

- <sup>22</sup> Singer DE, Nathan DM, Anderson KM, Wilson PW, Evans JC. Association of HbA<sub>1c</sub> with prevalent cardiovascular disease in the original cohort of the Framingham Heart Study. *Diabetes* 1992;41:202-8.
- <sup>23</sup> Donahue RP, Orchard TJ. Diabetes mellitus and macrovascular complications. An epidemiological perspective. *Diabetes Care* 1992;15:1141-55.

- <sup>24</sup> Knowler WC. Screening for NIDDM. Opportunities for detection, treatment, and prevention. *Diabetes Care* 1994;17:445-50.
- <sup>25</sup> Feskens EJM, Loeber JG, Kromhout D. Diet and physical activity as determinants of hyperinsulinemia: the Zutphen Elderly Study. *Am J Epidemiol* 1994;140:350-60.

Aanvaard op 25 juli 1995

---

## *Reperfusetherapie bij het acute hartinfarct; met 'Dotter' gaat het vlotter*

F.W.A. VERHEUGT

Het inzicht in de ontstaanswijze en de behandeling van het acute myocardinfarct heeft de laatste 15 jaar snelle en ingrijpende ontwikkelingen doorgemaakt. Trombotische afsluiting van een tevoren vernauwde kransslagader blijkt in de meeste gevallen de oorzaak van deze nog altijd veel slachtoffers eisende aandoening. De intracoronaire en later intraveneuze toepassing van thrombolytica heeft het mogelijk gemaakt in een vroeg stadium van het infarct de oorzakelijke trombus te doen oplossen met een beperking van de infarctgrootte, een verbetering van de restfunctie van de linker hartkamer en uiteindelijk een betere overleving tot gevolg. Begin jaren negentig zocht men intensief naar de optimale intraveneuze trombolytische benadering. Duidelijk kwam naar voren dat hoe eerder trombolytische behandeling wordt ingesteld, hoe beter de resultaten zijn. Vooral de relatief jonge patiënt met een groot voorwandinfarct heeft het meeste baat bij een zo vroeg mogelijke trombolytische behandeling.<sup>1</sup> Vroege intraveneuze trombolysie bij het hartinfarct heeft ongetwijfeld een grote bijdrage geleverd aan de steeds verder dalende ziekenhuissterfte door het acute hartinfarct.

Helaas komt niet elke patiënt in aanmerking voor trombolytische behandeling, vaak vanwege relatieve en absolute contra-indicaties. Vooral patiënten met een spontane of door geneesmiddelen veroorzaakte bloedsneiging kan dikwijls geen trombolysie worden aangeboden. Medio jaren tachtig bleek ballonangioplastiek (Dotter-behandeling) van de kransslagaderen uitgevoerd in de eerste uren van het hartinfarct een uitstekend alternatief voor deze groep patiënten.<sup>2</sup> Deze invasieve behandeling in de vroege uren van het hartinfarct is logistiek mogelijk tegen een aanvaardbaar risico. Dezelfde gunstige resultaten werden gerapporteerd bij patiënten met acuut myocardinfarct die in cardiogene shock werden opgenomen.

De ervaring met vroege ballonangioplastiek bij het acute hartinfarct leidde ertoe dat men heeft getracht ballonangioplastiek toe te passen na intraveneuze trombolytische behandeling. Na trombolysie blijft namelijk dik-

---

Zie ook het artikel op bl. 2564.

---

wijls een belangrijke restvernauwing achter. Het routinematig uitvoeren van een ballonangioplastiek na trombolysie bleek evenwel niet zinvol en zelfs in sommige gevallen gevaarlijk.<sup>3</sup>

Zowel vroege trombolytische behandeling als ballonangioplastiek zonder trombolysie is derhalve een effectieve behandelingsstrategie van het acute hartinfarct. Het is dan ook niet verwonderlijk dat men beide behandelingen heeft vergeleken in gerandomiseerd onderzoek.

### GERANDOMISEERD ONDERZOEK VAN TROMBOLYSE EN BALLONANGIOPLASTIEK

De cardiologengroep in Zwolle heeft als één van de eerste in de wereld gerandomiseerd onderzoek uitgevoerd en rapporteert daarover in dit tijdschriftnummer.<sup>4</sup> Ruim 300 patiënten met een acuut hartinfarct, die in aanmerking kwamen voor trombolytische behandeling, kregen door het lot toegewezen òf directe ballonangioplastiek zonder trombolysie òf de gebruikelijke trombolytische behandeling in de vorm van intraveneuze toediening van streptokinase. De ziekenhuissterfte en de sterfte op de lange termijn waren beduidend en statistisch significant lager in de patiëntengroep die primair met een ballonangioplastiek werd behandeld in vergelijking tot de groep die intraveneuze streptokinase had gekregen. Ook kwamen er minder recidiefinfarcten voor in de eerste groep en was de restfunctie van de linker kamer beter. Zoals te verwachten, was de winst het grootst bij de patiënten met een groot myocardinfarct, meestal een voorwandinfarct. De kosten bleken op termijn voor beide behandelingsstrategieën vergelijkbaar.

De bevindingen van Liem et al. zijn in overeenstemming met ongeveer gelijktijdig uitgevoerd gerandomiseerd onderzoek in de V.S. met ruim 400 patiënten, waarbij trombolysie plaatsvond door middel van weefselplasminogeenactivator.<sup>5</sup> De ziekenhuissterfte was ook hier in het voordeel van de directe ballonangioplastiek. Ook de linker-kamerrestfunctie was beter met de ballonbehandeling en de gevreesde intracraniale bloeding, die bij ongeveer 1% van de patiënten behandeld met

---

Academisch Ziekenhuis, afd. Cardiologie, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.  
Prof.dr.F.W.A.Verheugt, cardioloog.

trombolyse werd waargenomen, kwam niet voor in de met de ballon behandelde patiëntengroep.

#### WAAROM LIJKT BALLONANGIOPLASTIEK BETER DAN TROMBOLYSE?

Het blijkt dat met ballonangioplastiek in de genoemde onderzoeken bij vrijwel elke patiënt met een acuut myocardinfarct een vroege reperfusie van de door een trombus afgesloten kransslagader kan worden bewerkstelligd. Dit is zeker niet het geval met toepassing van intraveneuze trombolyse. Met de beste trombolytische behandelingsmethode kan bij iets meer dan de helft van de patiënten 90 min na het instellen van de behandeling een adequate reperfusie van de kransslagader worden bereikt.<sup>6</sup> Bij 90% van de patiënten die met een directe ballonangioplastiek worden behandeld, is ruim 1 uur na opname de kransslagader open. Kijkt men enkele uren na het instellen van de trombolytische behandeling, dan worden de getallen voor trombolyse veel gunstiger en benaderen de 80% (figuur). Ballonangioplastiek lijkt de vaten derhalve sneller en bij meer patiënten te openen dan trombolyse. Trombolyse is een complex proces, waarbij door middel van plasminogeenactivatie plasmine wordt vrijgemaakt, dat op zijn beurt fibrinedraden omzet in fibrine-afbraakproducten en op die wijze geleidelijk de trombus doet oplossen. Met de ballon wordt de trombus direct vernietigd en tegelijkertijd de oorzakelijke vernauwing opgerekt.

De voordelen van thrombolytica zijn dat ze in elke kliniek intraveneus kunnen worden toegediend en zelfs voor de patiënt het ziekenhuis bereikt kunnen worden toegepast.<sup>7</sup> Het nadeel is een slechts gedeeltelijke effectiviteit met het risico van op een door de behandeling

opgewekte hersenbloeding. Trombolytische behandeling heeft bovendien het nadeel dat het een paradoxale trombinegeneratie veroorzaakt,<sup>8</sup> waardoor nabehandeling met heparine in veel gevallen noodzakelijk is en het uitvoeren van een ballonangioplastiek vroeg na trombolyse gevaarlijk is.

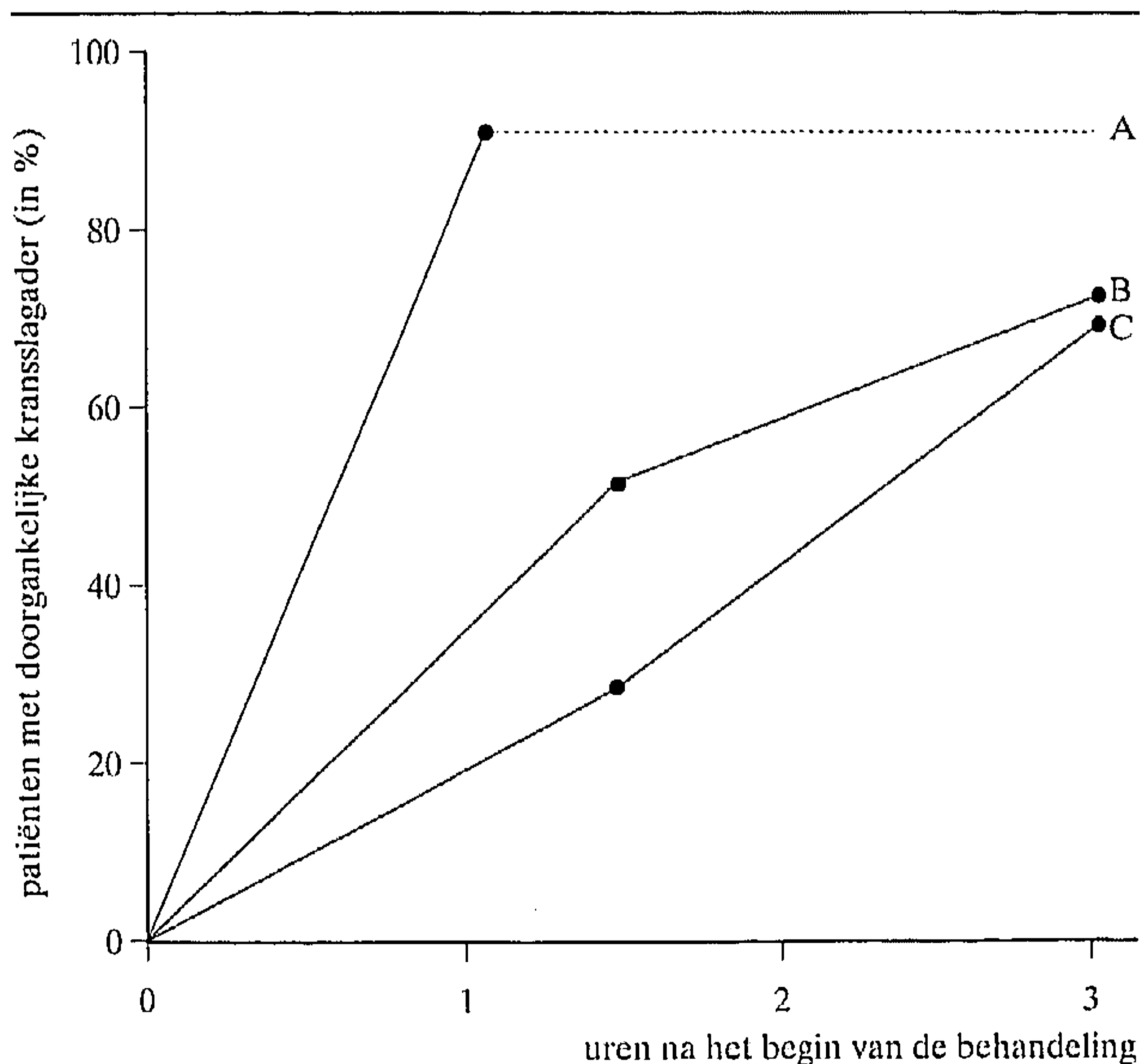
De voordelen van directe ballonangioplastiek zijn niet alleen het hoge succespercentage, maar ook het vermijden van de kostbare en riskante thrombolytica met hun risico van hersenbloeding en paradoxale trombinegeneratie. Hoewel directe ballonangioplastiek in aanzet kostbaarder is dan trombolyse, blijkt uit het onderzoek van Liem et al. dat de aanvankelijk hogere investering zichzelf terugbetaalt in lagere kosten op termijn. Niet alleen het hogere succespercentage en het lagere risico van de ballonbehandeling lijken het succes op termijn te bepalen, ook het verwijden van de oorzakelijke kransslagadervernauwing in de acute fase blijkt op termijn gunstig. Immers, de kans op hernieuwde afsluiting van de kransslagader is lager met ballonbehandeling dan met conventionele trombolytische therapie.<sup>9</sup> Kennelijk is een belangrijke restvernauwing in de kransslagader een risico voor hernieuwde afsluiting.<sup>10</sup>

Directe ballonbehandeling levert dus een snellere reperfusie op en bij meer patiënten dan trombolyse en laat de reststenose in de kransslagader beter achter dan de gebruikelijke intraveneuze trombolytische behandeling.

#### MOET ELKE PATIËNT MET EEN ACUUT INFARCT DIRECTE BALLONANGIOPLASTIEK WORDEN AANGEBODEN?

De klassieke indicatie voor ballonangioplastiek is therapie-resistente angina pectoris op basis van kransslagadervernauwingen die beperkt zijn in uitgebreidheid en als zodanig niet primair in aanmerking komen voor kransvatchirurgie. Jaarlijks vinden in Nederland ruim 12.000 Dotter-behandelingen plaats. De ingreep gebeurt in principe electief en, gelet op het risico van de behandeling zoals acute afsluiting van de opgerekte kransslagader, wordt cardiochirurgische stand-by als absolute voorwaarde binnen en buiten de beroepsgroep aangehouden. In Nederland wordt er derhalve alleen in de 13 ziekenhuizen waar cardiochirurgische voorzieningen voorhanden zijn, ballonangioplastiek uitgevoerd. Hiermee wordt dan ook de grote beperking van de directe ballonangioplastiek bij het acute hartinfarct duidelijk. Grofweg komen jaarlijks in Nederland ongeveer 5000 acute infarctpatiënten in aanmerking voor reperfusie-therapie. Het moge duidelijk zijn dat de personele en materiële infrastructuur van de centra waar angioplastiek wordt bedreven volstrekt ontoereikend is om een dergelijke patiëntenstroom aan te kunnen. Bovendien zal een grote vertraging tussen het begin van de klachten en de behandeling optreden, omdat het merendeel van deze patiënten eerst wordt opgenomen in ziekenhuizen zonder voorzieningen voor ballonangioplastiek.

Er is derhalve een discussie ontstaan om op grond van de beschreven onderzoeksresultaten het aantal centra met angioplastiek mogelijkheden belangrijk uit te breiden. Hoewel goed uitgevoerd, zijn de ter beschikking



Doorgankelijkheid van de voor een acuut hartinfarct oorzakelijke kransslagader met de tijd na het instellen van verschillende behandelingsmogelijkheden: directe angioplastiek (A); intraveneuze trombolyse met weefselplasminogeenactivator (B); intraveneuze trombolyse met streptokinase (C).<sup>4,6</sup>

staande onderzoeken helaas te beperkt van omvang om nu reeds ballonangioplastiek als superieure behandeling van het acute myocardinfarct in het algemeen aan te bevelen. Daarnaast zijn de onderzoeken uitgevoerd door toegewijde en buitengewoon ervaren operateurs en, in het geval van Liem et al., in één ziekenhuis. De vraag rijst of, als deze behandeling gemeengoed zou worden, de resultaten net zo gunstig zouden zijn als in Zwolle.

Op dit moment loopt er wereldwijd een aantal grote gerandomiseerde onderzoeken op dit gebied en de toekomst zal uitwijzen of de gunstige resultaten, zoals heden gemeld bij een beperkt aantal patiënten, van toepassing zijn op de grote groep patiënten die in aanmerking komt voor reperfusietherapie. Waarschijnlijk zal ook in Nederland een groot onderzoek hiernaar worden opgezet. Zolang de getallen van dergelijk onderzoek niet bekend zijn, zal geen antwoord kunnen worden gegeven op de vraag of elke patiënt met een acuut infarct directe ballonangioplastiek moet worden aangeboden.

#### LITERATUUR

<sup>1</sup> The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:673-82.

<sup>2</sup> O'Neill W, Timmis GC, Bourdillon PD, Lai P, Ganghadarhan V, Walton J jr, et al. A prospective randomized clinical trial of intracoronary streptokinase versus coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1986;314:812-8.

<sup>3</sup> Meijer A, Verheugt FWA. Optimale therapie na trombolysie: agressief of conservatief? *Ned Tijdschr Geneesk* 1989;133:349-54.

<sup>4</sup> Liem AL, Zijlstra F. Gunstige lange-termijnresultaten van primaire percutane transluminale coronaire angioplastiek wegens acuut myocardinfarct vergeleken met intraveneuze streptokinasebehandeling; een gerandomiseerd onderzoek. *Ned Tijdschrift Geneesk* 1995; 139:2564-7.

<sup>5</sup> Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, Stone GW, O'Keefe J, et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;328: 673-9.

<sup>6</sup> The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:1615-22.

<sup>7</sup> The European Myocardial Infarction Project Group. Prehospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:383-9.

<sup>8</sup> Rapold HJ, Bono D de, Arnold AE, Arnout J, Cock F de, Collen D, et al. Plasma fibrinopeptide A levels in patients with acute myocardial infarction treated with alteplase. Correlation with concomitant heparin, coronary artery patency, and recurrent ischemia. *Circulation* 1992;85:928-34.

<sup>9</sup> Boer MJ de, Suryapranata H, Hoorntje JCA, Reiffers S, Liem AL, Miedema K, et al. Limitation of infarct size and preservation of left ventricular function after primary coronary angioplasty compared with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *Circulation* 1994;90:753-61.

<sup>10</sup> Veen G, Meyer A, Verheugt FWA, Werter CJPI, Swart H de, Lie KI, et al. Culprit lesion morphology and stenosis severity in the prediction of reocclusion after coronary thrombolysis: angiographic results of the APRICOT study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1755-62.

Aanvaard op 2 oktober 1995

## Farmacotherapie

### *Inhalatietherapie bij jonge kinderen met astma*

R.J.ROORDA

Wereldwijd wordt een toename gezien van luchtwegaandoeningen, waaronder astma, op de kinderleeftijd.<sup>1,2</sup> Ook bij kinderen heeft bij de behandeling van astma inhalatietherapie in het algemeen de voorkeur boven andere toedieningsvormen.<sup>3,4</sup> Naast een snel en beter effect in de longen, dat bij inhalatietherapie in vergelijking met andere toedieningsvormen met een lagere dosis van het medicament bereikt kan worden, is een grotere therapeutische breedte zonder of met slechts geringe bijwerkingen een voordeel.

De ervaringen met inhalatietherapie bij kinderen jonger dan 4 jaar waren tot nu toe vrij gering. Gebrek aan coöperatie van het patiëntje is vaak een beperkende factor. Het aantal beschikbare hulpmiddelen bij inhalatie is de laatste jaren belangrijk uitgebreid, zodat nu ook voor

deze kinderen een optimale toedieningsvorm voor inhalatietherapie veelal gevonden kan worden.

#### ALGEMENE ASPECTEN VAN INHALATIETHERAPIE

Inhaleren van geneesmiddelen is op zichzelf tegenna-tuurlijk.<sup>5</sup> Immers, het lichaam probeert door middel van de beschikbare afweermechanismen het binnendringen van partikel-tjes in de luchtwegen te verhinderen. De anatomische structuur van de luchtwegen vormt een belangrijke barrière. Deeltjes die tijdens inspiratie worden ingeademd zullen voor een groot deel neerslaan (impac-tie) tegen de achterwand van de farynx. Slechts een klein deel, de zogenaamde respirabele fractie van het medica-ment, komt terecht in de kleinere luchtwegen. Hierbij zijn enerzijds partikelgrootte (tussen 0,3 en 5 µm)<sup>4,6,7</sup> en zwaartekracht, en anderzijds biologische variabelen (bouw en pathofysiologie van de luchtwegen, inhalatie-patroon) bepalende factoren. De snelheid neemt gelei-delijk af, waardoor deeltjes kunnen neerslaan. Het gedu-rende 5-10 s vasthouden van de ademhaling bevordert deze perifere depositie van het medicament.

Ziekenhuis De Weezenlanden, afd. Kindergeneeskunde, Postbus 10500, 8000 GM Zwolle.

Dr.R.J.Roorda, kinderarts voor longziekten (tevens: Sophia Zieken-huis, afd. Kindergeneeskunde, Zwolle).