

Geneesmiddelenbulletin

Redactie-adres: Postbus 5406, 2280 HK Rijswijk (ZH), telefoon 070-407007. Abonnementen: telefoon 070-406477

Jaargang 21, nr 8

27 juni 1987

BLOEDPLAATJESAGGREGATIEREMMERS IN DE NEUROLOGIE*

Hersenweefsel wordt gekenmerkt door een aërobe stofwisseling waardoor een continue aanvoer van zuurstofrijk bloed noodzakelijk is. Aangezien de hersenarteriën eindarteriën zijn, is er, wanneer er zich in zo'n arterie een obstructie voordoet, weinig mogelijkheid tot collaterale circulatie.

Een verminderde doorbloeding veroorzaakt dan ook een energietekort in de zenuwcellen en in de gliacellen. Hierdoor kunnen reeds na enkele minuten de cellulaire membraanevenwichten niet meer worden gehandhaafd en dit geeft via het ontstaan van hersenoedeem aanleiding tot een verhoging van de weefseldruk ter plaatse, waardoor de lokale perfusie weer verder wordt belemmerd. Een herstel van de bloedaanvoer naar een geïnfarceerd hersenareaal zal dan ook slechts zelden tot een herstel van de weefseldoorbloeding leiden ('no-reflow phenomenon').

De cerebrale perfusie is afhankelijk van verschillende, onderling deels samenhangende variabelen, zoals de bloeddruk, de diameter van de cerebropetale vaten en de toestand van de vaatwand en bovendien ook van de reologische eigenschappen van het bloed zelf.

Dit betekent dat het optreden van een cerebrale doorbloedingsstoornis bij een individuele patiënt aanleiding moet zijn om de differentiële bijdrage van elk van deze factoren aan het pathofysiologisch gebeuren af te wegen. De therapie zal - indien mogelijk - op deze causale factoren moeten aangrijpen. Hiermee wordt beoogd de gevolgen van de reeds aanwezige doorbloedingsstoornis te bestrijden en eventueel toekomstige ischemische episoden te voorkómen. De ervaring heeft geleerd dat patiënten die voorbijgaande episoden van cerebrale ischemie doormaken ('transient ischaemic attacks' of 'TIA's') een grote kans hebben op het verwerven van een echt ischemisch cerebrovasculair accident (CVA) met alle gevolgen van dien.¹⁻⁹

VOORBIJGAANDE EN PERMANENTE DOORBLOEDINGSSTOORNISSEN

Een TIA wordt in het algemeen gedefinieerd als een aanvalsgewijze focale cerebrale functiestoornis op ischemische basis die binnen 24 uur zon-

der restverschijnselen verdwijnt, al komen ook langer durende - (grotendeels) reversibele - uitvalsverschijnselen voor. Waarschijnlijk wordt de frequentie van voorkómen van TIA's onderschat doordat de patiënt de symptomen ervan vaak niet vermeldt.

Omtrent de oorzaak van een TIA bestaan in de literatuur twee hypothesen. Enerzijds is er de hemodynamische theorie die een cerebrale hypoperfusie tengevolge van een stenose in de cerebropetale vaten als oorzaak veronderstelt. Anderzijds is er de trombo-embolische theorie die ervan uitgaat dat kleine embolieën afbrokkelen van wandstandige thrombi die zich op een atheromateuze plaque in de aanvoerende vaten of op de bodem van een atheromateus ulcus in de vaatwand ontwikkelen. Deze afgebrokkelde thrombi kunnen dan als embolieën met de bloedstroom naar de retina of de cerebrale hemisferen worden vervoerd. Ook kan er atheromateus materiaal als embolus worden verslept wanneer een plaque tengevolge van een intramurale bloeding in de bloedvatwand desintegreert en de brokstukken met de bloedstroom worden meegevoerd. Ook vegetaties op de hartkleppen of een thrombus in het linker hart bij atriumfibrilleren kunnen op vergelijkbare wijze voor een TIA verantwoordelijk zijn.

Cerebrale hypoperfusie is zo zeldzaam dat, indien met behulp van neurofysiologisch en/of angiografisch onderzoek een ernstige carotisstenose is uitgesloten en ook anderszins geen verklaring wordt gevonden voor de symptomen die wijzen op een voorbijgaande hersenischemie, men ervan uit zal gaan dat de TIA een trombo-embolische genese heeft. Dergelijke overwegingen zijn even zovele redenen om, wanneer er zich reeds TIA's hebben voorgedaan, te trachten door preventieve maatregelen deze gang van zaken te beïnvloeden en zo dus het ontstaan van een herseninfarct te voorkómen.

ALGEMENE OVERWEGINGEN MET BETREKING TOT DE THERAPIE

Op het pathofysiologische proces dat zich ter plaatse van de gelaedeerde vaatwand bij de aangroei van een thrombus afspeelt en het mecha-

nisme van de stolling in de arteriële vaatboom zal hier niet uitvoerig worden ingegaan. Daarvoor wordt verwezen naar het eerder verschenen artikel 'Bloedplaatjesaggregatieremmers in de cardiologie' (Gebu 1985; 19: nr 12).

Zoals vermeld manifesteren doorbloedingsstoornissen in het gebied van het centrale zenuwstelsel zich meestal in de vorm van een focale functieuitval. Deze kunnen voorbijgaand zijn. Men veronderstelt dan dat zich een ischemie heeft voorgedaan op basis van een kleine embolie die weer spontaan is opgelost. Kortgeleden is echter gebleken dat, ondanks het volledige klinische herstel van functie, dikwijls toch afwijkingen op de CT-scan te vinden zijn die passen bij een ('micro'-)infarct; met name is dit dikwijls het geval als de verschijnselen van neurologische uitval langer dan 45 minuten hebben geduurd.

De groep patiënten die een TIA heeft doorgemaakt draagt een belangrijk risico voor het ontwikkelen van een herseninfarct binnen vijf jaar na de eerste aanval (en een even groot risico van een myocardinfarct en/of acute dood en van een retina-infarct). Retrospectief onderzoek laat zien dat het risico van herseninfarct het grootst is gedurende de eerste twee maanden. Na één jaar heeft 12,5-20% reeds een CVA ontwikkeld, terwijl daar vervolgens elk jaar nog eens ongeveer 5% bijkomt. Na vijf jaar is bij ongeveer 40% van de patiënten met een TIA een ernstige invaliditeit ontstaan.^{10 11} Volgens prospectief onderzoek daarentegen is het risico tijd gelijkmatig over de tijd verdeeld.^{13 14}

De maatregelen die kunnen worden genomen om deze gang van zaken te voorkómen zullen zijn gericht op de naspeurbare oorzakelijke momenten. Wanneer er sprake is van een ernstige stenose of van een atheromateus ulcus in de cerebropetale vaten met ipsilaterale symptomen, dan kan onder bepaalde voorwaarden een vaat-chirurgische behandeling in aanmerking komen. Over het nuttig effect van deze ingreep bestaat nog geen zekerheid. In de meeste gevallen zal medicamenteuze therapie worden toegepast. Daarvoor staan ons heden ten dage verschillende mogelijkheden ter beschikking.

Heparine grijpt aan door het tegengaan van de vorming van trombine en kan ook de werking van reeds gevormd trombine afremmen door antitrombine III te activeren. Als behandelingsmodus voor poliklinische patiënten komt heparine niet in aanmerking omdat de patiënt hierbij met behulp van laboratoriumcontrole nauwlettend moet worden bewaakt.

Orale anticoagulantia beïnvloeden de stolling doordat ze interfereren met de produktie van de stollingsfactoren II, VII, IX en X in de lever. Deze middelen remmen op deze wijze vooral de vorming van trombine. Patiënten die op grond van cardiale afwijkingen een cerebrale embolie kunnen ontwikkelen worden met deze anticoagulantia profylactisch behandeld. Bij het ontstaan van een TIA of een cerebraal infarct op basis van vaatwandveranderingen speelt trombine bij de activering van de bloedplaatjes en de aggregatie ervan waarschijnlijk een belangrijke rol en het

zou dus logisch zijn anticoagulantia toe te dienen om iets dergelijks te voorkómen. Het gebruik van orale anticoagulantia brengt echter een niet onaanzienlijk risico op het ontstaan van hersenbloedingen mee. Men heeft daarom gezocht naar wegen die de neiging van de bloedplaatjes om te aggregeren zouden kunnen tegengaan zonder dat het gebruik ervan gepaard gaat met onaanzienlijke risico's.

Bloedplaatjesaggregatieremmende middelen lijken de beste optie waar het gaat om het tegengaan en voorkómen van een te sterke neiging tot het vormen van plaatjethrombi op de arteriële vaatwand. Met verschillende plaatjesaggregatieremmende middelen is gedurende het laatste decennium in klinische studies veel ervaring opgedaan bij pogingen om het ontstaan van TIA's en herseninfarcten tegen te gaan. De huidige plaats van de verschillende trombocytenuitremmers in de neurologie wordt hieronder in het kort besproken.

BLOEDPLAATJESAGGREGATIEREMMERS

Acetylsalicylzuur

Alleen van acetylsalicylzuur is onomstotelijk komen vast te staan dat het in de klinische situatie een duidelijke invloed heeft op de pathofysiologische processen die ten grondslag liggen aan trombo-embolische gebeurtenissen in de hersencirculatie. In 1977 waren het Fields et al.,¹² die op grond van een 37 maanden durend dubbelblind onderzoek bij 178 patiënten statistisch significant aantoonde dat een dosering van 1300 mg acetylsalicylzuur (2 dd 650 mg) de incidentie van TIA's, CVA's en acuut overlijden aanzienlijk terugbracht. Een tweede onderzoek in 1978, door de Canadian Cooperative Study Group, bevestigde dit beeld.¹³ 585 patiënten werden gedurende 26 maanden gevolgd. In deze placebogecontroleerde studie werden acetylsalicylzuur (4 dd 325 mg) en sulfipyrazon (4 dd 200 mg) afzonderlijk of in combinatie toegepast. Het bleek dat in die groep patiënten die met acetylsalicylzuur werd behandeld de incidentie van TIA's, herseninfarcten en plotseling overlijden met 19% was gedaald. Nadere analyse bracht aan het licht dat, wanneer alleen herseninfarcten en plotseling overlijden in de eindbeoordeling werden betrokken, de daling 31% was. Het gunstige resultaat bleek met name terug te voeren op de mannelijke patiëntengroep. Hierbij was er zelfs sprake van een 48%-daling van de incidentie van CVA en acuut overlijden. Bij de vrouwen was er geen significant verschil maar dit kan een schijneffect zijn doordat het aantal vrouwen in deze studie gering was.

Het gunstige effect van acetylsalicylzuur bij het voorkómen van cerebrovasculaire stoornissen werd andermaal bevestigd in 1983 door het Franse AICLA-(Accidents Ischémiques Cérébraux Liés à l'Athérosclérose) onderzoek (Bousser et al.).¹⁴ Hierbij werden gedurende drie jaar 604 patiënten gevolgd, die of 1000 mg acetylsalicylzuur of 1000 mg acetylsalicylzuur gecombineerd met 225 mg

dipyridamol gebruikten. Gevonden werd dat in de placebogroepen na drie jaar bij 18% een cerebraal infarct was opgetreden, terwijl dit in de acetylsalicylzuurgroepen 10,5% bedroeg. In dit onderzoek bleek het geslachtsverschil niet op te treden. Wellicht hangt dit samen met het feit dat in laatstgenoemde patiëntenpopulatie het aandeel vrouwen 'proportioneel' veel groter was dan in de Canadese studie.

Een Deens onderzoek¹⁵ daarentegen kon geen significant effect aantonen van behandeling met 1000 mg acetylsalicylzuur per dag voor wat betreft de incidentie van TIA's, herseninfarcten of plotseling overlijden. Deze studie had echter als belangrijk nadeel dat het aantal patiënten (N = 203) bij voorbaat te laag was om hoe dan ook een statistische significantie te verkrijgen in de tijdspanne (25 maanden) die het onderzoek omvatte.

De dosering van acetylsalicylzuur

De eerste studies naar de werkzaamheid van acetylsalicylzuur bij de preventie van TIA's, CVA's en hartinfarcten zijn alle begonnen in een tijd dat de bestudering van de prostaglandinefysiologie nog in de kinderschoenen stond. Men heeft indertijd gekozen voor een dosis die correspondeerde met de veelal aangeraden dosis die bij koortsende ziekten en hoofdpijn werd voorgeschreven. Men deed dit op grond van obductiebevindingen bij een groot aantal patiënten; hierbij was gebleken dat bij die patiënten die wegens reumatoïde arthritis met acetylsalicylzuur waren behandeld opvallend minder vaak een myocardinfarct kon worden vastgesteld. Pas veel later heeft men ontdekt dat acetylsalicylzuur met betrekking tot de trombocytenuitstrooming werkzaam is via de irreversibele blokkade van het enzymcyclo-oxygenase in de bloedplaatjes, waardoor de omzetting van arachidonzuur in *tromboxaan* A₂ wordt verhinderd. Het is deze laatste stof (tromboxaan) die een belangrijke rol speelt bij de secundaire plaatjesaggregatie waarbij een wandstandige thrombus ontstaat.

Weer later ontdekten men dat acetylsalicylzuur ook het cyclo-oxygenase en daarmee de productie van *prostacycline* (PGI₂) in de endotheelcel remt. Deze laatste stof heeft, behalve een vaatverwijdende werking, de eigenschap dat het juist de adhesiviteit en de aggregatieneiging van trombocytenuitstrooming vermindert. Ten aanzien van de tromboseprophylaxe heeft de medicatie dus een tweeslachtig effect. Enerzijds wordt, naar het schijnt, de trombocytenuitstrooming tegengegaan door de beïnvloeding van het plaatjes-cyclo-oxygenase, anderzijds wordt dit effect tenminste voor een deel teniet gedaan door de remming van het endotheel-cyclo-oxygenase. Desondanks heeft een dosis van tenminste 1000 mg per dag een gunstig effect met betrekking tot de prophylaxe.¹⁶⁻¹⁸

Het is dus de vraag of, wanneer men in staat zou zijn selectief het trombocytenuitstrooming-cyclo-oxygenase te blokkeren zonder het endotheel-cyclo-oxygenase uit te schakelen, het gunstige effect van toediening van acetylsalicylzuur nog aanzienlijk zou kunnen toenemen. Vandaar dat men naarstig

op zoek is naar de ideale dosering van acetylsalicylzuur die de plaatjesaggregatie nog wel tegengaat, maar de prostacyclineproductie spaart. Hierbij komt nog dat de (kernloze) bloedplaatjes, die met acetylsalicylzuur in contact zijn geweest, voor hun verdere levensduur hun cyclo-oxygenase-activiteit verliezen en dus niet in staat zijn opnieuw tromboxaan te vormen. In de endotheelcel vindt een dergelijke nieuwvorming van enzymen wel degelijk plaats en na totale uitschakeling van het cyclo-oxygenase blijkt na enige dagen de activiteit weer terug te keren. Er zijn nu dus twee opties mogelijk om het effect van acetylsalicylzuur te optimaliseren. Of de dosis wordt zo laag gekozen dat alleen de trombocytenuitstrooming-cyclo-oxygenase verliezen (continue medicatie), of men doseert op de klassieke wijze en laat vervolgens de endotheelcel een aantal dagen zijn prostacyclineproductie herstellen (intermitterende medicatie). In de literatuur zijn gegevens voorhanden over de effecten van het gebruik van hoeveelheden acetylsalicylzuur per dag die variëren van 1300 tot 1 mg.¹⁹⁻²⁴ Uit de bestudering hiervan blijkt dat bij een dagelijkse dosis van 40 mg bij vrijwilligers, maar ook bij patiënten met atheromateuze vaatwandveranderingen, na verloop van een aantal dagen de tromboxaanproductie maximaal wordt geremd terwijl de prostacyclinesynthese in het veneuze endotheel voor 100% intact blijft en deze in het aorta-endotheel voor 35% gespaard blijft. Een nog lagere dosis blijkt de tromboxaanproductie onvoldoende terug te dringen. Men zou uit deze onderzoeken - die te zamen een nogal heterogene groep vormen en met name lang niet altijd patiënten met een atheromateus veranderde vaatwand betreffen - kunnen concluderen dat acetylsalicylzuur in een dosis van 40 mg de gunstigste dagdosering is voor een patiënt van een gemiddeld gewicht om een optimaal plaatjesaggregatieremmend effect te verkrijgen. Deze gegevens zijn echter nog steeds niet dubbelblind in een klinisch onderzoek getoetst. Daarom zal in het algemeen de medicus practicus nog steeds hierop wachten en voorlopig de 'hoge' dosering aanhouden, waarvan wel in het desbetreffende indicatiegebied een klinisch bewezen werkzaamheid is aangetoond.

De dosis van 1000 à 1300 mg is in een aantal studies significant werkzaam bevonden bij het voorkomen van TIA's, herseninfarcten en plotseling overlijden.

Tussentijdse gegevens van een in Oxford lopend onderzoek, waarbij de doseringen van 1200 en 300 mg acetylsalicylzuur met een placebo worden vergeleken, maken waarschijnlijk dat de effectiviteit met betrekking tot het voorkomen van overlijden of cerebrale infarcten voor beide doseringen ongeveer even groot is en duidelijk verschilt van die van de placebogroep.

Bij de 300 mg-dosering is er wel sprake van minder gastroïntestinale bezwaren zoals blijkt uit andere publikaties. Het zou echter een vooruitlopen op de definitieve resultaten van dit Oxfordse onderzoek zijn, wanneer men nu reeds deze 300 mg zou gaan voorschrijven. Op grond

van de tot nu toe gepubliceerde gegevens is het voorlopig nog raadzaam tenminste 1000 mg (bv. 2 dd 1 Ascal®-poeder van 600 mg) voor te schrijven. Wellicht is het in die gevallen, waarbij de anamnese van de patiënt wijst op een verhoogd risico voor het ontwikkelen van een ulcus wel verstandig om de 300 mg-dosering te verkiezen boven het alternatief om in het geheel geen plaatjesaggregatieremming toe te passen.

Van 1 februari 1986 tot 1 februari 1989 wordt een Nederlands TIA-onderzoek uitgevoerd, onder leiding van de Utrechtse neuroloog Van Gijn, waarin de effectiviteit van de bovengenoemde 300 mg-dosering wordt vergeleken met een dosering van 30 mg per dag. De uitkomsten hiervan zullen duidelijk moeten maken of in de toekomst door verdere reductie van de dosis het klinische effect van de toepassing van acetylsalicylzuur voor deze indicatie verder kan worden geoptimaliseerd.

Sulfinpyrazon (Enturen®)

Sulfinpyrazon werd in 1957 geïntroduceerd als een urinezuuruitdrijvend middel tegen jicht. De ervaringen met deze stof bij patiënten leidden ertoe dat deze later ook werd toegepast als middel om bloedplaatjesaggregatie tegen te gaan en om trombo-embolische gebeurtenissen te voorkómen. Als zodanig is het aangewend bij patiënten met aandoeningen op cardiovasculair en op cerebrovasculair gebied.²⁵

Met betrekking tot de cardiovasculaire aandoeningen leken de resultaten aanvankelijk bemoedigend, met name ten aanzien van de preventie van het optreden van mors subita in de eerste zes maanden na het begin van de behandeling.^{26 27} Dit effect werd in een later onderzoek echter niet bevestigd.²⁸

Wat de cerebrovasculaire stoornissen betreft is sulfinpyrazon bij patiënten met TIA's of een CVA in de voorgeschiedenis niet in staat gebleken het risico van overlijden of van het verkrijgen van een herseninfarct te verminderen. Wel bleek de incidentie van het aantal TIA's onder deze medicatie in een aantal onderzoeken te zijn verminderd,^{29 30} maar de opzet hiervan maakte dat aan de validiteit van deze uitspraken kan worden getwijfeld. Bovendien is het de vraag of dit resultaat van grote praktische betekenis is. Een groot, in verschillende centra uitgevoerd onderzoek (Canadian Cooperative Study Group (1978); Barnett et al. (1978))^{13 31} waartegen dergelijke bezwaren niet konden worden ingebracht leidde echter tot de conclusie dat een statistisch significant effect afwezig was.

Sulfinpyrazon wordt verondersteld te werken via remming van het cyclo-oxygenase in het bloedplaatje. Het zou niet zo zeer de primaire adhesie van het bloedplaatje verhinderen, maar meer de plaatjes-'release'-reactie en de secundaire aggregatie. Het effect wordt toegeschreven aan een omzettingproduct (de zgn. sulfide metaboliet) dat een circa tienmaal zo grote werking heeft op de plaatjesaggregatie als de moederstof zelf. De mate waarin de stof wordt omgezet blijkt tussen de verschillende patiënten sterk te kun-

nen variëren, waardoor het bijna onmogelijk is een in dit opzicht homogene patiëntenpopulatie samen te stellen om de biologische effecten van sulfinpyrazon op het bloedplaatjesgedrag te bestuderen. Bij de tot nu toe verrichte studies gebruikten de patiënten allen dezelfde dosis (2 dd 400 mg of 4 dd 200 mg); de negatieve uitkomsten van 'clinical trials' zouden door deze bril nog eens opnieuw dienen te worden bekeken. Wanneer men in staat zou zijn de sulfide metaboliet rechtstreeks toe te dienen dan zou hierdoor een meer valide uitgangspunt voor een gecontroleerd klinisch onderzoek ontstaan. Bovendien heeft deze metaboliet een langere halfwaardetijd (ca. 12 uur) waardoor slechts tweemaal daags hoeft te worden gedoseerd, in plaats van een viermaal daagse dosering van sulfinpyrazon ($T_{1/2}$ ca. 5 uur).³²

Verder is gebleken dat de 'clearance' van sulfinpyrazon door gelijktijdige toediening van acetylsalicylzuur toeneemt met een factor 1,9 zodat dan met dezelfde dosis sulfinpyrazon korter durende maximale bloedspiegels zullen optreden.

Dipyridamol (Dipyridamol (div.fabr.), Natyl®, Persantin®)

Dipyridamol is in 1959 geïntroduceerd als een vaatverwijder met als toepassingsgebied angina pectorisklachten, omdat het in staat is coronaire vaten te verwijden. Later is naast het vaatverwijderende effect ook de plaatjesaggregatieremmende werking van de stof ontdekt. Deze werking wordt onder meer toegeschreven aan remming van het enzym fosfodiësterase in de bloedplaatjes, waardoor de hoeveelheid cytoplasmatisch cyclisch adenosine-monofosfaat (AMP) toeneemt, wat resulteert in vermindering van de intracellulaire calciumconcentratie. Hierdoor wordt de contractie en de 'release' van de bloedplaatjes geremd. Ook de synthese van tromboxaan neemt daardoor af.

Beide effecten gaan de secundaire plaatjesaggregatie tegen en op theoretische gronden zou dipyridamol aldus een bijdrage kunnen leveren tot het voorkómen van trombo-embolische processen in de arteriële vaatboom. De klinische onderzoeken naar het effect van gebruik van dipyridamol op de frequentie van optreden van cerebrovasculaire stoornissen zijn met één uitzondering³⁴ alle opgezet in combinatie met acetylsalicylzuur.^{14 35-37} Dit is voortgekomen uit de veronderstelling dat de stoffen elkaar potentiëren.

Deze studies hebben echter geen van alle een statistisch significante verdere vermindering van het optreden van TIA's, herseninfarcten of plotseling overlijden kunnen aantonen bij die patiënten die naast acetylsalicylzuur ook dipyridamol ontvingen, terwijl het effect van acetylsalicylzuur wel werd bevestigd. Op grond van deze onderzoeken lijkt het voorschrijven van dipyridamol voor deze indicatie dan ook geen wetenschappelijke basis te hebben. Wanneer men echter de pathofysiologische achtergronden van de plaatjesaggregatie analyseert komt men tot de conclusie dat de prostacycline-tromboxaanbalans ook hier

een aanzienlijke rol zou kunnen spelen; immers de werkzaamheid van dipyridamol komt waarschijnlijk tot stand door middel van remming van de afbraak van cyclisch AMP. De concentratie-stijging van het cyclisch AMP die hiervan het gevolg is kan alleen tot stand komen indien er genoeg cyclisch AMP wordt aangemaakt. De aanmaak van het cyclisch AMP wordt gestuurd door het adenylcyclase in de trombocytenmembraan dat op zijn beurt weer door prostacycline wordt geactiveerd. Wanneer nu het endotheliale prostacycline niet in voldoende mate voorhanden is tengevolge van de remming van zijn synthese door acetylsalicylzuur kan een eventueel effect van dipyridamol op de cyclische AMP-concentratie daardoor niet tot uitdrukking komen en zal de plaatjesaggregatieneiging langs die weg ook niet kunnen worden beïnvloed.^{40 41}

Wanneer men deze redenering volgt, ligt de conclusie voor de hand dat dipyridamol - ondanks de terecht negatieve berichten in de wetenschappelijke tijdschriften voorzover het deze neurologische indicatie betreft - toch een tweede kans verdient zodra men de optimale acetylsalicylzuurdosis heeft ontdekt die de prostacycline-tromboxaanbalans in een optimale toestand kan brengen. De huidige kennis staat voor de medicus practicus echter geen andere conclusie toe dan dat het toevoegen van dipyridamol aan de thans

bewezen werkzame dosis acetylsalicylzuur geen aantoonbaar klinisch effect sorteert.^{42 43}

SAMENVATTING/CONCLUSIE

Algemeen wordt op goede gronden aangenomen dat de overgrote meerderheid van de voorbijgaande episoden van cerebrale ischemie, de zogenaamde TIA's, een trombo-embolische genese hebben. De behandeling is er in de eerste plaats op gericht het ontstaan van een cerebraal infarct te voorkómen. In de meeste gevallen zal men overgaan op medicamenteuze therapie, waarvan vooral met de bloedplaatjesremmende middelen de laatste jaren veel klinisch onderzoek is verricht. Van de beschikbare middelen is echter alleen van acetylsalicylzuur gebleken dat dit het verdere optreden van TIA's, het voorkomen van cerebraal infarct en plotseling overlijden vermindert. De optimale dosis is nog niet bekend. De in goed opgezette 'clinical trials' voor dit indicatiegebied effectief gebleken dosis bedraagt 1000-1300 mg per dag. De thans lopende Oxfordstudie zal duidelijk moeten maken of 300 mg per dag even effectief is. Van sulfinpyrazon en van dipyridamol is geen effect aangetoond voor deze indicatie.

Literatuur

- Gunning AJ, Pickering GW, Robb-Smith AHT et al. Mural thrombosis of the internal carotid artery and subsequent embolism. *Q J Med* 1964; 33: 155-195.
- Millikan CH. The pathogenesis of transient focal cerebral ischemia. *Circulation* 1965; 32: 438-450.
- Ehrenfeld WK, Hayt WF, Wylie EJ. Embolization and transient blindness from carotid atheroma: surgical considerations. *Arch Surg* 1966; 93: 787-794.
- Baker RN, Ramseyer JC, Schwartz W. Prognosis in patients with transient ischemic attacks. *Neurology* 1968; 18: 11-47.
- Goldner JC, Whisnant JP, Taylor WF. Long term prognosis of transient ischemic attacks. *Stroke* 1971; 2: 150-167.
- Ostfeld AM, Shekelle RB, Klawans HC. Transient ischemic attacks and risk of stroke in an elderly poor population. *Stroke* 1973; 4: 980-986.
- Whisnant JP, Matsumoto H, Elveback LR. Transient cerebral ischemic attacks in a community: Rochester, Minesota, 1955 through 1969. *Mayo Clin Proc* 1973; 48: 194-198.
- Barnett HJM. Pathogenesis of transient ischemic attacks. *Cerebrovasc Dis* 1976; 10: 1-21.
- Barnett HJM. Prevention of stroke. *Am J Med* 1980; 69: 803-806.
- Millikan CH in: Cerebrovascular Survey Report for Joint Subcommittee on Cerebrovascular Disease. Treatment of occlusive cerebrovascular disease, 141-171. Ed. Siekert RG. Rochester 1976.
- Millikan CH in: Current concepts in cerebrovascular disease. Eds. McDowell FH, Sonnenblick EH, Lesch M. Grune en Stratton, New York 1980.
- Fields WS, Lemak NA, Frankowski RF et al. Controlled trial of Aspirin in cerebral ischemia. *Stroke* 1977; 8: 301-316.
- Canadian Cooperative Study Group. A randomized trial of Aspirin and sulphinpyrazone in threatened stroke. *N Engl J Med* 1978; 299: 53-59.
- Boussier MG, Eschwege E, Hagenau M et al. 'AICLA' controlled trial of Aspirin and dipyridamole in the secondary prevention of atherothrombotic cerebral ischemia. *Stroke* 1983; 14: 5-14.
- Sorensen PS, Pedersen H, Marquardsen J et al. Acetylsalicylic acid in the prevention of stroke in patients with reversible cerebral ischemic attacks. A Danish cooperative study. *Stroke* 1983; 14: 15-22.
- Marcus AJ. Recent progress in the role of platelets in occlusive vascular disease. *Stroke* 1983; 14: 475-479.
- Pedersen AK, Fitzgerald GA. Dose related kinetics of Aspirin; presystemic acetylation of platelet cyclo-oxygenase. *N Engl J Med* 1984; 311: 1206-1211.
- Eichner ER. Platelets, carotids and coronaries; critique on antithrombotic role of antiplatelet agents, exercise and certain diets. *Am J Med* 1984; 77: 513-523.
- Hanley SP, Bevan J, Cockbill SR et al. Differential inhibition by low-dose Aspirin of human venous prostacyclin synthesis and platelet thromboxane synthesis. *Lancet* 1981; i: 969-971.
- Patrignani P, Filabborri P, Patrono C. Selective cumulative inhibition of platelet thromboxane production by low-dose Aspirin in healthy subjects. *J Clin Invest* 1982; 69: 1366-1372.
- Weksler BB, Stuart BP, Alonso D et al. Differential inhibition by Aspirin of vascular and platelet prostaglandin synthesis in atherosclerotic patients. *N Engl J Med* 1983; 308: 800-805.
- Weksler BB, Kent JL, Rudolph D et al. Effects of low-dose Aspirin on platelet function in patients with recent cerebral ischemia. *Stroke* 1985; 16: 5-9.
- Weksler BB, Tack-Goldman K, Subramanian VA et al. Cumulative inhibitory effect of low-dose Aspirin on vascular prostacyclin and platelet thromboxane production in patients with atherosclerosis. *Circulation* 1985; 71: 332-340.

24. Tolonen J, Ylikorkala O, Viinikka L. One milligramme of acetylsalicylic acid daily inhibits platelet thromboxane A₂ - production. *Thromb Res* 1984; 35: 681-687.
25. Margulies EH, White AM, Sherry S. Sulfinpyrazone: a review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 1980; 20: 179-197.
26. The Anturane Reinfarction Trial Research Group. Sulfinpyrazone in the prevention of cardiac death after myocardial infarction. The Anturane Reinfarction Trial. *N Engl J Med* 1978; 298: 290-295.
27. The Anturane Reinfarction Trial Research Group. Sulfinpyrazone in the prevention of sudden death after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980; 302: 250-256.
28. Report from the Anturane Reinfarction Italian Study Group. Sulfinpyrazone in post-myocardial infarction. *Lancet* 1982; i: 237-242.
29. Evans G. Effect of drugs that express platelet surface interaction on incidence of amaurosis fugax and transient cerebral ischemia. *Surgery Forum* 1972; 23: 239-241.
30. Steele PP, Carroll J, Overfield D et al. Effect on platelet survival time in patients with transient ischemic attacks. *Stroke* 1977; 8: 396-398.
31. Barnett HJM, McDonald JWD, Sackett DL. Aspirin effective in males threatened with stroke. *Stroke* 1978; 9: 295-298.
32. Mahony C, Wolfram KM, Nash PV et al. Kinetics and metabolism of sulfinpyrazone. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 33: 491-497.
33. Buchanan MR, Endrenyi L et al. The effect of aspirin on the pharmacokinetics of sulfinpyrazone in man. *Thromb Res* 1983; (suppl IV): 145-152.
34. Acheson J, Danta G, Hutchinson EC. Controlled trial of dipyridamole in cerebral vascular disease. *Br Med J* 1969; 1: 614-615.
35. Olsson JE, Brechter C, Backlund H et al. Anticoagulant or anti-platelet therapy as prophylactic against cerebral infarction in transient ischemic attacks. *Stroke* 1980; 11: 4-9.
36. The American Canadian Cooperative Study Group. Persantine Aspirin trial in cerebral ischemia. *Stroke* 1983; 14: 9-103.
37. The American Canadian Cooperative Study Group. Persantine Aspirin trial in cerebral ischemia. Part II: endpoint results. *Stroke* 1985; 16: 405-415.
38. Moncada S, Korb R. Dipyridamole and other phosphodiesterases inhibitors act as antithrombotic agents by potentiating endogenous prostacyclin. *Lancet* 1978; i: 1286-1289.
39. Best LC, McGuire MB, Jones PBB et al. Mode of action of dipyridamole in human platelets. *Thromb Res* 1979; 16: 367-379.
40. Viinikka L, Ylikorkala O. Effect of various doses of acetylsalicylic acid in combination with dipyridamole on the balance between prostacyclin and thromboxane in human serum. *Br J Pharmacol* 1981; 72: 299-303.
41. Crisp CB, Garrard EA. Drug utilization review: dipyridamole plus Aspirin antiplatelet therapy. *Hosp Form* 1985; 20: 1175-1185.
42. Rivey MP, Alexander MR, Taylor JW. Dipyridamole: a critical evaluation. *Drug Intell Clin Pharm* 1984; 18: 869-880.
43. Editorial. Doubts about dipyridamole as an antithrombotic drug. *Drug Ther Bull* 1984; 22: 25-28.

Trefwoorden: TIA, 'stroke', cerebrovasculair accident (CVA), herseninfarct, bloedplaatjesaggregatieremmers, acetylsalicylzuur, sulfinpyrazon, dipyridamol

AANVULLING

BUSPIRON VOOR DE BEHANDELING VAN ANGST EN SPANNING (Gebu 1987; 21: nr 6)

Buspiron (Buspar®) was ten tijde van het verschijnen van dit artikel in Nederland nog niet in de handel. Naar verwachting zal het pas na september of oktober verkrijgbaar zijn.

GENEESMIDDELENBULLETIN

Adviesraad:

Prof. dr E. van der Does, (voorzitter), Rotterdam
P.C.M. van den Berg, Amsterdam
S. Flikweert, Nijkerk

Dr H.A. van Geuns, Rijswijk
Prof. dr F.W.J. Gribnau, Nijmegen
Prof. dr C.J. de Groot, Amsterdam
Dr F. Kalsbeek, 's-Gravenhage
Dr A.L.M. Kerremans, Helmond
Dr J.F.F. Lekkerkerker, Enschede

Dr. H. Mattie, Leiden
Prof. dr M.F. Michel, Rotterdam
Prof. dr A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht
Mw dr B.C.P. Polak, Rotterdam
Prof. dr F. Schwarz, Bliethoven
R.W. Zaadnoordijk, 's-Gravenhage

Redactiecommissie: Prof. dr E. van der Does (voorzitter); Prof. dr M.N.G. Dukés (adv. lid), Kopenhagen; Mw L.T.W. de Jong-van den Berg, Groningen; Prof. dr J. Lubsen (adv. lid), Rotterdam; Prof. dr J.P. Nater, Groningen; Mw M. Pannevis, Rotterdam, Dr C.A. Teijgeler (adv. lid), Rijswijk

Redactiestaf/-secretariaat: Mw H.H. Kortland-Brinkman / Mw M. Brouwer-Klopper, Mw J.J. Doorschodt-van der Steenhoven

Niets uit deze uitgave mag worden vervoelvoudigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke wijze ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever

ISSN: 0304-4629