

## Klinische vraag

Wat is het effect op recidiefkans en wat is de veiligheid van een mono-versus een bitherapie met plaatjesremmers, gestart tijdens de eerste drie dagen na een ischemisch CVA of TIA bij volwassen patiënten?

**Referentie** Geeganage CM, Diener HC, Algra A, et al. Dual or mono anti-platelet 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.

**Duiding** Jelle Demeestere, ASO Neurologie, UZ Leuven en Vincent Thijs, Dienst Neurologie, UZ Leuven

## Achtergrond

Het risico van een recidief beroerte is het hoogst de eerste uren en dagen na een TIA of een ischemisch CVA<sup>1</sup>. Om een recidief te vermijden raden de meeste richtlijnen aan om plaatjesremmers te starten nadat de diagnose van TIA of CVA gesteld is<sup>2-4</sup>. Het effect van aspirine als secundaire preventie na een ischemisch CVA is voldoende aangetoond<sup>5-7</sup>. Of het vroegtijdig (binnen de eerste drie dagen na het begin van de symptomen van een TIA of CVA) starten van een combinatie van aspirine met een andere plaatjesremmer zoals dipyridamol of clopidogrel de recidiefkans verder verkleint zonder verhoging van het bloedingsrisico, is nog onduidelijk.

## Samenvatting van de studie

### Methodologie

Systematische review en meta-analyse

*Geraadpleegde bronnen*

- Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE, Science Citation Index; tot april 2011
- literatuurlijsten van relevante artikels en reviews.

*Geselecteerde studies*

- inclusiecriteria: RCT's die het gebruik van twee versus één plaatjesremmer vergelijken; <72u na het begin van een niet-embolisch TIA of CVA; zowel vrouwen als mannen ouder dan 18 jaar; zowel gepubliceerde als niet-gepubliceerde studies
- exclusiecriteria: niet-gecontroleerde studies; observationele studies; studies die mono- of bitherapie vergelijken met geen therapie; studies zonder gegevens over acute gebeurtenissen
- 12 studies geselecteerd: aspirine + clopidogrel versus aspirine (N=4), aspirine + clopidogrel versus clopidogrel (N=1), aspirine + dipyridamol versus aspirine (N=5), aspirine + dipyridamol versus dipyridamol (N=2), aspirine + dipyridamol versus clopidogrel (N=1).

*Bestudeerde populatie*

- 3 766 patiënten (25 tot 1 360 per studie) met recent ( $\leq 72$  uur) ischemisch CVA of TIA; gemiddelde leeftijd tussen 55 en 69 jaar; 53 tot 78% mannen.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: recidief CVA, zowel ischemisch, hemorrhagisch als onbepaald, zowel fataal als niet-fataal
- secundaire uitkomstmaten: combinatie van CVA, TIA, acuut coronair syndroom en sterfte; combinatie van niet-fataal CVA, MI en vasculaire dood; ernstig CVA (van lichte hinder in dagelijkse activiteiten tot overlijden); TIA; intracraniale bloeding; majeure bloeding; totale sterfte; vasculaire sterfte
- analyse volgens **random effects model**.

### Resultaten

- significante daling van het aantal recidieven van CVA met bi- (3,3%) versus monotherapie (5%); RR 0,67; 95% BI 0,49 tot 0,93;  $I^2=0\%$

- significante daling van de combinatie CVA, TIA, acuut coronair syndroom en sterfte met bi- (1,7%) versus monotherapie (9,1%); RR 0,71; 95% BI 0,56 tot 0,91;  $I^2=0\%$
- significante daling van de combinatie niet-fataal CVA, MI en vasculaire dood met bi- (4,4%) versus monotherapie (6%); RR 0,75; 95% BI 0,56 tot 0,99;  $I^2=0\%$
- geen statistisch significant verschil voor de andere secundaire uitkomstmaten.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een bitherapie in vergelijking met een monotherapie van plaatjesremmers veilig en effectief blijkt te zijn om recidief CVA en een combinatie van vasculaire gebeurtenissen te reduceren bij patiënten met acuut ischemisch CVA of TIA. Deze resultaten moeten door prospectieve studies bevestigd worden.

Financiering van de studie niet vermeld

Belangenconflicten van de auteurs enkele auteurs waren betrokken bij de uitvoering van de geïncludeerde studies.

## Methodologische beschouwingen

De auteurs beschrijven duidelijk het vooraf vastgelegde studieprotocol, alsook de gebruikte literatuurbronnen en zoektermen voor hun literatuurstudie. Naast het vermelden van de inclusie- en exclusiecriteria, geven ze ook een volledige lijst van de in- en uitgesloten studies. Ontbrekende gegevens zijn opgevraagd bij de eerste auteurs van de geïncludeerde studies. De reviewers zouden ook publicatiebias met behulp van een **funnel plot** nagekeken hebben, maar de resultaten hiervan vinden we niet terug in de publicatie.

De screening van de studies en de verwerking van de gegevens gebeurde door twee auteurs onafhankelijk van elkaar. De kwaliteit van de studies is beoordeeld volgens de methode van de Cochrane Collaboration. Voor 2 studies was de methode van randomisatie en van **concealment of allocation** niet duidelijk. Zes studies waren dubbel blind uitgevoerd en bij 8 studies gebeurde de analyse volgens intention to treat. In de plaats van een **fixed effects model** opteerden de auteurs voor een random effects model, omdat ze wilden anticiperen op een hoge graad van heterogeniteit. Na analyse van de resultaten bleek er echter geen **statistische heterogeniteit** te bestaan in de primaire onderzoeksresultaten. Uit de beschrijving van de studies kunnen we echter wel een belangrijke klinische heterogeniteit afleiden. Zo was er niet alleen een verschil in aantal geïncludeerde patiënten, maar ook in behandelingsduur en opvolgingsduur van de patiënten. Deze verschillen kunnen het uiteindelijke resultaat van de meta-analyse sterk vertekend hebben.

## Interpretatie van de resultaten

De resultaten van deze studie tonen aan dat het gebruik van twee in de plaats van één plaatjesremmer in de acute fase (<72 u) na ischemisch CVA of TIA de kans op recidief CVA verkleint, alsook de kans op 2 samengestelde eindpunten bestaande uit cardiovasculaire morbiditeit/mortaliteit en globale mortaliteit. Hoewel er een statistisch significante winst is in recidief CVA, valt het wel op dat de verschillende subgroepanalyses die de combinaties van aspirine + clopidogrel en van aspirine + dipyridamol vergeleken met monotherapie, geen statistisch significant winst konden aantonen.

Twee van de drie studies die de combinatie van aspirine + dipyridamol vergeleken met aspirine, zijn vroeger reeds uitgebreid besproken in Minerva<sup>8-9</sup>, alsook de enige studie die de combinatie van aspirine + dipyridamol vergeleek met clopidogrel<sup>10</sup>. We bespraken ook reeds 1 van de 5 studies die aspirine + clopidogrel vergeleken met aspirine<sup>11,12</sup> en de enige studie die aspirine + clopidogrel vergeleek met clopidogrel<sup>13</sup>.

De huidige meta-analyse gebruikt relatief kleine subgroepen van de geïncludeerde studies om het effect van een combinatie van 2 plaatjesremmers versus monotherapie in het vroege stadium (<72 u) van een TIA of een CVA te onderzoeken. Uiteindelijk gaat het om een klein aantal patiënten. Toekomstig grootschaliger prospectief onderzoek is dan ook noodzakelijk om de bijkomende meerwaarde van een bitherapie in het vroege stadium van een TIA of CVA te bevestigen. Omdat sommige componenten zoals fataal CVA, TIA, MI, hemorragisch CVA, vasculaire sterfte en globale sterfte zeer zelden voorkwamen is het zeer moeilijk om uit de secundaire samengestelde uitkomstmaten klinisch relevante besluiten te trekken<sup>14</sup>.

## Besluit van Minerva

Deze methodologisch correcte meta-analyse besluit dat gebruik van twee versus één plaatjesremmer het risico van recidief cerebrale ischemie en de totale kans op vasculaire gebeurtenissen in de acute fase (<72 u) van ischemische beroerte of TIA verlaagt. Dat resultaat is echter gebaseerd op verschillende kleine subgroepen van klinisch zeer heterogene studies met vooral samengestelde uitkomstmaten. Op basis van deze studie blijft het voorlopig evenmin duidelijk of de winst opweegt tegen het gevaar van (majeure) bloedingen.

## Voor de praktijk

De NHC-Standaard raadt aan om na de diagnose van CVA of TIA zonder cardiale afwijkingen zoals hartritmestoornissen of kleplijden, meteen te starten met 160 mg aspirine en de behandeling met 80 mg per dag levenslang te gebruiken. Bij een CVA wordt de initiële behandeling met 160 mg aspirine verlengd tot 2 weken. Bij contra-indicaties voor aspirine is clopidogrel een goed alternatief<sup>2,3</sup>. Zich baserend op de ESPRIT-studie<sup>8</sup> en de CAPRIE-studie<sup>15</sup> raadt CKS<sup>4</sup> aan om bij TIA te starten met de combinatie aspirine en dipyridamol en bij CVA met clopidogrel in monotherapie. Omdat beide studies geen overtuigend effect konden aantonen, sluit Minerva zich voorlopig aan bij de NHC-Standaard. De bezwaren bij de resultaten van de huidige meta-analyse onderbouwen deze keuze.

## Referenties

- 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.
- Van Binsbergen JJ, Verhoeven S, Van Bentum ST, et al. NHC-Standaard TIA (Eerste herziening). *Huisarts Wet* 2004;47:458-67.
- Verhoeven S, Beusmans CH, Van Bentum ST, et al. NHC-Standaard CVA. *Huisarts Wet* 2004;47:509-20.
- Stroke and TIA. Antithrombotic treatment. CKS 2009.
- Boland B. Anti-aggregantia in de preventie van CVA. *Minerva* 2003;2(6):89-93.
- 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.
- International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19 435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349:1569-81.
- Chevalier P. Dipyridamol toevoegen aan aspirine na ischemisch CVA? *Minerva* 2006;5(7):104-6.
- Chevalier P. CVA of TIA: aspirine en dipyridamol combineren? *Minerva online* 27/09/2010.
- Bogaert M, Kaufman L. Clopidogrel of de combinatie aspirine + dipyridamol na cerebrovasculair accident? *Minerva* 2009;8(5):60-1.
- Chevalier P. Clopidogrel: nog steeds onvoldoende CHARISMAtisch. *Minerva online* 28/03/2011.
- Chevalier P. Clopidogrel plus aspirine versus aspirine alleen in cardiovasculaire preventie. *Minerva* 2006;5(5):76-9.
- Bogaert M. Aspirine toevoegen aan clopidogrel in secundaire preventie? *Minerva* 2005;4(5):73-5.
- Chevalier P. Samengestelde eindpunten: hoe klinisch interpreteren? *Minerva* 2009;8(4):56.
- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;9038:1329-39.