

COMMENTAAR

Clopidogrel plus acetylsalicylzuur: een dodelijke combinatie

Gerard A. Rongen

 **GERELATEERD ARTIKEL** Ned Tijdschr Geneesk. 2013;157:A5836

Recent werden de resultaten gepubliceerd van de SPS3-studie (SPS3 staat voor 'Secondary prevention of small subcortical strokes'): toevoeging van clopidogrel aan het gebruik van acetylsalicylzuur leidt tot een significante toename in mortaliteit bij patiënten die een lacunair cerebraal infarct hebben gehad.¹ Naar mijn mening dient al op basis van dit onderzoeksresultaat het gebruik van clopidogrel in combinatie met acetylsalicylzuur te worden gestaakt. Hiervoor heb ik de volgende argumenten: (a) de waarneming in de SPS3-trial past bij een trend die ook wordt gezien in trials waarin clopidogrel wordt onderzocht voor cardiologische indicaties; en (b) bloeding complicaties ten gevolge van de toevoeging van clopidogrel leiden tot een aanzienlijke morbiditeit en een toename van de kosten in de zorg die niet worden gecompenseerd door een vermindering in mortaliteit.

TOENAME IN TOTALE MORTALITEIT BEVESTIGT EERDERE TREND

In de tabel en de figuur staan alle studies die het effect van toevoeging van clopidogrel aan acetylsalicylzuur op de mortaliteit rapporteren; de behandelduur van deze studies was ten minste 3 maanden en de steekproef was voldoende groot om een hazardratio voor sterfte te berekenen.² Deze studies verschillen aanzienlijk wat betreft de mortaliteit in de controlegroep. In onderzoeken waarin patiënten met een relatief laag sterfterisico werden geselecteerd, leidde het gebruik van clopidogrel tot een toename in mortaliteit. Er zijn geen studies bekend waarin de mortaliteit werd verminderd door toevoeging van clopidogrel. De SPS3-trial is dus in overeenstemming met eerdere trials, mits rekening wordt gehouden met het sterftecijfer in de controlegroep.

In de REAL-LATE/ZEST-LATE-studie, een combinatie-onderzoek van 2 RCT's naar het starten en stoppen van

clopidogrelgebruik, werden alleen patiënten met bewezen coronair vaatlijden geïncludeerd.³ Hoewel de toegenomen sterfte in deze studie op zichzelf niet significant was, blijkt deze wel degelijk significant in de context van de overige beschikbare trialgegevens (zie de figuur). In deze studie werden alleen patiënten geïncludeerd bij wie ten minste 1 jaar vóór inclusie een 'drug-eluting'-stent was geplaatst in de coronaire circulatie en die daarna niet meer werden getroffen door een myocardinfarct of CVA. Hierdoor vond een selectie plaats van patiënten die een relatief laag risico op een arteriële trombose hadden en die daardoor relatief weinig te winnen hadden van het continueren van de dubbele antiplaatjesbehandeling.

Door deze selectie vertoont deze studiepopulatie enige gelijkenis met de populatie van de SPS3-trial: de rol van plaatjesaggregatie in de pathogenese van het subcorticale infarct staat namelijk al langer ter discussie.⁴ Dit wordt nog eens ondersteund door de bevinding in de SPS3-trial dat toevoeging van clopidogrel geen significante reductie gaf in het aantal recidiefherseneninfarcten. Samenvattend kunnen we stellen dat een negatief effect van clopidogrelgebruik op de overleving zichtbaar wordt bij patiëntenpopulaties van wie de overleving slechts in beperkte mate wordt verminderd door plaatjesaggregatie; dit geldt ook voor patiënten met coronair vaatlijden.

DE BETEKENIS VAN BLOEDINGSCOMPLICATIES

Een bekende bijwerking van clopidogrel als toevoeging aan behandeling met acetylsalicylzuur is de toename in majeure bloedingen en gastro-intestinale bloedingen. In de SPS3-trial was het totale aantal majeure bloedingen 105 voor de groep die clopidogrel en acetylsalicylzuur kreeg vergeleken met 56 voor de acetylsalicylzuur-groep ($p < 0,001$); het aantal gastro-intestinale bloedingen was respectievelijk 58 en 28 ($p < 0,001$). Er werd een niet-significante toename in intracraniale bloedingen gezien (22 vs. 15; $p = 0,21$). Dit hangt mogelijk samen met de specifieke onderzoekspopulatie van de SPS3-trial (meer cerebrale infarcten), waardoor het risico op intracraniale bloedingen tijdens gebruik van antistolling kan zijn verhoogd. Zoals de onderzoekers van de SPS3-trial zelf ook concluderen is dit echter slechts een gedeeltelijke verklaring voor de oversterfte die door toevoeging van clopidogrel wordt gezien (zie de tabel).¹

UMC St Radboud, afd. Farmacologie-Toxicologie, Nijmegen.

Prof.dr. G.A. Rongen, internist-vasculair geneeskundige en klinisch farmacoloog (tevens: afd. Algemeen Interne Geneeskunde)

(g.rongen@pharmtox.umcn.nl).

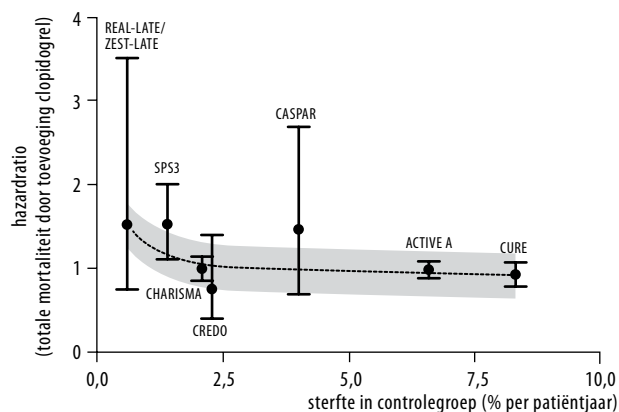
TABEL Overzicht van studies die het effect van toevoeging van clopidogrel aan acetylsalicylzuurgebruik op de mortaliteit rapporteren*

studienaam; referentie	patiëntengroep	overleden/ gerandomiseerd; n/N		fatale bloedingen; n		primaire uitkomstmaat	gerapporteerde uitkomst (95%-BI)
		acetyl- salicylzuur + clopidogrel	acetyl- salicyl- zuur	acetyl- salicylzuur + clopidogrel	acetyl- salicyl- zuur		
SPS3 ¹	lacunair infarct	113/1517	77/1503	9	4	recidief-CVA (ischemisch of bloedig)	HR: 0,92 (0,72-1,64)
CHARISMA ⁶	hart-vaatziekte of multipel risicofactoren	371/7802	374/7801	26	17	CVA, myocardinfarct of vasculaire sterfte	RR: 0,93 (0,83-1,05)
CURE ⁷	acuut coronair syndroom	359/6259	390/6303	11	15	CVA, myocardinfarct of vasculaire sterfte	RR: 0,80 (0,72-0,90)†
ACTIVE A ⁸	atriumfibrilleren en 1 risicofactor	825/3772	841/3782	42	27	CVA, myocardinfarct, niet- cerebrale arteriële embolie of vasculaire sterfte	RR: 0,89 (0,81-0,91)†
CREDO ⁹	electieve PTCA	18/1053	24/1063	NG	NG	overlijden, myocardinfarct of CVA	RR: 0,73 (0,56-0,96)†
REAL-LATE/ZEST-LATE ³	'drug-eluting'-stent > 1 jaar	20/1357	13/1344	0	0	myocardinfarct of overlijden door cardiale oorzaak	HR: 1,65 (0,80-3,36)
CASPAR ¹⁰	perifeer vaatlijden	24/425	17/426	2	1	'graft'-occlusie, revascularisatie, amputatie of overlijden	HR: 0,98 (0,78-1,23)

PTCA = percutane transluminale coronaire angioplastiek; HR = hazardratio; RR = relatief risico; NG = niet gerapporteerd.

* Tabel gedeeltelijk overgenomen uit Palacio et al.²

† Statistisch significante reductie door toevoeging van clopidogrel (alleen weergegeven voor de primaire uitkomstmaat van de studies).



FIGUUR Hazardratio (95%-BI) voor sterfte door toevoeging van clopidogrel aan acetylsalicylzuurgebruik als functie van de mortaliteit van de controlegroep die alleen acetylsalicylzuur gebruikte. De details van de 7 studies zijn vermeld in de tabel. De stippellijn geeft de regressieanalyse weer die is uitgevoerd met het aantal geïncludeerde patiënten als weefactor, waarbij gebruik is gemaakt van het model $y = a + (b/x)$. Het grijze gebied is het 95%-BI van de regressielijn. Op basis van dit model kan 54% (r^2) van de variatie in de uitkomst van de trials voorspeld worden door variatie in de mortaliteit van de controlegroep ($p < 0,001$).

Ook in de REAL-LATE/ZEST-LATE-studie werd een trend tot oversterfte waargenomen, maar het optreden van bloedingen is hiervoor een onvoldoende verklaring.³ Daarmee wil ik het belang van deze toename in het aantal bloedingen zeker niet bagatelliseren: de kwaliteit van leven wordt hierdoor aanzienlijk verminderd (bij cerebrale bloedingen) en de kosten van de gezondheidszorg worden aanzienlijk verhoogd (bij gastro-intestinale bloedingen).

Een belangrijke vraag is of de oversterfte door toevoeging van clopidogrel aan acetylsalicylzuur verklaard wordt door een klasse-effect door antagonisme van de P2Y₁₂-receptor, of dat sprake is van een ander effect van clopidogrel dan verwacht ('off-target'-effect). Voor dit laatste pleit de directe vergelijking tussen behandeling met clopidogrel en een andere P2Y₁₂-receptorantagonist, ticagrelor, bij patiënten met een acuut coronair syndroom.⁵ Zowel de vasculaire als de totale mortaliteit was statistisch significant lager in de met ticagrelor behandelde groep, ondanks een verhoogd risico op fatale bloedingen bij ticagrelorgebruik.

CONCLUSIE

Het gebruik van clopidogrel in combinatie met acetylsalicylzuur heeft zijn waarde bewezen in het voorkomen van een recidief van een myocardinfarct bij patiënten bij wie een stent is geplaatst of die een acuut coronair syndroom hebben. Deze gunstige effecten vertalen zich echter niet in een vermindering van de mortaliteit. Een verklaring hiervoor zijn bijwerkingen, zoals bloedingen, maar ook effecten die niet direct gerelateerd zijn aan het remmen van bloedplaatjesaggregatie. Op basis van deze gegevens vind ik dat het gebruik van clopidogrel in de cardiologie gestaakt moet worden. Er kan nog winst geboekt worden door ontwikkeling van selectievere

plaatjesaggregatieremmers. Of de nieuwe P2Y₁₂-receptorantagonisten aan dit profiel voldoen valt nog te bezien, al zijn de voorkeuren gunstig.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: een formulier met belangenverklaring is beschikbaar bij dit artikel op www.ntvg.nl (zoeken op A6221; klik op 'Belangenverstremgeling').

Aanvaard op 21 april 2013

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2013;157:A6221

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/OPINIE**

LITERATUUR

- 1 SPS₃ Investigators, Benavente OR, Hart RG, et al. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med.* 2012;367:817-25.
- 2 Palacio S, Hart RG, Pearce LA, Benavente OR. Effect of addition of clopidogrel to aspirin on mortality: Systematic review of randomized trials. *Stroke.* 2012;43:2157-62.
- 3 Park SJ, Park DW, Kim YH, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. *N Engl J Med.* 2010;362:1374-82.
- 4 Wardlaw JM. What causes lacunar stroke? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76:617-9.
- 5 Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;361:1045-57.
- 6 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.
- 7 Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2001;345:494-502.
- 8 ACTIVE Investigators, Connolly SJ, Pogue J, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;360:2066-78.
- 9 Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT III, et al. Observation CICfRoED. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288:2411-20.
- 10 Belch JJ, Dormandy J; CASPAR Writing Committee, et al. Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial. *J Vasc Surg.* 2010;52:825-33, 833.e1-2.