

# Welke zijn de cerebrovasculaire risico's bij asymptomatische carotisstenose die evolueert naar occlusie?

## Referentie

Yang C, Bogiatsi C, Spence JD. Risk of stroke at the time of carotid occlusion. *JAMA Neurol* 2015;72:1261-7.

## Duiding

André Peeters, neurologue, Cliniques universitaires St Luc

## Klinische vraag

Wat is het risico van ipsilateraal CVA of TIA en sterfte bij volwassenen bij wie een asymptomatische carotisstenose ondanks intensieve medische behandeling toch evolueert naar een carotisocclusie? Welke zijn de voorspellende factoren?

## Achtergrond

De resultaten van de ACAS- (1) en de ACST-studies (2-5) wezen op het nut van endarterectomie bij patiënten met asymptomatische carotisstenose, met een significante daling van het relatieve risico van ipsilateraal CVA van 50% over 5 jaar, maar met slechts 0,5 tot 1% absolute risicoreductie. Bovenop leefstijlverandering (fysieke activiteiten, voedingsadviezen) zijn de aanbevolen medische behandelingen de laatste 15 jaar geëvolueerd naar een frequenter voorschrijven van statines, antiaggregantia of anticoagulantia, en naar een striktere controle van de bloeddruk. In een longitudinaal onderzoek (2013) is aangetoond dat bij patiënten met asymptomatische carotisstenose en onder optimale medische behandeling, het risico van ipsilateraal CVA kleiner was dan 1% per jaar (6). Aan deze patiënten wordt dikwijls endarterectomie of stenting voorgesteld voor de preventie van carotisocclusie, die over het algemeen aanzien wordt als een belangrijke uitlokkende factor van een ipsilateraal CVA. De hier besproken retrospectieve studie onderzoekt het reële risico verbonden aan de progressie van een asymptomatische carotisstenose naar een occlusie.

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- patiënten met een jaarlijks echo-Doppleronderzoek van de carotis geregistreerd in de databank van een Canadees ziekenhuis gespecialiseerd in de preventie van CVA (registratie van 3 681 patiënten; vanaf januari 1990 tot en met december 2012); laatste follow-up in augustus 2014
- inclusiecriteria: patiënten met een nieuwe carotisocclusie (= patiënten bij wie tot minstens 18 maanden vóór de indexocclusie via echo-Doppler van de carotisarterie geen occlusie was vastgesteld); de datum van de eerste echo-Doppler die een nieuwe occlusie aantoonde was gedefinieerd als de datum van de indexocclusie; alleen patiënten die asymptomatisch waren in de 18 maanden vóór de indexocclusie kwamen in aanmerking
- exclusiecriteria: patiënten die vóór de occlusie symptomatisch werden en om die reden een carotisinterventie ondergingen
- inclusie van 316 patiënten (8,6% van de totale geregistreerde populatie); gemiddelde leeftijd 66,4 jaar; 71,2% mannen; 77,8% had hypertensie, 68,4% hyperlipidemie en 10 patiënten hadden een voorgeschiedenis van asymptomatische carotisocclusie aan de contralaterale zijde
- gemiddelde follow-up van 2,56 jaar.

### Onderzoeksopzet

- retrospectieve cohortstudie
- klinische opvolging en jaarlijks echo-Doppleronderzoek van de carotisarteriën in 2 gespecialiseerde ziekenhuizen

- behandeling: leefstijladvies (rookstop, mediterraan voedingspatroon, vermindering van calorie-inname, regelmatige fysieke training, ...), antihypertensiva, statines tot de hoogst mogelijke getolereerde dosis (+ ezetimibe), aspirine (+ clopidogrel), anticoagulatie bij voorkamerfibrillatie of bij een andere cardiale emboligene aandoening, opvolging van diabetes in het ziekenhuis; de intensiteit van de medische behandeling was toegenomen sinds 2002-2003 en is gebaseerd op de meting van de carotisplaques
- retrospectieve evaluatie van het risico van CVA op het moment van de indexocclusie; registratie van klinische gegevens op basis van het medische dossier van de ziekenhuizen; bij ontbrekende gegevens werd de huisarts gecontacteerd en indien deze geen praktijk meer uitoefende, contacteerde men de familie van de patiënt
- echo-Dopplersonderzoek laat toe om carotisstenoseletsels op te sporen en de ernst van de stenose in te schatten, waarvan de echostructuur in beeld wordt gebracht door echografie en waarvan het hemodynamische effect berekend wordt met het Doppler-effect op basis van de snelheid van de bloedstroom op de plaats van de stenose (criteria van de ACST-studie)
- evaluatie van de plaque-oppervlakte door middel van hoge resolutie ultrasonografie; de totale plaque-oppervlakte is de som van de cross-sectionele gebieden van alle plaques gesitueerd tussen het sleutelbeen en de hoek van de kaak; plaque gedefinieerd als lokale verdikking van de intima met >1 mm
- survival analyse op basis van de Kaplan-Meier-methode of van een **Cox proportional hazards regressie-analyse**, naargelang de analyses (univariate of multivariate, waarbij rekening werd gehouden met co-variabelen zoals leeftijd, geslacht, diabetes, ernst van de stenose, contralaterale occlusie en totale plaque-oppervlakte).

#### **Uitkomstmeting**

- primaire uitkomstmaat: samengesteld eindpunt van ipsilateraal CVA of TIA, of sterfte door ipsilateraal CVA of door een onbekende oorzaak
- secundaire uitkomstmaat: samengesteld eindpunt van ipsilateraal CVA, sterfte door ipsilateraal CVA of door een onbekende oorzaak

#### **Resultaten**

- op de 3 681 geïncludeerde patiënten zullen 316 patiënten tijdens de follow-up een occlusie doormaken (indexocclusie); 254 vóór 2002, 39 tussen 2002 en 2007, en 7 na 2010 ( $p < 0,001$ )
- 1 patiënt (0,32%) had een ipsilateraal CVA op het moment van de occlusie en 3 patiënten (0,9%) hadden een ipsilateraal CVA tijdens de follow-up
- 71 patiënten overleden; 1 sterfgeval (1,4%) was te wijten aan een CVA en bij 16 sterfgevallen (22,5%) was de oorzaak niet bekend
- voorspellende factoren voor overleving zonder ipsilateraal CVA of ipsilateraal TIA: op basis van de Kaplan-Meier-analyse waren noch de ernst van de stenose van de indexarterie vóór de nieuwe occlusie, noch een eerdere contralaterale occlusie voorspellende factoren
- in de Cox proportional hazards regressie-analyse waren alleen leeftijd ( $p = 0,02$ ), mannelijk geslacht ( $p = 0,01$ ) en totale plaque-oppervlakte ( $p = 0,006$ ) significante voorspellende factoren voor de primaire uitkomstmaat.

#### **Besluit van de auteurs**

De auteurs besluiten dat het risico van progressie naar occlusie van de carotis duidelijk kleiner is dan het risico van carotisstenting of endarterectomie en dat het risico opmerkelijk gedaald is sinds de toepassing van een intensievere medische behandeling. Preventie van carotisocclusie is dus geen valabele indicatie voor stenting.

#### **Financiering van de studie**

De eerste auteur ontving voor dit onderzoek een studiebeurs van het Canadian Stroke Network of the Canadian Institutes of Health Research, dat in geen enkele fase van de studie of van de publicatie tussenbeide kwam.

## Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

## Bespreking

### Methodologische beschouwingen

Dit is een retrospectief observationeel onderzoek met alle beperkingen inherent aan deze onderzoeksvorm. De resultaten zijn sterk afhankelijk van de kwaliteit van de registratie van de gegevens. In het studieprotocol is deze registratie niet gestandaardiseerd wat wel het geval is in een prospectieve studie. Het gebruik van echo-Doppler en zijn technische kenmerken kan mogelijk de resultaten beïnvloeden, voor zover de technische capaciteiten van beeldvorming beperkt zijn (7). In deze publicatie zijn deze technieken goed beschreven en alle beeldvorming werd uitgevoerd in 2 referentiecentra, waardoor de kans op sommige vormen van **informatiebias** beperkt is. De interpretatie van de beelden is persoonsgebonden. De analysemethoden zijn goed beschreven. De auteurs vermelden de resultaten echter op een onconventionele manier: in het studieprotocol is de primaire uitkomstmaat bepaald als een samengestelde uitkomstmaat, maar in de resultaten geven ze 2 elementen van deze samengestelde uitkomstmaat afzonderlijk weer (ipsilateraal CVA en aantal sterfgevallen). De studie heeft nog enkele andere beperkingen. Beeldvorming van de hersenen gebeurde niet systematisch waardoor we niet weten hoe frequent een stil infarct optrad. Anderzijds laat dit misschien toe om de resultaten pragmatischer te interpreteren. De resultaten hebben alleen betrekking op de patiënten die binnen de 2 referentiecentra zijn opgevolgd. De auteurs erkennen de mogelijkheid dat een aantal gebeurtenissen misschien niet geregistreerd is omdat sommige patiënten niet naar deze centra terugkeerden voor follow-up. De verzameling van de gegevens gebeurde zo ruim mogelijk (registratiesysteem, navraag bij de behandelende huisarts of bij de familie), maar blijft toch niet vergelijkbaar met de registratie van resultaten in een prospectieve studie met een correct opgesteld protocol. De medische behandelingsmogelijkheden van carotisstenose en de intensiteit van deze behandeling zijn sterk geëvolueerd tijdens de studieperiode (van 1990 tot 2012). De auteurs vermelden een belangrijk wending in de jaren 2002-2003. Ze verwijzen naar een meer intense medische therapie die op dat ogenblik ingevoerd is in hun centrum en die ze beschreven in een eerdere publicatie (8). Een behandeling met niacine, ezetimibe en fibraten is echter een praktijk die niet overeenstemt met de richtlijnen en deze aanpak is dus niet veralgemeenbaar naar alle medische praktijken (9). De studie toont duidelijk aan dat de grote meerderheid van de geregistreerde gebeurtenissen (80,4%) op het moment van de indexocclusie plaatsvond vooraleer een intensievere medische behandeling toegepast werd (vóór 2002-2003). De frequentie van de gebeurtenissen nam in belangrijke mate af per kwartiel van de observatieperiode.

### Resultaten in perspectief

Deze studie toont aan dat bij asymptomatische patiënten het risico van progressie naar occlusie van de carotis gedaald is sinds de toepassing van een intensievere medische behandeling in de jaren 2002-2003. Het risico van CVA op het moment van een carotisocclusie is gering. Dit was al aangetoond door Hirt in een retrospectieve analyse van de ACST-studie (10). Van de 1 469 medisch behandelde patiënten evolueerden 82 naar een asymptomatische occlusie en 12 naar een symptomatische occlusie waarvan slechts 1 patiënt een CVA doormaakte. Naylor et al. vatten de conclusies van een subgroepanalyse van de ACST-studie als volgt samen: per 700 patiënten met een 70-99% asymptomatische stenose die medisch behandeld is, zullen elk jaar 7 patiënten een carotisocclusie doormaken en slechts 1 patiënt een ipsilateraal CVA (11).

Patiënten die symptomatisch werden vóór de occlusie en daarom een carotisinterventie ondergingen, waren in de hier besproken studie uitgesloten. De auteurs vermelden niet over hoeveel patiënten het gaat.

In een andere studie gepubliceerd in 2013 was bij eenzelfde populatie het jaarrisico van ipsilateraal CVA kleiner dan 1% (6).

De hier besproken studie is geen vergelijkende studie en we kunnen dus geen uitspraak doen over het nut van alleen een medische intensieve behandeling bij asymptomatische carotisstenose versus interventies als endarterectomie of stenting. Om hierop te antwoorden is de CREST-2- studie (Carotid

Revascularization and Medical Management for Asymptomatic Carotid Stenosis Trial) opgezet (12). Deze vergelijkt het nut van 2 revascularisatietechnieken (endarterectomie en stenting met embolische bescherming) + intensieve medische behandeling versus alleen intensieve medische behandeling.

## Besluit van Minerva

Deze retrospectieve, observationele studie heeft ernstige methodologische beperkingen. De resultaten wijzen op een gering risico van ipsilateraal CVA of sterfte door carotisocclusie bij patiënten met asymptomatische carotisstenose onder intensieve medische behandeling. Preventie van carotisocclusie is dus vermoedelijk geen valabele indicatie voor endarterectomie of stenting. Leeftijd, mannelijk geslacht en totale plaque-oppervlakte zijn evenwel goede voorspellende factoren voor deze gebeurtenissen.

## Voor de praktijk

De basisbehandeling van een asymptomatische carotisstenose bestaat uit 2 belangrijke pijlers: leefstijlaanpassing en intensieve medicamenteuze behandeling (antihypertensiva, statines, antiaggregantia en anticoagulatie naargelang de omstandigheden) (13). Slechts een minderheid van de patiënten zou baat hebben bij revascularisatie (13). Er bestaan technieken om subgroepen te identificeren met hoog risico, bij wie de risico/batenverhouding in het voordeel zou uitvallen van chirurgie (aanwezigheid van embolen via transcraniële Doppler, bloeding tussen de arteriële plaques...), maar de toepassing van deze technieken op grote schaal is moeilijk.

In afwachting van de resultaten van lopende studies blijven de aanbevelingen van de consensusvergadering van het RIZIV in 2012 (14) en de besluiten van Minerva in 2011 (4) geldig: eventuele endarterectomie of stenting is voorbehouden voor asymptomatische patiënten jonger dan 75 jaar met een stenose >70%, indien het operatieve risico van een invaliderend CVA of van sterfte kleiner is dan 3%, en rekening wordt gehouden met co-morbiditeiten en levensverwachting. Het voordeel van endarterectomie wordt pas merkbaar na een zekere tijd (gemiddelde opvolging van 3,4 jaar in de ACST-studie) vanwege het peri-operatieve risico dat onder andere afhangt van de ervaring van de chirurg (4).

## Referenties

1. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995;273:1421-8.
2. Chevalier P. Endarterectomie bij asymptomatische carotisstenose. *Minerva* 2005;4(5):75-7.
3. Halliday A, Mansfield A, Marro J, et al; MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1491-502.
4. Chevalier P. Endarterectomie bij asymptomatische carotisstenose: tien jaar later. *Minerva* bondig 28/04/2011.
5. Halliday A, Harrison M, Hayter E, et al. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2010;376:1074-84.
6. den Hartog AG, Achterberg S, Moll FL, et al; SMART Study Group. Asymptomatic carotid artery stenosis and the risk of ischemic stroke according to subtype in patients with clinical manifest arterial disease. *Stroke* 2013;44:1002-7.
7. Grégoire J-M, Serrière S, Georgesco G, et al. Le Point sur... Techniques et applications de l'échographie haute résolution non invasive. *Journal de radiologie* 2006;87:1920-36.
8. Spence JD, Hackam DG. Treating arteries instead of risk factors: a paradigm change in management of atherosclerosis. *Stroke* 2010;41:1193-9.
9. Statines : se poser des questions en termes de morts et d'accidents cardiovasculaires évités, et pas seulement en termes de taux de cholestérol. *Rev Prescrire*, 19 février 2013.
10. Hirt LS. Progression rate and ipsilateral neurological events in asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 2014;45:702-6.
11. Naylor AR, Schroeder TV, Sillesen H. Clinical and imaging features associated with an increased risk of late stroke in patients with asymptomatic carotid disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014;48:633-40.
12. Carotid Revascularization and Medical Management for Asymptomatic Carotid Stenosis Trial (CREST-2). *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT02089217.
13. Transient ischaemic attack (TIA). Duodecim Medical Publications. Laatste update: 23/06/2010.
14. RIZIV. Doelmatige medicamenteuze aanpak bij preventie en bij behandeling van cerebrovasculaire pathologieën in de eerstelijnsgezondheidszorg. Consensusvergadering van 10-05-2012 – Juryrapport.