

## PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/25201>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-05 and may be subject to change.

len bij het ontstaan van necrose van het colon.<sup>2-7</sup> Ook na niertransplantatie treden colonafwijkingen op, die worden toegeschreven aan uremische capillaire fragiliteit en trombocytopathie.<sup>6-8</sup> Bij onze patiënt bestond gedurende de gehele opnameperiode uremie, maar de natriumpolystyrensulfonaat werd slechts eenmaal in combinatie met sorbitol toegediend. De pathogenese van het door natriumpolystyrensulfonaat veroorzaakte bloedverlies blijft speculatief. Mogelijk dringen de kristallen de mucosa binnen nadat die beschadigd is door uremie of ischemie of door een hyperosmolaire vloeistof zoals sorbitol en onderhouden aldaar de ulceratie.

#### CONCLUSIE

Toediening van natriumpolystyrensulfonaat lijkt tot driemaal toe de uitlokkende factor te zijn geweest voor rectaal bloedverlies bij onze patiënt. Ook vasculaire insufficiëntie, uremie en sorbitol hebben mogelijk een rol gespeeld. Op grond van deze casus en de literatuur adviseren wij voorzichtig te zijn met toediening van natriumpolystyrensulfonaat bij patiënten met uremie, zeker wanneer het gecombineerd wordt met sorbitol. Dit is een extra reden om in een vroeg stadium tijdelijke nierfunctievervanging te beginnen bij patiënten met de niet zeldzame combinatie van verminderde doorbloeding en nierfalen.

#### ABSTRACT

*Sodium polystyrene sulfonate (Resonium A) as a possible cause of rectal blood loss.* – A 67-year-old man underwent laparotomy for a ruptured aneurysm of the abdominal aorta. Post-

operatively he was treated with haemodialysis because of perioperatively developed acute renal failure. Hyperkalaemia was temporarily treated with sodium polystyrene sulfonate (Resonium A) after which he lost blood per rectum. A hemicolectomy was necessary because of intractable blood loss due to ulceration of the colon. This complication is related to uraemia and the use of sodium polystyrene sulfonate with or without sorbitol.

#### LITERATUUR

- <sup>1</sup> Farmacotherapeutisch kompas. Medisch farmaceutische voorlichting. Amstelveen: Centrale Medisch Pharmaceutische Commissie van de Ziekenfondsraad, 1997.
- <sup>2</sup> Romolo JL, Williams GM. Effect of kayexalate and sorbitol on colon of normal and uremic rats. *Surg Forum* 1979;30:369-70.
- <sup>3</sup> Rashid A, Hamilton SR. Necrosis of the gastrointestinal tract in uremic patients as a result of sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate) in sorbitol: an underrecognized condition. *Am J Surg Pathol* 1997;21:60-9.
- <sup>4</sup> Wootton FT, Rhodes DF, Lee WM, Fitts CT. Colonic necrosis with Kayexalate-sorbitol enemas after renal transplantation. *Ann Intern Med* 1989;111:947-9.
- <sup>5</sup> Gerstman BB, Kirkman R, Platt R. Intestinal necrosis associated with postoperative orally administered sodium polystyrene sulfonate in sorbitol. *Am J Kidney Dis* 1992;20:159-61.
- <sup>6</sup> Scott TR, Graham SM, Schweitzer EJ, Bartlett ST. Colonic necrosis following sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate)-sorbitol enema in a renal transplant patient. Report of a case and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 1993;36:607-9.
- <sup>7</sup> Lillemoec KD, Romolo JL, Hamilton SR, Pennington LR, Burdick JF, Williams GM. Intestinal necrosis due to sodium polystyrene (Kayexalate) in sorbitol enemas: clinical and experimental support for the hypothesis. *Surgery* 1987;101:267-72.
- <sup>8</sup> Flanigan RC, Reckard CR, Lucas BA. Colonic complications of renal transplantation. *J Urol* 1988;139:503-6.

Aanvaard op 22 september 1997

#### Brieven aan de redactie

### *Antitrombotische behandeling na een acute ischemische hartziekte: acetylsalicylzuur en (of) orale anticoagulantia?; ASPECT-II, een nieuw onderzoek*

R.F.VAN ES, D.E.GROBBEE, J.W.DECKERS, A.A.A.BAK, F.W.A.VERHEUGT EN J.J.C.JONKER\*

Ischemische hartziekte is een veel voorkomende aandoening in Nederland en vormt nog altijd de belangrijkste

ste doodsoorzaak.<sup>1</sup> Ischemische hartziekte berust op atherosclerose van de kransslagaderen. Een beruchte complicatie hiervan is coronaire trombose, die zich manifesteert als onstabiele angina pectoris, acuut myocardinfarct of plotselinge dood.<sup>2</sup> Na een acute ischemische hartziekte worden patiënten doorgaans langdurig antitrombotisch behandeld. Hiermee wordt zowel preventie van een recidief van de coronaire trombose als van arteriële trombose elders in het lichaam beoogd.

De momenteel gangbare orale antithrombotica zijn de plaatjesaggregatieremmer acetylsalicylzuur en de cumarinederivaten acenocoumarol en fenprocoumon. Ze hebben afzonderlijk hun waarde in de secundaire preventie na een myocardinfarct bewezen.<sup>3-7</sup> Langdurige cumarinebehandeling na een myocardinfarct leidt, ten

\*Namens de 'Antithrombotics in the secondary prevention of events in coronary thrombosis-II'(ASPECT-II)-onderzoeksgroep.

ASPECT-II Coördinatiecentrum, Mathenesserlaan 247, 3021 HC Rotterdam.

R.F.van Es, arts-onderzoekskoördinator; J.J.C.Jonker, internist. Universiteit Utrecht, faculteit Geneeskunde, Julius Centrum voor Patiëntgebonden Onderzoek, Utrecht.

Prof.dr.D.E.Grobbee en mw.dr.A.A.A.Bak, klinisch epidemiologen. Academisch Ziekenhuis, afd. Cardiologie, Nijmegen.

Prof.dr.F.W.A.Verheugt, cardioloog.

Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt, Thoraxcentrum.

Dr.J.W.Deckers, cardioloog.

Correspondentieadres: R.F.van Es.

opzichte van placebobehandeling, tot een geschatte reductie van het relatieve risico van 36% (95%-betrouwbaarheidsinterval: 27-43) op een recidiefmyocardinfarct, een cerebrovasculair accident (CVA) en een vasculaire dood.<sup>8</sup> De overeenkomstige risicoreductie voor plaatjesaggregatieremmers, in het bijzonder acetylsalicylzuur, is 21% (17-27).<sup>7</sup> In deze indirecte vergelijking lijken orale anticoagulantia dus effectiever dan acetylsalicylzuur (figuur). Een praktisch nadeel bij behandeling met cumarinen is echter de noodzaak tot regelmatige controle van het antistollingsniveau.

Bij onstabiele angina pectoris is het antitrombotische effect van plaatjesaggregatieremmers op overtuigende wijze aangetoond:<sup>9-12</sup> acetylsalicylzuur halveert zowel het korte- als het langetermijnrisico op myocardinfarct en dood. Over de werkzaamheid van cumarinen bij deze patiënten is weinig bekend.

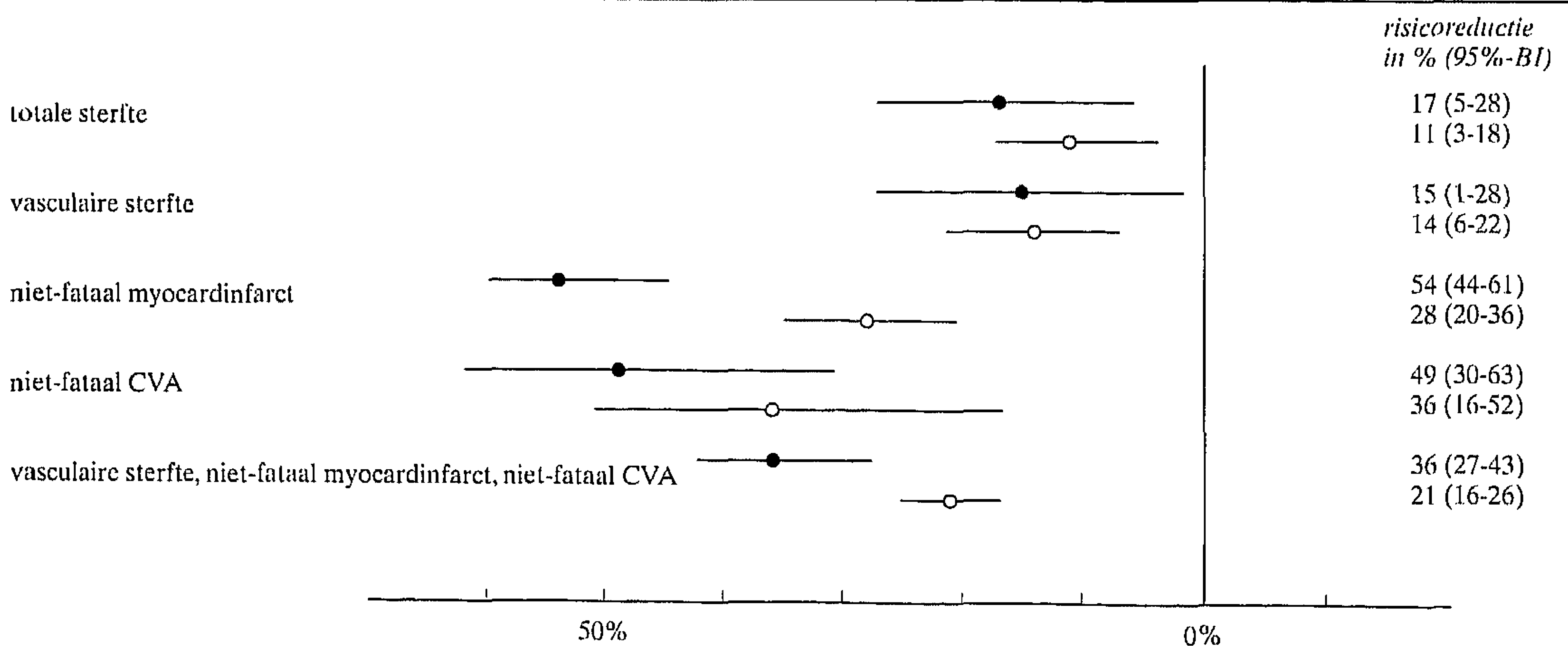
Momenteel is er niet alleen een zoektocht gaande naar effectievere orale plaatjesaggregatieremmers, maar staat ook de combinatiebehandeling van cumarinen met acetylsalicylzuur in de belangstelling.<sup>13-16</sup> Van de combinatiebehandeling wordt verondersteld dat, door het verschil in werkingsmechanisme, het antitrombotische effect sterker is. Deze behandeling blijkt, bij een laag ingesteld antistollingsniveau (dat wil zeggen een protrombinetijd met een streefwaarde van de 'international normalised ratio' (INR): 2,0-3,0), niet te leiden tot een significant groter aantal ernstige bloedingscomplicaties dan bij de twee therapieën afzonderlijk.<sup>17-19</sup> Twee kleine onderzoeken bij patiënten met acute ischemische hartziekten hebben aangetoond dat toevoegen van orale anticoagulantia in een lage intensiteit aan acetylsalicylzuur zinvol kan zijn.<sup>14,15</sup> Recente uitkomsten van het CARS-onderzoek toonden geen voordeel van de combinatiebehandeling ten opzichte van monotherapie met acetylsalicylzuur.<sup>16</sup> In dit onderzoek werden echter vaste, lage doses cumarinen gegeven, waarmee geen adequaat antistollingsniveau bereikt werd (mediane INR  $\leq$  1,51).<sup>16</sup>

#### HET ASPECT-II-ONDERZOEK

Om langdurige behandeling met acetylsalicylzuur en cumarinen na een acute ischemische hartziekte rechtstreeks met elkaar te vergelijken, heeft de ASPECT-onderzoeksgroep (van 'antithrombotics in the secondary prevention of events in coronary thrombosis') een nieuwe trial opgezet, het zogenaamde ASPECT-II-onderzoek. ASPECT-II is een gerandomiseerd, open, Nederlands multicentrisch onderzoek waarin 3 verschillende antitrombotische behandelingen met elkaar worden vergeleken:

- orale anticoagulantia met hoge intensiteit (streefwaardegebied van INR: 3,0-4,0)
- lage dosis acetylsalicylzuur (Ascal Cardio 100 mg/dag)
- lage dosis acetylsalicylzuur (Ascal Cardio 100 mg/dag) in combinatie met orale anticoagulantia met lage intensiteit (streefwaardegebied van INR: 2,0-2,5).

Patiënten die minder dan 8 weken tevoren zijn opgenomen vanwege een myocardinfarct of onstabiele angina pectoris komen, wanneer aan alle toelatingscriteria is voldaan, in aanmerking voor deelname aan ASPECT-II. De patiënten worden gerandomiseerd verdeeld over één van de drie antitrombotische behandelingen. De effectiviteit van de onderzoeksbehandelingen zal worden bepaald door vaststelling van het optreden van de gecombineerde uitkomst: totale sterfte, niet-fataal myocardinfarct en niet-fataal CVA gedurende een gemiddelde follow-upperiode van 2,5 jaar. De veiligheid zal worden bepaald door registratie van de incidentie van bloedingscomplicaties. De totale onderzoekspopulatie omvat 8700 patiënten. ASPECT-II wordt daarmee de grootste gerandomiseerde trial in Nederland. Nederland is bij uitstek een geschikt land voor dit onderzoek doordat het een trombosedienstnetwerk van hoge kwaliteit heeft. ASPECT-II biedt de mogelijkheid om de discussie betreffende de langdurige behandeling met acetylsalicylzuur en (of) cumarinen na een acute ischemische hartziekte op basis van solide argumenten te voeren. Begin 1997 is de aanloop genomen voor ASPECT-II.



Reductie van het risico van een aantal klinische gebeurtenissen na een doorgemaakt myocardinfarct door behandeling met orale anticoagulantia (●)<sup>3-5</sup> of met plaatjesaggregatieremmers (○)<sup>6</sup> in vergelijking tot placebo. Het relatieve risico werd benaderd met Mantel-Haenszel-schatting; 95%-BI = 95%-betrouwbaarheidsinterval; CVA = cerebrovasculair accident.

Thans participeren reeds cardiologen in een zestigtal ziekenhuizen en zijn de eerste 200 patiënten in het onderzoek opgenomen.

Inlichtingen verstrekt: ASPECT-II Coördinatiecentrum, Mathenesserlaan 247, 3021 HC Rotterdam; tel. 010-4480820, fax 010-4254852, e-mail: info@aspect.nl.

Subsidiënten van het ASPECT-II-onderzoek zijn: Praeventiefonds, Fonds ontwikkelingsgeneeskunde van de Ziekenfondsradaad en de Nederlandse Hartstichting.

Wij danken H.Boersma voor zijn bijdrage aan de figuur.

De ASPECT-II-onderzoeksgroep bestaat uit:

*Leden van het adviescollege:* dr.P.F.M.M.van Bergen, prof.dr. J.W.ten Cate, prof.dr.A.Hofman, dr.J.H.Kingma, prof.dr.P.J. Koudstaal, prof.dr.T.W.Meade, G.P.Molhoek, prof.dr.M.L. Simoons, prof.dr.F.W.A.Verheugt (voorzitter).

*Leden van het gegevensbeveiligings- en -bewakingscomité:* dr. P.H.J.M.Dunselman, dr.M.G.Niemeyer, prof.dr.J.R.T.C.Roelandt, dr.F.R.Rosendaal, prof.dr.J.G.P.Thijssen.

*Leden van het classificatiecomité van sterfte en morbiditeit:* dr.E.L.E.M.Bollen, dr.A.C.de Boer, Ph.W.Fels, prof.dr.P.J. Koudstaal, F.J.M.van der Meer, dr.C.van Rees, dr.F.Vermeer.

*Leden van het uitvoerend comité:* mw.dr.A.A.A.Bak, dr.J.W. Deckers, R.F.van Es (coördinator), prof.dr.D.E.Grobbee, J.J.C.Jonker (voorzitter), R.Faber (datamanager).

#### ABSTRACT

*Antithrombotic treatment after acute ischaemic syndromes: aspirin and (or) oral anticoagulants? ASPECT II, a new study.* – In order to compare the efficacy and safety of three regimens of long-term antithrombotic treatment in patients with acute ischaemic syndromes, a prospective, randomized, open-label, multicentre study is being conducted in which 60-70 Dutch hospitals will participate. Eligible patients discharged following hospitalization for acute myocardial infarction or unstable angina pectoris are randomly assigned to receive either (a) adjusted full intensity oral anticoagulation (target range: 3.0-4.0 International Normalised Ratio (INR)), (b) low dose aspirin or (c) combined therapy of low dose aspirin and adjusted low intensity oral anticoagulation (target range INR: 2.0-2.5). It is planned to enrol 8,700 patients within three years. During an estimated mean follow-up of 2.5 years the evolutions of total mortality, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke and major bleeding complication will be assessed.

#### LITERATUUR

- 1 Deckers JW, Grobbee DE. Leerboek cardiologie. 1e dr. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum, 1995:618.
- 2 Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1-2). N Engl J Med 1992;326:242-50, 310-8.
- 3 A double-blind trial to assess long-term oral anticoagulant treatment in elderly patients after myocardial infarction. Report of the Sixty Plus Reinfarction Study Research Group. Lancet 1980;2:989-94.
- 4 Smith P, Arnesen H, Holme I. The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. N Engl J Med 1990; 323:147-52.
- 5 Effect of long-term oral anticoagulant treatment on mortality and cardiovascular morbidity after myocardial infarction. Anticoagulants in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis (ASPECT) Research Group. Lancet 1994;343:499-503.

- 6 Bergen PFMM van, Azar AJ, Jonker JJC. Orale anticoagulantia na een myocardinfarct: weinig effect op sterfte maar sterke vermindering van cardiale en cerebrovasculaire complicaties: een gerandomiseerd onderzoek. Ned Tijdschr Geneesk 1994;138:1018-24.
- 7 Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy – I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. BMJ 1994;308:81-106.
- 8 Briët E. Gunstig effect van langdurige cumarinebehandeling na een hartinfarct. Ned Tijdschr Geneesk 1994;138:1000-2.
- 9 Lewis jr HD, Davis JW, Archibald DG, Steinke WE, Smitherman TC, Doherty 3d JE, et al. Protective effects of aspirin against myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. N Engl J Med 1983; 309:396-403.
- 10 Cairns JA, Gent M, Singer J, Finnie KJ, Froggatt GM, Holden DA, et al. Aspirin, sulfinpyrazone, or both in unstable angina. Results of a Canadian multicenter trial. N Engl J Med 1985;313:1369-75.
- 11 Thérout P, Ouimet H, McCans J, Latour JG, Joly P, Levy G, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. N Engl J Med 1988;319:1105-11.
- 12 The RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. Lancet 1990;336:827-30.
- 13 Verheugt FWA. In search of a superaspirin for the heart. Lancet 1997;349:1409-10.
- 14 Cohen M, Adams PC, Parry G, Xiong J, Chamberlain D, Wieczorek I, et al. Combination antithrombotic therapy in unstable rest angina and non-Q-wave infarction in nonprior aspirin users. Primary end points analysis from the ATACS trial. Antithrombotic Therapy in Acute Coronary Syndromes Research Group. Circulation 1994;89: 81-8.
- 15 Williams MJA, Morison IA, Parker JH, Stewart RAH. Progression of the culprit lesion in unstable coronary artery disease with warfarin and aspirin versus aspirin alone: preliminary study. J Am Coll Cardiol 1997;30:364-9.
- 16 Coumadin Aspirin Reinfarction Study (CARS) Investigators. Randomised double-blind trial of fixed low-dose warfarin with aspirin after myocardial infarction. Lancet 1997;350:389-96.
- 17 Meade TW, Roderick PJ, Brennan PJ, Wilkes HC, Kelleher CG. Extra-cranial bleeding and other symptoms due to low dose aspirin and low intensity oral anticoagulation. Thromb Haemost 1992;68:1-6.
- 18 Turpie AGG, Gent M, Laupacis A, Latour Y, Gunstensen J, Basile F, et al. A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart-valve replacement. N Engl J Med 1993;329:524-9.
- 19 Hurlen M, Erikssen J, Smith P, Arnesen H, Rollag A. Comparison of bleeding complications of warfarin and warfarin plus acetylsalicylic acid: a study in 3166 outpatients. J Intern Med 1994;236:299-304.

Aanvaard op 9 september 1997

## Bladvulling

### *Een gevaarlijk, maar niet ongemeen symptoom*

In de provincie Quebec wordt vóór de opname van een krankzinnige vereist, dat twee geneeskundigen, onafhankelijk van elkaar, hem bezocht, en een met reedene omkleede verklaring ondertekend hebben. Men weet, dat door sommigen, die in Nederlandsche voorschriften geen voldoende vertrouwen stellen, onlangs deze wijze van doen ook voor ons land geëischt is.

Een gestichts-directeur deelde onlangs in een discussie mede, dat hij in zulk een verklaring als eenig argument heeft opgeteekend gevonden: hij vertelt leugens.

(Ned Tijdschr Geneesk 1897;41II:81.)