

TROMBOLYTISCHE, ANTICOAGULERENDE EN ANTI-AGGREGERENDE BEHANDELING VAN EEN ACUUT ISCHEMISCH CEREBROVASCULAIR ACCIDENT

In dit artikel wordt, op basis van de beschikbare studies, de plaats van trombolyse, anticoagulantia en acetylsalicylzuur voor de behandeling van acuut ischemisch cerebrovasculair accident bediscussieerd. Trombolyse kan de neurologische prognose van patiënten verbeteren, maar dit voordeel moet worden afgewogen ten opzichte van het risico van cerebrale bloeding, en ten opzichte van de kostprijs van een dergelijke aanpak. De toediening van acetylsalicylzuur (160 à 300 mg p.d.) en van lage doses niet-gefractioneerde heparine subcutaan binnen de 48 uur na optreden van de symptomen, vermindert het risico van recidieven op korte termijn. De toediening van hoge doses niet-gefractioneerde heparine en van heparines met laag moleculair gewicht is niet aanbevolen.

De aanpak van een cerebrovasculair accident staat bijzonder in de belangstelling, en is het onderwerp geweest van meerdere klinische studies. Alvorens een behandeling te starten, is het belangrijk een onderscheid te maken tussen een cerebrale ischemie en een cerebrale bloeding. In dit artikel wordt de aanpak van acuut ischemisch cerebrovasculair accident bediscussieerd, en wordt de plaats van trombolyse, van anticoagulantia en van anti-aggregantia gesitueerd, en dit op basis van de beschikbare valabele studies.

Trombolytische behandeling

De toediening van een trombolyticum (streptokinase, urokinase, alteplase) via intraveneuze weg kan de prognose van patiënten met een ischemisch cerebrovasculair accident verbeteren, maar er zijn een aantal risico's, in het bijzonder cerebrale bloeding. Er bestaat vooral belangstelling voor alteplase (*recombinant tissue-type plasminogen activator* of rt-PA). De resultaten van drie gecontroleerde gerandomiseerde studies worden hier hernoemen.

- In de *NINDS-studie*, uitgevoerd in de Verenigde Staten door het *National Institute of Neurological Disorders and Stroke*, werd alteplase (0,9 mg/kg) vergeleken met placebo bij 624 patiënten [*New Engl. J. Med.* **333**, 1581-1587 (1995)]. De behandeling werd gestart binnen de drie uur na optreden van de symptomen. De resultaten tonen, ten opzichte van placebo, met alteplase een verhoging met 13% van de kans op volledig herstel na 3 maanden. Het aantal cerebrale bloedingen was statistisch significant hoger in de groep behandeld met alteplase (6,4% versus 0,6% in de placebogroep), maar de mortaliteit was vergelijkbaar (17% versus 21%).
- In een eerste studie uitgevoerd in Europa, de *European Cooperative Acute Stroke Study of ECASS I*, werd alteplase (1,1 mg/kg) vergeleken met placebo

bij 620 patiënten [*JAMA* 274, 1017-1025 (1995)]. De behandeling werd binnen de 6 uur na optreden van de symptomen gestart. De resultaten toonden geen statistisch significant verschil tussen alteplase en placebo voor wat betreft de verbetering van de neurologische toestand na 3 maanden. Verdere analyse van de resultaten, uitgevoerd na uitsluiting van de patiënten die foutief in de studie waren ingesloten, suggereert evenwel een statistisch significant voordeel voor alteplase. Het aantal cerebrale bloedingen (19,8% onder alteplase versus 6,5% onder placebo) en de mortaliteit waren hoger in de groep behandeld met alteplase. In deze studie waren de doses alteplase hoger dan in de NINDS-studie (1,1 mg/kg versus 0,9 mg/kg).

- In de *ECASS II*-studie werd alteplase (0,9 mg/kg) vergeleken met placebo bij 800 patiënten [*Lancet* 352, 1245-1251 (1998)]. De behandeling gebeurde binnen de zes uur na optreden van de symptomen. Er was geen significant verschil tussen alteplase en placebo voor wat betreft de verbetering van de neurologische toestand na 3 maanden. Bloedingen waren meer frequent in de groep behandeld met alteplase (8,8% versus 3,3% onder placebo) maar, in tegenstelling tot de *ECASS I*-studie, was er geen statistisch significant verschil in mortaliteit (10,5% versus 10,7% in de placebo-groep).

Een meta-analyse van deze drie gerandomiseerde, maar niet dubbelblind uitgevoerde studies toonde met alteplase een significant verhoogde kans op herstel na een cerebrovasculair accident. De kans dat na een behandeling met alteplase een onafhankelijk leven kon worden hernomen, steeg met ongeveer 8% [95%-betrouwbaarheidsinterval: 4,3-12,8%], zonder statistisch significant verschil in mortaliteit; het risico van cerebrale bloeding was verhoogd met alteplase. Het instellen van een dergelijke behandeling houdt een snelle hospitalisatie in (bij voorkeur binnen de 3 uur na het optreden van de symptomen), in een gespecialiseerde eenheid („stroke unit”) die aan een aantal criteria moet voldoen voor wat betreft de diagnose en de therapeutische aanpak van cerebrovasculair accident.

De resultaten van een gerandomiseerd onderzoek, de *PROACT II-studie* [*JAMA* 282, 2003-2011 (1999)] tonen daarenboven dat intra-arteriële toediening van een tromboliticum voordelig kan zijn in geval van occlusie van de arteria cerebri media, maar er zijn nog geen vergelijkende studies met een intraveneus toegediend tromboliticum.

Anticoagulerende behandeling

Een behandeling met heparine intraveneus, gevolgd door een vitamine K-antagonist wordt toegepast bij veel patiënten die een cerebrovasculair accident hebben doorgemaakt. Er zijn nochtans onvoldoende gegevens die toelaten de doeltreffendheid van een dergelijke behandeling te bevestigen. Daarenboven bestaat er, gezien het risico van cerebrale bloeding, geen consensus over wat het beste tijdstip is om de anticoagulerende behandeling te starten.

Niet-gefractioneerde heparine

In een gerandomiseerde studie bij 19.435 patiënten, de *I.S.T.-studie* (*International Stroke Trial*), werd het effect geanalyseerd van niet-gefractioneerde heparine, subcutaan toegediend binnen de 48 uur na optreden van de symptomen, in een dosis van 5.000 of 12.500 IE tweemaal per dag, al dan niet in associatie met 300 mg acetylsalicylzuur [*Lancet* **349**, 1569-1581 (1997)]. De resultaten toonden geen statistisch significant verschil tussen de verschillende groepen voor wat betreft de mortaliteit na 14 dagen, en de mortaliteit en de afhankelijkheidsgraad na 6 maanden. Met de hoge dosis heparine (12.500 IE) werd een daling van het risico van recidieven binnen de 14 dagen gezien, maar daartegenover stond een verhoogd risico van bloedingscomplicaties. Met de lage dosis heparine (5.000 IE) werd een statistisch significante daling van 1,2% gezien van de mortaliteit en van niet-fatale recidieven binnen de 14 dagen, met een risico van bloedingscomplicaties dat vergelijkbaar was met dit van acetylsalicylzuur alleen.

Heparines met laag moleculair gewicht

In drie studies is de doeltreffendheid van heparines met laag moleculair gewicht voor de behandeling van ischemisch cerebrovasculair accident onderzocht. De bemoedigende resultaten van de eerste studie [*New Engl. J. Med.* **333**, 1588-1593 (1995)] werden niet bevestigd door de twee andere, grootschaligere studies [*Cerebrovasc. Dis.* **8** Suppl. 4, A64 (1998); *JAMA* **279**, 1265-1272 (1998)].

Acetylsalicylzuur

- In de *International Stroke Trial* werd met acetylsalicylzuur (in een dosis van 300 mg p.d. binnen de 48 uur na optreden van de symptomen) geen statistisch significant verschil gezien in mortaliteit na 14 dagen, noch in mortaliteit en verlies van onafhankelijkheid na 6 maanden; wel waren er statistisch significant minder recidieven na 2 weken (2,8% versus 3,9% in de groep zonder acetylsalicylzuur).
- In de *CAST-studie* (*Chinese Acute Stroke Trial*) werd het effect onderzocht van acetylsalicylzuur in een dosis van 160 mg bij meer dan 20.000 patiënten [*Lancet* **349**, 1641-1649 (1997)]. De resultaten toonden met acetylsalicylzuur een geringe, maar statistisch significante daling van de mortaliteit (3,3% versus 3,9%), alsook van het risico van recidieven na één maand (1,6% versus 2,1%) ten opzichte van placebo.

Verdere analyse van de resultaten van deze twee studies toonde dat 100 patiënten zouden moeten behandeld worden met acetylsalicylzuur om één overlijden of recidief op korte termijn te voorkomen.

Besluit

De resultaten van de beschikbare studies tonen dat *trombolys*e de neurologische prognose van patiënten die een ischemisch cerebrovasculair accident

hebben doorgemaakt, kan verbeteren, maar er bestaat een risico van cerebrale bloeding, en een dergelijke behandeling vereist een snelle aanpak in gespecialiseerd milieu („stroke unit”). Meer studies zijn noodzakelijk alvorens deze aanpak op grote schaal kan worden overwogen. Toediening van *acetylsalicylzuur* in een dosis van 160 à 300 mg per dag, alsook van *lage doses niet-gefractioneerde heparine* vermindert het risico van recidieven op korte termijn. Toediening van *niet-gefractioneerde heparine in hoge doses* en van *heparine met laag moleculair gewicht* is niet aanbevolen.

Naar J. Stam et al.: Trombolysie voor het herseninfarct: het einde van het begin. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* **144**, 1028-1032 (2000)

T. Brott et al.: Treatment of acute ischemic stroke. *New Engl. J. Med.* **343**, 710-722 (2000)

FLASHES

- Op 12 augustus 2000 werd een **koninklijk besluit** ondertekend betreffende de aflevering van geneesmiddelen die bepaalde **associaties van analgetica** bevatten (Belgisch Staatsblad van 29 augustus 2000). De aflevering van volgende associaties zal aan een medisch voorschrift worden onderworpen:
- associaties van bepaalde niet-narcotische analgetica onderling;
 - associaties van één of meer niet-narcotische analgetica met per eenheidsdosis (b.v. per comprimé of gelule) 15 mg of meer codeïne (overeenkomend met ongeveer 19 mg codeïnefosfaat)

Een overgangperiode van één jaar vanaf de datum van publicatie in het staatsblad, is voorzien. Met deze maatregel hoopt men het misbruik van dergelijke preparaten tegen te gaan. In het begeleidend verslag aan de koning wordt gesteld dat voor een pijnstillend effect bij de volwassene minstens 23,5 mg codeïne (overeenkomend met 30 mg codeïnefosfaat) nodig is.

Het koninklijk besluit is te raadplegen via de website <http://www.staatsblad.be>

- Een arts vroeg ons meer uitleg over de “**3M Freeze Watch**”, die wordt geleverd bij een zending van bepaalde vaccins. Deze gadget geeft aan of het product waarmee het geleverd wordt (in dit geval een zending van vaccins), al dan niet bevroren geweest is. Dit is belangrijk om te weten, gezien de meeste vaccins hun doeltreffendheid verliezen bij bevriezen. Bij vriestemperatuur (< 0°C) gaat de in het buisje aanwezige zwarte vloeistof uitzetten, waardoor dit buisje barst en het witte papiertje zwart verkleurt.