

Roken en de relatieve werkzaamheid van de nieuwe anti-aggregantia

Achtergrond

Roken is een goed gedocumenteerde risicofactor voor cardiovasculaire aandoeningen en voor kanker. De anti-aggregantia clopidogrel, prasugrel en ticagrelor zijn mogelijke therapeutische opties voor de preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen, met voor elk van deze 3 geneesmiddelen minder of meer beperkte indicaties. De resultaten van een post-hoc analyse¹ van de CHARISMA-studie^{2,3} toonden aan dat actief roken de werkzaamheid en de veiligheid van clopidogrel kan wijzigen. Is dit bevestigd en geldt hetzelfde voor de andere anti-aggregantia?

Samenvatting

Duiding

Pierre Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

Met dank aan Prof. em. Marc Bogaert voor zijn advies over aspirine

Referentie

Gagne JJ, Bykov K, Choudhry NK, et al. Effect of smoking on comparative efficacy of antiplatelet agents: systematic review, meta-analysis, and indirect comparison. *BMJ* 2013;347:f5307.

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

Methodologie

Systematische review met meta-analyses en indirecte vergelijkingen

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE (1966 tot 18/07/2013), EMBASE (1974 tot 18/07/2013), CINAHL, CAB Abstracts, abstracts van belangrijke cardiologiecongressen, Google Scholar
- referentielijsten van meta-analyses over anti-aggregantia en van de gevonden artikels.

Geselecteerde studies

- RCT's die clopidogrel, prasugrel of ticagrelor evalueren op basis van klinische gegevens, bij subgroepen van rokers en niet-rokers
- geen exclusiecriteria
- selectie van 9 RCT's: 6 met clopidogrel (versus placebo, versus aspirine, toegevoegd aan aspirine, versus alleen aspirine, in verschillende doseringen), 2 met prasugrel versus clopidogrel en 1 met ticagrelor versus clopidogrel.

Bestudeerde populatie

- patiënten met een cardiovasculaire aandoening
- studies met clopidogrel: 74489 patiënten, 29% rokers, patiënten met acuut coronair syndroom (ACS), atherosclerotische aandoening (acuut CVA, myocardinfarct, symptomatisch perifeer arterieel vaatlijden), myocardinfarct, cardiovasculaire aandoening behandeld met aspirine, acuut coronair syndroom met geplande percutane coronaire interventie
- studies met prasugrel: 20788 patiënten, 32% rokers, met (risico van) ACS
- studies met ticagrelor: 14507 patiënten, 36% rokers, met ACS.

Uitkomstmeting

- samengestelde uitkomstmaat voor werkzaamheid (= primaire uitkomstmaat in op één na alle studies):

Klinische vraag

Heeft roken een invloed op de werkzaamheid en de veiligheid van clopidogrel, prasugrel en ticagrelor, anti-aggregantia voor de preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen bij volwassenen met cardiovasculaire antecedenten?

- cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct en CVA
- analyse voor de langste follow-up periode in de studies (variërend van 30 dagen tot 3 jaar)
- meta-analyse voor clopidogrel en voor prasugrel
- indirecte vergelijkingen voor prasugrel, ticagrelor, clopidogrel en de controle-armen (placebo, aspirine) in de clopidogrelstudies en voor prasugrel versus ticagrelor.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat voor clopidogrel versus vergelijking (meta-analyse)
 - ~ rokers: RR van 0,75 met 95% BI van 0,67 tot 0,83, I² 0,01
 - ~ niet-rokers: RR van 0,92 95% BI van 0,87 tot 0,98, I² 0,00
- indirecte vergelijkingen tussen anti-aggregantia:
 - ~ prasugrel en ticagrelor versus clopidogrel en de controle-arm in de clopidogrelstudies: zie tabel
 - ~ prasugrel versus ticagrelor:
 - rokers: RR van 1,03 met 95% BI van 0,67 tot 1,09
 - niet-rokers: RR van 0,85 met 95% BI van 0,88 tot 1,20.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat in de RCT's met anti-aggregantia de klinische winst van clopidogrel voor de reductie van cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct en CVA vooral is vastgesteld bij rokers en dat deze winst gering is bij niet-rokers.

Financiering van de studie interne fondsen van de Division of Pharmacoepidemiology and Pharmacoeconomics, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School.

Belangenconflicten van de auteurs de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben die relevant zijn voor deze publicatie.

Tabel. Resultaten van de primaire samengestelde uitkomstmaat voor prasugrel en ticagrelor versus clopidogrel en versus de controle-arm in de clopidogrelstudies, uitgedrukt in relatief risico met 95% BI.

	Prasugrel		Ticagrelor	
	versus clopidogrel	versus controle in de clopidogrelstudies	versus clopidogrel	versus controle in de clopidogrelstudies
Rokers	0,71 (0,61 tot 0,82)	0,53 (0,44 tot 0,64)	0,83 (0,68 tot 1,00)	0,62 (0,50 tot 0,78)
Niet-rokers	0,92 (0,83 tot 1,01)	0,85 (0,76 tot 0,95)	0,89 (0,79 tot 1,00)	0,82 (0,72 tot 0,93)

Methodologische beschouwingen

De algemene kwaliteit van dit literatuuroverzicht met indirecte vergelijkingen is goed. De auteurs zochten uitgebreid in de literatuur in functie van hun doelstelling en raadpleegden hierbij de nodige databanken. Twee auteurs evalueerden de artikels onafhankelijk van elkaar en onderzochten mogelijke vormen van bias aan de hand van de Cochrane-richtlijnen. De auteurs vonden in geen enkel artikel een groot risico van bias. Ze evalueerden de heterogeniteit met de **Q-test** en met de I^2 van Higgins. De funnel plot toonde geen publicatiebias aan, maar de conclusies van een funnel plot zijn beperkt bij een klein aantal studies.

Het hier besproken artikel is een post-hoc analyse van publicaties waarin een subgroepenanalyse op basis van al dan niet roken (verschillend gedefinieerd) niet voorzien was. Sommige resultaten zijn gebaseerd op niet-peer-reviewed secundaire publicaties of op abstracts van congressen.

Het belangrijkste probleem van deze meta-analyse is de heterogeniteit van de onderzoekspopulatie. In de 2 studies met prasugrel bv. includeert de ene studie patiënten bij wie een percutane coronaire interventie gepland was, terwijl de andere studie deze patiënten uitsluit. In de prasugrel- en de ticagrelor studies gaat het alleen over patiënten met ACS, terwijl de clopidogrel studies patiënten includeren met andere cardiovasculaire aandoeningen naast ACS.

De auteurs erkennen het probleem van heterogeniteit, maar vermelden dat, ondanks deze verschillen, de resultaten voor rokers en niet-rokers consistent zijn in de verschillende studies en in de sensitiviteitsanalyses.

Resultaten in perspectief

Voor de primaire, samengestelde uitkomstmaat leidt clopidogrel in deze meta-analyse tot een risicoreductie van 25% bij rokers en van 8% (duidelijk minder) bij niet-rokers, waarbij de marge van het 95% BI dicht bij een afwezigheid van verschil ligt. Alle studies hanteerden dezelfde primaire, samengestelde uitkomstmaat, behalve de CLARITY-TIMI-studie bij patiënten met myocardinfarct, waar dit een secundaire uitkomstmaat was. Het besluit van de auteurs over clopidogrel lijkt correct. De meer recentere anti-aggregantia, prasugrel en ticagrelor, zijn alleen ge-

ëvalueerd bij patiënten met ACS. Beide geneesmiddelen zouden bij rokers werkzaamere kunnen zijn dan clopidogrel, maar bij niet-rokers is het verschil niet relevant.

De auteurs brengen het bleedingsrisico alleen maar ter sprake in hun discussiegedeelte. Slechts 5 studies kunnen het bleedingsrisico van de anti-aggregantia evalueren in functie van al dan niet roken. Bij de bespreking van de CHARISMA-studie² in Minerva³, wezen we op een niet-significante toename van ernstige bloedingen (RR van 1,25 met 95% BI van 0,97 tot 1,61, $p=0,09$) en een significante toename van matige bloedingen (RR 1,62 met 95% BI van 1,27 tot 2,10) met $p<0,001$) bij de associatie van clopidogrel met aspirine versus alleen aspirine. Voor ernstige of matige bloedingen stellen de auteurs van de hier besproken meta-analyse voor de CHARISMA-studie een HR vast van 1,31 bij niet-rokers (95% BI van 0,90 tot 1,90), 1,43 bij ex-rokers (95% BI van 1,05 tot 1,95) en 1,62 bij actieve rokers (95% BI van 1,02 tot 2,58). In een andere studie met clopidogrel was er geen verschil in bleedingsrisico tussen rokers en niet-rokers (mogelijk door een tekort aan power). In 2 andere studies (1 met prasugrel en 1 met ticagrelor) was er geen bewijs van verschil in bleedingsrisico tussen rokers en niet-rokers met beide geneesmiddelen versus clopidogrel.

Het bleedingsrisico van deze plaatjesremmers in functie van al dan niet roken is dus nog onvoldoende geëvalueerd.

Het geheel van deze resultaten toont aan dat deze plaatjesremmers een minder gunstig effect hebben bij niet-rokers en waarschijnlijk een toename van het bleedingsrisico veroorzaken bij rokers.

Zhao et al. publiceerden in 2014 een systematische review met meta-analyses en groepeerden de resultaten van dezelfde RCT's met clopidogrel⁴. Deze meta-analyse bevestigt dat clopidogrel voor de preventie van majeure cardiovasculaire gebeurtenissen minder werkzaam is bij niet-rokers, terwijl het effect 2,9 maal sterker was bij actieve rokers. Een gepoolde analyse van laboratoriumstudies in deze meta-analyse wijst op een geringere bloedplaatjesreactiviteit onder clopidogrel bij rokers in vergelijking met patiënten die nooit rookten.

Wat met aspirine?

Over de werkzaamheid en de veiligheid van aspirine in functie van al dan niet roken vinden we geen RCT's terug. De interactie tussen tabak en plaatjesremmers zou volgens de auteurs van de hier besproken meta-analyse plaatsvinden op het niveau van het metabolisme via de cytochromen CYP1A2 voor clopidogrel, CYP1A2 voor prasugrel en CYP3A4 voor ticagrelor. Aspirine is een minder substraat van CYP2C9 en een zwakke tot matige CYP2C19-inductor. Tabak is een CYP1A2-, CYP2C8-, CYP2D6- en CYP3A4-inductor. De hypothese dat de interactie plaatsvindt via CYP moet nog bewezen worden. Een farmacodynamisch of ander interactiemechanisme is momenteel niet uitgesloten. Indien dit zou vastgesteld worden, valt het eventuele belang ervan voor aspirine in functie van al dan niet roken nog te evalueren.

Referenties zie website

Besluit van Minerva

Dit systematische literatuuroverzicht toont op basis van beperkte gegevens aan dat de werkzaamheid van clopidogrel voor de preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen (sterfte, myocardinfarct, CVA) beperkt is bij niet-rokers dan bij rokers en dat het bleedingsrisico toeneemt bij rokers. Op het vlak van werkzaamheid lijkt dit ook te gelden voor prasugrel en ticagrelor.

Voor de praktijk

Rookstop is de eerste en belangrijkste maatregel voor cardiovasculaire preventie⁵. In welomschreven omstandigheden zijn plaatjesremmers ook aanbevolen. De invloed van al dan niet roken op het cardiovasculaire preventieve effect van clopidogrel, prasugrel en ticagrelor is onvoldoende geëvalueerd, maar waarschijnlijk vermindert de werkzaamheid van deze geneesmiddelen bij niet-rokers. Met clopidogrel lijkt het bleedingsrisico daarentegen toe te nemen bij rokers. Deze wijzigingen in risico's in functie van al dan niet roken zijn niet beschreven met aspirine. Als een plaatjesremmer aangewezen is, blijft aspirine in de meeste gevallen de eerstekeuzebehandeling.