

Aspirine plus clopidogrel in de acute fase van een TIA of een beperkt CVA?

Achtergrond

Tijdens de drie maanden en vooral tijdens de eerste 24 tot 48 u volgend op een transient ischemic attack (TIA) en een beperkt cerebrovasculair accident (CVA) is het risico van recidief CVA hoog¹. Uit een recente meta-analyse is gebleken dat de combinatie van aspirine en clopidogrel versus aspirine alleen het risico van recidief CVA niet statistisch significant verlaagt^{2,3}. In slechts één van de vijf studies startte men de behandeling binnen de 24 u na het begin van de cerebrale ischemie en ernstig CVA was geen exclusiecriteria.

Samenvatting

Duiding

Jelle Demeestere, Vincent Thijs, Neurologie UZ Leuven

Referentie

Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al; CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013;369:11-9.

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Nederlandse redactie

Bestudeerde populatie

- 5170 patiënten ouder dan 40 jaar (mediaan 62 jaar) die zich binnen de 24 u (mediaan 13 uur) na het begin van een TIA (focale hersenischemie met verdwijnen van de symptomen binnen de 24 u) én verhoogd recidiefrisico (**ABCD₂-score** ≥ 4) of met een beperkt CVA (**NIHSS-score** ≤ 3) aanmeldden in 114 Chinese centra; 33,8% vrouwen; 65,7% had hypertensie, 21,1% diabetes en 43% was roker of ex-roker
- exclusiecriteria: hemorragisch CVA, vasculaire malformatie, tumor, abces, andere majeure niet-ischemische hersenziekte, geïsoleerde gevoels- en visusstoornissen of duizeligheid/vertigo zonder acuut herseninfarct op CT of MRI, matige tot ernstige handicap, indicatie voor anti-coagulatetherapie, contra-indicatie voor clopidogrel of aspirine, voorgeschiedenis van hersenbloeding, gastro-intestinale bloeding of majeure heekunde binnen de voorbije 3 maanden, gebruik van medicatie dat de stolling kan beïnvloeden.

Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, dubbelblinde, **dubbel dummy** placebogecontroleerde studie met 2 groepen:
 - ~ clopidogrel + aspirine (n=2584): oplaaddosis van 300 mg clopidogrel op dag 1, gevolgd door 75 mg clopidogrel per dag gedurende de volgende 89 dagen + 75 mg aspirine per dag gedurende de eerste 21 dagen
 - ~ aspirine (n=2586): 75 mg per dag gedurende 90 dagen
- beide groepen kregen 75 tot 300 mg aspirine op dag 1 (dosis bepaald door de behandelende arts).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - ~ recidief ischemisch of hemorragisch CVA binnen de 90 dagen na het eerste event (ischemisch CVA gedefinieerd als acuut focaal infarct van de hersenen of de retina met acute uitvalsverschijnselen die langer dan 24 u aanhouden zonder aanwijzingen voor een niet-ischemische oorzaak en/of met bewijs van een nieuw herseninfarct op MRI of CT; hemorragisch CVA gedefinieerd als een acute bloeding in het parenchym of de subarachnoïdale ruimte met begeleidende neurologische symptomen)
 - ~ matige tot ernstige bloeding (ernstige bloeding gedefinieerd als fatale of intracraniele bloeding

Klinische vraag

Vermindert de combinatie aspirine en clopidogrel in vergelijking met aspirine alleen tijdens de acute fase van een TIA of een beperkt CVA het risico op korte termijn van een recidief CVA?

- of andere bloeding met hemodynamische weerslag waarvoor interventie noodzakelijk is)
- secundaire uitkomstmaten: nieuwe vasculaire gebeurtenis (ischemisch of hemorragisch CVA, myocardinfarct, overlijden door vasculaire oorzaak)
- intention to treat analyse
- Cox proportional hazards model.

Resultaten

- studie-uitval van 36 patiënten; 311 patiënten stopten de studiemedicatie
- recidief CVA bij 8,2% patiënten in de clopidogrel- + aspirinegroep versus bij 11,7% in de aspirinegroep (HR 0,68; 95% BI van 0,57 tot 0,81; $p < 0,001$)
- geen significant verschil in matige tot ernstige bloedingen tussen beide groepen
- nieuwe vasculaire gebeurtenis bij 8,4% patiënten in de clopidogrel- + aspirinegroep versus bij 11,9% in de aspirinegroep (HR 0,69; 95% BI van 0,58 tot 0,82; $p < 0,001$).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten met een TIA of een beperkt CVA en die binnen de 24 u na het begin van de symptomen kunnen behandeld worden, de combinatie van clopidogrel en aspirine superieur is aan aspirine om het recidiefrisico van CVA binnen de eerste 90 dagen te reduceren zonder het bloedingsrisico te verhogen.

Financiering van de studie Ministerie van Wetenschap en Technologie van de Volksrepubliek China; clopidogrel en het placebo-product geleverd door Sanofi Aventis die verder niet betrokken was bij de studie.

Belangenconflicten van de auteurs de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Methodologische beschouwingen

Uit het gedetailleerde rapport kunnen we opmaken dat het gaat om een methodologisch goed opgezette en correct uitgevoerde studie. De randomisatie gebeurde correct. De studie verliep dubbelblind en de onderzoekers gebruikten een dubbel placebo. De uitkomstmaten zijn zeer nauwkeurig gedefinieerd en de toewijzing ervan moest worden bevestigd door een centraal comité dat niet op de hoogte was van de randomisering. De studie-uitval was minimaal.

In de studie wordt aan de artsen enige vrijheid gelaten m.b.t. de dosis aspirine die wordt toegediend op dag 1, variërend van minimaal 75 tot maximaal 300 mg. De dosis van 75 mg is lager dan wat recente richtlijnen aanraden^{4,5}. Ook moet worden benadrukt dat sommige van de patiënten met beperkt CVA in deze studie in aanmerking kwamen voor trombolysie. Gezien de NIHSS-score niet altijd goed correleert met de grootte van het infarct en de neurologische symptomen in de eerste uren na het begin van de symptomen kunnen toenemen door afwezigheid van collaterale circulatie⁶, wordt geadviseerd om trombolysie te overwegen bij alle patiënten die met uitvalsverschijnselen in het ziekenhuis aankomen⁴. Ook is het niet duidelijk waarom de combinatie van clopidogrel en aspirine slechts 21 dagen wordt verdergezet en waarom de patiënten in de combinatiegroep gedurende de resterende 69 dagen dagelijks alleen clopidogrel 75 mg toegediend krijgen.

Resultaten in perspectief

Volgens de resultaten van deze studie zouden 28 patiënten in een vroeg stadium van TIA of beperkt CVA gedurende 21 dagen met aspirine + clopidogrel in de plaats van met aspirine alleen moeten behandeld worden om één recidief CVA te vermijden zonder het risico van matige tot ernstige bloeding significant te verhogen. De Kaplan-Meier curve toont aan dat de meeste winst wordt geboekt binnen de 12 u na randomisatie.

Kunnen we de resultaten van deze Chinese studie extrapoleren naar ons gezondheidszorgsysteem?

Vooreerst bekwamen de onderzoekers door de uitgebreide exclusiecriteria een belangrijke voorselectie van patiënten. Het valt ons ook op dat het absolute risico van beroerte na TIA of beperkt CVA veel hoger was dan het risico dat we vaststellen in Europa of de Verenigde Staten. Zo was het risico van beroerte na TIA in de SOS-TIA-studie⁷ na 90 dagen slechts 1,24% zonder combinatietherapie, terwijl men in de hier besproken studie een recidiefrisico van 11,4% ziet in de aspirinegroep. Dat doet vermoeden dat de natuurlijke evolutie van TIA of beperkt herseninfarct anders is in een Aziatische populatie of dat andere secundaire preventiemaatregelen niet of onvoldoende worden gebruikt in Chinese centra. Zo bleek slechts 30% van de patiënten antihypertensiva te gebruiken en 40% hypolipemiserende middelen, terwijl informatie over leefstijl aanpassingen (rookstop, lichaamsbeweging) na TIA of beperkt CVA ontbreekt.

Ook zijn er aanwijzingen dat herseninfarcten in Azië een andere etiologie hebben dan in de Westerse wereld. De frequentie van VKF is er bijvoorbeeld erg laag, terwijl deze van intracraniale atherosclerose hoog is⁸. Deze pathologie is eerder ongewoon in Europa, waar atherosclerose van de halsvaten aan de bifurcatie van de carotis een belangrijker oorzaak is. Tenslotte zijn er farmacogenetische argumenten die de extrapolatie beperken. Clopidogrel is een pro-drug die t.h.v. het cytochroom P450 wordt omgezet naar zijn actieve vorm. Tot 50% van de Chinese populatie is drager van een allel dat de functie van CYP2C19 reduceert⁹, met verminderde activatie van clopidogrel en mogelijk dus verminderd bloedingsrisico tot gevolg.

In de Verenigde Staten loopt momenteel een vergelijkbare studie bij een Westerse studiepopulatie¹⁰. Hier start men de behandeling binnen de 12 uur na aanvang van de symptomen en gebruikt men een hogere oplaaddosis van 600 mg clopidogrel. De behandeling en de opvolging van de patiënten duurt eveneens 90 dagen. We verwachten de resultaten binnen 2 jaar.

Referenties

1. Coull AJ, Lovett JK, Rothwell PM; Oxford Vascular Study. Population based study of early risk of stroke after transient ischaemic attack or minor stroke: implications for public education and organisation of services. *BMJ* 2004;328:326.
2. Demeestere J, Thijs V. Plaatjesremmers in mono- of bitherapie na CVA? *Minerva* 2013;12(6):69-70.
3. 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.
4. Beusmans GH, Van Noortwijk-Bonga HC, Risseeuw NJ, et al. NHC-Standaard Beroerte (Eerste versie). *Huisarts Wet* 2013;56(12):626-38.
5. Clinical Knowledge Summaries. Stroke and TIA. Antithrombotic treatment. *CKS* 2009.
6. Coutts SB, Modi J, Patel SK, et al. What causes disability after transient Ischemic attack and minor stroke?: Results from the CT and MRI in the Triage of TIA and minor Cerebrovascular Events to Identify High Risk Patients (CATCH) Study. *Stroke* 2012;43:3018-22.
7. Lavallée P, Meseguer E, Abboud H, et al. A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (SOS-TIA): feasibility and effects. *Lancet Neurology* 2007;6:953-60.
8. Wong LK. Global burden of intracranial atherosclerosis. *Int J Stroke* 2006;1:158-9.
9. Rosemary J, Adithan C. The pharmacogenetics of CYP2C9 and CYP2C19: ethnic variation and clinical significance. *Curr Clin Pharmacol* 2007;2:93-109.
10. Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke (POINT) trial home page. Available at: <http://www.pointtrial.org>

Besluit van Minerva

Deze methodologisch correcte studie toont aan dat een gecombineerd gebruik van clopidogrel en aspirine gedurende 21 dagen, gevolgd door dagelijks clopidogrel 75 mg, opgestart binnen de 24 u na de aanvang van een TIA of een beperkt CVA, het risico van recidief CVA significant verlaagt in vergelijking met aspirine alleen, zonder het bloedingsrisico te verhogen. De resultaten kunnen omwille van verschillende redenen niet geëxtrapolerd worden naar een Westerse populatie in een Westers gezondheidszorgsysteem.

Voor de praktijk

De recente NHC-Standaard beroerte⁴ beveelt aan om bij vermoeden van een TIA te starten met aspirine 160 mg eenmaal per dag. Patiënten met atriumfibrilleren of een andere cardiale emboliebron komen in aanmerking voor behandeling met orale anticoagulantia, nadat een bloeding door aanvullend onderzoek is uitgesloten. Patiënten met aanhoudende symptomen na doorverwijzing naar het ziekenhuis, komen in aanmerking voor intraveneuze trombolysie nadat een bloeding is uitgesloten. Na de acute fase van zowel TIA als CVA wordt gestart met een levenslange behandeling met aspirine 80 mg eenmaal per dag + dipyridamol 200 mg tweemaal per dag (eenmaal per dag gedurende de eerste 2 weken). Bij intolerantie voor aspirine en/of dipyridamol wordt een behandeling met clopidogrel 75 mg eenmaal per dag gestart. De besproken studie stelt deze recente aanbeveling niet in vraag.