

Ultrasnelle aanpak van TIA of mineur CVA

- **Klinische vraag** Vermindert een ultrasnelle aanpak van TIA of mineur CVA het risico van vroegtijdig recidief in vergelijking met de gewone aanpak?
- **Achtergrond** De recidiefkans voor een cerebrovasculair accident (CVA) neemt toe tot 10% in de eerste week na een transitair ischemisch accident (TIA) of een mineur cerebrovasculair accident. Studies op basis van theoretische modellen geven aan dat een snelle inschakeling van de momenteel beschikbare preventieve behandelingen dit risico met 80 tot 90% kan verlagen. Omdat er nog geen bewijs bestaat, past men binnen de huidige gezondheidszorg deze strategie nog niet toe. De Early use of EXisting PREventive STRategies for Stroke (EXPRESS)-studie onderzoekt de effectiviteit van het onmiddellijk starten van een secundaire preventiebehandeling bij patiënten met een TIA of een mineur CVA die geen ziekenhuisopname vereisen.

Analyse
A. Peeters

Referentie

Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, et al; Early use of Existing Preventive Strategies for Stroke (EXPRESS) study. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet* 2007;370:1432-42.

Bestudeerde populatie

- cohort van in totaal 91 000 personen; alle leeftijden; ingeschreven bij 63 huisartsen in negen huisartspraktijken in Oxfordshire (U.K.)
- waarvan er 1 278 een TIA of CVA doormaken tijdens de studie.

Onderzoeksopzet

- observationele studie naar het optreden van een primair of recidiverend TIA of CVA in een onderzoekspopulatie van Oxfordshire (Oxford Vascular Study - OXVASC¹)
- fase 1 (van april 2002 tot september 2004; 634 patiënten): voor patiënten bij wie een onmiddellijke hospitalisatie niet noodzakelijk is, verwittigt de huisarts het ziekenhuis via fax; het ziekenhuis roept de patiënt telefonisch op voor een CT van de hersenen en een EKG en vervolgens - indien noodzakelijk - voor een echo-Doppler van de halsvaten, een transthoracale echocardiografie en een transoesophagale echocardiografie; de huisarts krijgt een verslag met behandelingsopties: 75 mg aspirine, clopidogrel in geval van contra-indicatie voor aspirine, 40 mg simvastatine, arteriële bloeddrukdaling (behalve wanneer <130 mmHg) met eventuele toevoeging van 4 mg perindopril met of zonder 1,25 mg indapamide², anticoagulatie in het geval van voorkamerfibrillatie (VKF)
- fase 2 (van oktober 2004 tot maart 2007; 644 patiënten): de huisarts verwijst de patiënt onmiddellijk door voor neurovasculair onderzoek; bij bevestiging van diagnose worden onmiddellijk 300 mg aspirine en de aanbevolen behandelingen (voor 1 maand) voorgeschreven; de huisarts krijgt een verslag
- **centrale registratie** van gebeurtenissen.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: aantal patiënten met een recidief CVA de eerste 90 dagen na het eerste medische contact voor een TIA of een CVA
- secundaire uitkomstmaten: niet duidelijk beschreven.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: hoger percentage tijdens fase 1 dan tijdens fase 2 voor de ganse studiepopulatie (de patiënten met TIA of mineur CVA): 10,3% versus 2,1% (gecorrigeerde HR 0,20 (95% BI van 0,08 tot 0,40; p=0,0001); dezelfde resultaten voor de patiënten met alleen TIA (p=0,0015)
- voor de 607 patiënten die zich op de spoedgevallendienst aanmelden: geen significant verschil tussen fase 1 en 2
- voor de 620 patiënten verwezen naar een poliklinische dienst: risico van CVA significant lager tijdens fase 2 dan tijdens fase 1 (2,1% versus 10,3%; p=0,0001)
- gemiddeld tijdsinterval tussen het eerste consult en de neurovasculaire consultatie: 3 dagen (IQR 2-5) tijdens fase 1 en <1 dag (IQR 0-3) tijdens fase 2; p<0,0001 voor het verschil; gemiddeld tijdsinterval tot het eerste geneesmiddelenvoorschrift: 20 dagen (IQR 8-53) tijdens fase 1, één dag (0-3) tijdens fase 2; p<0,0001 voor het verschil
- minder recidieven tussen het eerste patiëntcontact en de gespecialiseerde consultatie tijdens fase 2 (3/281) dan tijdens fase 1 (11/310, p=0,048)
- het bloedingsrisico als gevolg van de snelle instelling van de behandeling is na 30 dagen niet toegenomen.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een snelle start met standaardbehandeling voor secundaire preventie na TIA of beperkt CVA het risico van een vroegtijdig recidief vermindert met 80%. Opvolging is nodig om de resultaten op langere termijn te kennen. Deze resultaten hebben echter onmiddellijk implicaties voor het zorgaanbod en patiënteducatie aangaande TIA en CVA.

Financiering: de instellingen die de OXVASC-studie financierden zijn in geen enkel stadium van de studie, noch van deze EXPRESS-studie tussengekomen.

Belangenvermenging: de eerste auteur kreeg van verschillende farmaceutische bedrijven vergoedingen voor diverse redenen; de andere auteurs verklaren geen enkele belangenvermenging te hebben.

1. Rothwell PM, Coull AJ, Giles MF, et al; Oxford Vascular Study. Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *Lancet* 2004;363:1925-33.
2. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-41.
3. Lavallée PC, Meseguer E, Abboud H, et al. A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (SOS-TIA): feasibility and effects. *Lancet Neurol* 2007;6:953-60.

4. 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.
5. Chevalier P. Dipyridamol toevoegen aan aspirine na ischemisch CVA? *Minerva* 2006;5(7):104-6.
6. Crosjean M, Gourbin C. Recommandation de bonne pratique. La prise en charge des patients souffrant d'accident vasculaire cérébral. *SSMG*, 2003.

Methodologische beschouwingen

Het gaat om een prospectieve, observationele studie in twee fasen, wat we niet mogen verwarren met een historische cohort als controle. Bij de vergelijking met een historische cohort is de cohort, zoals de naam het zelf zegt, op een retrospectieve manier samengesteld. Daarbij is het gevaar reëel dat niet met alle gevallen rekening wordt gehouden wat kan leiden tot **selectiebias**. In deze studie is de controlegroep (fase 1 van de studie) prospectief gerekruteerd met inclusie van alle patiënten binnen de onderzoekspopulatie (OXVASC) die consulteerden omwille van een TIA of een CVA. Ook het feit dat deze studie plaatsvond binnen de onderzoekspopulatie van een goed opgezette en gevalideerde populatiestudie zorgt ervoor dat selectiebias en referentiebias (verwijzing) tot het minimum beperkt zijn. De groep patiënten die consulteerde met vermoeden van TIA of CVA, werd afgebakend en opgevolgd, onafhankelijk van de plaats waar het consult plaatsvond (spoedgevallendienst, ziekenhuis, thuiszorg), grotendeels in het kader van de OXVASC-studie (95% werd gezien in het referentieziekenhuis). Bij vermoeden van recidief TIA of CVA werd de patiënt onderzocht door een neuroloog die deel uitmaakte van het onderzoeksteam van de studie. Een onafhankelijke neuroloog die niet op de hoogte was van de studiefase, evalueerde op het einde van de studie opnieuw alle gevallen. De follow-up van deze observationele studie gebeurde dus nauwkeurig en correct.

De manier waarop deze studie is uitgevoerd verhoogt haar externe validiteit. In de EXPRESS-studie selecteerde men niet op leeftijd, wat wordt geïllustreerd door het feit dat één derde van de patiënten ouder was dan 80 jaar en 10% ouder dan 90 jaar.

Resultaten in perspectief

Enkele beperkingen van de studie bemoeilijken de interpretatie van de resultaten. Zo weten we niet wat het effect is van elk geneesmiddel afzonderlijk. Een aanvalsdosis van 300 mg aspirine versus een later opgestarte dagelijkse dosis van 75 mg zou een deel van de winst kunnen verklaren. We weten ook niets over de aanpak van patiënten die zich onmiddellijk in het ziekenhuis aanmeldden. Voor hen was er geen enkel verschil in recidief CVA vastgesteld tussen fase 2 en fase 1. De vastgestelde risicoreductie is volledig in lijn met de reductie die wordt voorspeld op basis van het gecombineerde effect van de verschillende behandelingen, en ook in lijn met andere studies over snelle en intensieve interventies³. De lijst van aanbevolen geneesmiddelen (as-

pirine, clopidogrel in het geval van contra-indicatie voor aspirine, simvastatine, antihypertensiva en anticoagulantia indien nodig) zou nog kunnen aangevuld worden. We hebben echter méér gegevens nodig over de combinatie van aspirine met clopidogrel (die volgens verschillende studies in de acute fase na TIA of CVA effectiever zou zijn dan beide geneesmiddelen afzonderlijk, o.a. de MATCH-studie⁴) of over de combinatie van aspirine met dipyridamol in de acute fase na TIA of CVA, waarbij de combinatie op langere termijn post-CVA misschien enige winst oplevert⁵. We willen ook wijzen op het zeer lange tijdsinterval dat nodig was om de medicamenteuze behandeling in fase 1 op te starten (gemiddeld 20 dagen - IQR 8 tot 53). Dit houdt waarschijnlijk verband met de organisatie van de zorg in het Verenigd Koninkrijk.

Voor de praktijk

Deze goed uitgevoerde observationele studie toont aan dat een zeer snelle medicamenteuze aanpak (aspirine, statine, antihypertensiva) winst oplevert in vergelijking met een uitgestelde start van deze behandeling bij patiënten die na een TIA of een mineur CVA door hun behandelende arts onmiddellijk worden verwezen naar een neurovasculaire consultatie in het ziekenhuis. Daarentegen is er geen verschil in uitkomst voor patiënten die zich onmiddellijk in het ziekenhuis aanmeldden (met een hogere incidentie van hemorragische accidenten). Deze studie bevestigt dat we absoluut niet mogen aanvaarden om een adequate preventieve behandeling van een recidief CVA uit te stellen. Dit wordt ook benadrukt in een aanbeveling voor goede medische praktijkvoering van SSMC⁶. Deze behandelingen moeten dus zeer snel ingesteld worden vanaf het eerste contact, met uitzondering van een anti-aggregerende behandeling (eventueel een combinatie) waarvoor we de cerebrale beeldvorming moeten afwachten. Het grote publiek is onvoldoende op de hoogte van de symptomen van een TIA of een CVA en van de noodzaak om dringend medische hulp te zoeken. Ook de behandelende arts heeft hierin een plaats. Snelle medische toegankelijkheid voor raadpleging en voor neurovasculair onderzoek is eveneens noodzakelijk.

● Besluit Minerva

De EXPRESS-studie toont het belang aan om na een TIA of een CVA bij niet-gehospitaliseerde patiënten, snel een medicamenteuze behandeling op te starten (aspirine na uitsluiting van een hemorragisch CVA, statine, antihypertensiva en anticoagulatie wanneer nodig). Deze studie bevestigt de huidige aanbevelingen.

