

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/51175>

Please be advised that this information was generated on 2019-02-18 and may be subject to change.

Dubbele antiplaatjestherapie niet beter dan aspirine alléén bij hoogrisicopatiënten

F.W.A. Verheugt

Naast behandeling met statines is antiplaatjestherapie in de vorm van aspirine buitengewoon effectief gebleken in het voorkómen van vasculaire complicaties bij patiënten met een hoog risico op hart- en vaatziekten.¹ De American Heart Association raadt aan individuen met een jaarlijks risico van meer dan 1% op het krijgen van een belangrijke vasculaire gebeurtenis aan een lage dosis aspirine te gebruiken.² Dit geldt uiteraard voor alle patiënten die al een accident achter de rug hebben (secundaire preventie), maar ook voor ogenschijnlijk gezonde individuen met risicofactoren (primaire preventie). Gelet op de zeer lage kosten van aspirinetherapie is deze benadering buitengewoon kosteneffectief zowel voor westerse landen als in ontwikkelingsgebieden. Gelet op het grote succes van deze strategie lijkt het voor de hand te liggen dat alternatieve bloedplaatjesaggregatieremmers een nog beter effect zouden kunnen hebben op het voorkómen van cardiovasculaire dood, ischemische beroerte en hartinfarct.

De bloedplaatjes adenosinedifosfaat receptorantagonist clopidogrel heeft zijn sporen verdiend in de behandeling van patiënten met acuut coronairsyndroom, zoals dreigend hartinfarct en het non-ST-elevatie acuut myocardinfarct³ alsmede bij patiënten die een stentimplantatie in de kransslagaderen ontvingen.⁴ Deze beschermende werking gaat wel gepaard met een verhoogd aantal bloedingen. Daarnaast is er een probleem met de betaling van clopidogrel. Hier wordt het meestal, afhankelijk van het type stent, voor enige maanden door de cardioloog voorgeschreven.

Of een gecombineerde profylaxe van clopidogrel en aspirine beter tegen vasculaire gebeurtenissen beschermt dan aspirine alléén bij patiënten met een hoog risico, is onlangs nagegaan in een groot onderzoek dat in maart 2006 werd gepresenteerd op het jaarcongres van het American College of Cardiology en tegelijkertijd in de *New England Journal of Medicine* gepubliceerd.⁵ Het CHARISMA-onderzoek bestudeerde de combinatietherapie bij 15.603 patiënten met symptomatisch vaatlijden (coronaire hartziekten, cerebrovasculaire aandoeningen en gedocumenteerd

perifeervaatlijden) of een hoog risico daarop (diabetes, carotisstenose groter dan 70%, of een enkel-armindex kleiner dan 0,9). Patiënten werden gerandomiseerd naar clopidogrel 1× daags 75 mg plus aspirine (75 tot 162 mg daags), of naar aspirine alléén. Zij werden voor gemiddeld 28 maanden vervolgd en het primaire eindpunt was een combinatie van hartinfarct, ischemische beroerte of cardiovasculaire sterfte. Dit eindpunt werd bereikt bij 6,8% van de patiënten in de combinatietherapie tegen 7,3% op aspirine alléén (relatief risico 0,93, 95%-BI 0,33-1,05, $p=0,22$). Dit ging ten koste van significant meer matig ernstige bloedingen (2,1% tegen 1,3%, relatief risico 1,62, 95%-BI 1,27-2,10, $p<0,01$) alsmede zeer ernstige bloedingen (ziekenhuisopname en/of bloedtransfusie en/of fatale bloedingen en/of intracerebrale bloedingen): 1,7% tegen 1,3% (relatief risico 1,25, 95%-BI 0,97-1,61, $p=0,09$). Met andere woorden, voor elk primair eindpunt dat wordt vermeden met combinatietherapie treedt één zeer ernstige bloeding op. Vóór het onderzoek had ongeveer 75% van de patiënten gedocumenteerd vaatlijden, maar 25% was asymptomatisch. Bij deze laatste groep is er geen enkel voordeel van de behandeling en is er zelfs een oversterfte aantoonbaar (5,4% voor de combinatiebehandeling tegen 3,8% van aspirine alléén: $p=0,04$). De cardiovasculaire sterfte in deze asymptomatische subgroep was 3,9% voor de combinatietherapie tegen 2,2% voor aspirine alléén ($p=0,01$).

Dit onderzoek toont ondubbelzinnig aan dat bij individuen met een hoog risico op een vasculaire gebeurtenis (bijna 3% per jaar) de combinatietherapie clopidogrel en aspirine niet beter beschermend werkt dan aspirine alléén en slechts leidt tot een toename van bloedingscomplicaties. Hoewel clopidogrel in de acute fase van ischemisch hartlijden een duidelijk beschermende rol speelt en onmisbaar is in de eerste maanden na coronaire stentimplantatie, is chronische behandeling in combinatie met aspirine niet beter dan aspirine alléén in de bescherming van patiënten met vaatlijden. Dit is een belangrijke bevinding, omdat er vooralsnog geen betere en kosteneffectievere bescherming beschikbaar is dan aspirine alléén voor dit type patiënten.

Het onderzoek dat deze combinatietherapie gedurende een jaar bestudeerde na het non-ST-elevatie acuut coronairsyndroom (CURE-onderzoek³), liet inderdaad een duidelijke bescherming zien, maar deze trad vooral op in de eerste maanden na het hartinfarct. De enige plaats voor clopidogrel bij de langdurige be-

Prof. dr. F.W.A. Verheugt, cardioloog,
Universitair Medisch Centrum Nijmegen.

scherming van vaatpatiënten is gelegen in de patiënten met aspirineallergie, die evenwel buitengewoon weinig voorkomt. Tenslotte bestaan er ook alternatieven voor aspirine in de vorm van orale antistollingsbehandeling. Mits gegeven met een hoge intensiteit (international normalized ratio tussen 2,8 en 4,8) is dit een effectievere strategie dan aspirine alléén, maar die gaat ook gepaard met een hoger aantal bloedingen. Waar clopidogrel geen duidelijke effecten heeft, biedt hoge intensiteit orale antistollingstherapie wel degelijk een beschermend effect tegen recidiefinfarct en beroerte bij patiënten die een hartinfarct hebben doorgemaakt.⁶

Het bloedingsrisico van orale antistollingstherapie is onlangs vergeleken met dat van de combinatietherapie aspirine/clopidogrel bij patiënten met atriumfibrilleren in het voorkómen van beroerte, waartegen overigens geen bescherming van de combinatietherapie werd gevonden. Het bloedingsrisico van de combinatietherapie aspirine/clopidogrel bleek op zijn minst zo groot als dat van het chronische orale antistollingsgebruik.⁷ Ook dat onderzoek toont aan dat langdurige combinatietherapie aspirine/clopidogrel gepaard gaat met belangrijke bloedingscomplicaties, iets dat al jaren bekend is van orale antistollingstherapie, maar die heeft nu qua bloedingsrisico zijn evenknie gevonden in de combinatietherapie aspirine/clopidogrel. ■

Literatuur

- 1 Verheugt FWA. Bloedplaatjesaggregatieremmers bij de behandeling van hartziekten. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993;137:1647-50.
- 2 Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, et al. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update. *Circulation* 2002;106:388-91.
- 3 CURE Investigators. Effect of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
- 4 Verheugt FWA, Dieker H, Aengevaeren WRM. Antithrombotische therapie rondom percutane coronaire interventie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:912-6.
- 5 Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone in the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-1717.
- 6 Waskowsky M, Brouwer MA, Verheugt FWA. Antithrombotische therapie na het hartinfarct: argumenten voor acetylsalicylzuur én cumarinederivaten. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:65-71.
- 7 Verheugt FWA. Nog steeds geen alternatief voor orale antistolling bij atriumfibrilleren. *Hart Bull* 2006;37:21-2.