



De optimale duur en timing van duale antiplaatjetherapie na een ischemisch CVA of TIA

Referentie

Rahman H, Khan SU, Nasir F, et al. Optimal duration of aspirin plus clopidogrel after ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 2019;50:947-53. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.023978

Duiding

Lauranne Scheldeman¹⁻³, Laura Michiels¹⁻³ en Jelle Demeestere¹⁻³.
1. Dienst Neurologie, UZ Leuven; 2. Experimentele Neurologie, Departement Neurowetenschappen, KU Leuven; 3. Laboratorium Neurobiologie, Centrum voor hersenonderzoek, Vlaams Instituut Biotechnologie

Het nut van plaatjesremmers als secundaire preventie na een ischemisch CVA of TIA is voldoende aangetoond, al gaat deze behandeling ook gepaard met een licht verhoogd bloedingsrisico (1-3). Gezien deze precare balans bestaat er nog wel discussie over de optimale timing en behandelingsduur alsook over het nut om plaatjesremmers al dan niet te combineren. In de (sub-)acute fase na een TIA of een beperkt ischemisch CVA bleek clopidogrel plus aspirine gedurende 21 dagen gevolgd door clopidogrel in monotherapie het recidiefrisico te verlagen in vergelijking met aspirine in monotherapie en dat zonder verhoogd bloedingsrisico. De resultaten van deze studie in een Aziatische populatie waren om verschillende redenen niet extrapoleerbaar naar onze Westerse populatie (4,5). Een andere studie bevestigde het voordeel van aspirine plus clopidogrel in de acute en subacute fase bij Westerse patiënten met een TIA met hoog recidiefrisico of met een beperkt ischemisch CVA (ABCD2-score ≥ 4) ten opzichte van aspirine alleen, maar dit wel ten koste van een verhoogd risico van majeure bloedingen (6,7).

Onduidelijkheid over de optimale duur van een behandeling met aspirine plus clopidogrel versus aspirine in monotherapie bij patiënten met een ischemisch CVA of TIA was de reden voor het uitvoeren van een recente systematische review en meta-analyse (8). Uit drie online databanken (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL) selecteerden twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar en op basis van vooraf vastgelegde inclusiecriteria 10 gerandomiseerde gecontroleerde studies waarbij een behandeling met duale antiplaatjetherapie (aspirine plus clopidogrel) vergeleken werd met aspirine in monotherapie. In één studie was er onduidelijkheid over de randomisatie en 3 studies verliepen **open label**. In totaal ging het om 15 434 patiënten ouder dan 18 jaar met een ischemisch CVA of TIA. De resultaten op de primaire uitkomstmaten 'recidief ischemisch CVA of TIA' en 'majeure bloeding' stratificeerde men in 3 verschillende tijdsvensters wat de behandelingsduur betreft: kort (≤ 1 maand), intermediair (≤ 3 maanden) en lang (> 3 maanden).

Met aspirine plus clopidogrel zag men in vergelijking met aspirine in monotherapie een statistisch significante reductie van het risico van een nieuw ischemisch CVA of TIA, zowel na een korte (6,4% versus 10,0%; RR 0,53 met 95% BI van 0,37 tot 0,78; $I^2=21\%$) als na een intermediaire (4,8% versus 6,7%; RR 0,72 met 95% BI van 0,58 tot 0,90; $I^2=0\%$) behandelingsduur maar niet na een lange behandelingsduur (6,3% versus 7,7%; RR 0,81 met 95% BI van 0,36 tot 1,04; $I^2=0\%$). Wat betreft het optreden van majeure bloedingen zag men met een korte behandelingsduur een vergelijkbaar risico (0,4% versus 0,2%; RR 1,82 met 95% BI van 0,91 tot 3,62; $I^2=0\%$). Een intermediaire en lange behandelingsduur deed het risico van majeure bloedingen met aspirine plus clopidogrel ten opzichte van aspirine alleen toenemen (respectievelijk (1,1% versus 0,4%; RR 2,58 met 95% BI van 1,19 tot 5,60; $I^2=2,1\%$), (6,6% versus 3,4%; RR 1,87 met 95% BI van 1,36 tot 2,56; $I^2=0\%$). De belangrijkste beperking van deze meta-analyse is de heterogene studiepopulatie waarbij de inclusie niet beperkt bleef tot patiënten met een beperkt CVA of een TIA met hoog recidiefrisico. Ook de timing van het opstarten van duale antiplaatjetherapie na het TIA of CVA was vaak verschillend. De onderzoekers beschikten niet over de individuele patiëntengegevens om de invloed van deze heterogeniteit op de resultaten uit te klaren.

Een andere meta-analyse includeerde een homogener studiepopulatie die beperkt was tot patiënten met een beperkt ischemisch CVA (NIHSS ≤ 3) en patiënten met een TIA met (voornamelijk) hoog recidiefrisico (9). In deze groep valt te verwachten dat het risico op complicaties van vroegtijdige duale antiplaatjetherapie kleiner is. De onderzoekers beschikten bovendien over individuele patiëntengegevens in plaats van gegevens op studieniveau. Deze studie kon aantonen dat duale antiplaatjetherapie, opgestart binnen de 24 uur na het indexevent, het absolute en relatieve risico van een nieuw CVA verminderde met respectievelijk 1,9% en 30% en slechts gepaard ging met een geringe stijging van het absolute risico van matige tot ernstige bloedingen (0,2%). De risicoreductie was het grootst

de eerste 10 dagen en nagenoeg afwezig vanaf 21 dagen na het indexevent. Deze resultaten benadrukken dat niet alleen de duur van behandeling, maar ook de timing van behandeling minstens even cruciaal is. Het hoogste recidiefrisico bestaat kort na het ischemisch event. In de meta-analyse van Hao et al. trad bijna elk recidief op in de eerste 10 dagen na een eerste beroerte. Het gebrek aan werkzaamheid in de groep met lange behandelingsduur in de meta-analyse van Rahman et al. zou dus verklaard kunnen worden met het feit dat de behandeling ten vroegste twee weken tot zelfs 180 dagen na het indexevent opgestart kon worden (10). Verder stelt zich de vraag of er wel een bijkomend voordeel is van een intermediaire behandelingsduur (≤ 3 maanden) ten opzichte van een korte behandelingsduur (≤ 1 maand). Bij alle patiënten met intermediaire behandelingsduur werd, zoals in de groep met korte behandelingsduur, de behandeling óók vroegtijdig opgestart. Het is dus mogelijk dat de werkzaamheid vooral gedreven wordt door deze vroegtijdige timing eerder dan de additionele behandelingsduur van meer dan een maand. Ook de meta-analyse van Hao et al. stelde vast dat een behandelingsduur langer dan 21 dagen na het indexevent geen extra (belangrijke) risicoreductie teweegbracht.

Besluit

Deze systematische review en meta-analyse van heterogene RCT's toont aan dat een behandeling met duale antiplaatjesterapie tijdens de eerste maand na een ischemisch CVA of TIA het recidiefrisico verlaagt met een NNT van 28 zonder stijging van het risico van majeure bloedingen in vergelijking met aspirine in monotherapie. Ook een behandelingsduur tot 3 maanden ging gepaard met een reductie van het recidiefrisico (NNT 57) maar verhoogde de kans op majeure bloedingen (NNH 143). Een behandelingsduur langer dan 3 maanden leidde niet tot een daling van het recidiefrisico en ging bovendien gepaard met een sterk verhoogd risico van majeure bloeding (NNH 31).

Voor de praktijk

De huidige richtlijnen bevelen aan om na een TIA of ischemisch CVA een antitrombotische behandeling met acetylsalicylzuur + dipyridamol met gereguleerde afgifte of met clopidogrel levenslang op te starten (1-3). Dipyridamol met gereguleerde afgifte is echter niet meer beschikbaar in België (3). Op basis van de hoger besproken systematische reviews en meta-analyses is het aangewezen om de eerste 3 weken na een beperkt ischemisch CVA of TIA aspirine te combineren met clopidogrel omdat een belangrijke reductie in recidiefrisico (NNT 28) gepaard gaat zonder verhoogd risico van majeure bloedingen. Uit een andere meta-analyse met individuele patiëntgegevens (9) blijkt bovendien dat het voor een optimale risicoreductie cruciaal is deze therapie zo vroeg mogelijk (binnen de 24 uur) na het ischemisch event te initiëren.

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. Ebpracticonet 1/01/2000. Laatste update: 21/05/2014.
3. Herseninfarct (ischemisch beroerte). Duodecim Medical Publications. Ebpracticonet 1/01/2000. Laatste update: 28/08/2017. Laatste contextnazicht: 13/07/2019.
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. Scheldeman L, Michiels L, Demeestere J. Duale antiplaatjesterapie in de acute fase na beperkt ischemisch CVA en TIA? *Minerva bondig* 15/03/2019.
7. 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
8. Rahman H, Khan SU, Nasir F, et al. Optimal duration of aspirin plus clopidogrel after ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 2019;50:947-53. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.023978
9. Hao Q, Tampi M, O'Donnell M, et al. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for acute minor ischaemic stroke or high risk transient ischaemic attack: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018;363:k5108. DOI: 10.1136/bmj.k5108
10. SPS3 Investigators; Benavente OR, Hart RG, McClure LA, et al. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med* 2012;367:817-825. DOI: 10.1056/NEJMoa1204133