

# Toediening van acetylsalicylzuur bij profylactisch acetylsalicylzuurgebruik

## Introductie

Acetylsalicylzuur (ASA) staat aan de basis voor behandeling van het acute myocardinfarct. ASA vermindert het risico op overlijden door myocardinfarct of beroerte met 19 tot 32%.<sup>1</sup> ASA remt irreversibel de trombocytenuitstrooming en is ongeveer 7-10 dagen werkzaam. In het Landelijk Protocol Ambulancezorg (LPA 7.2) wordt bij een myocardinfarct met ST-elevatie (STEMI) acetylsalicylzuur 500 mg 1dd i.v. voorgeschreven.<sup>2</sup> Sommige patiënten gebruiken profylactisch acetylsalicylzuur, bijvoorbeeld als secundaire preventie na TIA, hersen- of myocardinfarct. Indien deze patiënten zich presenteren met een acuut coronair syndroom zouden zij, ongeacht profylaxe, eenmalig ASA krijgen. Logischerwijs zou dit de kans op complicaties zoals bloedingen kunnen vergroten. Het is de vraag of een hoge bolus acetylsalicylzuur in de acute, prehospitalaire fase bij deze patiënten gecontra-indiceerd is, en zo ja, wat mogelijke complicaties zijn.

## Onderzoeksvraag

Geeft eenmalige, hoge oplaaddosis acetylsalicylzuur bij verdenking op acuut coronair syndroom bij patiënten met profylactisch acetylsalicylzuurgebruik een verhoogd risico op complicaties in de acute, prehospitalaire fase?

## Methode

In oktober 2012 leverde de zoekopdracht in PubMed naar: "chronic + aspirin/ acetylsalicylic acid + acute coronary syndrome/myocardial infarction" 411 treffers op. Hierbij is de zoekopdracht gelimiteerd tot Engelse en Nederlandse artikelen. Na screening van titel en abstract zijn 14 artikelen geselecteerd. Na verdere analyse zijn 5 artikelen geselecteerd voor verwerking in deze paper. Deze worden elk kort behandeld.

## Resultaten

Eén studie onderzocht retrospectief de incidentie van adverse events geassocieerd met prehospitalaire toediening van aspirine. Alle patiënten met een mogelijk cardiaal syndroom werden geïncludeerd. Primaire uitkomstmaat

was een adverse event na prehospitalaire aspirinetoediening door de emergency medical services (EMS), bij ontslag van SEH, en 6 en 24 uur hierna. Van alle 25.600 patiënten waren er 2.399 met een mogelijk cardiaal syndroom. Hiervan hadden 585 patiënten vooraf aspirine genomen en 893 patiënten kregen aspirine van het SEH-personeel. Geen van de patiënten had een adverse event tijdens het SEH-bezoek. De 219 patiënten wier dossier kon worden achterhaald hadden ook geen complicatie tijdens de daaropvolgende ziekenhuisopname.<sup>3</sup>

Een andere studie volgde het ziekenhuisbeloop van STEMI-patiënten op anti-trombotica. De 8.224 patiënten werden gestratificeerd in drie groepen: groep 1 had geen eerdere chronische anti-trombotische medicatie (n = 6004), groep 2 gebruikte chronisch ASA (n = 2022), en groep 3 kreeg langdurig OAC (n = 198). Patiënten met anti-trombotische therapie waren ouder en hadden een hoger baseline risicoprofiel. Infarctgrootte op basis van creatine kinase was lager in deze groep. Ziekenhuismortaliteit (groep 1: 8.0%, groep 2: 12.8%, groep

3: 16.2%) en grote bloedingscomplicaties (groep 1: 1.6%, groep 2: 2.0%, groep 3: 4.1%) waren het hoogst in de OAC-groep. Echter, na adjustering voor confounders waren ASA- en OAC-gebruik (resp. odds ratio [OR]: 0.98, 95% confidence interval [CI]: 0.80-1.21; 1.06, 95% CI: 0.66-1.71) geen onafhankelijke predictoren voor overlijden in het ziekenhuis. Men concludeerde dat eerder gebruik van ASA of orale anticoagulantia niet geassocieerd was met een hogere ziekenhuismortaliteit.<sup>4</sup>

In een studie onder patiënten met acuut STEMI onderzocht men de prevalentie van chronische OAC-therapie en het effect op behandeling en uitkomsten. De STEMI-patiënten met OAC hadden een slechter risicoprofiel en kregen minder vaak reperfusie- of antiplaatjetherapie. Daarbij had deze groep vaker major adverse events (dood, recidief myocardinfarct of grote bloeding, p=0.005). Multivariate analyse toonde dat ejection fraction, roken en multiple vaatziekte, maar niet OAC, onafhankelijke predictoren hiervan waren.<sup>5</sup>

Een vierde studie beschreef het effect van eerder gebruik van aspirine of anti-ischemische therapie op klinische uitkomsten bij instabiele angina pectorispatiënten. Aspirine, maar niet anti-ischemische therapie vóór opname van patiënten met instabiele AP, was geassocieerd met een lagere incidentie van non-Q-golf AMI bij opname (5% vs. 14% bij patiënten zonder aspirine, p=0.004). Het multivariate model toonde geen correlatie tussen eerder medicijngebruik en overlijden (adjusted OR [95% CI]: 2.38 [1.14 to 3.98]).<sup>6</sup>

In de laatste studie is het chronisch gebruik van een hoge dosis ASA (>325 mg per dag) geëvalueerd. Resultaten



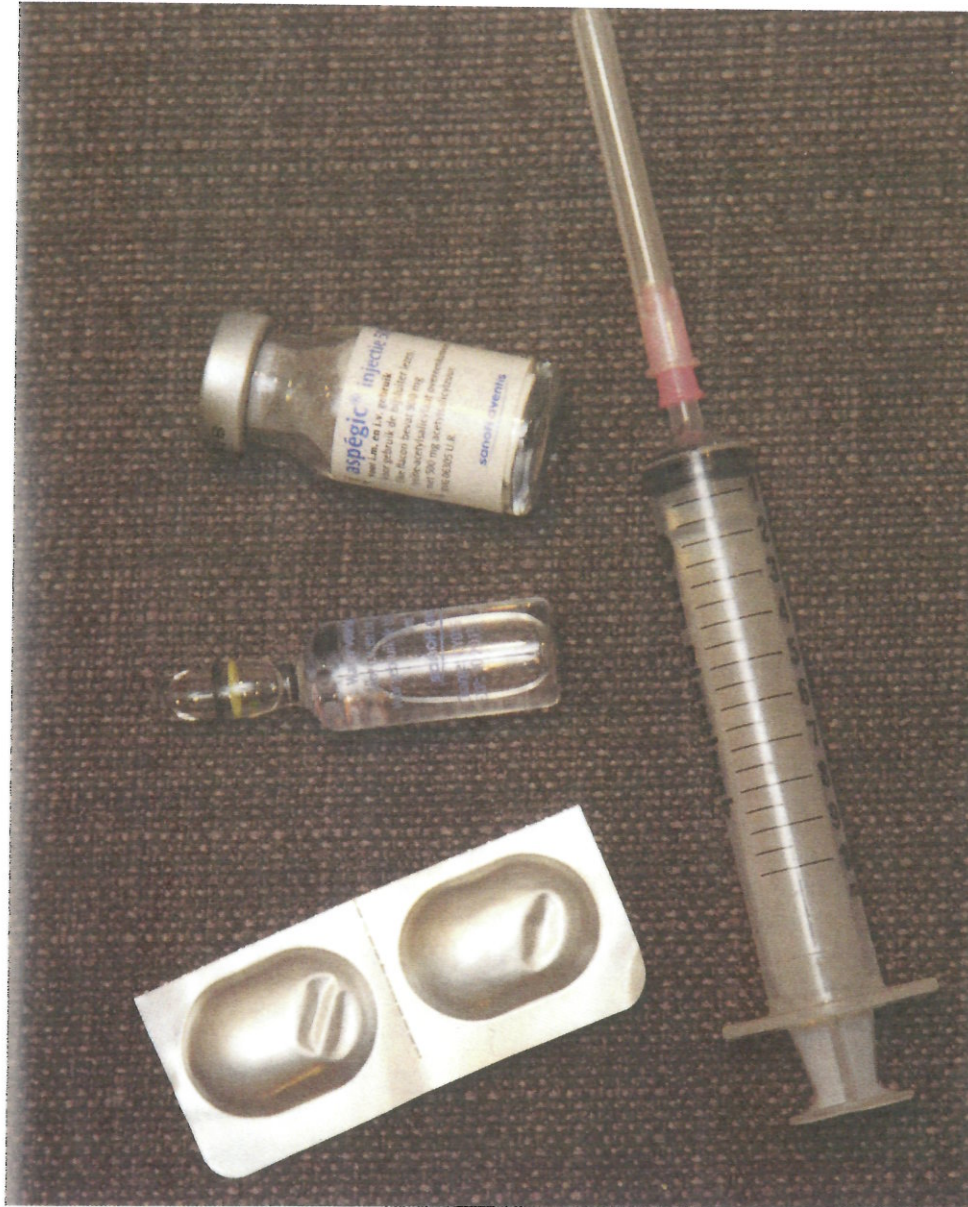


Foto: Arte van L

tonen een verhoogd risico op grote extra-craniele bloedingen.<sup>7</sup>

### Discussie

Deze beknopte literatuurstudie tracht te evalueren of patiënten die chronisch ASA gebruiken een verhoogd risico hebben op complicaties indien zij een hoge oplaaddosis ASA ontvangen bij verdenking op ACS. Geen van de artikelen heeft de onderzoeksvraag specifiek onderzocht. Drie auteurs concluderen dat er geen hogere mortaliteit of meer (major) adverse events optreden.<sup>3-5</sup> Echter, in de eerst behandelde studie is het onduidelijk welke chronische ASA-gebruikers een extra bolus krijgen. Feit blijft dat er geen complicaties zijn beschreven. Tekortkomingen van de andere studies zijn dat er alleen gekeken is naar chronisch ASA-gebruik (dus zonder bolus), er geen sprake is van een prehospital setting en dat in één van de

studies OAC worden vergeleken en niet ASA. Tot slot lijkt het chronisch gebruik van een verhoogde dosis ASA een grotere kans op bloedingen te geven, maar of dit geëxtrapoleerd kan worden naar een eenmalige bolus ASA is onduidelijk.<sup>8</sup> Van enkele artikelen kon alleen het abstract worden gelezen waardoor uitgebreidere informatie ontbrak.

Op basis van de gevonden literatuur kan men geen harde conclusie trekken of er vaker complicaties optreden, omdat de studies niet voldoen aan de onderzoeksvraag en geen randomized controlled trials zijn. Het summiere bewijs dat er is wijst erop dat er niet meer dodelijke of bloedige complicaties optreden. In de beschreven studies waarschuwt men nadrukkelijk voor ASA-gebruik in de volgende gevallen: intracerebrale/ gastro-intestinale bloeding, ulcus, aortadissectie.<sup>8</sup> Het Farmacotherapeutisch Kompas geeft als contra-indicaties

(5-7%): bij eerder gebruik maagklachten en maagpijn; actief ulcus pepticum, gastritis, gastro-intestinale bloedingen; cerebrovasculaire bloedingen; overgevoeligheid voor salicylzuurverbindingen (bijv. sommige astmapatiënten); derde trimester zwangerschap; bloedingsdiathese. De meest voorkomende complicaties bestaan uit maagklachten, gastro-intestinale bloedingen, salicylaatintoxicatie (zelden).<sup>9</sup>

### Conclusie

Bij ACS-patiënten met profylactische acetylsalicylzuur lijkt eenmalige toediening van hoge dosis acetylsalicylzuur niet meer complicaties te geven. Het bewijs hiervoor is echter zeer summier en dient gestructureerder onderzocht te worden.

**Auteurs:** K.S. Liem, co-assistent, Faculteit Medische Wetenschappen, Universiteit van Utrecht

**J. de Nooij, arts MG, Medisch Manager RAVHM**

Correspondentie via: [jdenooij@ravhm.nl](mailto:jdenooij@ravhm.nl)

### Referenties

1. Pollack C, et al. Antiplatelet therapy in acute coronary syndromes: the emergency physician's perspective. *J Emerg Med.* 2007;35(1):5-13.
2. Landelijk Protocol Ambulancezorg 7.2. Herzien versie maart 2011. Acetylsalicylzuur. 2011:169.
3. Quan D, et al. Prehospital use of aspirin rarely is associated with adverse events. *Prehosp Disaster Med.* 2004;19(4):362-5.
4. Bauer T, et al. Impact of chronic antithrombotic therapy on hospital course of patients with acute myocardial infarction. *Clin Cardiol.* 2009;32(12):718-23.
5. Oudot A, et al. Impact of chronic oral anticoagulation on management and outcomes of patients with acute myocardial infarction: data from the RICO survey. *Heart.* 2006;92:1007-83.
6. Borzak S, et al. Effects of prior aspirin and anti-ischemic therapy on outcome of patients with unstable angina. *Am J Cardiol.* 1998;81:678-81.
7. Berger J.S., et al. Is there an association between aspirin dosing and cardiac and bleeding events after treatment of acute coronary syndrome? A systematic review of the literature. *Am Heart J.* 2012;164(2):153-62.
8. Woollard M., et al. Pre-hospital aspirin for suspected myocardial infarction and acute coronary syndromes: A headache for paramedics? *Emerg Med J.* 2001;18:478-81.
9. [www.fk.cvz.nl/](http://www.fk.cvz.nl/); trefwoord: ascal (28-10-2012).