



# Duale antiplaatjetherapie in de acute fase na beperkt ischemisch CVA en TIA?

### Referentie

Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al; Clinical Research Collaboration, Neurological Emergencies Treatment Trials Network, and the POINT Investigators. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. *N Engl J Med* 2018;379:215-25. DOI: 10.1056/NEJMoa1800410

### Duiding

Lauranne Scheldeman<sup>1,2,3</sup>; Laura Michiels<sup>1,2,3</sup> en Jelle Demeestere<sup>1,2,3</sup>  
1 Universitair Ziekenhuis Leuven, Dienst Neurologie; 2 Katholieke Universiteit Leuven, Departement Neurowetenschappen, Experimentele Neurologie; 3 Vlaams Instituut voor Biotechnologie, Centrum voor hersenonderzoek, Laboratorium Neurobiologie

Na een TIA of een ischemisch CVA bestaat een verhoogd recidiefrisico, dat gereduceerd kan worden door gebruik van antiaggregantia (1,2). Aspirine en clopidogrel antagoniseren op synergistische manier de bloedplaatjesaggregatie (3). Naar aanleiding van de CHANCE- studie besloten we in Minerva dat een gecombineerd gebruik van aspirine en clopidogrel versus aspirine alleen in de eerste 3 weken na een beperkt ischemisch cerebrovasculair accident (CVA) of een transiënte ischemische aanval (TIA) gepaard ging met een relatieve risicoreductie van CVA van 32% (4,5). Deze studie kon om verschillende redenen niet zomaar in de praktijk geïmplementeerd worden. Het ontstaansmechanisme en het natuurlijke verloop van TIA en CVA in de Aziatische studiepopulatie verschilt van onze Westerse populatie en een proportioneel groter aantal Aziatische patiënten ervaart een verminderde werking van clopidogrel. Het risico van recidieven en complicaties is daardoor mogelijk vertekend.

De 'Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke (POINT)'-studie is een prospectieve, dubbelblinde, gerandomiseerde, multicenter studie waarbij het effect van aspirine plus clopidogrel ( $n=2\ 432$ ) vergeleken werd met aspirine alleen ( $n=2\ 449$ ) na het doormaken van een TIA met hoog recidiefrisico (ABCD2-score  $\geq 4$ ) of een beperkt ischemisch CVA (NIHSS  $\leq 3$ ) (6). Men excludeerde patiënten met ernstige CVA's en kandidaten voor urgente carotisendarterectomie. De behandeling werd binnen 12 uur na het CVA/TIA opgestart en gedurende 90 dagen verdergezet. Clopidogrel moest worden opgeladen aan een dosis van 600 mg en nadien gecontinueerd aan 75 mg/dag. De dosis aspirine bedroeg 50-325 mg/dag, vrij te kiezen door de onderzoeker. Als primaire uitkomstmaat koos men voor een samengesteld eindpunt bestaande uit ischemisch CVA, acuut myocardinfarct en overlijden door een ischemische vasculaire oorzaak. Majeure bloeding (symptomatische intracranieële bloeding, intra-oculaire bloeding met verlies van visus, bloedtransfusie met 2 units rode bloedcellen, hospitalisatie of verlenging van hospitalisatie, overlijden door bloeding) werd als primaire uitkomstmaat voor veiligheid gekozen. Omdat zowel de limiet voor effectiviteit als voor veiligheid overschreden werd, stopten de onderzoekers de studie vroegtijdig (toen 84% van het vooropgestelde aantal patiënten geïncludeerd was).

De primaire uitkomstmaat kwam statistisch significant minder vaak voor bij patiënten die behandeld werden met aspirine plus clopidogrel versus aspirine alleen (5% versus 6,5%; HR 0,75 met 95% BI van 0,59 tot 0,95;  $p=0,02$ ). Na secundaire analyse bleek vooral het aantal ischemische CVA's statistisch significant gedaald te zijn (4,6% versus 6,3%; HR 0,72 met 95% BI van 0,56 tot 0,92;  $p=0,01$ ). Duale antiplaatjetherapie was evenwel ook geassocieerd met een statistisch significant verhoogd risico van majeure bloeding (0,9% versus 0,4%; HR 2,32 met 95% BI van 1,10 tot 4,87;  $p=0,02$ ). Een verhoogd bloedingsrisico met duale antiplaatjetherapie kon in de CHANCE-studie niet vastgesteld worden (4,5). Mogelijks kunnen een lagere oplaaddosis en een verderzetting van de behandeling gedurende slechts 21 dagen in de CHANCE-studie dit verschil met de POINT-studie verklaren. Als bevestiging voor deze hypothese kunnen we het feit aanhalen dat in een secundaire analyse van de POINT-studie werd vastgesteld dat de recidiefreductie met duale antiplaatjetherapie vooral in de eerste maand zichtbaar was, terwijl de kans op majeure bloeding tijdens het verloop van de studie constant bleef. Daarnaast toonde een eerdere studie reeds aan dat bij een meer laattijdige behandeling met duale antiplaatjetherapie het bloedingsrisico zwaarder doorwoog dan het effect op herhal (7). Ook is geweten dat ongeveer 30% van de Aziatische populatie geïncludeerd in de CHANCE-studie ongevoelig was voor het effect van clopidogrel door een genetisch bepaalde, lagere metabolisatie van clopidogrel tot zijn actieve vorm (8). Het recidiefrisico van ischemische gebeurtenissen lag opvallend lager in de POINT-studie dan in de CHANCE-studie (duale antiplaatjetherapie-groep respectievelijk 5% en 8,2%, aspirine-groep: respectievelijk 6,5% en 11,7%), mogelijks als gevolg van een relatief hoger aantal TIA's in de POINT-studie (43,2% versus 27,9%). Daarenboven werd in een subgroepanalyse van de POINT-studie (in tegenstelling tot de CHANCE-studie) geen

statistisch significant voordeel van gebruik van duale antiplaatjetherapie gezien bij patiënten met een TIA (HR 0,85 met 95% BI van 0,57 tot 1,28) en bij patiënten zonder ischemisch letsel op beeldvorming (HR 0,85 met 95% BI van 0,62 tot 1,17), mogelijks wijzend op een hoger aantal personen met een ‘schijnberoerte’. Bij patiënten met een ‘schijnberoerte’ wordt geen additioneel voordeel van duale antiplaatjetherapie verwacht terwijl deze patiënten natuurlijk wel blootstaan aan het bleedingsrisico eigen aan de behandeling. Anderzijds zijn er bekende etiologische verschillen tussen de Westerse en Aziatische populatie die het recidiefrisico mogelijks mee hebben beïnvloed (8).

## Besluit

Uit deze dubbelblinde, gerandomiseerde, gecontroleerde, multicenter, multinationale studie kunnen we besluiten dat bij patiënten met een TIA met hoog recidiefrisico (ABCD2-score  $\geq 4$ ) of een beperkt ischemisch CVA (NIHSS  $\leq 3$ ) vroegtijdige duale antiplaatjetherapie met aspirine en clopidogrel versus aspirine alleen in de acute en subacute fase het risico van recidief-CVA verlaagt maar ook gepaard gaat met een verhoogd risico van majeure bloedingen.

## Voor de praktijk

Een levenslange behandeling met dagelijks 75 tot 100 mg acetylsalicylzuur of (bij intolerantie voor aspirine) 75 mg clopidogrel na het doormaken van een TIA of CVA wordt aanbevolen (9). De hoger beschreven studie toont aan dat in de (sub-)acute fase na een TIA of CVA een dubbele antiplaatjetherapie met acetylsalicylzuur en clopidogrel overwogen kan worden bij geselecteerde patiënten met een TIA met hoog recidiefrisico of een beperkt ischemisch CVA zonder verhoogd bleedingsrisico. Uit de studie blijkt dat we 67 patiënten gedurende ongeveer 90 dagen moeten behandelen met acetylsalicylzuur plus clopidogrel in plaats van met aspirine alleen om 1 ischemische gebeurtenis (vooral ischemisch CVA) te voorkomen (NNT). Hiertegenover staat een NNH van 200 om een majeure bloeding te ontwikkelen. Een eerdere systematische review met meta-analyse van goede methodologische kwaliteit toonde geen voordeel aan van een langdurige (12 tot 24 maanden) duale antiplaatjesbehandeling (10,11).

## Referenties

1. NHG-werkgroep Beroerte. NHG-standaard Beroerte (Actualisering 2018: (partieel) herzien t.o.v. de versie van 2013).
2. Transient ischaemic attack (TIA). Duodecim Medical Publications. Ebpracticenet 1/01/2000. Laatste update: 21/05/2014.
3. Herbert JM, Dol F, Bernat A, et al. The antiaggregating and antithrombotic activity of clopidogrel is potentiated by aspirin in several experimental models in the rabbit. *Thromb Haemost* 1998;80:512-8.
4. Demeestere J, Thijs V. Aspirine plus clopidogrel in de acute fase van een TIA of een beperkt CVA? *Minerva* 2014;13(4):49-50.
5. 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1215340
6. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al; Clinical Research Collaboration, Neurological Emergencies Treatment Trials Network, and the POINT Investigators. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. *N Engl J Med* 2018;379:215-25. DOI: 10.1056/NEJMoa1800410
7. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al; MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:331-7. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16721-4
8. Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C. Resistance to clopidogrel: a review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1157-64. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.01.034
9. Medicamenteuze benadering: Antitrombotische behandeling. BCFI Transparantiefiche. Pagina laatst bijgewerkt op: 23-07-2018.
10. Chevalier P. Langdurige anti-aggregerende behandeling met clopidogrel en aspirine: verhoogde mortaliteit? *Minerva* 2015;14(5):61-2.
11. Elmariah S, Mauri L, Doros G, et al. Extended duration dual antiplatelet therapy and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2015;385:79-8. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62052-3