

PREVENTIE VAN CARDIOVASCULAIRE ACCIDENTEN: BIEDT HET ASSOCIËREN VAN EEN ANDER ANTI-AGGREGANS AAN ACETYLSALICYLZUUR EEN VOORDEEL?

Acetylsalicylzuur is de eerste keuze in de secundaire preventie van cardiovasculaire accidenten. Clopidogrel is een mogelijk alternatief bij contra-indicatie, intolerantie of onvoldoende doeltreffendheid van acetylsalicylzuur. Voor dipyridamol is de evidentie van doeltreffendheid in de cardiovasculaire preventie zwak. Het is de vraag of het associëren van een ander anti-aggregans aan acetylsalicylzuur een voordeel biedt. Twee recente studies reiken elementen aan om hierop een antwoord te formuleren.

- In de CHARISMA-studie was de associatie clopidogrel + acetylsalicylzuur niet doeltreffender dan acetylsalicylzuur alleen in de preventie van cardiovasculaire en cerebrovasculaire aandoeningen bij patiënten met hoog risico hierop.
- In de ESPRIT-studie was de associatie dipyridamol + acetylsalicylzuur doeltreffender dan acetylsalicylzuur alleen in de secundaire preventie bij patiënten met antecedenten van TIA of weinig ernstig cerebrovasculair accident, maar de associatie werd door vele patiënten slecht verdragen.

De rol van anti-aggregantia in de preventie van cardio- en cerebrovasculaire aandoeningen is duidelijk aangetoond en werd reeds uitgebreid besproken in de Folia van september 2002, februari 2004 en september 2004. Er werd vermeld dat acetylsalicylzuur (in een dosis van 75 à 160 mg p.d.) de eerste keuze is, dat clopidogrel (in een dosis van 75 mg p.d.) een mogelijk alternatief is bij contra-indicatie, intolerantie of onvoldoende doeltreffendheid van acetylsalicylzuur, en dat de evidentie van doeltreffendheid van dipyridamol in de cardiovasculaire preventie zwak is. Het is dan ook de vraag of het associëren van een ander anti-aggregans aan acetylsalicylzuur een voordeel biedt in de cardiovasculaire preventie. Twee recent gepubliceerde, gerandomiseerde studies, de CHARISMA-studie en de ESPRIT-studie, reiken elementen aan om deze vraag te beantwoorden.

De associatie clopidogrel + acetylsalicylzuur: de CHARISMA-studie

Meerdere studies tonen voor de associatie clopidogrel + acetylsalicylzuur een gunstig effect van toediening bij acute coronaire syndromen en bij coronaire ingrepen zoals percutane transluminale coronaire angioplastie. Toediening van deze associatie in de secundaire preventie van cardiovasculaire accidenten wordt echter niet routinematig aanbevolen.

In de CHARISMA-studie werd de doeltreffendheid van de associatie clopidogrel (75 mg p.d.) + acetylsalicylzuur (75 à 162 mg p.d.) vergeleken met acetylsalicylzuur alleen, bij patiënten met ofwel een bewezen cardiovascu-

laire aandoening, ofwel meerdere cardiovasculaire risicofactoren (mediane behandelingsduur van 28 maand). De associatie clopidogrel + acetylsalicylzuur was in deze omstandigheden niet doeltreffender dan acetylsalicylzuur alleen voor wat betreft het primair eindpunt (combinatie van myocardinfarct, cerebrovasculair accident en cardiovasculaire mortaliteit). Op basis van subgroepanalyse werd wel met de associatie een gering gunstig effect gesuggereerd bij de patiënten met een bewezen cardiovasculaire aandoening, maar een ongunstig effect bij de patiënten met alleen risicofactoren. Deze resultaten waren slechts nipt statistisch significant. De incidentie van matig ernstige tot ernstige bloedingen was hoger in de clopidogrelgroep.

De onderzoekers van deze studie en de auteur van het bijbehorend editoriaal besluiten dat, gezien de afwezigheid van een significant voordeel en het verhoogde risico van bloeding met de associatie, en gezien de kostprijs van clopidogrel, het niet gerechtvaardigd is clopidogrel te associëren aan acetylsalicylzuur in de preventie van cardiovasculaire accidenten bij patiënten met hoog risico hierop.

De associatie dipyridamol + acetylsalicylzuur: de ESPRIT-studie

De associatie dipyridamol + acetylsalicylzuur werd tot op heden niet aanbevolen gezien de hoge kostprijs en het gebrek aan evidentie van doeltreffendheid in termen van mortaliteit.

In de ESPRIT-studie werd de doeltreffendheid van de associatie dipyridamol (400 mg p.d. onder vorm van een preparaat met vertraagde vrijstelling) + acetylsalicylzuur (30 à 325 mg p.d.) vergeleken met acetylsalicylzuur alleen bij patiënten die de voorbije 6 maand een TIA of een weinig ernstig cerebrovasculair accident hadden doorgemaakt. Na een gemiddelde follow-up van 3,5 jaar was de associatie statistisch significant doeltreffender dan acetylsalicylzuur alleen voor wat betreft het primair eindpunt (combinatie van vasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct, niet-fataal cerebrovasculair accident, en majeure bloeding). Een meta-analyse van deze studie en 5 andere studies waarin de associatie dipyridamol + acetylsalicylzuur werd vergeleken met acetylsalicylzuur alleen, toont met de associatie een daling van het risico van majeur vasculair accident [relatief risico 0,82; 95%-betrouwbaarheidsinterval van 0,74 tot 0,91]. De auteur van een commentaar bij deze studie vestigt er de aandacht op dat het evenwel niet altijd mogelijk is de behandeling met de associatie gedurende lange termijn verder te zetten, dit omwille van ongewenste effecten (hoofdpijn), en benadrukt dat de aanpak van alle cardiovasculaire risicofactoren onontbeerlijk blijft.

Naar

The CHARISMA investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *New Engl J Med* 2006;354:1706-17

Pfeffer MA en Jarcho JA. The charisma of subgroups and the subgroups of CHARISMA. *New Engl J Med* 2006;354:1744-6

Norrving B. Dipyridamole with aspirin for secondary stroke prevention. *Lancet* 2006;367:1638-9

The ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomized controlled trial. *Lancet* 2006;367:1665-73