



Snel aspirine toedienen na een mineur TIA of CVA?

Referentie

Rothwell PM, Algra A, Chen Z, et al. Effects of aspirin on risk and severity of early recurrent stroke after transient ischaemic attack and ischaemic stroke: time-course analysis of randomised trials. *Lancet* 2016;388:365-75. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30468-8

Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

De kans op een recidiverend cerebrovasculair accident (CVA) na een transiënt ischemisch accident (TIA) of een mineur CVA is zeer hoog, vooral in de eerste dagen (tot 10% in de eerste week na de gebeurtenis) (1). Om dit risico te verminderen worden verschillende medicamenteuze behandelingen aanbevolen.

Minerva publiceerde in 2009 een bespreking van de EXPRESS-studie (2,3). De resultaten van deze studie toonden aan dat het belangrijk is om na een TIA of een CVA bij niet-gehospitaliseerde patiënten, snel een medicamenteuze behandeling op te starten in secundaire preventie (aspirine na uitsluiting van een hemorragisch CVA, statine, antihypertensiva en anticoagulatietherapie indien nodig).

Een internationaal team onder leiding van Rothwell et al. publiceerde in 2016 een **meta-analyse met individuele patiëntgegevens** waarin de auteurs nieuw bewijs aanbrengen voor het primaire belang van aspirine en voor een snelle start van deze behandeling na een TIA of een mineur CVA (4).

Welke antiaggregerende behandeling kiezen?

In 2004 besloot Minerva dat bij patiënten met een ischemisch CVA zonder carotisstenose, voorkamerfibrillatie of allergie voor aspirine, aspirine aan een dosis van 75 tot 100 mg per dag de eerste keuze blijft voor de preventie van recidiverend CVA (5,6).

We wezen al herhaalde keren op het beperkte klinische nut van dipyridamol als vroegtijdige behandeling na een CVA (7-10), vooral in combinatie met aspirine (11,12).

Het nut van de combinatie clopidogrel + aspirine bleek twijfelachtig, temeer omdat het effect van de combinatie niet werd vergeleken met alleen aspirine, waardoor we geen conclusies konden trekken voor de praktijk (13,14).

In hun meta-analyse met individuele patiëntgegevens includeerden Rothwell et al. 12 studies (15 778 patiënten) die aspirine vergeleken met een controlegroep (meestal placebo) in secundaire preventie. In de eerste 6 weken verminderde aspirine versus controle het risico van recidiverend ischemisch CVA met ongeveer 60% (HR van 0,42; 95% BI van 0,32 tot 0,55; $p < 0,0001$). Het risico van fataal of invaliderend ischemisch CVA (**mRS-score** > 2) verminderde met ongeveer 70% (HR van 0,29; 95% BI van 0,20 tot 0,42; $p < 0,0001$). De risicoreductie was het hoogst tijdens de eerste 2 weken, en in het bijzonder bij patiënten met een TIA of mineur CVA (HR van 0,07; 95% BI van 0,02 tot 0,31; $p = 0,0004$). Tijdens de eerste 6 weken had aspirine minder effect op recidiverende niet-invaliderende CVA's (mRS ≤ 2): HR van 0,64 met 95% BI van 0,44 tot 0,93 en $p = 0,020$. Aspirine verminderde ook het vroegtijdige risico van eender welk ischemisch CVA, fataal CVA en myocardinfarct. Het gunstige effect was niet afhankelijk van de toegediende dosis en evenmin van de patiëntkenmerken.

Tijdens de eerste 12 weken was het risico van intracranieële hemorragie niet verhoogd bij een lage dosis aspirine (< 100 mg), maar er was wel een trend van een hoger risico met de hoge dosis (≥ 300 mg per dag; HR van 3,68 met 95% BI van 0,43 tot 31,51 en $p = 0,23$).

Na 12 weken was er geen statistisch significant effect meer van aspirine op het risico van recidiverende ischemische CVA's (OR van 0,97; 95% BI van 0,84 tot 1,12; $p = 0,67$) en verminderde aspirine evenmin de ernst van de CVA's.

Rothwell et al. vonden daarnaast ook 8 studies (11 937 patiënten) die dipyridamol vergeleken met een controlegroep (met of zonder aspirine). Zeven studies (9 437 patiënten) vergeleken dipyridamol + aspirine met aspirine alleen. De combinatie had geen statistisch significant effect op het risico van recidiverend ischemisch CVA tijdens de eerste 12 weken (OR=0,90; 95% BI van 0,65 tot 1,25; $p = 0,53$). Na 12 weken verminderde deze combinatie wel het risico (OR=0,76; 95% BI van 0,63 tot 0,92; $p = 0,005$).

Belang van een zeer snelle start met antiaggregantia

Minerva publiceerde in 2013 de bespreking van een meta-analyse over het nut van een mono- versus een bitherapie met antiaggregantia na een CVA (15,16). Uit de resultaten van deze meta-analyse bleek dat 2 antiaggregantia het risico van recidiverend ischemisch CVA en de totale kans op vasculaire gebeurtenissen in de acute fase (<72 u) van ischemisch CVA of TIA verlaagden in vergelijking met 1 antiaggregans. Dat resultaat was echter gebaseerd op verschillende kleine subgroepen van klinisch zeer heterogene studies (12 studies, 3 766 patiënten) met vooral samengestelde uitkomstmaten. Op basis van deze studie was het niet mogelijk te besluiten of de winst al dan niet opweegt tegen het risico van (majeure) bloedingen.

In de studies over secundaire preventie met aspirine na TIA of CVA, zijn weinig patiënten opgenomen die gerandomiseerd werden binnen de 7 dagen na de gebeurtenis. Daarom voerden Rothwell et al. een meta-analyse met individuele patiëntgegevens uit op studies bij patiënten die aspirine toegediend kregen voor de acute behandeling van CVA. Deze patiënten werden gerandomiseerd binnen de 48 uur na een CVA. Drie studies voldeden aan hun criteria en van 40 090 patiënten konden ze beschikken over de individuele gegevens of over gegevens in tabelvorm (17-19). Hiervan vermelden ze ook de resultaten in de hier besproken publicatie. Tijdens de eerste 14 dagen verminderde aspirine het risico van recidiverend ischemisch CVA bij patiënten met milde of matige neurologische uitval bij aanvang, maar niet bij patiënten met initieel ernstige neurologische uitval. Ze stelden geen significante heterogeniteit vast tussen de resultaten.

De auteurs vermelden ook dat intracraniale bloedingen zelden voorkomen bij patiënten met een TIA en slechts bij 5% van de mineure CVA's. In het licht van al deze elementen en studieresultaten pleiten ze voor een onmiddellijke toediening van aspirine na een TIA en een mineur CVA.

Besluit

Deze meta-analyse met individuele patiëntgegevens wijst op het belang van een (zeer) snelle toediening van aspirine na een TIA of een mineur CVA, voor de preventie van eender welk (maar vooral van ernstig) CVA, ischemisch CVA en myocardinfarct.

Referenties

1. Giles MF, Rothwell PM. Risk of stroke early after transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2007;6:1063-72. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70274-0
2. Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, et al; Early use of Existing Preventive Strategies for Stroke (EXPRESS) study. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet* 2007;370:1432-42. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61448-2
3. Peeters A. Ultrasnelle aanpak van TIA of mineur CVA. *Minerva* 2009;8(3):36-7.
4. Rothwell PM, Algra A, Chen Z, et al. Effects of aspirin on risk and severity of early recurrent stroke after transient ischaemic attack and ischaemic stroke: time-course analysis of randomised trials. *Lancet* 2016;388:365-75. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30468-8
5. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, et al; Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1444-51. DOI: 10.1056/NEJMoa011258
6. Hermans C. Warfarine vs aspirine in secundaire preventie van ischemisch CVA. *Minerva* 2004;3(5):81-3.
7. Halkes PHA, van Gijn J, Kappelle LJ, et al; ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1665-73. DOI:10.1016/S0140-6736(06)68734-5
8. Chevalier P. Dipyridamol toevoegen aan aspirine na ischemisch CVA? *Minerva* 2006;5(7):104-6.
9. Halkes PH, Gray LJ, Bath PM, et al. Dipyridamole plus aspirin versus aspirin alone in secondary prevention after TIA or stroke: a meta-analysis by risk. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1218-23. DOI: 10.1136/jnnp.2008.143875
10. Chevalier P. Dipyridamol en aspirine na CVA of TIA. *Minerva* 2009;8(5):71.

11. Dengler R, Diener HC, Schwartz A, et al; EARLY investigators. Early treatment with aspirin plus extended-release dipyridamole for transient ischaemic attack or ischaemic stroke within 24 h of symptom onset (EARLY trial): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol* 2010;9:159-66. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70361-8
12. Chevalier P. CVA of TIA: aspirine en dipyridamol combineren? *Minerva bondig* 27/09/2010.
13. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, et al; PRoFESS Study Group. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1238-51. DOI: 10.1056/NEJMoa0805002
14. Bogaert M, Kaufman L. Clopidogrel of de combinatie aspirine + dipyridamol na cerebrovasculair accident? *Minerva* 2009;8(5):60-1.
15. Geeganage CM, Diener HC, Algra A, et al. Dual or mono antiplatelet therapy for patients with acute ischemic stroke or transient ischemic attack: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2012;43:1058-66. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.637686
16. Demeestere J, Thijs V. Plaatjesremmers in mono-of bitherapie na CVA? *Minerva* 2013;12(6):69-70.
17. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349:1569-81. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)04011-7
18. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349:1641-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)04010-5
19. Rödén-Jülig A, Britton M, Malmkvist K, Leijd B. Aspirin in the prevention of progressing stroke: a randomized controlled study. *J Intern Med* 2003;254:584-90. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2003.01233.x