

Duale antiplaatjetherapie gedurende één maand na percutane coronaire revascularisatie met een drug eluting stent?

Referentie

Watanabe H, Domei T, Morimoto T, et al; STOPDAPT-2 Investigators. Effect of 1-month dual antiplatelet therapy followed by clopidogrel vs 12-month dual antiplatelet therapy on cardiovascular and bleeding events in patients receiving PCI: the STOPDAPT-2 randomized clinical trial. JAMA 2019;321:2414-27. DOI: 10.1001/jama.2019.8145

Duiding

Louise Joly, médecin généraliste, ULiège

Klinische vraag

Kan de duur van een duale antiplaatjetherapie beperkt worden tot 1 maand na percutane coronaire revascularisatie met een drug eluting stent bij patiënten met stabiele angor?

Achtergrond

In Minerva hebben we reeds de vraag behandeld over de optimale duur van antiplaatjetherapie na percutane coronaire revascularisatie (1-6). Uit een meta-analyse in 2016 bleek langdurige toediening (12 tot 24 maanden) van een dubbele antiplaatjetherapie (DAPT) versus aspirine in monotherapie na revascularisatie voor myocardinfarct voordelig te zijn bij gestabiliseerde patiënten zonder verhoogd hemorragisch risico (1,2). In een RCT van 2014 werd na plaatsing van een drug eluting stent een vermindering van het risico op trombose (stenttrombose, beroerte, acuut coronair syndroom) waargenomen met een dubbele antiplaatjetherapie gedurende meer dan een jaar (3,4). Er was echter geen voordeel op vlak van sterfte en het risico op bloedingen was verhoogd. Na 33 maanden behandeling zag men zelfs een toename in overlijden. Tot slot gaven we nog commentaar op een andere meta-analyse uit 2015 die geen significant verschil in cardiovasculaire en niet-cardiovasculaire mortaliteit aantoonde tussen een dubbele antiplaatjetherapie gedurende 12 tot 24 maanden versus minder dan 6 maanden (5,6). Het risico op bloedingen (met name darmbloedingen) was daarentegen hoger in de groep die gedurende meer dan 12 maanden behandeld werd. Er was echter een belangrijke heterogeniteit aanwezig. Een recente gerandomiseerde gecontroleerde studie werd daarom opgezet om de optimale duur van een dubbele antiplaatjetherapie te bepalen.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- 3 045 Japanse patiënten na plaatsing van een drug eluting stent (kobalt-chroom en everolimus)
- inclusiecriteria: geplande percutane coronaire revascularisatie met een drug eluting stent; afwezigheid van onmiddellijke postoperatieve complicaties; vermogen om anti-aggregerende medicatie per os in te nemen
- exclusiecriteria: intolerantie voor clopidogrel, voorgeschiedenis van intracranieële bloedingen, nood aan antistolling of andere anti-aggregerende medicatie voor een andere reden dan deze onderzocht in de studie, aanwezigheid van een ander type drug eluting stent, bezwaar van een arts voor deelname van een patiënt aan het onderzoek.

Onderzoeksopzet

Multicenter open label RCT met **non-inferioriteitsprotocol**

- in de interventiegroep werden 2 deelnemers ten onrechte uitgesloten na randomisatie; de overige 1 521 kregen een duale antiplaatjesbehandeling met volgend schema:

- aspirine 80 tot 200 mg/dag in combinatie met een P2Y12-antagonist (clopidogrel of prasugrel, naargelang de keuze van het centrum) tussen 30 en 60 dagen
- clopidogrel 75 mg/d in monotherapie tijdens de volgende 59 maanden
- in de controlegroep kregen de 1522 patiënten achtereenvolgens :
 - aspirine 80 tot 200 mg/d (dosis afhankelijk van rekruteringsplaats) in combinatie met een P2Y12-antagonist (clopidogrel of prasugrel, naargelang de keuze van het centrum) tijdens de 1ste maand
 - aspirine + clopidogrel gedurende 11 tot 13 maanden
 - aspirine alleen tijdens de volgende 48 maanden
- follow-up van 60 maanden
- hier worden de resultaten na 12 maanden follow-up weergegeven.

Uitkomstmeting

- samengestelde primaire uitkomstmaat bestaande uit cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct, stenttrombose, ischemische of hemorrhagische beroerte, mineure of majeure bloedingen
- secundaire uitkomstmaten: voorkomen van cardiovasculaire gebeurtenissen en risico op bloedingen; andere secundaire uitkomstmaten, waaronder elk van de hoger vermelde gebeurtenissen afzonderlijk of gecombineerd (cardiovasculaire mortaliteit en/of ischemische of hemorrhagische beroerte en/of myocardinfarct; cardiovasculaire, niet-cardiovasculaire en totale sterfte; mineure of majeure bloedingen volgens verschillende classificaties geëvalueerd; cardiale sterfte of myocardinfarct; majeure cardiovasculaire gebeurtenissen; coronaire revascularisatie)
- analyse van de resultaten volgens **modified intention to treat**, zonder rekening te houden met patiënten die tijdens de studie hun informed consent introkken
- subgroepanalyse om factoren te identificeren die het succes van duale anti-aggregatie op korte termijn verklaren
- non-inferioriteitsmarge vastgelegd op 50%.

Resultaten

- studie-uitval: 45 patiënten in de interventiegroep (waarvan 22 personen **lost to follow-up** en 23 personen die hun informed consent introkken); 26 patiënten in de controlegroep (waarvan 13 personen lost to follow-up en 13 personen die hun informed consent introkken)
- na 12 maanden follow-up zien we:
 - voor de primaire uitkomstmaat dat 1 maand duale antiplaatjetherapie (DAPT) niet inferieur en mogelijk superieur is ten opzichte van 12 maanden DAPT (interventie: 35 gebeurtenissen/1 521 of 2,36% versus controle: 55 gebeurtenissen/1 522 of 3,70%; absoluut verschil van -1,34% (met 95% BI van -2,57% tot -0,11%), HR 0,64 (met 95% BI van 0,42 tot 0,98); p=0,0001 voor non-inferioriteit en p=0,04 voor superioriteit
 - voor secundaire uitkomstmaten:
 - wat het risico op (alle) cardiovasculaire gebeurtenissen betreft is 1 maand DAPT niet inferieur maar ook niet superieur ten opzichte van 12 maanden DAPT (interventie: 29 gebeurtenissen (1,96%) versus controle: 37 gebeurtenissen (2,51%); HR 0,79 (met 95% BI van 0,49 tot 1,29); p=0,005 voor non-inferioriteit en p=0,34 voor superioriteit
 - met 1 maand DAPT is er een statistisch significante daling van het aantal bloedingen (interventie: 6 bloedingen (0,41%) versus controle: 23 bloedingen (1,54%); HR 0,26 met 95% BI van 0,11 tot 0,64 en p=0,004 voor superioriteit)
 - voor de andere secundaire uitkomstmaten is er geen significant verschil tussen beide groepen, behalve iets meer majeure bloedingen in de controlegroep.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat, ondanks de methodologische beperkingen van deze studie, 1 maand duale antiplaatjetherapie gevolgd door clopidogrel in monotherapie niet inferieur is aan 12 maanden duale antiplaatjetherapie gevolgd door aspirine in monotherapie op vlak van het voorkomen van trombotische gebeurtenissen en/of bloedingen, 1 jaar na geplande percutane coronaire revascularisatie met een drug eluting stent bij patiënten met stabiele coronaire hartziekte.

Financiering van de studie

De studie werd gefinancierd door Abott, een fabrikant van drug eluting stents, die evenwel geen materiaal voor de studie leverde.

Belangenconflict van de auteurs

Tien auteurs verklaren vergoedingen te hebben ontvangen van Abbott en meerdere andere farmaceutische bedrijven. De andere auteurs verklaren geen belangenconflicten.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze RCT vertoont heel wat methodologische bias op verschillende domeinen. In de eerste plaats is er sprake van selectiebias, aangezien 3 459 van de 6 504 in aanmerking komende patiënten zijn uitgesloten, waarvan 1 731 op grond van een ‘medisch advies’ zonder duidelijke verantwoording. Deze selectie heeft een impact op de representativiteit van de steekproef want de auteurs erkennen zelf dat de kenmerken van de geëxcludeerde patiënten verschilden van die van de geïncludeerde patiënten. Zo hadden uitgesloten patiënten vaker een voorgeschiedenis van myocardinfarct en beroerte en vertoonden ze ernstigere coronaire en ventriculaire letsels. Het randomisatieproces werd uitgevoerd met behulp van computersoftware. Na randomisering waren de onderzoeksgroepen niet volledig gelijk en dat kan de resultaten beïnvloed hebben. Zo waren er in de controlegroep meer patiënten met neoplasie (7,6% versus 9,4%), met bloedarmoede (8,1% versus 9,4%) of met een voorgeschiedenis van chirurgische coronaire revascularisatie (33,1% versus 35,1%). Ook moet worden opgemerkt dat 7 patiënten in de interventie- en 6 in de controlegroep anticoagulantia hebben ingenomen na ontslag uit het ziekenhuis niettegenstaande dit een exclusiecriteria was. Het primaire eindpunt is samengesteld wat het risico op verdunning van de waargenomen effecten verhoogt. Er zijn zeer veel secundaire eindpunten waarbij de twee belangrijkste relevant zijn en de andere zodanig lijken samengesteld om de kans op ten minste één positief resultaat te vergroten. De combinatie van ‘mortaliteit of myocardinfarct’ of de evaluatie van bloedingen met verschillende classificaties zijn twee voorbeelden van secundaire uitkomstmaten met twijfelachtige relevantie. Wat beide studiegroepen betreft, is het verrassend dat elk centrum kon kiezen tussen clopidogrel en prasugrel, hoewel deze twee moleculen geen gelijkwaardige risico-batenverhouding hebben. Prasugrel is effectiever, maar heeft een aanzienlijk groter risico op bloedingen dan clopidogrel (7). Net zo verrassend is de keuze van de dosis aspirine tussen 80 en 200 mg. Het aantal patiënten dat prasugrel innam, was iets hoger in de 1 maand DAPT-groep (39,6%) dan in de 12 maanden DAPT-groep (37%). De auteurs geven geen details hoe de doses aspirine tussen de onderzoeksgroepen verdeeld waren. Een non-inferioriteitsmarge van 50% is in dit type studie weliswaar gebruikelijk maar weinig uitdagend (8). De studie is **open label** uitgevoerd met alleen blinding van beoordelaars en statistici.

Interpretatie van de resultaten

Twee andere studies, reeds geanalyseerd in de Folia van het BCFI (9), behandelden eveneens de vraag van duale antiplaatjetherapie gelimiteerd in de tijd (10,11). De DAPT-STEMI-studie vergeleek 6 maanden en 12 maanden DAPT bestaande uit een variabele dosis aspirine en een P2Y12-antagonist naar keuze (prasugrel, clopidogrel, ticagrelor). De primaire uitkomstmaat was dezelfde als in de huidige RCT. Na 24 maanden was voor de primaire uitkomstmaat 6 maanden DAPT niet inferieur aan 12 maanden DAPT. De GLOBAL LEADERS-studie (11) vergeleek 1 maand DAPT bestaande uit ticagrelor + aspirine gevolgd door ticagrelor in monotherapie gedurende 23 maanden

versus 12 maanden DAPT bestaande uit ticagrelor of clopidogrel + aspirine, gevolgd door aspirine in monotherapie gedurende 12 maanden. Het schema met 1 maand DAPT was niet superieur aan het schema met 12 maanden DAPT op vlak van sterfte en voorkomen van myocardinfarct. Evenmin was er een significant verschil tussen beide groepen op vlak van bloedingen. Beide studies kampen met dezelfde moeilijkheden als deze van de huidige RCT, namelijk heterogene antiplaatjesprotocollen, samengestelde primaire uitkomstmaten en een lage incidentie van gebeurtenissen.

Besluit van Minerva

Deze nieuwe RCT toont aan dat bij patiënten die een drug eluting stent kregen, duale antiplaatjetherapie (DAPT) bestaande uit aspirine (80 tot 200 mg/d) in combinatie met een P2Y₁₂-antagonist (clopidogrel of prasugrel) gedurende 1 maand, gevolgd door een antiplaatjetherapie met clopidogrel (75 mg/d), niet inferieur was aan een DAPT (aspirine + clopidogrel) gedurende 12 maanden op vlak van cardiovasculaire gebeurtenissen en bloedingen. Verschillende vormen van methodologische bias maken deze conclusies echter twijfelachtig en laten niet toe om het debat over de optimale duur van DAPT na percutane coronaire revascularisatie met een drug eluting stent kort te sluiten.

Voor de praktijk

De in 2017 gepubliceerde aanbevelingen van de European Society of Cardiology blijven van toepassing, namelijk dat na plaatsing van een drug eluting stent duale anti-plaatjetherapie (DAPT) gedurende een periode van 6 maanden aanbevolen is, ongeacht het type stent (GRADE 1A). Een kortere behandeling kan worden overwogen als de patiënt een hoog risico op bloedingen heeft zoals beoordeeld door een PRECISE-DAPT-score ≥ 25 (12).

Referenties zie website