

<sup>14</sup> Britton M. Diagnostic errors discovered at autopsy. *Acta Med Scand* 1974; 196: 203-10.

<sup>15</sup> Laissie JA, Altermatt HJ, Zürcher B, Truniger B, Gebbers JO. Bedeutung der Autopsie. Fortlaufende internistische Wertung von Autopsie-ergebnissen. *Schweiz Med Wochenschr* 1986; 116: 130-4.

<sup>16</sup> Burrows S. The postmortem examination – scientific necessity or folly? *JAMA* 1975; 233: 441-3.

Aanvaard op 10 maart 1986

## Verbeterde prognose voor patiënten met een acuut hartinfarct door vroege trombolysen\*

M.L. SIMOONS, RAPPORTEUR\*\*

### INLEIDING

Een acuut hartinfarct berust veelal op een plotselinge afsluiting van een van de coronairarteriën. Rekanalisatie kan worden bewerkstelligd door middel van intracoronaire, dan wel intraveneuze toediening van thrombolytica zoals streptokinase, urokinase of weefselplasminogeenactivator.<sup>1-6</sup> Hierdoor kan de bloedvoorziening naar het ischemische gedeelte van de hartspier worden hersteld, ten einde de grootte van het hartinfarct te beperken en de resterende hartfunctie te verbeteren. Kort na de introductie van intracoronaire trombolytische behandeling door Rentrop werd deze methode reeds in een groot aantal Nederlandse en buitenlandse ziekenhuizen toegepast, zonder dat er afdoende bewijs was dat de patiënten hier ook werkelijk baat bij hadden. Bij sommige patiënten trad immers een duidelijke klinische verbetering op, terwijl anderen ondanks deze behandeling toch een groot infarct doormaakten.<sup>2</sup> Daarom hebben wij in 1981 besloten om het effect van trombolytische behandeling te vergelijken met de resultaten van de gebruikelijke behandeling van patiënten met een hartinfarct. Hiertoe is in het Thoraxcentrum van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt een gerandomiseerd onderzoek opgezet, dat later onder auspiciën van het Interuniversitair Cardiologisch Instituut is uitgebreid met vier andere ziekenhuizen: het Academisch Ziekenhuis der Vrije Universiteit te Amsterdam, het Zuiderziekenhuis te Rotterdam, het Ziekenhuis St. Annadal te Maastricht en het Academisch Ziekenhuis te Leiden.

De belangrijkste bevindingen van dit onderzoek, dat in maart 1985 is afgesloten, zijn inmiddels gepubliceerd.<sup>7-9</sup>

### PATIËNTEN EN METHODEN

Het onderzoek werd verricht bij patiënten t.m. 70 jaar, die op een van de deelnemende hartbewakingsafdelingen

Zie ook het artikel op bl. 1260.

### SAMENVATTING

Twee behandelingen werden vergeleken in een gerandomiseerd onderzoek waaraan 533 patiënten met een acuut infarct deelnamen, 264 patiënten werden conventioneel behandeld (groep 1) en 269 kregen een behandeling die gericht was op snelle rekanalisatie van de veelal afgesloten coronairarterie (groep 2). Bij de eerste 152 patiënten in groep 2 werd uitsluitend intracoronair streptokinase gegeven (250.000 eenheden), onmiddellijk na coronariografie. Bij de volgende 117 patiënten werd deze intracoronaire behandeling voorafgegaan door intraveneuze toediening van streptokinase (500.000 eenheden). Bij 198 van de 234 patiënten bij wie angiografie werd verricht in de acute fase van het infarct, was de met het infarct samenhangende coronairarterie doorgankelijk aan het eind van de ingreep (85%).

De sterfte was lager bij patiënten uit groep 2 gedurende de gehele follow-up-periode. De éénjaarsoverleving was 91% bij patiënten in groep 2 en 84% in groep 1. Het voorkomen van ventrikelfibrilleren, pericarditis en cardiogene shock in groep 2 was lager dan in de controlegroep. Daarentegen traden bij patiënten uit groep 2 vaker bloedingen en, in het bijzonder bij patiënten met een onderwandinfarct, vaker recidiefinfarct op.

Op grond van deze gegevens concluderen wij dat trombolysen een aanwinst is bij de behandeling van patiënten met een acuut hartinfarct.

werden opgenomen binnen 4 uur na het begin van de klachten typisch voor een hartinfarct. Deze klachten moesten gedurende ten minste 20 minuten bestaan, en gepaard gaan met ST-segment-elevatie van ten minste 0,2 mV in een van de precordiale afleidingen of van 0,1 mV in een van de standaardafleidingen. Uitsluitingscriteria waren: eerdere behandeling met streptokinase; bypasschirurgie van de arteriën in het infarctgebied; recente traumata waaronder uitgebreide resuscitatie; recente gastro-intestinale bloedingen, hematurie, maagulcus of cerebrovasculair accident; zwangerschap en menstruatie.

Patiënten die in aanmerking kwamen voor het onderzoek werden telefonisch geregistreerd en gerandomiseerd. Toestemming voor de behandeling werd uitsluitend gevraagd aan patiënten die voor trombolytische behandeling in aanmerking kwamen.<sup>10</sup> Als zij hun toe-

\*Dit artikel is een bewerking van het verslag van een gerandomiseerd onderzoek dat verricht is onder auspiciën van het Nederlands Interuniversitair Cardiologisch Instituut en dat werd gepubliceerd in *The Lancet* (1985, ii: 578-82) onder de titel: Improved survival after early thrombolysis in acute myocardial infarction.

\*\*Namens P.W.Serruys, M.B.J.M.van den Brand, F.W.H.M.Bär, Chr.de Zwaan, J.C.J.Res, F.W.A.Verheugt, X.H.Krauss, W.J.Remme, F.Vermeer, cardiologen, en J.Lubsen, epidemioloog.

Correspondentie-adres: dr.M.L.Simons, Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt, Thoraxcentrum, Postbus 1738, 3000 DR Rotterdam.



stemming gaven, werd voorafgaande aan de hartcatheterisatie nitroglycerine intraveneus toegediend, alsmede lidocaïne 2 mg per minuut, heparine 5000 eenheden intraveneus, acetylsalicylzuur 250 mg intraveneus en prednisolon 100 mg intraveneus. Coronariografie werd verricht na punctie van de A. femoralis. Als de arterie van het infarctgebied afgesloten was, werd intracoronair streptokinase toegediend, 4000 E/min., totdat alle angiografisch zichtbare stolsels waren verdwenen. Bij de meeste patiënten werden 250.000 eenheden streptokinase gegeven. Bij enkele patiënten met een blijvende afsluiting werd subselectieve infusie van streptokinase toegepast, of werd de thrombus mechanisch geperforeerd. Bij 46 patiënten werd aansluitend percutane transluminale coronairangioplastiek (PTCA) verricht.<sup>11</sup> Bij alle patiënten opgenomen in het onderzoek na 1 januari 1984 werden voorafgaande aan de hartcatheterisatie 500.000 eenheden streptokinase intraveneus toegediend, aangezien op dat ogenblik duidelijk was geworden dat met deze voorbehandeling reeds bij 40-50% van de patiënten trombolyse kan worden verkregen.<sup>12-14</sup> De conventionele behandeling werd gegeven volgens vastgestelde richtlijnen.<sup>15</sup> Alle patiënten kregen heparine intraveneus en vervolgens acenocoumarol (Sintrom) tot ontslag uit het ziekenhuis.

De grootte van het hartinfarct werd bepaald door middel van analyse van de vrijgekomen hoeveelheid  $\alpha$ -hydroxyboterzuurdehydrogenase (HBDH) of melkzuurdehydrogenase (LDH).<sup>16</sup> Vóór ontslag uit het ziekenhuis werden inspanningsonderzoek en radionuclide-angiografie verricht. Tevens werd bij de meeste patiënten in beide groepen op dat ogenblik of enkele weken na ontslag een hartcatheterisatie gedaan. De gegevens werden geanalyseerd op basis van de oorspronkelijke indeling in een van de twee behandelingsgroepen, onafhankelijk van het angiografische resultaat van de behandeling. Verschillen tussen groepen patiënten werden geanalyseerd met behulp van Fishers exacte toets. Verschillen tussen overlevingscurven werden geanalyseerd met de Mantel-Cox-toets; tweezijdige p-waarden worden vermeld.

#### RESULTATEN

Tussen juni 1981 en maart 1985 zijn 533 patiënten in het onderzoek opgenomen; 264 werden conventioneel behandeld (controlegroep), 152 met intracoronaire trombolyse en 117 met intracoronaire trombolyse voorafgegaan door intraveneuze toediening van streptokinase. Uit het Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt waren 237 patiënten afkomstig, uit het Ziekenhuis St. Annadal 123, uit het Academisch Ziekenhuis der Vrije Universiteit 93, uit het Zuiderziekenhuis 61 en uit het Academisch Ziekenhuis Leiden 19. De gemiddelde leeftijd was 55 (SD 8) jaar in de controlegroep en 56 (9) jaar in de groep die trombolytische behandeling onderging. Er waren geen verschillen in voorgeschiedenis tussen beide groepen (tabel 1). Ook waren er geen verschillen in de klinische toestand van de patiënten bij opname. In de controlegroep hadden 213 en in de trombolysegroep 217 patiënten geen tekenen van decompensatio cordis, 40

TABEL 1. Voorgeschiedenis van 533 patiënten opgenomen op een hartbewakingsafdeling met klachten typisch voor een hartinfarct, conventioneel of met trombolyse behandeld

|                                   | <i>controlegroep</i> | <i>trombolyse-groep</i> |
|-----------------------------------|----------------------|-------------------------|
| aantal patiënten                  | 264                  | 269                     |
| mannen                            | 224                  | 217                     |
| voorgeschiedenis angina pectoris  | 165                  | 158                     |
| voorgeschiedenis hartinfarct      | 60                   | 56                      |
| voorgeschiedenis bypass-operatie  | 8                    | 5                       |
| onderhoudsbehandeling bij opname: |                      |                         |
| – antistollingsmiddelen           | 11                   | 20                      |
| – $\beta$ -blokkers               | 64                   | 62                      |

patiënten in beide groepen hadden crepitaties over de longvelden, en 11 respectievelijk 12 patiënten hadden asthma cardiale dan wel cardiogene shock. Bij het begin van de klachten waren 83 patiënten reeds in het ziekenhuis opgenomen, 107 patiënten werden opgenomen binnen 1 uur na het begin van de klachten, 203 tussen 1 en 2 uur, 98 in het derde uur en 42 in het vierde uur. De mediane tijd tussen het begin van de klachten en ziekenhuisopname was 90 minuten. Intracoronaire toediening van streptokinase in het catheterisatielaboratorium begon gemiddeld 195 (55-375) minuten na het begin van de klachten.

Hartcatheterisatie is niet verricht bij 35 patiënten die deze ingreep wel hadden moeten ondergaan. 20 patiënten gaven geen toestemming voor deze behandeling, bij 3 patiënten ontstond na randomisatie een contra-indicatie voor de behandeling, 1 patiënt overleed voor hartcatheterisatie kon worden verricht, bij 6 patiënten was het niet mogelijk de afgesloten coronairarterie te bereiken via de A. femoralis, en bij 5 patiënten werd niet tot hartcatheterisatie overgegaan omdat pijn en ST-segment-elevatie kort na randomisatie verdwenen. Bij 136 patiënten werd een hartcatheterisatie verricht zonder dat tevoren streptokinase was toegediend. De met het infarct samenhangende arterie was bij 111 van hen afgesloten (82%) terwijl rekanalisatie werd bereikt bij 88 (79%) van deze patiënten. Bij 40 van de 98 patiënten die werden gecatheteriseerd na voorafgaande intraveneuze toediening van streptokinase, was de met het infarct samenhangende arterie open (41%). Bij 45 patiënten werd de afgesloten arterie alsnog geopend door intracoronaire toediening van streptokinase of door mechanische perforatie (5 patiënten). Uiteindelijk bleef de met het infarct samenhangende arterie afgesloten bij 36 van de 234 patiënten die een acute hartcatheterisatie ondergingen (15%). De mediane tijd tussen het begin van de klachten en opening van de met het infarct samenhangende coronairarterie was 200 minuten.

Het klinische beloop was gunstiger bij de patiënten in de trombolysegroep dan bij hen in de controlegroep, zoals vermeld in tabel 2. Vooral de incidentie van decompensatio cordis, ventrikelfibrilleren en pericarditis was lager bij patiënten die met trombolyse werden behandeld. Bovendien was de sterfte na 14 dagen in deze



TABEL 2. Klinisch beloop in het ziekenhuis bij 533 patiënten opgenomen op een hartbewakingsafdeling wegens een hartinfarct

|                          | controle-groep | trombolyse-groep | p-waarde* |
|--------------------------|----------------|------------------|-----------|
| aantal patiënten         | 264            | 269              |           |
| ernstig hartfalen        | 12             | 10               |           |
| cardiogene shock         | 24             | 13               |           |
| hartfalen in herstelfase | 53             | 37               | 0,05      |
| ventrikelfibrillatie     | 60             | 36               | 0,01      |
| pericarditis             | 46             | 19               | 0,0004    |
| bloeding                 | 7              | 53               | 0,0001    |
| angina pectoris          | 55             | 57               |           |
| recidiefinfarct          | 9              | 12               |           |
| overlijden (14 dagen)    | 26             | 14               | 0,05      |

In de tabel zijn de gecombineerde gegevens van de hartbewakingsafdelingen, het hartcatheterisatielaboratorium en de cardiologische afdeling opgenomen.

\*Weergegeven zijn p-waarden kleiner dan of gelijk aan 0,05, Fishers exacte toets.

groep ongeveer de helft van die in de controlegroep. Daarentegen werden bij de met thrombolytica behandelde patiënten vaker bloedingen gezien, hoofdzakelijk bij de plaats van de arterie-punctie in de lies.<sup>17</sup> Bloedingen uit de tractus digestivus ontstonden bij 4 patiënten, haemoptoë bij 1 patiënt, hematurie bij 1 patiënt en een bloeding na traumatische intubatie bij 1 patiënt. In de controlegroep werd eenmaal hematurie waargenomen. Er ontstonden geen cerebrovasculaire bloedingen. Bloedtransfusies werden gegeven aan 48 patiënten na trombolytische behandeling en aan 22 patiënten in de controlegroep ( $p = 0,001$ ).

Na ontslag uit het ziekenhuis werden alle patiënten poliklinisch gevolgd. Begin 1986 waren 46 patiënten in de controlegroep overleden (17%) en 25 patiënten uit de trombolysegroep (9%). De cumulatieve overleving na 1 jaar was 91% na trombolyse en 84% in de controlegroep ( $p = 0,01$ ). Na trombolytische behandeling werd echter vaker een niet dodelijk recidiefinfarct gezien dan in de controlegroep (tabel 3). Het was opvallend dat deze recidiefinfarcten bij de meeste patiënten ontstonden in hetzelfde gebied als het infarct waarmee ze in het onderzoek waren opgenomen. Recidiefinfarctering ontstond vooral bij patiënten met een onderwandinfarct en afwijkingen aan de rechter coronairarterie. Patiënten bij wie rekanalisatie was bereikt door intracoronaire toediening van streptokinase (23 van 133 patiënten, 17%) en patiënten bij wie de arterie bij het eerste angiogram open was (11 van 65 patiënten, 17%) hadden vaker een recidiefinfarctering dan patiënten bij wie de arterie afgesloten bleef (3 van 36 patiënten, 8%). In aansluiting op de trombolytische behandeling werd PTCA verricht bij 46 patiënten, hetwelk succes had bij 44 van hen. Van deze 44 patiënten stierf slechts 1, en kregen 3 een niet dodelijk verlopend recidiefinfarct.

#### BESCHOUWING

De resultaten tonen aan dat het klinische beloop en de overlevingskans in het eerste jaar na het hartinfarct verbeterd kunnen worden door rekanalisatie van de met

het infarct samenhangende coronairarterie door middel van intracoronaire, dan wel intraveneuze gevolgd door intracoronaire, toediening van streptokinase. Zoals elders gepubliceerd wijzen de gegevens van dit onderzoek erop dat verbeterde overleving inderdaad samenhangt met een beperking van de infarctgrootte en vermindering van het verlies aan linker-kamerfunctie bij de met streptokinase behandelde patiënten.<sup>8,9</sup> De follow-upgegevens van dit onderzoek, wat het grootste gerandomiseerde onderzoek met intracoronaire thrombolytica is waarover tot dusverre is gerapporteerd, zijn vergelijkbaar met het Western Washington-onderzoek bij 250 patiënten.<sup>18,19</sup> In dat onderzoek werd echter geen verschil in infarctgrootte of linker-kamerfunctie aangetoond tussen met streptokinase behandelde patiënten en de controlegroep. Andere onderzoeken met streptokinase zijn te klein om enige invloed op de overleving te kunnen aantonen.<sup>20-22</sup> De voorlopige resultaten gepubliceerd door Rentrop wijzen zelfs op een hogere sterfte (21% na 6 maanden) bij patiënten behandeld met intracoronaire streptokinase, dan bij patiënten bij wie geen acute hartcatheterisatie is verricht en patiënten die uitsluitend met intracoronaire toediening van nitroglycerine zijn behandeld (10%).<sup>23</sup> De verschillen tussen ons onderzoek en de andere kunnen worden verklaard door ons grotere aantal patiënten, de belangrijk kortere tijd tussen het begin van de klachten en rekanalisatie (mediaan 200 minuten) en het grotere aantal patiënten bij wie inderdaad rekanalisatie is bereikt (85%).

Sommigen hebben dit onderzoek bekritiseerd omdat er geen angiografie in de acute fase is verricht in de controlegroep. Wij hebben hiervoor gekozen omdat acute hartcatheterisatie geen onderdeel is van de gebruikelijke behandeling van patiënten met een hartinfarct. De eerste gegevens uit ons vooronderzoek toonden aan dat hartcatheterisatie in de acute fase bij een klein gedeelte van de patiënten tot dodelijke complicaties kan leiden.<sup>24</sup> Ook zijn er bezwaren aangetekend tegen het feit dat geen 'informed consent' is gevraagd aan patiënten die toegewezen zijn aan de conventionele behandeling. Deze benadering, die is voorgesteld door Zelen,<sup>10</sup> is door ons gekozen omdat wij het onethisch achten om de potentiële

TABEL 3. Follow-up-gegevens tussen 1 en 48 maanden na opname op een hartbewakingsafdeling van 533 patiënten wegens een hartinfarct

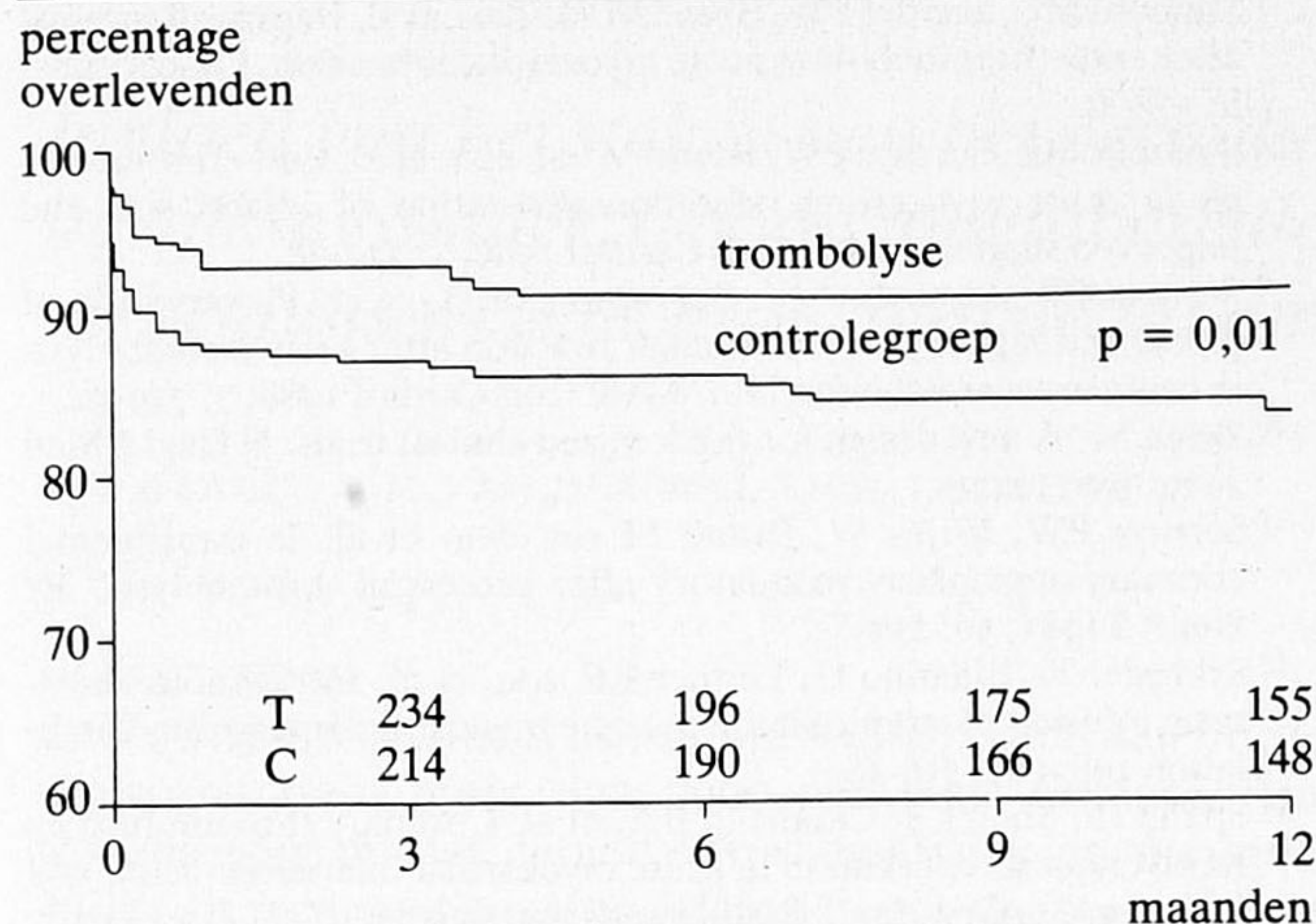
|                         | controle-groep | trombolyse-groep | p-waarde* |
|-------------------------|----------------|------------------|-----------|
| aantal patiënten        | 264            | 269              |           |
| late PTCA/CBG**         | 44             | 68               | 0,01      |
| niet dodelijk verlopend |                |                  |           |
| recidiefinfarct         | 17***          | 40               | 0,002     |
| overlijden              | 46             | 25               | 0,006     |

\*Weergegeven zijn p-waarden kleiner dan of gelijk aan 0,05, Fishers exacte toets.

\*\*PTCA/CBG = percutane transluminale coronairangioplastiek dan wel coronaire-bypass-chirurgie. Deze getallen zijn exclusief PTCA die bij 46 patiënten direct aansluitend aan de trombolysebehandeling is uitgevoerd.

\*\*\*Eén patiënt overleed twee maanden na een niet dodelijk verlopend recidiefinfarct.





Overlevingscurven van patiënten die met trombolysen dan wel conventioneel werden behandeld. De overlevingskans is groter na trombolytische behandeling, het verschil tussen beide curven is statistisch significant ( $p = 0,01$ ). Onderin de figuur zijn de patiëntenaantallen vermeld, waarover follow-up-gegevens bekend zijn in de verschillende intervallen (T: trombolysagroep, C: controlegroep).

baten en risico's van trombolytische behandeling te bespreken met ernstig zieke patiënten die vervolgens die behandeling niet zouden ondergaan.

Het gebruik van mechanische perforatie en PTCA als onderdeel van de rekanalisatie en het toevoegen van voorbehandeling van intraveneuze streptokinase onderscheiden dit onderzoek ook van andere onderzoeken. Gedurende de eerste periode van het onderzoek bleek dat de voorbereiding van het hartcatheterisatie-laboratorium en het inbrengen van de coronaria-catheters gemiddeld 1 uur duurde, zodat de trombolytische behandeling door deze gang van zaken dus gemiddeld 1 uur werd vertraagd. Een belangrijke tijdswinst in de trombolytische behandeling kon worden bereikt door middel van intraveneuze voorbehandeling. Wellicht is deze gecombineerde intraveneuze, gevolgd door intracoronaire, behandeling de meest doeltreffende. Dit blijkt onder meer uit onze waarneming dat weliswaar de trend in alle verschillen tussen de controlegroep en de trombolysagroep dezelfde was bij de patiënten die voor en na januari 1984 in het onderzoek zijn opgenomen, maar dat de gunstige effecten het grootst waren bij hen die eerst intraveneus streptokinase kregen toegediend. Zo waren de sterftecijfers na 14 dagen bij patiënten opgenomen in het onderzoek voor januari 1984 12 in de controlegroep en 9 in de trombolysagroep, respectievelijk 14 en 5 bij patiënten die na januari 1984 in het onderzoek waren betrokken.

PTCA werd toegepast in 2 van de 5 ziekenhuizen die een grote ervaring hadden met deze behandeling, ten einde hernieuwde afsluiting van een subtotale stenose na trombolysen te voorkomen.<sup>11</sup> Bij de patiënten die aansluitend aan de trombolytische behandeling een PTCA ondergingen, was het herstel van de linker-kamerfunctie het grootste, en de sterfte en incidentie van recidiefinfarcten kleiner dan in andere subgroepen. Deze resultaten kunnen het gevolg zijn van selectie van patiënten met

een stenose die geschikt was voor PTCA en die ook hemodynamisch stabiel waren na de trombolytische behandeling. Onze waarnemingen zijn echter ook in overeenstemming met andere onderzoeken die aanemelijk maken dat het herstel van de linker-kamerfunctie het grootste is bij patiënten die slechts een geringe residu-stenose hebben na de interventie.<sup>25 26</sup> Toch zijn de gunstige effecten van trombolytische behandeling niet uitsluitend het gevolg van de vroeg uitgevoerde PTCA, aangezien dezelfde trends optraden in alle vijf ziekenhuizen. Zo was de sterfte na 14 dagen 8% in de controlegroep en 5% in de trombolysagroep in de twee ziekenhuizen waar PTCA werd verricht, en 12 respectievelijk 6% in de andere drie ziekenhuizen.

De nabehandeling in beide patiëntengroepen was vergelijkbaar, gebaseerd op van tevoren vastgelegde afspraken.<sup>15</sup> Alle patiënten kregen antistollingsbehandeling tot ontslag uit het ziekenhuis. Bypass-chirurgie of late PTCA werd uitsluitend verricht bij patiënten met angineuze klachten na het infarct en bij enkele patiënten die ondanks pijn en tevens ECG-veranderingen bij opname, geen infarct kregen. Het feit dat er vaker een indicatie was voor bypass-chirurgie of PTCA en vaker een recidiefinfarct optrad bij patiënten na trombolytische behandeling is een indirecte steun voor de werkzaamheid van de trombolytische behandeling. Men zou immers kunnen postuleren dat als gevolg van de beperking van de infarctgrootte deze patiënten een groter risico zouden moeten hebben voor nieuwe ischemische episoden.

Dit onderzoek en verschillende andere wijzen erop dat trombolytische behandeling de prognose van patiënten na een hartinfarct kan verbeteren. De intracoronaire behandeling is echter kostbaar en niet geheel zonder risico. Nader onderzoek moet worden verricht ten einde de optimale benadering voor trombolytische behandeling vast te stellen. Hierbij moet worden gedacht aan intraveneuze toediening van streptokinase, intraveneuze toediening van weefselplasminogeenactivator,<sup>5 6</sup> intracoronaire trombolytische behandeling en intracoronaire behandeling gevolgd door PTCA. Tevens moet nader onderzoek worden verricht betreffende mogelijkheden om de kans op hernieuwde afsluiting na trombolytische behandeling te verminderen. Het staat wel vast dat trombolytische behandeling uitsluitend gunstig is indien deze vroeg, binnen 2 tot 4 uur na het begin van de klachten wordt gegeven. Het zou daarom kunnen worden overwogen of bij bepaalde patiënten met deze behandeling reeds voor de opname in het ziekenhuis door de huisarts, dan wel het ambulance-personeel begonnen kan worden.

Deelnemende centra en medewerkers waren:

Erasmus Universiteit en Academisch Ziekenhuis Rotterdam, Thoraxcentrum: Marcel J.B.M. van den Brand, Pim J. de Feyter, Paolo Fioretti, Paul G. Hugenholtz, Patrick W. Serruys, Maarten L. Simoons en William Wijns (thans: Clinique St. Luc, Brussel).

Academisch Ziekenhuis der Vrije Universiteit, afd. Cardiologie, Amsterdam: Machiel J. van Eenige, Jan C.J. Res, Jan P. Roos, Freek W.A. Verheugt, Frans C. Visser en Ernst E. van der Wall (thans: Academisch Ziekenhuis Leiden).



Zuiderziekenhuis, afd. Cardiologie, Rotterdam: Diederik C.A. van Hoogenhuyze, X. Hanno Krauss en Willem J. Remme. Ziekenhuis St. Annadal, afd. Cardiologie, Maastricht: Frits W.H.M. Bär, Simon H.J.G. Braat, Pedro Brugada, Karel den Dulk, Wim T. Hermens, Hein J.J. Wellens en Chris de Zwaan.

Academisch Ziekenhuis Leiden, afd. Cardiologie: Berend Buis, Jos Engbers (thans: Scheperziekenhuis, Emmen) en Arnoud van der Laarse.

Data processing center; Thoraxcentrum, Erasmus Universiteit en Academisch Ziekenhuis Rotterdam: Sophie van der Does, Ron T. van Domburg, Jacobus Lubsen, Jan P. van Mantgem (thans: Stichting Ziekenhuis Amstelveen), Karel J. de Neef (thans: Organon-International Ltd., Oss), Juan Planellas, Frank Vermeer, Anneke A. Wagenaar en Inge C.J. Zorn.

#### SUMMARY

*Improved prognosis due to early thrombolysis in patients with acute myocardial infarction.* – Two methods of treatment were compared in a randomized trial involving 533 patients with an acute infarction. 264 patients received conventional treatment (group 1), while 269 were subjected to a therapy aimed at rapid recanalization of the usually obstructed coronary artery (group 2). The first 152 patients of group 2 exclusively received intracoronary streptokinase (250.000 U), immediately after coronarography. In the subsequent 117 patients, this intracoronary treatment was preceded by i.v. administration of streptokinase (500.000 U). In 198 of the 234 patients in whom angiography was carried out during the acute phase of the infarction, the infarct-related coronary artery was patent at the end of the intervention (85%)

The mortality rate was lower in patients of group 2 throughout the follow-up period. One-year survival amounted to 91% in patients of group 2 and 84% in group 1. The incidence of ventricular fibrillation, pericarditis and cardiogenic shock was lower in group 2 than in the control group. On the other hand, the patients of group 2 more frequently suffered haemorrhages and also recurrence of infarction, especially patients with an inferior wall infarction.

It is concluded that thrombolysis constitutes a step forward in the treatment of patients with an acute myocardial infarction.

#### LITERATUUR

- <sup>1</sup> Rentrop P, Vivie ER de, Karsch KR, Kreuzer H. Acute myocardial infarction: intracoronary application of nitroglycerin and streptokinase in combination with transluminal recanalization. *Clin Cardiol* 1979; 5: 354-6.
- <sup>2</sup> Brand M van den, Hugenholtz PG. Is intracoronaire streptokinase-toediening een nieuwe behandelingswijze van coronarietrombose? *Ned Tijdschr Geneesk* 1981; 125: 1513-9.
- <sup>3</sup> Merx W, Dorr R, Rentrop P, et al. Evaluation of the effectiveness of intracoronary streptokinase infusion in acute myocardial infarction: postprocedure management and hospital course in 204 patients. *Am Heart J* 1981; 102: 1181-7.
- <sup>4</sup> Rentrop KP. Thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1985; 71: 627-31.
- <sup>5</sup> Verstraete M, Bory M, Collen D, et al. Randomized trial of intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator versus intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *Lancet* 1985; i: 842-9.
- <sup>6</sup> TIMI Study Group. The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial: phase I findings. *N Engl J Med* 1984; 311: 932-6.
- <sup>7</sup> Simoons ML, Serruys PW, Brand M van den, et al. Improved survival after early thrombolysis in acute myocardial infarction. *Lancet* 1985; ii: 578-82.
- <sup>8</sup> Simoons ML, Serruys PW, Brand M van den, et al. Early thrombolysis in acute myocardial infarction: limitation of infarct size and improved survival. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 717-28.
- <sup>9</sup> Serruys PW, Simoons ML, Suryapranata H, et al. Preservation of global and regional left ventricular function after early thrombolysis in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 729-42.
- <sup>10</sup> Zelen M. A new design for randomized clinical trials. *N Engl J Med* 1979; 300: 1242-5.
- <sup>11</sup> Serruys PW, Wijns W, Brand M van den, et al. Is transluminal coronary angioplasty mandatory after successful thrombolysis? *Br Heart J* 1983; 50: 257-65.
- <sup>12</sup> Schröder R, Biamino G, Leitner ER von, et al. Intravenous short-term infusion of streptokinase in acute myocardial infarction. *Circulation* 1983; 67: 536-48.
- <sup>13</sup> Spann JF, Sherry S, Carabello BA, et al. Coronary thrombolysis by intravenous streptokinase in acute myocardial infarction: acute and follow-up studies. *Am J Cardiol* 1984; 53: 655-61.
- <sup>14</sup> Schwarz F, Hofmann M, Schuler G, Olshausen K von, Zimmermann R, Kubler W. Thrombolysis in acute myocardial infarction: effect of intravenous followed by intracoronary Streptokinase application on estimates of infarct size. *Am J Cardiol* 1984; 53: 1505-10.
- <sup>15</sup> Simoons ML, Serruys PW, Fioretti P, Brand M van den, Hugenholtz PG. Practical guidelines for treatment with beta-blockers and nitrates in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1983; 4: 129-35.
- <sup>16</sup> Laarse A van den, Vermeer F, Hermens WT, et al. Effect of early intracoronary streptokinase on infarct size estimated from cumulative enzyme release and on enzyme release rate. *Am Heart J. Ter perse*.
- <sup>17</sup> Verheugt FWA, Eenige MJ van, Res JCJ, et al. Bleeding complications of intracoronary fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. Assessment of risk in a randomised trial. *Br Heart J* 1985; 54: 455-9.
- <sup>18</sup> Kennedy JW, Ritchie JL, Davis KB, Fritz JK. Western Washington randomized trial of intracoronary Streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983; 309: 1477-82.
- <sup>19</sup> Kennedy JW, Ritchie JL, Davis KB, Stadium ML, Maynard C, Fritz JK. The Western Washington randomized trial of intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985; 312: 1073-8.
- <sup>20</sup> Khaja F, Walton JA, Brymer JF, et al. Intracoronary fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. Report of a prospective randomized trial. *N Engl J Med* 1983; 308: 1305-11.
- <sup>21</sup> Anderson JL, Marshall HW, Bray BE, et al. A randomized trial of intracoronary streptokinase in the treatment of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983; 308: 1312-8.
- <sup>22</sup> Leiboff RH, Katz RJ, Wasserman AG, et al. A randomized angiographically controlled trial of intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1984; 53: 404-7.
- <sup>23</sup> Rentrop KP, Feit F, Blanke H, et al. Effects of intracoronary streptokinase and intracoronary nitroglycerin infusion on coronary angiographic patterns and mortality in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984; 311: 1457-63.
- <sup>24</sup> Serruys PW, Brand M van den, Hooghoudt TEH, et al. Coronary recanalization in acute myocardial infarction: immediate results and potential risks. *Eur Heart J* 1982; 3: 404-15.
- <sup>25</sup> Serruys PW, Simoons ML, Feyter PJ de, et al. Effect of intracoronary thrombolysis therapy on global and regional left ventricular function. A three year experience with randomization. *Z Kardiol* 1985; 74: 117-27.
- <sup>26</sup> Sheehan FH, Mathey DG, Schofer J, Krebber HJ, Dodge HT. Effect of interventions in salvaging left ventricular function in acute myocardial infarction: a study of intracoronary streptokinase. *Am J Cardiol* 1983; 52: 431-8.

Aanvaard op 10 maart 1986