

Clopidogrel versus aspirine: een nieuw beleid voor de secundaire cardiovasculaire preventie?

Acetylsalicylzuur is al tientallen jaren het best gedocumenteerde antiaggregans in de secundaire preventie na een myocardiinfarct of een CVA. Een meta-analyse gepubliceerd in *The Lancet* stelt de plaats van ASA ten opzichte van clopidogrel nu ter discussie.

Kernboodschappen

- Acetylsalicylzuur (ASA) is al tientallen jaren het best gedocumenteerde antiaggregans in de **secundaire cardiovasculaire preventie** na een myocardiinfarct of een cerebrovasculair accident (CVA).
- Een meta-analyse van gerandomiseerde studies in *The Lancet* van augustus 2025 evalueerde de werkzaamheid en veiligheid van clopidogrel in monotherapie versus ASA in monotherapie bij patiënten met een bevestigde coronaire aandoening.
- De resultaten tonen dat clopidogrel in monotherapie bij deze patiënten doeltreffender lijkt dan ASA in monotherapie in de preventie van majeure cardiovasculaire of cerebrovasculaire events. Uit de veiligheidsgegevens blijkt dat het risico op bloeding met clopidogrel niet hoger is dan met ASA.
- **Conclusie van het BCFI:** Gezien de grote heterogeniteit van de geïnccludeerde studies en het kleine verschil in winst, volstaat deze meta-analyse niet om de aanpak van de secundaire cardiovasculaire preventie fundamenteel te veranderen.

Waarom is deze studie belangrijk?

- Acetylsalicylzuur (ASA) is al tientallen jaren het best gedocumenteerde antiaggregans in de **secundaire cardiovasculaire preventie** na een myocardiinfarct of een cerebrovasculair accident.
- De gegevens die geleid hebben tot het gebruik van ASA in monotherapie in de secundaire preventie zijn grotendeels gebaseerd op **kleine studies** die uitgevoerd werden **voor de komst van de moderne medicamenteuze behandelingen** en de revascularisatietechnieken. Die studies hadden een **beperkte follow-up** en omvatten geen volledige evaluatie van het **bloedingsrisico**.
- Sommige oude meta-analyses suggereerden dat de P2Y12-receptorantagonisten clopidogrel en ticagrelor mogelijk werkzamer zijn dan ASA. De geïnccludeerde studies vertoonden echter bepaalde beperkingen: gegroepeerde analyse van verschillende P2Y12-receptorantagonisten, heterogene populatie (met verschillende atherosclerotische cardiovasculaire aandoeningen).
- Het doel van deze meta-analyse is om **de werkzaamheid en de veiligheid van clopidogrel in monotherapie te vergelijken met die van ASA in monotherapie in de secundaire preventie** bij patiënten met een bevestigde coronaire aandoening.

Opzet van de studie

- Het betreft een **systematische review** en **meta-analyse** van individuele patiëntengegevens uit gerandomiseerde studies.
- De eindpunten waren als volgt:
 - Het **primaire eindpunt voor werkzaamheid**: de incidentie van majeure cardiovasculaire of cerebrovasculaire events ('major adverse cardiovascular or cerebrovascular events', **MACCE**), gedefinieerd als cardiovasculaire sterfte, een myocardiinfarct of een CVA.
 - Het **primaire eindpunt voor de veiligheid**: ernstige bloeding.
 - De **secundaire eindpunten**: absolute aantal cardiale of cerebrovasculaire ongewenste effecten, gedefinieerd als een samengesteld criterium van cardiovasculaire sterfte, myocardiinfarct, cerebrovasculair accident of ernstige bloeding. De aanvullende secundaire eindpunten waren: globale sterfte, cardiovasculaire sterfte, myocardiinfarct, CVA, stenttrombose, bloeding in het algemeen, ernstige maag-darmbloedingen, en maag-darmbloeding in het algemeen.

Resultaten in het kort

- De meta-analyse includeerde 7 gerandomiseerde studies (ASCET, CADET, CAPRIE, HOST-EXAM, STOPDAPT-2, STOPDAPT-3 en SMART-CHOICE) met 28 982 patiënten (14 507 voor clopidogrel en 14 475 voor ASA), met een gemiddelde follow-up van 2,3 jaar. De langste follow-up was 5,5 jaar.
- **Primair eindpunt voor werkzaamheid:** het aantal MACCE-events was **lager in de groep met clopidogrel** dan in de groep met ASA: 929 events [2,61 per 100 patiëntjaren] vs. 1062 events [2,99 per 100 patiëntjaren]; HR 0,86 [95% BI: 0,77 tot 0,96]; $p = 0,0082$. Dat komt overeen met een NNT (number needed to treat) van 263 voor 1 jaar.
- **Primair eindpunt voor veiligheid:** er was **geen verschil in ernstige bloedingen** tussen de groepen: 256 events [0,71 per 100 patiëntjaren] met clopidogrel vs. 279 events [0,77 per 100 patiëntjaren] met ASA; HR 0,94 [95% BI: 0,74 tot 1,21]; $p = 0,64$.
- **Secundaire eindpunten:**
 - **Er was geen verschil in mortaliteit tussen de groepen** (713 events [1,96 per patiëntjaar] voor clopidogrel en 723 events [1,98 per patiëntjaar] voor ASA; HR 0,99 [95% BI: 0,89 tot 1,09]).
 - De incidentie van **myocardinfarct** was **lager** in de groep met clopidogrel (356 events [0,99 per patiëntjaar]) dan in de groep met ASA (457 events [1,27 per patiëntjaar]); HR 0,76 [95% BI: 0,66 tot 0,89].
 - De incidentie van **CVA** was **lager** in de groep met clopidogrel (264 events [0,73 per patiëntjaar]) dan in de groep met ASA (316 events [0,88 per patiëntjaar]); HR 0,79 [95% BI: 0,66 tot 0,96].
 - Er werden geen verschillen tussen beide behandelingen gezien op het vlak van bloeding in het algemeen, ernstige maag-darmbloeding en maag-darmbloeding in het algemeen.
- Het effect van de behandeling op MACCE was vergelijkbaar in meerdere belangrijke subgroepen, waaronder de patiënten met risico op verminderde respons op clopidogrel (zie verder > Beperkingen van de studie).

Beperkingen van de studie

- **De grootste beperking van deze meta-analyse is de heterogeniteit van de studies.** Klinische en methodologische heterogeniteit kan niet worden uitgesloten aangezien de geïncludeerde studies verschilden op het vlak van opzet, populatie en tijd tot starten van de monotherapie.
- Gezien de lengte en omvang van de belangenverklaringen rijst de vraag naar de **wetenschappelijke onafhankelijkheid** van de studie.
- Patiënten werden uitgesloten als ze tijdens de initiële fase van DAPT (*dual antiplatelet therapy*) een ischemisch of hemorragisch event hadden doorgemaakt. De resultaten zijn dus alleen van toepassing op patiënten die hun DAPT volledig doorlopen hebben zonder ongewenste events.
- Door verschillen in de studieprotocollen varieert de duur van de monotherapie met het antiaggregans en van de DAPT van de ene studie tot de andere.
- De populatie was overwegend **Oost-Aziatisch** (ongeveer 2/3). Oost-Aziatische patiënten hebben een hogere prevalentie van de CYP2C19-allelvariant geassocieerd met een verminderde respons op clopidogrel. Deze studie toonde evenwel een hogere werkzaamheid aan van clopidogrel in monotherapie ten opzichte van ASA in monotherapie in deze populatie, zonder significante heterogeniteit volgens geografische regio. De auteurs beschouwen dat als een sterk punt.

Commentaar van het BCFI

De resultaten van deze meta-analyse moeten **voorzichtig geïnterpreteerd worden, gezien de beperkingen ervan**. Hoewel deze meta-analyse een belangrijk onderwerp aansnijdt, moeten er meer gegevens verzameld worden. Gerandomiseerde vergelijkende studies in de **huidige reële omstandigheden** zijn noodzakelijk.

De resultaten van deze studie lijken verdere bewijzen te leveren voor een mogelijke superioriteit van clopidogrel ten opzichte van ASA in de secundaire preventie maar het absolute verschil is beperkt (NNT van 263 per jaar behandeling). Volgens onze standaardbronnen blijft ASA echter het best gedocumenteerde antiaggregans (zie Plaatsbepaling in 2.1.1.1. Acetylsalicylzuur). Bovendien is het belangrijk om rekening te houden met de individuele eigenschappen van de patiënt, maar ook met de kostprijs. Die laatste is (drie keer) hoger met clopidogrel. Als de klinische superioriteit bevestigd wordt, zou een farmaco-economische studie interessant zijn.

Over welke specialiteiten gaat het?

- Acetylsalicylzuur (ASA): Asa EG®, Asaflow®, Aspirine®, Cardioaspirine® (zie Repertorium).
- Clopidogrel: Clopidogrel, Plavix® (zie Repertorium).

Bronnen

Valgimigli M. et al., Clopidogrel versus aspirin for secondary prevention of coronary artery disease: a systematic review and individual patient data meta-analysis, *The Lancet* 2025;406:1091-1102 (doi: 10.1016/S0140-6736(25)01562-4).

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.