

ONDERZOEK

Verbeterd paracetamol het herstel na een beroerte?

Inger R. de Ridder, H. Bart van der Worp, H. Maarten A. van Gemert, A.H.C.M.L. (Tobien) Schreuder, Annemieke Ruitenbergh, E. (Lisette) Maasland, Ritu Saxena en Diederik W.J. Dippel*

Gerelateerd artikel: Ned Tijdschr Geneeskd. 2011;155:A4128

Een stijging van de lichaamstemperatuur in de eerste dagen na een beroerte is geassocieerd met een slechte prognose. Hoge dosis paracetamol verlaagt de lichaamstemperatuur gemiddeld met 0,3°C en kan koorts voorkomen. Behandeling met paracetamol is eenvoudig, zeer goedkoop en heeft weinig bijwerkingen. In het eerste 'Paracetamol (Acetaminophen) in Stroke' (PAIS)-onderzoek verbeterde vroege behandeling met een hoge dosis paracetamol de functionele uitkomst van patiënten met een beroerte en een lichaamstemperatuur van 37,0°C of hoger. Dit effect werd echter gevonden in een subgroepenanalyse en dient daarom nader te worden onderzocht. Recentelijk is het gerandomiseerde onderzoek PAIS 2 gestart. Hierin wordt het effect bestudeerd van behandeling met een hoge dosis paracetamol op functioneel herstel bij patiënten met een lichaamstemperatuur van 37,0°C of hoger in de acute fase van een beroerte.

*Namens de onderzoekers van 'Paracetamol (Acetaminophen) in Stroke' (PAIS 2), waarvan de samenstelling staat vermeld op de website www.ntvg.nl (zoeken op A4169)

Erasmus Medisch Centrum,
afd. Neurologie, Rotterdam.

Drs. I.R. de Ridder, aios neurologie en
prof.dr. D.W.J. Dippel, neuroloog.

Universitair Medisch Centrum Utrecht,
afd. Neurologie, Utrecht.

Dr. H.B. van der Worp, neuroloog,
Meander Medisch Centrum,
afd. Neurologie, Amersfoort.

Dr. H.M.A. van Gemert, neuroloog,
Atrium Medisch Centrum,
afd. Neurologie, Heerlen.

Drs. A.H.C.M.L. Schreuder, neuroloog,
Admiraal de Ruyterziekenhuis,
afd. Neurologie, Goes.

Dr. A. Ruitenbergh, neuroloog,
Van Weel-Bethesda Ziekenhuis,
afd. Neurologie, Dirksland.

Dr. E. Maasland, neuroloog,
Maasstad Ziekenhuis,
afd. Neurologie, Rotterdam.

Dr. R. Saxena, neuroloog.
Contactpersoon: drs. I.R. de Ridder
(i.deridder@erasmusmc.nl).

Dit artikel besteedt aandacht aan recentelijk gestart klinisch multicentrisch onderzoek in Nederland.

ACHTERGROND EN WAAROM VAN DIT ONDERZOEK

Bij ongeveer een derde van de patiënten met een acute beroerte stijgt in de eerste dagen daarna de temperatuur tot boven de 37,5°C.¹ In een onderzoek uit 1996 ging een verhoging in lichaamstemperatuur van 1°C gepaard met een verdubbeling van de kans op een slechte uitkomst (oddsratio (OR): 2,2; 95%-BI: 1,4-3,5.² Recentere onderzoeken laten zien dat vooral een stijging van de lichaamstemperatuur in de eerste dagen na een beroerte is geassocieerd met een slechtere prognose.³

In verschillende onderzoeken is aangetoond dat paracetamol in hoge dosis bij patiënten met een beroerte de lichaamstemperatuur verlaagt met gemiddeld 0,3°C en koorts voorkomt.⁴ Op grond van prognostische onderzoeken lijkt deze verlaging voldoende voor een klinisch relevante verbetering van de prognose. Paracetamol blijkt overigens ook een bloeddrukverlagend effect te hebben bij patiënten met een acute beroerte.⁵

VRAAGSTELLING

Wat is het effect van hoge dosering paracetamol op functioneel herstel bij patiënten in de acute fase van een beroerte en een lichaamstemperatuur van 37,0°C?

HYPOTHESE

Het eerste 'Paracetamol (Acetaminophen) in Stroke' (PAIS)-onderzoek leverde aanwijzingen op voor een verbetering van het functionele herstel door hoge dosering paracetamol, maar dit kon niet overtuigend worden

LEERPUNTEN

- **Temperatuurstijging is een sterke prognostische factor voor een slechte functionele uitkomst na een beroerte.**
- **Paracetamol is een eenvoudige en mogelijk zeer effectieve behandeling om koorts en verhoogde lichaamstemperatuur na een beroerte te voorkómen.**
- **Er zijn aanwijzingen dat paracetamol bij patiënten met een acute beroerte ook de functionele uitkomst verbetert.**
- **Recentelijk is een gerandomiseerd onderzoek gestart, 'Paracetamol (Acetaminophen) in Stroke 2' (PAIS 2), om het effect te bestuderen van hoge dosis paracetamol op de functionele uitkomst bij patiënten met een lichaamstemperatuur van 37,0°C of hoger in de acute fase van een beroerte.**

aangetoond (OR: 1,20; 95%-BI: 0,96-1,50). In de subgroep van patiënten met een temperatuur van 37,0-39,0°C had paracetamol wel een gunstig effect op het functionele herstel (OR: 1,43; 95%-BI: 1,02-1,97).⁴ Deze resultaten moeten echter voorzichtig geïnterpreteerd worden omdat het subgroepanalyse betrof. Een nieuw onderzoek, PAIS 2, is nodig om deze resultaten te kunnen bevestigen.

VERWACHTE UITKOMSTEN

PAIS 2 is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek. Patiënten worden behandeld met 6 g paracetamol per dag of placebo, gestart binnen 12 h na het ontstaan van de verschijnselen. De primaire uitkomstmaat is verbetering op de modified Rankin Scale (mRS), gemeten na 3 maanden. De modified Rankin Scale is een schaal om de mate van handicap en daarmee functioneel herstel te meten.⁶ De inloophase van dit onderzoek is gestart in juli 2011. In 4 jaar tijd zullen 1500 patiënten worden geïncludeerd. Het protocol van het onderzoek en de lijst van deelnemende centra en onderzoekers zijn te vinden op www.pais2-trial.nl.

WAT GAAT DIT ONDERZOEK OPLOSSEN

Wanneer de behandeling effectief blijkt, zal hoge dosering paracetamol alleen al in Nederland jaarlijks bij ongeveer 1000 mensen met een beroerte kunnen voorkómen dat ze afhankelijk worden.

Samenstelling van de PAIS 2-onderzoeksgroep:

Erasmus Medisch Centrum, afd. Neurologie, Rotterdam.

Drs. I.R. de Ridder, prof.dr. D.W.J. Dippel en prof.dr. P.J. Koudstaal.

Universitair Medisch Centrum Utrecht, Rudolf Magnus Instituut voor Neurowetenschappen, afd. Neurologie, Utrecht.

Dr. H.B. van der Worp en prof dr. L.J. Kappelle.

Universitair Medisch Centrum Utrecht, Julius Center for Health Sciences and Primary Care, Utrecht.

Prof.dr. A. Algra.

Meander Medisch Centrum, afd. Neurologie, Amersfoort.

Dr. H.M.A. van Gemert, neuroloog.

Atrium Medisch Centrum, afd. Neurologie, Heerlen.

Drs. A.H.C.M.L. Schreuder, neuroloog.

Admiraal de Ruyterziekenhuis, afd. Neurologie, Goes.

Dr. A. Ruitenbergh, neuroloog.

Van Weel-Bethesda Ziekenhuis, afd. Neurologie, Dirksland.

Dr. E. Maasland, neuroloog.

Maasstad Ziekenhuis, afd. Neurologie, Rotterdam.

Dr. R Saxena, neuroloog.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: H.B. van der Worp wordt gesteund door de Nederlandse Hartstichting (2010T075).

Aanvaard op 11 oktober 2011

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2011;155:A4169

[➤ Meer op www.ntvg.nl/onderzoek](http://www.ntvg.nl/onderzoek)

LITERATUUR

- Castillo J, Davalos A, Marrugat J, Noya M. Timing for fever-related brain damage in acute ischemic stroke. *Stroke*. 1998;29:2455-60.
- Reith J, Jorgensen HS, Pedersen PM, et al. Body temperature in acute stroke: relation to stroke severity, infarct size, mortality, and outcome. *Lancet*. 1996;347:422-5.
- Saini M, Saqqur M, Kamruzzaman A, Lees KR, Shuaib A. Effect of hyperthermia on prognosis after acute ischemic stroke. *Stroke*. 2009;40:3051-9.
- Den Hertog HM, van der Worp HB, van Gemert HM, Algra A, Kappelle LJ, van Gijn J, et al. The Paracetamol (Acetaminophen) In Stroke (PAIS) trial: a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet Neurol*. 2009;8:434-40.
- Den Hertog HM, van der Worp HB, van Gemert HM, van Gijn J, Koudstaal PJ, Dippel DW. Het effect van paracetamol op de bloeddruk bij acute beroerte. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2011;155:A4128.
- Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van GJ. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988;19:604-7.