

Preventie van atherotrombotisch en lacunair ischemisch CVA

Dr Patrice Laloux

Dienst neurologie, Clin Univ de Mont-Godinne, UCL

Dankzij een betere controle van de corrigeerbare risicofactoren daalt de incidentie van cerebrovasculair accident (CVA) gestaag. In de algemene bevolking is hypertensie de belangrijkste risicofactor van CVA, voor onvoldoende lichaamsbeweging, diabetes, asymptomatische carotisstenose, obesitas, regelmatig meer dan 5 glazen alcohol per dag drinken en hormonale substitutietherapie. De preventie van atherotrombose moet berusten op een totaalaanpak en heeft als doel het risico van CVA te verlagen, maar ook dat van myocardinfarct en perifere arterieel lijden.

In de **primaire preventie** moeten niet-farmacologische maatregelen worden doorgevoerd, maar moet vooral ook de hypertensie onder controle worden gebracht. De bloeddruk dient te worden verlaagd tot de streefwaarden zoals gedefinieerd in de HOT-studie, volgens de richtlijnen van de ESC. Bij de behandeling moet ook rekening worden gehouden met de eindorgaanaantasting, de contra-indicaties en de veiligheid. Meestal is een combinatie van meerdere antihypertensiva noodzakelijk, te beginnen met een diureticum. Atorvastatine is het enige statine dat zijn klinische doeltreffendheid heeft bewezen in de primaire preventie van CVA. De combinatie van een statine met ezetimibe wordt aangeraden om de streefwaarden voor de totale cholesterol en de LDL te bereiken, maar de doeltreffendheid ervan in de preventie werd nog niet bewezen door gerandomiseerde klinische studies. De klinische doeltreffendheid van een behandeling met plaatjesaggregatiemmers zoals acetylsalicylzuur is evenmin bewezen; de gunstige resultaten die bij vrouwen werden behaald, moeten nog worden bevestigd.

In de **secundaire preventie** zullen we na een CVA gezien de resultaten van gerandomiseerde studies een plaatjesaggregatiemmer, een ACE-remmer (perindopril) in combinatie met een diureticum (indapamide) voor hypertensie (PROGRESS) en een statine (simvastatine) voorschrijven. Een sartan (eprosartan) is een alternatief als perindopril niet wordt verdragen of als de arteriële hypertensie onvoldoende onder controle is. Een combinatie-therapie met een statine en ezetimibe wordt aangeraden om de streefwaarden te bereiken, maar de klinische doeltreffendheid van die combinatie is nog niet bewezen in gerandomiseerde studies. Naast de doeltreffendheid spelen echter ook de kosten, het risicoprofiel van de patiënt en de veiligheid van de behandeling mee bij de keuze van de behandeling. Een carotisendarteriëctomie wordt aanbevolen bij een symptomatische carotisstenose van meer dan 70%. Onlangs werd het nut van chirurgie voor een asymptomatische carotisstenose bevestigd, maar enkel bij mannen jonger dan 75 jaar. De SAPHIRE-studie heeft

aangetoond dat angioplastiek met plaatsing van een stent niet minder goed is dan chirurgie bij asymptomatische patiënten met een stenose > 80% en bij symptomatische patiënten met een stenose > 50% in de preventie van een ernstig cardiovasculair evenement (overlijden, CVA, MI).

Volgens het Belgisch Instituut voor Volksgezondheid (schildwachstudie) (1) daalt de totale incidentie van cerebrovasculair accident (CVA) gestaag. De incidentie bedroeg 185 nieuwe gevallen per jaar per 100.000 inwoners in de periode 1998-1999, tegenover 225 in 1989 en 262 in 1984. Die daling kan worden toegeschreven aan een **beter controleren van de corrigeerbare risicofactoren**. In de algemene bevolking is **hypertensie** de belangrijkste risicofactor van CVA: het risico stijgt met een factor 3 tot 5 naargelang de bloeddruk (2). Andere corrigeerbare risicofactoren zijn roken (x 1,5), diabetes (x 2), meer dan 5 glazen alcohol per dag drinken (x 1,6),

In de algemene bevolking is hypertensie de belangrijkste risicofactor van CVA: het risico stijgt met een factor 3 tot 5 naargelang de bloeddruk.

onvoldoende lichaamsbeweging (x 2,7), obesitas (x 1,8 – 2,4), hormonale substitutietherapie (x 1,4) en een asymptomatische carotisstenose (x 2) (2). Die risicofactoren zijn niet louter additief, maar versterken elkaars effecten.

De **primaire preventie** richt zich tot patiënten met een of meer risicofactoren maar zonder cardiovasculaire antecedenten. De **secundaire preventie** richt zich tot patiënten die al een cardiovasculair evenement hebben doorgemaakt en een of meer risicofactoren vertonen. De grens tussen beide wordt echter vager. Veel

recente zogenaamde primairepreventiestudies werden immers in feite uitgevoerd bij hoogrisicopatiënten van wie een niet onaanzienlijk aantal al een cardiovasculair evenement had doorgemaakt. Zoals we in dit artikel nog zullen zien, leveren de primaire- en de secundairepreventiestudies vrijwel identieke resultaten op. Anderzijds **dient de preventie van atherotrombose te berusten op een totaalaanpak** die niet alleen tot doel heeft het risico van CVA te verlagen, maar ook dat van myocardinfarct (MI) en van perifere arterieel lijden. Om de zaken beknopt te houden, zullen we het hier enkel hebben over de preventie van CVA.

Behandeling van arteriële hypertensie

Observatiestudies tonen aan dat een verlaging van de diastolische bloeddruk met 7,5mmHg het risico van CVA met 46% verlaagt (3). Een meta-analyse (4) heeft aangetoond dat een daling van de systolische bloeddruk met 10mmHg en van de diastolische bloeddruk met 4mmHg het risico van CVA met 30% verlaagt bij bejaarden met geïsoleerde systolische hypertensie. Een verlaging van de diastolische bloeddruk met 5 – 6mmHg verlaagt het risico van CVA met 38% bij bejaarden met geïsoleerde diastolische hypertensie. De VALUE-studie bevestigt dat een verlaging van de systolische bloeddruk tot minder dan 140mmHg het risico van al dan niet fataal CVA significant verlaagt: het risico daalde met 45% bij patiënten die werden behandeld met valsartan of amlodipine (5).

In de preventie van CVA bij bejaarden moet de bloeddruk worden verlaagd tot < 140/90mmHg en < 130/80mmHg bij jonge patiënten en patiënten met nierinsufficiëntie of diabetes.

In de **primaire preventie** van CVA blijkt geen enkele behandeling erboven uit te steken (6), maar een zoutarm dieet samen met een kaliumsparend diureticum vormt de eerste keuze gezien de veiligheid en de lagere kosten van die behandeling (MRC) (Tabel 1) (7). Mogelijke alternatieven zijn calciumantagonisten (SYST-EUR) (8), ACE-remmers (HOPE) (9) en een sartan bij bejaarden (70-89 jaar) (SCOPE) (10) of met geïsoleerde systolische hypertensie (SCOPE) (11). Er is geen significant verschil tussen diuretica en calciumantagonisten (INSIGHT; ALLHAT bij blanken) (12,13). Er is ook geen verschil tussen diuretica en een ACE-remmer (ALLHAT bij blanken) (13) en in een meta-analyse van alle studies (14). In vergelijking met de placebo verlaagt een behandeling met een β -blokker (atenolol) het risico van CVA niet (MRC) en een β -blokker in combinatie met een thiazidediureticum is minder doeltreffend dan een angiotensine II-receptorantagonist in combinatie met een diureticum (LIFE) (15). Bij patiënten met een zeer hoog risico is er geen significant verschil tussen een calciumantagonist en een sartan, hoewel de bloeddruk meer daalt met de calciumantagonist (VALUE) (5,16). In de INVEST-studie (17) die werd uitgevoerd bij patiënten met antecedenten van coronairlijden, werd geen

verschil in de preventie van niet-fataal CVA waargenomen tussen verapamil en atenolol (die eventueel mochten worden gecombineerd met andere antihypertensiva om de streefbloeddruk te bereiken). De ASCOT-studie (18) heeft aangetoond dat de combinatie amlodipine \pm perindopril doeltreffender is dan de combinatie atenolol \pm een thiazidediureticum bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico (minstens 3 risicofactoren), maar het aantal patiënten dat moet worden behandeld om een CVA te voorkomen, is hoog (NNT = 100).

Bij de keuze van een bloeddrukverlagende behandeling moet ook rekening worden gehouden met de kosten, de leeftijd, de veiligheid van de behandeling, het bestaan van contra-indicaties voor antihypertensiva (nierinsufficiëntie, elektrolytenstoornissen, hartinsufficiëntie, perifere veneuze insufficiëntie, astma...), eventuele aantasting van andere eindorganen (nier- en hartinsufficiëntie) en de andere risicofactoren (diabetes, hyperlipidemie...). Bij de interpretatie van de resultaten moet zeker aandacht worden besteed aan de inclusiecriteria van de verschillende studies. De studies werden meestal uitgevoerd bij hoogrisicopersonen met meerdere risicofactoren al dan niet met cardiovasculaire antecedenten. ACE-remmers, sartanen en calciumantagonisten hebben misschien nog andere gunstige effecten los van hun bloeddrukverlagende werking: ze oefenen misschien een beschermend effect uit op de endotheelfunctie. Maar een verlaging van de bloeddruk tot onder de streefwaarden ongeacht het gebruikte antihypertensivum (met uitzondering van β -blokkers) vormt de hoeksteen van de behandeling bij de preventie van CVA. Dat zijn de richtlijnen van de *European Society of Hypertension* (ESH) (19). De streefwaarden hangen af van de risicofactoren en de eindorgaan aantasting (20). **In de preventie van CVA bij bejaarden moet de bloeddruk worden verlaagd tot < 140/90mmHg (21) en < 130/80mmHg bij jonge patiënten en patiënten met nierinsufficiëntie of diabetes.**

In de **secundaire preventie** na een CVA hebben twee studies aangetoond dat diuretica het risico van CVA verlagen (Carter (22); PATS (23)) (Tabel 2). Uit de placebogecontroleerde studies die werden uitgevoerd met diuretica blijkt dat die laatste het risico van CVA met 32% verlagen (24). β -blokkers (TEST, DUTCH) (25, 26) en ACE-remmers, ramipril (HOPE) (9) en perindopril (PROGRESS) (27) werken niet beter dan een placebo. Maar de combinatie van een ACE-remmer (perindopril) met een diureticum (indapamide) verlaagt het risico van al dan niet-fataal ischemisch of hemorragisch CVA significant en vooral dan het risico van ischemisch CVA. Het risico daalt zowel bij patiënten met hypertensie (- 32%) als bij patiënten met een normale bloeddruk (- 27%) (PROGRESS) (27). Ook het risico van hemorragisch CVA daalt met 50%. Die combinatie wordt aanbevolen als ze wordt verdragen (hypotensie, orthostatische hypotensie, kriebelhoest, hypokaliëmie). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie en bij gebruik van antidiabetica. De gerandomiseerde MOSES-studie (28) heeft aangetoond dat eprosartan beter is dan nitrendipine bij patiënten met hypertensie die minder dan 2 jaar geleden een CVA hebben doorgemaakt, maar bij slechts een derde van de patiënten volstond een monotherapie. Er was geen significant verschil in daling van de bloeddruk tussen de twee groepen. Het relatieve risico van recidief-CVA (totale aantal recidief-CVA's bij een gegeven patiënt) daalde met 25%, maar het verschil was niet significant als enkel rekening werd gehouden met het eerste recidief. Net zoals in de primaire preventie is het de daling van de bloeddruk tot onder de streefwaarden die essentieel

Tabel 1: Doeltreffendheid van antihypertensiva in de primaire preventie.

Studies	Behandeling	Referentie	Relatief risico
MRC	Thiazide + Amiloride	Placebo	-31%
MRC	Atenolol	Placebo	NS
SYST-EUR	Nitrendipine ± Thiazide ± Amiloride	Placebo	-44%
HOPE	Ramipril	Placebo	-36%
INSIGHT	Nifedipine	Thiazide + Amiloride	NS
LIFE	Losartan + Thiazide	Atenolol + Thiazide	-25%
ALLHAT	Amlodipine	Chloorthalidon	NS
	Lisinopril	Chloorthalidon	NS
SCOPE	Candesartan	Placebo	niet-fataal CVA, -28% al dan niet fataal CVA, NS
SCOPE ISH*	Candesartan	Placebo	-42%
INVEST	Verapamil	Atenolol	NS
VALUE	Amlodipine	Valsartan	NS
ASCOT	Amlodipine ± Perindopril	Atenolol ± Thiazide	-23%

* ISH: geïsoleerde systolische hypertensie.

is in de preventie van CVA. Toch is het mogelijk dat ook andere effecten meespelen, te oordelen aan de goede resultaten die ook werden behaald bij patiënten met een normale bloeddruk in de PROGRESS-studie, en de hogere doeltreffendheid van eprosartan bij een gelijke bloeddruk in de MOSES-studie.

Vetverlagende behandeling

Volgens een meta-analyse (29) zijn fibraten (met uitzondering van gemfibrozil, dat in België niet te verkrijgen is), harsen en een vetarm dieet niet doeltreffend in de preventie van CVA (29). **Statines** daarentegen zijn wel doeltreffend, niet alleen via hun vetverlagende effect, maar ook via hun andere effecten op de vorming en de stabilisatie van atheroomplaten (anti-inflammatoire en antitrombotische effecten, herstel van de endotheelfunctie).

In de primaire preventie werden enkel in de ASCOT-LLA-studie positieve resultaten behaald. In die studie verlaagde atorvastatine 10mg/d het risico van CVA met 27% bij patiënten met een hoog risico en behandelde hypertensie (30). In de WOSCOP-studie (pravastatine 40mg) (31) en de ALLHAT-LLT-studie (pravastatine 40mg bij hoogrisicopatiënten met behandelde hypertensie) (32) kon geen daling van de incidentie van CVA worden vastgesteld. De CARDS-studie (33) heeft aangetoond dat atorvastatine 10mg doeltreffender is dan de placebo (CVA – 48%) bij diabetespatiënten met een lage LDL-concentratie (gemiddeld 117mg/dl) en nog andere risicofactoren.

In de secundaire preventie na een myocardinfarct verlagen pravastatine (-23% en -32%) (LIPID, CARE) (34-36) en simvastatine 40mg (-24%) (45) (37) het risico van CVA. Bij patiënten met stabiel coronairlijden en een nagenoeg normale LDL-cholesterolconcentratie (< 130mg/dl) verlaagde atorvastatine 80mg het risico van al dan niet fataal CVA met 25% in vergelijking met de dosis van 10mg (TNT) (38). Men zou dan ook geneigd kunnen zijn om een hoge dosis atorvastatine voor te schrijven, maar in de IDEAL-studie werd geen significant verschil waargenomen tussen atorvastatine in hoge dosis (80mg) en simvastatine in lage dosis (20mg) in de preventie van CVA na een myocardinfarct (39).

In de secundaire preventie na een CVA verlaagt simvastatine 40mg het risico van ernstige cardiovasculaire evenementen met 20%, maar niet het risico van ischemisch of hemorragisch CVA (-2%); de daling van het risico van ischemisch CVA met 19% was net niet statistisch significant (HPS) (40). Maar in een populatie van hoogrisicopatiënten met cardiovasculaire antecedenten (MI, CVA, perifere vaatlijden, diabetes) verlaagt simvastatine het risico van niet-fataal ischemisch CVA met 30% (HPS) (41). Ezetimibe in combinatie met pravastatine (42), simvastatine (43) of atorvastatine (44) verlaagt de totale cholesterol en de LDL-cholesterol significant bij primaire hypercholesterolemie. Er zijn nog geen studies die de klinische doeltreffendheid ervan aantonen in de preventie van cardiovasculaire evenementen zoals CVA, maar de sterke verlaging van de LDL-cholesterol zou de klinische doeltreffendheid van statines moeten verhogen.

Antitrombotische behandeling

Plaatjesaggregatiemmers zijn aangewezen bij bepaalde emboligene hartziekten en ook bij een atherotrombotisch CVA (lacunaire infarcten, atheromatose van de arteriën en de aorta) (45).

In de primaire preventie verlaagt acetylsalicylzuur het risico van CVA niet in een meta-analyse van 5 studies (46). Maar een recente prospectieve studie die werd uitgevoerd bij vrouwen ouder dan 45 jaar, vond een significante daling van het risico van CVA (-24%) onder acetylsalicylzuur (100mg een dag op de twee); de effecten waren nog beter bij vrouwen ouder dan 65 jaar (-30%) (47). Acetylsalicylzuur zou dus kunnen worden aanbevolen bij vrouwen ouder dan 45 jaar, maar enkel als ze cardiovasculaire risicofactoren vertonen.

In de secundaire preventie na een CVA wijst een meta-analyse van alle studies die werden uitgevoerd met plaatjesaggregatiemmers, op een daling van het risico van al dan niet fataal CVA met 23% (45). Acetylsalicylzuur verlaagt het risico van een ernstig cardiovasculair evenement slechts met 13% in een meta-analyse van de placebogecontroleerde studies met acetylsalicylzuur (48). ASZ moet worden voorgeschreven in de acute fase van het CVA

aangezien het het risico van recidief van een nieuw CVA binnen 3 weken na de ictus verlaagt (IST, CAST) (49, 50). Vermits het effect niet dosisgebonden lijkt te zijn (45) en gezien het hogere risico van gastro-intestinale bijwerkingen bij toediening van hoge doses (51) wordt gewoonlijk een matige dosis (75-320mg) aanbevolen. ASZ kost weinig en vormt dan ook de eerstelijns therapie, maar het risico van CVA daalt maar weinig (-13%) en sommige patiënten recidiveren ondanks inname van acetylsalicylzuur door resistentie van de plaatjes. Alternatieven bij patiënten die recidiveren onder acetylsalicylzuur, en bij patiënten met een hoog risico (meerdere risicofactoren) die een eerste CVA ontwikkelen, zijn een combinatie van dipyridamol (DP, 400mg/d) en acetylsalicylzuur (ASZ, 50mg/d) (ESPS-2) en clopidogrel (CAPRIE) (53). Een meta-analyse (54) toont aan dat de combinatie DP + ASZ het risico van een

meerdere risicofactoren) kan de combinatie DP + ASZ worden aanbevolen. Clopidogrel is een alternatief bij patiënten die acetylsalicylzuur of dipyridamol niet verdragen, en bij patiënten die recidiveren onder ASZ of onder de combinatie DP + ASZ. Clopidogrel is ook aangewezen in de totale cardiovasculaire preventie bij patiënten met een CVA en antecedenten van perifeer arterieel lijden. De CURE-studie heeft aangetoond dat clopidogrel in combinatie met acetylsalicylzuur doeltreffender is dan acetylsalicylzuur alleen in de secundaire preventie van cardiovasculaire evenementen waaronder CVA, bij patiënten met een MI zonder Q-golf of instabiele angor (57) ten koste echter van een hoger bloedingsrisico (57). In de MATCH-studie daarentegen is clopidogrel in combinatie met acetylsalicylzuur niet doeltreffender gebleken dan clopidogrel alleen en bovendien was het risico van ernstige bloedingen tweemaal hoger met de

Tabel 2: Doeltreffendheid van antihypertensiva in de secundaire preventie.

Studies	Behandeling	Referentie	Relatief risico
Diuretica			
Carter	Diuretica	Placebo	-67%
PATS	Indapamide	Placebo	-29%
β-blokkers			
DUTCH	Atenolol	Placebo	NS
TEST	Atenolol	Placebo	NS
ACE-remmers			
HOPE	Ramipril	Placebo	NS
PROGRESS	Perindopril	Placebo	NS
ACE-remmers + diureticum			
PROGRESS	Perindopril + Indapamide	Placebo	Niet-fataal CVA, -29% Ischemisch CVA, -24% Fataal CVA of handicap, -33%
MOSES			
	Eprosartan	Nitrendipine	Totaal recidief-CVA, -25% Eerste recidief-CVA, NS

nieuw CVA significant verlaagt (-20%) in vergelijking met acetylsalicylzuur alleen bij patiënten met antecedenten van CVA, terwijl clopidogrel het risico niet-significant verlaagt met 8%. Een post-hocstudie van de CAPRIE-studie (55) onderzocht het effect van clopidogrel in de preventie van ernstige cardiovasculaire evenementen (CVA, MI of vasculaire mortaliteit) bij patiënten met antecedenten van myocardinfarct of CVA die niet beantwoordden aan de inclusiecriteria. Bij die hoogrisicopatiënten bedroeg de relatieve doeltreffendheid van clopidogrel na 3 jaar 14,9% (NNT, 29; p = 0,045) maar met een zeer breed betrouwbaarheidsinterval (van -0,2 tot 7,0, dus met inbegrip van 1). Daaruit concluderen de auteurs dat clopidogrel een sterker effect heeft bij die hoogrisicopatiënten. Het betreft evenwel een post-hocstudie en men had de hoogrisicopatiënten eigenlijk moeten definiëren volgens een statisch prognostisch model en niet louter op basis van een cardiovasculaire voorgeschiedenis (56). Bij gebrek aan een directe vergelijkende studie (de PROFESS-studie is lopende) hangt de keuze tussen de combinatie DP + ASZ en clopidogrel af van de arts, die zijn keuze kan baseren op de totale doeltreffendheid in de cardiovasculaire preventie, het risicoprofiel van de patiënt (met eventueel perifeer arterieel lijden) en de veiligheid. Acetylsalicylzuur zou kunnen worden aanbevolen bij patiënten met een laag risico (leeftijd < 55 jaar, geen cardiovasculaire risicofactor, CVA van onbekende oorsprong of ten gevolge van een open foramen ovale). Bij patiënten met een hoog risico (atherotrombotisch of lacunair CVA, leeftijd > 55 jaar, mannelijk geslacht,

combinatietherapie (58). Die combinatie zou dus (zonder bewijs) moeten worden gereserveerd voor patiënten met een zeer hoog risico die recidiveren ondanks inname van de verschillende alternatieve plaatjesaggregatieremmers. Anticoagulantia zijn niet aangewezen bij een atherotrombotisch CVA ten gevolge van een intracraniale stenose (WASID) (59).

Chirurgie en angioplastiek van de carotiden

Volgens de studies ECST (60) en NASCET (61) wordt een carotisendarteriëctomie aanbevolen bij een symptomatische stenose van meer dan 70%. Na de ACAS-studie (62) heeft de ACST-studie (63) onlangs het nut van chirurgie bevestigd bij asymptomatische carotisstensen van meer dan 70%, maar enkel bij mannen jonger dan 75 jaar; het gunstige effect bij vrouwen blijft omstreden (64). De SAPHIRE-studie (65) toont aan dat angioplastiek met plaatsing van een stent niet minder goed is dan chirurgie bij asymptomatische patiënten met een stenose > 80% en bij symptomatische patiënten met een stenose > 50% in de preventie van een ernstig cardiovasculair evenement (overlijden, CVA, MI). De studie was echter niet krachtig genoeg om een daling van het risico van CVA na 1 jaar te detecteren. Dat er geen significant verschil werd waargenomen tussen chirurgie en angioplastiek, is vooral toe te schrijven aan een hogere frequentie van myocardinfarct in de

Tabel 3: Aantal patiënten dat dient te worden behandeld om een CVA te voorkomen.

	NNT	Duur van de behandeling
Plaatjesaggregatiemmer		
ASZ vs. placebo	32	
ASZ 50mg + DP 400mg vs. ASZ 50mg	33	2 jaar
Ticlopidine 500mg vs. ASZ 1.300mg	40	2 jaar
Clopidogrel 75mg vs. ASZ 325mg	125	3 jaar
Clopidogrel 75mg vs. ASZ 325mg met oud CVA of MI	29	3 jaar
Carotischirurgie symptomatische stenose		
Stenose 70-99%	8	2 jaar
Stenose 50-69%	20	2 jaar
Stenose < 50%	67	2 jaar
Carotischirurgie asymptomatische stenose		
Stenose ≥ 50%	48	2 jaar
Stenose ≥ 60%	83	2 jaar
Statines		
Pravastatine na myocardinfarct	83	5 jaar
Simvastatine na een CVA	71	5 jaar
Simvastatine bij hoogrisicopatiënten	86	5 jaar
Antihypertensiva in de secundaire preventie		
Perindopril of Perindopril + Indapamide	23	5 jaar
Perindopril + Indapamide	14	5 jaar
Ramipril	67	5 jaar
Eprosartan vs. Nitrendipine	79	2,5 jaar
Antihypertensiva in de primaire preventie		
Diastolische druk 90-110mmHg	118	5 jaar
Diastolische druk 110-115mmHg	52	5 jaar
Diastolische druk > 115mmHg	29	5 jaar

Naar Gorelick (66)

chirurgische groep. De studie werd immers uitgevoerd bij patiënten met een hoog chirurgisch risico, wat de resultaten mogelijk heeft vertekend in het nadeel van chirurgie. Anderzijds werd 20% van de patiënten behandeld voor een restenose, wat de resultaten zou kunnen hebben vertekend in het voordeel van angioplastiek (een angioplastiek is minder risicovol op myointimale hyperplasie dan op een atheroomplaat). In afwachting van de resultaten van de lopende gerandomiseerde studies kan een angioplastiek nog niet worden aanbevolen om symptomatische of asymptomatische atheromateuze stenosen te behandelen.

Huidige richtlijnen

Neurovasculaire atherotrombose vergt een totaalaanpak van de patiënt op neurologisch, cardiologisch en vasculair vlak. **Tabel 3** vat de absolute doeltreffendheid van de standaardbehandelingen en de nieuwe preventieve behandelingen samen in de vorm van het NNT (aantal patiënten dat moet worden behandeld om een cerebrovasculair evenement te voorkomen).

De primaire preventie berust vooral op een behandeling van de hypertensie en niet-farmacologische maatregelen. De bloeddruk dient te worden verlaagd tot de streefwaarden die worden gedefinieerd door de HOT-studie, volgens de richtlijnen van de ESC. Bij de behandeling moet ook rekening worden gehouden met de eindorgaanaantasting, de contra-indicaties en de veiligheid. Meestal moet een combinatie van meerdere antihypertensiva

worden gegeven, te beginnen met diuretica. β -blokkers zouden de laatste keuze vormen bij de preventie van CVA. Gezien de resultaten van de ASCOT-studie zouden ACE-remmers of calcium-antagonisten de tweede keuze vormen. De derde keuze zou zijn

Een carotisendarteriëctomie wordt aanbevolen bij een symptomatische stenose van meer dan 70%.

een combinatie van een calciumantagonist en een ACE-remmer. Een sartan is een interessant alternatief als ACE-remmers niet worden verdragen of als de arteriële hypertensie niet voldoende onder controle komt met andere geneesmiddelen. Atorvastatine is het enige statine dat zijn klinische doeltreffendheid heeft bewezen in de primaire preventie van CVA. De combinatie van een statine en ezetimibe wordt aangeraden om de streefwaarden voor de totale cholesterol en de LDL te bereiken, maar de doeltreffendheid van die combinatie in de preventie werd nog niet bewezen door gerandomiseerde klinische studies. De klinische doeltreffendheid van acetylsalicylzuur is niet bewezen; de gunstige resultaten die bij vrouwen werden behaald, moeten nog worden bevestigd.

In de secundaire preventie pleiten de resultaten van gerandomiseerde studies voor toediening na een CVA van plaatjes-

aggregatiemmers, een ACE-remmer (perindopril) in combinatie met een diureticum (indapamide) voor hypertensie (PROGRESS) en een statine (simvastatine volgens de HPS-studie). Een sartan (eprosartan) is een alternatief als perindopril niet wordt verdragen of als de arteriële hypertensie niet voldoende onder controle is. Er werden geen gerandomiseerde studies uitgevoerd met calcium-antagonisten in de secundaire preventie. Een combinatie van ezetimibe en een statine wordt aanbevolen om de streefwaarden te bereiken, maar de klinische doeltreffendheid van die combinatie werd nog niet bewezen in een gerandomiseerde studie. Naast de doeltreffendheid moet bij de keuze van de behandeling ook rekening worden gehouden met de kosten, het risicoprofiel van de patiënt en de veiligheid van de behandeling.

Referenties

1. Devroye D, Van C, V, Buntinx F. Registration of stroke through the Belgian sentinel network and factors influencing stroke mortality. *Cerebrovasc Dis* 2003;16:272-279.
2. Straus SE, Majumdar SR, McAlister FA. New evidence for stroke prevention: scientific review. *JAMA* 2002;288:1388-95.
3. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. Prospective studies collaboration. *Lancet* 1995;346:1647-1653.
4. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000;355:865-72.
5. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2004;363:2049-51.
6. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001;358:1305-15.
7. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ* 1992;304:405-12.
8. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997;350:757-64.
9. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, et al. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ* 2002;324:699.
10. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003;21:875-86.
11. Papademetriou V, Fangsac C, Elmfeldt D, et al. Stroke prevention with the angiotensin II type 1-receptor blocker candesartan in elderly patients with isolated systolic hypertension: the Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1175-80.
12. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000;356:366-72.
13. The ALLHAT study group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-97.
14. Wing LM, Reid CM, Ryan P, et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003;348:583-92.
15. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
16. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022-31.
17. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2805-16.
18. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.
19. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-53.
20. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755-62.
21. Chalmers J, Todd A, Chapman N, et al. International Society of Hypertension (ISH): statement on blood pressure lowering and stroke prevention. *J Hypertens* 2003;21:651-63.
22. Carter AB. Hypotensive therapy in stroke survivors. *Lancet* 1970;1:485-9.
23. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J* 1995;108:710-17.
24. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke* 2003;34:2741-48.
25. Eriksson S, Olofsson B, Wester PO. Atenolol in secondary prevention after stroke. *Cerebrovasc Dis* 1995;5:21-25.
26. The Dutch TIA Trial Study Group. Trial of secondary prevention with atenolol after transient ischemic attack or nondisabling ischemic stroke. *Stroke* 1993;24:543-48.
27. 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.
28. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, et al. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared With Nifedipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005;36:1218-24.
29. Di Mascio R, Marchioli R, Tognoni G. Cholesterol reduction and stroke occurrence: an overview of randomized clinical trials. *Cerebrovasc Dis* 2000;10:85-92.
30. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.
31. West of Scotland Coronary Prevention Study. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 1998;97:1440-5.
32. The ALLHAT study group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002;288:2998-3007.
33. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96.
34. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
35. White HD, Simes RJ, Anderson NE, et al. Pravastatin therapy and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2000;343:317-26.
36. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
37. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group (4S). Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease. *Lancet* 1994;344:1383-9.
38. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
39. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437-45.
40. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004;363:757-67.
41. MRC/BHF HPSG, MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
42. Melani L, Mills R, Hassman D, et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Eur Heart J* 2003;24:717-28.
43. Davidson MH, McGarry T, Bettis R, et al. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1215-34.
44. Ballantyne CM, Hourii J, Notarbartolo A, et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2003;107:2409-15.
45. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
46. Hart RG, Halperin JL, McBride R, Benavente O, Man-Son-Hing M, Kronmal RA. Aspirin for the primary prevention of stroke and other major vascular events: meta-analysis and hypotheses. *Arch Neurol* 2000;57:326-32.
47. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293-304.
48. Algra A, Van Gijn J. Cumulative meta-analysis of aspirin efficacy after cerebral ischemia of arterial origin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:255.
49. Sandercock PAG, Collins R, Counsell C, et al. 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.
50. Chen ZM, Collins R, Liu LS, Pan HC, Peto R, Xie JX. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349:1641-9.
51. Hacke W, Kaste M, Bogousslavsky J, et al. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management-update 2003. *Cerebrovasc Dis* 2003;16:311-37.
52. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143:1-13.
53. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-1339.
54. Jonas S, GrACE-remmerso G. Potential Value of Triple Antiplatelet Therapy for Secondary Stroke Prevention. *Stroke* 2003;34:182-3.
55. Ringleb PA, Bhatt DL, Hirsch AT, Topol EJ, Hacke W, for the CAPRIE Investigators. Benefit of clopidogrel over aspirin is amplified in patients with a history of ischemic events. *Stroke* 2004;35:528-32.
56. Lewis SC, Warlow CP. There Is No Evidence That the Benefit of Clopidogrel Over Aspirin Is Amplified in Patients With a History of Ischemic Events. *Stroke* 2004;35:2241.
57. Albers GW, Amarenco P. Combination therapy with clopidogrel and aspirin: can the CURE results be extrapolated to cerebrovascula patients? *Stroke* 2001;32:2948-9.
58. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. 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.
59. Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, et al. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2005;352:1305-16.
60. ECST Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998;351:1379-87.
61. Barnett HJM, Taylor DW, Eliasziw M, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. *N Engl J Med* 1998;339:1415-25.
62. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995;273:1421-8.
63. Halliday A, Mansfield A, Marro J, et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1491-502.
64. Rothwell PM, Goldstein LB. Carotid Endarterectomy for Asymptomatic Carotid Stenosis: Asymptomatic Carotid Surgery Trial. *Stroke* 2004;35:2425-7.
65. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, et al. Protected Carotid-Artery Stenting versus Endarterectomy in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2004;351:1493-1501.
66. Gorelick PB. Stroke prevention therapy beyond antithrombotics: unifying mechanisms in ischemic stroke pathogenesis and implications for therapy: an invited review. *Stroke* 2002;33:862-75.