevallen van een recent CVA (minder dan 24 uur) of een hoogrisico-TIA en gelijktijdige ipsilaterale stenose van de grote intracranieële slagader van >30%, de toevoeging van ticagrelor aan aspirine aan een dosis van 90 mg tweemaal per dag gedurende maximaal 30 dagen kan worden overwogen om het risico van recidiverende CVA's te verminderen (sterkte aanbeveling 2B volgens GRADE, op basis van niet-gerandomiseerde studies). Bij patiënten die een CVA of TIA hebben doorgemaakt als gevolg van een stenose van 50% tot 99% van een belangrijke intracranieële slagader is het nut van clopidogrel in monotherapie, de combinatie aspirine-dipyridamole of ticagrelor in monotherapie in de secundaire preventie van CVA niet duidelijk (matige zekerheid van bewijs op basis van niet-gerandomiseerde studies). Patiënten met een trombotisch CVA van onzekere oorsprong mogen echter geen empirische behandeling krijgen met anticoagulantia of ticagrelor omdat ze geen voordeel hebben aangetoond.

Besluit van Minerva

Deze systematische review met netwerkmeta-analyse van goede methodologische kwaliteit toont dat bij patiënten met een hoog risico van cardiovasculaire of cerebrovasculaire aandoeningen (waaronder coronaire hartziekten, acuut coronair syndroom, TIA, CVA en perifere arteriële aandoeningen) de combinatie ticagrelor-aspirine een voordeel biedt ten opzichte van aspirine alleen in de preventie van ischemisch CVA. Dat voordeel gaat echter gepaard met een aanzienlijke toename van het bloedingsrisico, met name intracranieële bloedingen. De risico-batenverhouding is momenteel ongunstig om ticagrelor in combinatie met aspirine systematisch te gebruiken.

Referenties

1. Antitrombotica. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium. BCFI, februari 2022.
2. De Backer T. Ticagrelor of clopidogrel als plaatjesremmer voor symptomatisch perifeer vaatlijden? Minerva bondig 15/10/2017.
3. Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, et al; EUCLID Trial Steering Committee and Investigators. Ticagrelor 3. versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease. *N Engl J Med* 2017;376:32-40. DOI: 10.1056/NEJMoa1611688
4. De Backer T. Ticagrelor met of zonder aspirine voor hoogrisicopatiënten na percutane coronaire angioplastie? Minerva bondig 17/12/2020.
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. Johnston SC, Amarencu P, Denison H, et al. Ticagrelor and aspirin or aspirin alone in acute ischemic stroke or TIA. *N Engl J Med* 2020;383:207-17. DOI: 10.1056/NEJMoa1916870
7. Chevalier P. Netwerk meta-analyses: directe en indirecte vergelijkingen. *Minerva* 2009;8(9):136.
8. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 Guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2021;52. DOI: 10.1161/STR.0000000000000375