

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA JULI
2019

Focus

Kortere duur van “dual antiplatelet therapy” na coronaire stenting met een drug-eluting stent?

Na plaatsing van een coronaire drug-eluting stent (DES) wordt de patiënt in eerste instantie behandeld met een thiënoprydine (clopidogrel, prasugrel) of ticagrelor, in combinatie met acetylsalicylzuur (dual antiplatelet therapy: DAPT). De duur van deze behandeling is voer voor discussie. Twee studies uit de tweede helft van 2018 onderzochten of een kortere duur van DAPT dan klassiek aangeraden na coronaire stenting met drug-eluting stent voordelen biedt.

In de DAPT-STEMI-studie was, na een totale follow-up van 24 maanden, een DAPT van 6 maanden “niet inferieur” aan een DAPT van 12 maanden op een samengesteld primair eindpunt van globale mortaliteit, cardiovasculaire morbiditeit en majeure bloeding.

In de GLOBAL LEADERS-studie was, na een totale behandelingsduur van 24 maanden, een behandeling met 1 maand DAPT, gevolgd door ticagrelor monotherapie, niet superieur aan een klassiek behandelingschema (12 maanden DAPT, gevolgd door acetylsalicylzuur-monotherapie) op een samengesteld primair eindpunt van globale mortaliteit en nieuw myocardinfarct.

Deze studies bieden onvoldoende houvast om de optimale duur van DAPT beter te bepalen. In afwachting van verdere studies is het dus aangewezen de huidige richtlijnen te volgen: 12 maanden DAPT na stenting met DES na een acuut coronair syndroom en 6 maanden DAPT na stenting met DES bij stabiel coronair lijden.

Na plaatsing van een coronaire drug-eluting stent (DES) moet de patiënt behandeld worden met een thiënoprydine (clopidogrel, prasugrel) of ticagrelor, in combinatie met acetylsalicylzuur (dual antiplatelet therapy: DAPT). De duur van deze behandeling is voer voor discussie. In de huidige richtlijnen^{1,2} wordt bij plaatsing van een DES na een acuut coronair syndroom, een behandelingsduur vooropgesteld van 12 maanden DAPT met daarna levenslang acetylsalicylzuur in monotherapie. Bij stabiel coronair lijden wordt na plaatsing van een DES een behandelingsduur vooropgesteld van 6 maanden DAPT, gevolgd door levenslang acetylsalicylzuur in monotherapie. De richtlijnen laten wel de optie open om de duur van DAPT te verkorten of te verlengen, afhankelijk van het bloedingsrisico van de patiënt.

Een recente retrospectieve post-hoc analyse op basis van gegevens uit 8 grote gerandomiseerde studies suggereert dat patiënten zonder verhoogd bloedingsrisico voordeel kunnen ondervinden van een langere duur van DAPT³. Deze hypothese moet nog verder in prospectief onderzoek geëvalueerd worden. Hoewel sommige experts ervoor pleiten de DAPT-duur nog te verlengen, streeft men er de laatste jaren eerder naar deze in te korten, gezien het hogere bloedingsrisico van de duale therapie en de lagere frequentie van in-stent trombose met de huidige tweedegeneratie-DES (d.w.z. stents met zotarolimus, everolimus of ridaforolimus en een dunner design met een grotere biocompatibiliteit). Twee studies uit de tweede helft van 2018 onderzochten de voor- en nadelen van een kortere DAPT, maar slagen er niet in de vraag naar de ideale duur van DAPT te beantwoorden.

De DAPT-STEMI-studie

Deze gerandomiseerde, niet-geblindeerde studie werd uitgevoerd bij 870 patiënten bij wie een tweede generatie DES geplaatst werd na een acuut coronair syndroom⁴. Een DAPT van 6 maanden was “niet inferieur” aan een DAPT van 12 maanden op een samengesteld primair eindpunt van mortaliteit, cardiovasculaire morbiditeit en majeure bloeding, geëvalueerd na een totale follow-up van 24 maanden.

De resultaten zijn moeilijk te interpreteren omdat de incidentie van het primaire eindpunt laag was en het betrouwbaarheidsinterval breed. Dit geldt des te meer voor de verschillende componenten van het primaire eindpunt, waarvoor ook geen significante verschillen tussen beide behandelingsduren aangetoond werden. De combinatie van gewenste en ongewenste effecten in de primaire uitkomstmaat maakt het moeilijk de voor- en nadelen van een kortere DAPT tegen elkaar af te wegen. Grotere studies zijn nodig om de gelijkwaardigheid van beide behandelingsduren te bevestigen.

Het samengestelde eindpunt bestond uit globale mortaliteit, myocardinfarct, revascularisatie, CVA en majeure bloeding. Dit samengestelde eindpunt deed zich voor bij 4,8% van de patiënten in de groep die een kortere DAPT kreeg versus 6,6% van de patiënten in de groep die een langere DAPT kreeg (HR 0,73; 95%-BI 0,41 tot 1,27). Non-inferioriteit werd bewezen geacht ($p = 0,004$ voor non-inferioriteit) aangezien de bovengrens van het betrouwbaarheidsinterval lager was dan de vooropgestelde grens voor non-inferioriteit (1,66).

De GLOBAL LEADERS-studie

Deze veel grotere, gerandomiseerde, niet-geblindeerde studie werd uitgevoerd bij 15.968 patiënten die een derdegeneratie-DES (met bio-resorbeerbaar polymeer) ingeplant kregen na een acuut coronair syndroom of bij stabiel coronair lijden⁵. Na 2 jaar behandeling was een behandeling op basis van ticagrelor (1 maand initiële DAPT met ticagrelor en acetylsalicylzuur gevolgd door ticagrelor-monotherapie) niet superieur aan een klassieke behandeling (12 maanden DAPT met ticagrelor of clopidogrel en acetylsalicylzuur gevolgd door acetylsalicylzuur-monotherapie) op een samengesteld primair eindpunt van mortaliteit en nieuw myocardinfarct.

Men observeerde een net niet statistisch significante daling van de incidentie van het primaire eindpunt in de ticagrelor-groep ten opzichte van de controlegroep, behandeld volgens het klassieke schema: 3,81% van de patiënten in de groep behandeld volgens het schema op basis van ticagrelor overleed of maakte een nieuw myocardinfarct door gedurende de studieduur van 2 jaar versus 4,37% van de patiënten in de controlegroep, behandeld volgens het klassieke schema (RR 0,87; 95%-BI 0,75 tot 1,01). Een relatieve risicoreductie van 20% was vooropgesteld als voorwaarde om superioriteit aan te tonen, maar werd niet gehaald. Er was geen verschil in de incidentie van majeure bloedingen tussen beide groepen: 2,04% in de ticagrelor-groep vs 2,12% in de controlegroep (RR 0,97; 95%-BI 0,78 tot 1,20).

De studie haalde in de zomer van 2018 de nationale media met koppen als: "Dure bloedverduuners zijn niet beter dan goedkope aspirines voor hartpatiënten die een stent kregen". Gezien het ingewikkelde design van de studie met enerzijds een fors verkorte duur van de DAPT in de experimentele groep in het eerste jaar van de studie en anderzijds het gebruik van een krachtiger antiaggregans (ticagrelor) in de experimentele groep in het tweede jaar van de studie, is het op basis van deze studie moeilijk uitspraken te doen over de optimale duur van DAPT na plaatsing van een DES. Deze studie laat ook niet toe op basis van het tweede jaar behandeling uitspraken te doen over de plaats van acetylsalicylzuur-monotherapie ten opzichte van ticagrelor-monotherapie omdat de patiënten in de ticagrelor-groep en in de acetylsalicylzuur-groep in het eerste jaar van de studie een verschillende behandeling kregen. De enige duidelijke conclusie is dat de voorgestelde experimentele behandeling niet beter was dan de huidige standaardbehandeling. Het klassieke behandelingsschema blijft dus te verkiezen, zeker ook gezien de mindere therapietrouw met ticagrelor, de hoge kostprijs van ticagrelor en de noodzaak om ticagrelor 2 maal daags in te nemen.

Specifieke bronnen

- 1 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease. *Eur Heart J* 2018;39:213-60. doi:10.1093/eurheartj/ehx419
- 2 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1082-115. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.513
- 3 Costa F, Van Klaveren D, Feres F, James S, Räber L et al. Dual antiplatelet therapy duration based on ischemic and bleeding risks after coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:741-54. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.048
- 4 Kedhi E, Fabris E, van der Ent M, Buszman P, von Birgelen C et al. Six months versus 12 months dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation in ST-elevation myocardial infarction (DAPT-STEMI): randomised, multicentre, non-inferiority trial. *BMJ* 2018;363:k3793. doi: 10.1136/bmj.k3793
- 5 Vranckx P, Valgimigli M, Jüni P, Hamm C, Steg PG et al. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *Lancet* 2018;392:940-9. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31858-0

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.