

Trombolytische therapie van het acute hartinfarct anno 1988

A. E. R. ARNOLD, M. L. SIMOONS EN J. LUBSEN

Het acute hartinfarct is een belangrijke doodsoorzaak in de westerse landen: in 1984 stierven in Nederland ruim 20.000 mensen aan een acuut hartinfarct. Vóór de komst van goed uitgeruste ambulances en hartbewakingseenheden waren het vaak hartritmestoornissen die tot de dood leidden, thans is de verminderde pompfunctie van het hart de belangrijkste oorzaak van overlijden. Om die reden werd diepgaand onderzoek verricht naar de mogelijkheid om necrose van de hartspier te beperken.

Bij het merendeel van de patiënten met een acuut hartinfarct wordt een afsluiting van een kransslagader aangetoond, die vaak is veroorzaakt door een bloedstolsel ter plaatse van een pas ontstane ulceratie in een atherosclerotische plaque. Trombolytische therapie bij het hartinfarct heeft tot doel deze afsluiting zo vroeg mogelijk op te heffen, en wel voordat het ischemische hartspierweefsel in zijn geheel necrotisch is geworden (bij de mens na 4-6 uur), om zo althans een deel van het bedreigde myocard te sparen. Simoons rapporteerde in 1986 namens het Interuniversitair Cardiologisch Instituut Nederland (ICIN) dat met intracoronaire toediening van streptokinase rekanalisatie van de afgesloten kransslagader werd bereikt, de enzymatisch bepaalde infarctgrootte beperkt bleef, de linker-hartkamerfunctie behouden bleef en de 1-jaarssterfte rond 50% lager was dan na conservatieve behandeling.¹ Sindsdien lijkt het therapeutisch model dat opening van een kransvat binnen 4-6 uur na begin van de klachten infarctgrootte, schade aan de linker-ventrikelfunctie en sterfte beperkt, een empirisch goed ondersteund uitgangspunt.

DE BESCHIKBARE THROMBOLYTICA

Alle thrombolytica hebben met elkaar gemeen dat ze zelf niet stolseloplossend zijn, maar, direct of indirect, de omzetting van plasminogeen naar plasmine activeren. Plasmine, verantwoordelijk voor de afbraak van fibrine, breekt ook circulerend fibrinogeen en andere stollingsfactoren zoals factor V en VIII af. Bij fysiologische fibrineafbraak wordt plasmine vrijgemaakt in het stolsel. Plasmine dat in de circulatie komt, wordt snel geïnactiveerd door α_2 -antiplasmine; een algemeen effect is daarom niet merkbaar. Streptokinase, dat zelf niet werkzaam is, moet een complex vormen met plasminogeen (in de verhouding 1:1) om geactiveerd te worden. Urokinase, recombinant weefsel-plasminogeenactivator ('recombi-

Zie ook de artikelen op bl. 335, 338, 349, 354, 358 en 366.

nant tissue-type plasminogen activator', rt-PA), pro-urokinase ('single chain urokinasetype plasminogen activator', scu-PA) en APSAC ('anisoylated plasminogen streptokinase activator complex') activeren plasminogeen direct. Zowel rt-PA als scu-PA heeft het grote voordeel dat ze voornamelijk plasminogeen in het stolsel omzetten en slechts in beperkte mate en voornamelijk bij hogere doses het vrij circulerend plasminogeen. Het algemene effect van rt-PA en scu-PA is daarom gering (bij 28% van de patiënten ontstond een fibrinogeen-daling tot beneden 1 g/l na toediening van rt-PA met dubbele keten, die gebeurde bij 92% van de patiënten bij wie streptokinase was toegediend).²

Streptokinase wordt gemaakt door β -hemolytische streptokokken uit groep C volgens Lancefield. Bijwerkingen zijn hypotensie bij snelle toediening en allergische reacties variërend van huiduitslag tot anafylactische shock. Ook is auto-immuun vasculitis beschreven.³ De door plasminevorming in de vrije bloedbaan veroorzaakte fibrinogeen-depletie duurt 24 tot 48 uur.

APSAC is een complex van streptokinase en uit transfusiebloed geïsoleerd plasminogeen. Het is geïnactiveerd door een anisoylgroep. In de circulatie wordt APSAC langzaam gedeacyleerd tot het actieve streptokinase-plasminogeencomplex. Hierdoor is de halveringstijd in het plasma verlengd tot 90 minuten. APSAC kan als een bolus-injectie in 5 minuten worden gegeven zonder ernstige hypotensie te veroorzaken. Bijwerkingen zijn verder gelijk aan die van streptokinase.³

Urokinase, dat oorspronkelijk uit urine werd geïsoleerd, heeft geen antigene eigenschappen. Pro-urokinase (scu-PA) is een glycoproteïne met enkele keten, dat door plasmine gesplitst kan worden in twee door een disulfidebinding verbonden ketens die te zamen urokinase vormen.

Weefsel-plasminogeenactivator is een van nature bij de mens voorkomende plasminogeenactivator in de vorm van een keten van 527 aminozuren. Plasmine kan deze keten splitsen in t-PA met een zware en een lichte keten die onderling verbonden zijn met een disulfidebinding. Het eerste met behulp van recombinant-techniek gemaakte t-PA kwam voornamelijk beschikbaar als dubbelketen. Het nu geregistreerde rt-PA bestaat overwegend uit een enkele keten. Dit rt-PA heeft een kortere halveringstijd in plasma dan rt-PA met dubbele keten (respectievelijk 5 en 8 min) en moet daarom hoger worden gedoseerd. Een voor kransvatrekanalisatie gelijkwaardige dosis van rt-PA met enkele keten lijkt

Erasmus Universiteit, Postbus 1738, 3000 DR Rotterdam.

Thoraxcentrum: A.E.R. Arnold (tevens Centrum voor Klinische Besliskunde) en dr. M.L. Simoons, cardiologen.

Centrum voor Klinische Besliskunde: prof.dr. J. Lubsen, epidemioloog.

Correspondentie-adres: A.E.R. Arnold.

echter minder effect in de circulatie te hebben dan rt-PA met dubbele keten.⁴ Een groot voordeel van rt-PA boven streptokinase en APSAC is dat geen allergische reacties ontstaan.

ONDERZOEKINGEN NAAR DE BEHANDELING VAN HET ACUTE HARTINFARCT MET TROMBOLYSE

Deze onderzoeken zijn in te delen in drie categorieën: onderzoeken die de angiografisch vastgestelde kransvatdoorgankelijkheid (zonder angiografie voorafgaand

aan trombolysen) of rekanalisatie (mèt angiografie voorafgaand aan trombolysen) beoordelen, onderzoeken die enzymatische infarctgrootte en (of) linker-ventrikelfunctie door middel van contraststof of isotopen bepalen en onderzoeken die de sterfte na het hartinfarct tot onderwerp hebben (tabel 1).

We hebben ons in dit artikel beperkt tot onderzoeken met streptokinase, APSAC en rt-PA, omdat over de andere thrombolytica nog onvoldoende gegevens beschikbaar zijn. Niet-gerandomiseerde onderzoeken

TABEL 1. Gerandomiseerde onderzoeken waarin het effect van trombolytische behandeling op rekanalisatie, kransvatdoorgankelijkheid, infarctgrootte en sterfte bestudeerd is

onderzoek	aantal gerandomiseerde patiënten	behandeling	tijd tot behandeling	beoordeling na	voorwandinfarct (%)	eerder infarct (%)	ST-elevatie (mV)	
							voorwand	onderwand
<i>rekanalisatie onderzoeken</i>								
Chesebro, et al. ⁵	290	rt-PA vs. streptokinase i.v.	≤ 7 uur	90 min	49	·	2 × 0,1	2 × 0,1
Bonnier, et al. ⁶	85	APSAC vs. streptokinase i.c.	≤ 4 uur	90 min	46	·	1 × 0,2	1 × 0,1
Anderson, et al. ⁷	258	APSAC vs. streptokinase i.c.	< 6 uur	90 min	·	·	1 × 0,2	1 × 0,1
<i>kransvatdoorgankelijkheid</i>								
Simoons ¹	533	streptokinase i.c. vs. conventionele behandeling	< 5 uur*	60-90 min	45	22	1 × 0,2	1 × 0,1
Brochier, et al. ⁸	86	APSAC vs. streptokinase i.v.	< 6 uur	90 min	50	exc	1 × 0,2	1 × 0,1
Verstraete, et al. ⁹	129	rt-PA vs. placebo	< 6 uur	90 min	48	exc	2 × 0,3**	2 × 0,2**
Verstraete, et al. ²	129	rt-PA vs. streptokinase i.v.	< 6 uur	90 min	51	exc	2 × 0,3**	2 × 0,2**
Topol, et al. ¹⁰	386	rt-PA vs. rt-PA/perc. translum. coronair-angioplastiek	< 4 uur	90 min	·	·	2 × 0,1	2 × 0,1
<i>ejectiefraction linker ventrikel, enzymatische infarctgrootte en sterfte</i>								
ISAM Study Group ¹¹	1741	streptokinase i.v. vs. placebo	< 6 uur	3-4 weken	45	12	1 × 0,2	1 × 0,1
Taeymans en Materne ¹²	82	APSAC vs. conventionele behandeling	< 4 uur	1,5-2 weken	38	·	·	·
National Heart Foundation of Australia coronary thrombolysis group ¹³	144	rt-PA vs. placebo	< 4 uur	5-7 dagen	40	16	2 × 0,2	2 × 0,1
Van der Werf en Arnold ¹⁴	721	rt-PA vs. placebo	< 5 uur	1,5-3 weken	40	7	2 × 0,3**	2 × 0,2**
O'Rourke, et al. ¹⁵	145	rt-PA vs. placebo	< 2,5 uur	3 weken	47	exc	2 × 0,2**	2 × 0,1**
<i>sterfte alleen</i>								
Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell' Infarto miocardico (≤ 6 u) ^{***16}	9728	streptokinase i.v. vs. conventionele behandeling	≤ 6 uur	3 weken, 1 jaar	·	·	1 × 0,2	1 × 0,1
AIMS trial study group ¹⁷	1004	APSAC vs. placebo	≤ 6 uur	1 maand	·	·	2 × 0,2	2 × 0,1
ISIS-2 collaborative group (4 u) ^{***18}	7467	streptokinase i.v. acetylsalicylzuur, placebo	≤ 4 uur	5 weken	·	·	ECG niet vereist	
Wilcox, et al. ¹⁹	5011	rt-PA vs. placebo	≤ 5 uur	4 weken	·	·	ECG niet vereist	

conv: conventionele therapie, geen hartcatheterisatie bij controlepatiënten; exc: uitsluitingscriterium.

* Patiënten werden toegelaten tot 4 uur na het begin van de klachten; intracoronaire toediening van streptokinase volgde gemiddeld 1 uur later.

** 60 msec na J-punt.

*** Om vergelijkbaarheid met andere onderzoeken te vergroten, werd een subgroep van patiënten die binnen 4-6 uur na het begin van de klachten werden behandeld, geselecteerd, ook indien de randomisatie niet gestratificeerd was.²²

TABEL 2. Gerandomiseerde onderzoeken waarin het effect van thrombolytica op de kransvatdoorgankelijkheid circa 90 minuten na begin van trombolytische behandeling bestudeerd is. Het verschil tussen het aantal gerandomiseerde patiënten in tabel 1 en de som van de noemers in de beide behandelingsgroepen van een onderzoek geeft een indruk van de mate waarin de interne validiteit van het onderzoek aangetast kan zijn door missende coronariografieën²⁰

onderzoek	aantal patiënten (%) met doorgankelijke kransvaten/rekanalisatie zonder trombolyse	aantal patiënten (%) met doorgankelijke kransvaten/rekanalisatie na behandeling met:			quotiënt van de resultaten in de verschillende behandelingsgroepen (95%-betrouwbaarheidsinterval)	
		streptokinase		rt-PA		
		intraveneus	intracoronair	APSAC		
<i>rekanalisatie</i>						
Chesebro, et al. ⁵		37/120(31)			70/113(62)	2,01(1,49-2,75)
Bonnier, et al. ^{6*}			25/37(68)	23/36(64)		0,95 (0,67-1,33)
Anderson, et al. ⁷			67/111(60)**	59/115(51)		0,85 (0,67-1,07)
<i>kransvatdoorgankelijkheid na 90 min</i>						
Simoons ¹			198/234(85)			
Chesebro, et al. ⁵		63/147(43)***			100/143(70)†	1,63 (1,32-2,04)
Brochier, et al. ⁸		24/43(53)		28/39(72)		1,29 (0,92-1,83)
Verstraete, et al. ⁹	13/62(21)‡				38/62(61)‡‡	2,92 (1,78-5,00)
Verstraete, et al. ²		34/62(55)‡			43/61(70)‡‡	1,29 (0,98-1,72)
Topol, et al. ¹⁰					288/386(75)***	
totaal	13/62(21)	121/252(48)	198/234(85)	28/39(72)	288/386(75)	
95%-betrouwbaarheidsinterval	11 tot 31	42 tot 54	80 tot 90	58 tot 86	71 tot 79	

*Geen angiografie uitgevoerd bij 14% van de behandelde patiënten.

**Beoordeling van kransvatdoorgankelijkheid na 60 min.

***Volledige vulling van het bij het infarct betrokken kransvat na 4-7 injecties met contrastmiddel gedurende de gehele filmopname.

†Betreft rt-PA met dubbele keten; daarom niet opgenomen in het totaal.

‡Volledige vulling met contrastmiddel van het bij het infarct betrokken kransvat bij de eerste injectie binnen 3 hartcycli.

gen zijn niet als bron gebruikt, omdat deze geen betrouwbare schatting geven van het resultaat van behandeling.²⁰ Helaas is niet ieder lege artis uitgevoerd onderzoek vertaalbaar naar de klinische praktijk. Een patiëntengroep die gebrekkig is gedefinieerd wat betreft opnemingscriteria, en bovendien vaag is omschreven, bijvoorbeeld in ISIS-2 en in ASSET,^{18,19} is moeilijk te herkennen in de kliniek. Ook hebben we ons gebaseerd op onderzoeken uit meer dan één centrum, om zodoende betere algemene kwaliteitsgaranties (centrale registratie, randomisatie en definities van eindpunten) te hebben en een geringere kans te lopen dat onderzoeken zonder positief behandelingsresultaat in de doofpot verdwijnen. De cumulatieve sterfte in de verschillende onderzoeken is weergegeven als relatief risico (het vóórkomen bij patiënten die behandeld zijn met het experimentele middel, gedeeld door het vóórkomen in de referentiegroep). Het 95%-betrouwbaarheidsinterval voor het relatieve risico werd berekend volgens Miettinen.²¹ Voor de ejectionfractie van de linker ventrikel werd het verschil in gemiddelden tussen de behandelingsgroepen berekend met een 95%-betrouwbaarheidsinterval.²²

Kransvatrekanalisatie en kransvatdoorgankelijkheid

De onderzoeken in tabel 2 hebben een vaste tijdsduur tussen het begin van trombolyse en angiografie gemeen. Dit is belangrijk, omdat ook zonder trombolyse de mate waarin afgesloten kransvaten voorkomen, afneemt: ze komen voor bij 87% van de patiënten bij wie binnen de eerste 4 uur na begin van de klachten angiografie wordt verricht en bij 65% van de patiënten bij wie dit gebeurt

tussen de 12 en 24 uur.²³ Ook is de doorgankelijkheid van kransvaten nauwkeurig gedefinieerd en zijn de meest gebruikelijke doseringen van thrombolytica toegepast: 1,5 miljoen IE streptokinase intraveneus in 60 min, 30 mg APSAC in 4-6 min en 100 mg rt-PA met enkele keten in 3 uur.

De volgende conclusies kunnen uit deze onderzoeken worden getrokken:

- Na toediening van rt-PA met dubbele keten zijn meer kransvaten open dan na intraveneus toegediend streptokinase.²
- rt-PA is effectiever in rekanalisatie van afgesloten kransvaten dan intraveneus toegediend streptokinase.⁵ Dit geldt zowel voor binnen 3 uur behandelde patiënten als voor ná 3 uur behandelde patiënten.²⁴ Met rt-PA met enkele keten werd zelfs een nog groter trombolytisch effect gevonden dan met rt-PA met dubbele keten, in doses met minder algemeen effect.⁴
- Na trombolyse met APSAC zijn meer kransvaten open dan na intraveneus toegediend streptokinase.⁸
- Het trombolytisch vermogen van intraveneus toegediend APSAC benadert die van intracoronair toegediend streptokinase.^{6,7} Door het grote aantal patiënten bij wie geen angiografie na trombolyse verricht is (14%), kan in één van beide onderzoeken een selectiebias geïntroduceerd zijn.⁶ Daarom, en vanwege de grote onderzoeksomvang heeft het andere onderzoek meer gewicht: bij met APSAC behandelde patiënten werd een 15% lager rekanalisatiepercentage gevonden dan bij de patiënten die intracoronair met streptokinase waren behandeld (zie tabel 2).⁷

Onderlinge vergelijking van verschillende onderzoeken is een hachelijke zaak. Kransvatdoorgankelijkheid wordt niet alleen bepaald door het therapeutisch effect van een thrombolyticum, maar ook door de endogene fibrinolyse die per patiënt sterk kan verschillen, door angiografische techniek (snel of langzaam injiciëren van contraststof) en definities van kransvatdoorgankelijkheid. Zo definieert de European Cooperative Study Group kransvatdoorgankelijkheid als 'vulling van het kransvat binnen 3 hartcycli bij de eerste contrastinjectie',^{2,9,25,26} de TAMI Study Group omschrijft dit als 'kransvatvulling gedurende de hele duur van de filmopname na 4 injecties van contraststof'¹⁰ en de TIMI Study Group definieert kransvatdoorgankelijkheid als 'kransvatvulling gedurende de hele duur van de filmopname na 7 injecties van contraststof'.⁵ De globale percentages van kransvatdoorgankelijkheid voor de verschillende thrombolytica in tabel 2 zijn dan ook slechts een benadering.

Functie van de linker ventrikel

De globale ejectionfractie van de linker ventrikel is een vrij ongevoelige grootheid om de volgende redenen:

- Gebieden met verminderde contractie worden gecompenseerd door contralateraal gelegen, gezonde gebieden met toegenomen contractie.
- Bij 20 à 30% van de patiënten in ieder onderzoek is geen angiografie beschikbaar, vaak door overlijden van of klinische contra-indicaties bij de patiënt (kortom: bij grote infarcten).
- Vroegere infarcten kunnen het beeld vertroebelen.
- Bij patiënten met een klein infarct wordt misschien een paar dagen vroeger angiografie verricht dan bij patiënten met een groot infarct. Aangezien kleine infarcten meer voorkomen in de onderzoeksgroep met de meest actieve trombolytische behandeling zal dit het therapeutisch effect doen afnemen. In sommige studies werd dan ook voorgeschreven dat de angiografie na een vast aantal dagen moest worden verricht.^{14,29}

Tabel 3 toont een gunstig effect op de globale ejectionfractie van de linkerventrikel van zowel intraveneus als intracoronair toegediend streptokinase als van rt-PA in vergelijking met placebo. Voor APSAC ontbreken hieromtrent nog overtuigende gegevens, aangezien er slechts één klein onderzoek gepubliceerd is.¹² De gemiddelde ejectionfractie in de controlegroepen varieert van 47% tot 54% (zie tabel 3). Het verschil van 7% is gelijk aan of groter dan het therapeutische effect in elk onderzoek afzonderlijk (1% tot 7%). Dit illustreert nogmaals de onvergelijkbaarheid tussen de verschillende onderzoeken.

Enzymatische infarctgrootte

Infarctgrootte kan betrouwbaar worden bepaald met methoden die de totale hoeveelheid enzym (CPK-MB; α -hydroxyboterzuurdehydrogenase, α -HBDH), die door het hart in de circulatie is uitgestort, bepalen. Piek-enzymwaarden zijn ongeschikt voor schatting van infarctgrootte (na trombolysen kan de piekwaarde hoger zijn dan zonder trombolysen, terwijl de totale hoeveelheid uitgestort enzym toch kleiner is). Er zijn slechts 4

onderzoeken waarin lege artis de infarctgrootte enzymatisch is bepaald.^{1,11,14,25} Na intraveneuze toediening van streptokinase was de infarctgrootte 9% kleiner dan na conventionele behandeling met acetylsalicylzuur in de acute fase.¹¹ Bij patiënten die drie uur en eerder na begin van de klachten werden behandeld, was dit verschil 16%. Na intracoronair toegediend streptokinase waren de infarcten gemiddeld 30% kleiner dan na conventionele behandeling (zie tabel 3).¹ De winst van trombolysen was groter naarmate vroeger behandeld werd.³⁰ Bij behandeling binnen 2 uur na begin van de klachten waren de infarcten zelfs 51% kleiner. De infarctgrootte in de controlegroepen van de onderzoeken van Simoons en van Van der Werf en Arnold zijn gelijk (zie tabel 3).¹⁴ Dit maakt een vergelijking van beide onderzoeken mogelijk. Het resultaat van rt-PA ligt waarschijnlijk tussen die van intraveneus en intracoronair toegediend streptokinase in (20% reductie van de infarctgrootte). Gegevens over het effect van APSAC op de infarctgrootte ontbreken vooralsnog.

Sterfte

In tabel 3 zijn de onderzoeken met sterftecijfers weergegeven, die onderling enigszins vergelijkbaar zijn. In twee ervan is in de controlegroep naast placebo ook acetylsalicylzuur gegeven: in het ISAM-onderzoek eenmalig bij opname,¹¹ in het onderzoek van Van der Werf en Arnold tot ontslag uit het ziekenhuis.¹⁴ Het is waarschijnlijk dat dit heeft bijgedragen tot de lage sterfte in de referentiegroep van dit laatste onderzoek en wellicht ook in die van het andere onderzoek. In ISIS-2 werd 20% minder sterfte gezien gedurende de eerste 5 weken bij patiënten die dagelijks met 160 mg acetylsalicylzuur waren behandeld dan bij patiënten die geen acetylsalicylzuur hadden gekregen.¹⁸ De belangrijkste bevindingen in tabel 3 en 4 zijn:

- Intraveneus toegediend streptokinase, mits binnen 6 uur na het begin van de klachten gegeven, resulteerde in 20% minder sterfte gedurende de eerste 3 weken (zie tabel 3) en in 13% minder sterfte gedurende het eerste jaar. Hoe vroeger de behandeling werd gegeven hoe meer winst (zie tabel 4). Deze zelfde tendens werd gevonden in ISIS-2.¹⁸ Een verdergaande vergelijking met de andere onderzoeken wordt bemoeilijkt doordat in ISIS-2 waarschijnlijk geen uniform ziektebeeld bestudeerd is (37% van de patiënten had geen electrocardiografische tekenen van transmurale ischemie).
- Intracoronair toegediend streptokinase, mits binnen 5 uur gegeven, resulteerde in 50% minder sterfte gedurende het eerste jaar. Ook voor intracoronair toegediend streptokinase gold: meer baat bij vroegere toediening.
- Intraveneus toegediend rt-PA, mits binnen de 5 uur na het begin van de klachten gegeven, resulteerde in 51% lagere sterfte gedurende de eerste 2 weken en 36% lagere sterfte gedurende de eerste 3 maanden.¹⁴ Dit ondanks de reeds zeer lage sterfte in de controlegroep met alleen acetylsalicylzuur. Wanneer de therapie begonnen werd binnen 3 uur na het begin van de klachten, was de sterfte gedurende de eerste drie maanden zelfs 59% lager.¹⁴ Deze sterftereducties benaderen die van intracoronair

TABEL 3. Gerandomiseerde onderzoeken waarin de effecten van trombolytische behandeling op linker-ventrikelfunctie, enzymatische infarctgrootte en sterfte bestudeerd zijn. Het aantal gerandomiseerde patiënten per onderzoek uit tabel 1, verminderd met het aantal patiënten in deze tabel geeft het aantal patiënten voor wie geen uitkomst voorhanden was

onderzoek	aantal behandelde patiënten	resultaat (%) bij controle-patiënten (SD)	resultaat in % (SD) bij patiënten behandeld met			resultaat behandelde patiënten ten opzichte van controle-patiënten (95%-betrouwbaarheidsinterval)
			streptokinase	APSAC	rt-PA	
			intraveneus	intracoronair		
<i>ejectiefractie van de linker ventrikel</i>						<i>absoluut verschil (%)</i>
ISAM study group ¹¹	848	54(14)	57(14)			+3 (1 tot 5)
Serruys, et al. ²⁷	332	47(14)		53(13)		+6 (3 tot 9)
Taeymans en Materne ¹²	82	54(13)			55(12)	+1 (-4 tot 6)
National Heart Foundation of Australia coronary thrombolysis group ¹³	103	52(15)				+6 (-0,1 tot 12)
Van der Werf en Arnold ¹⁴	577	49(11)				+2 (0,2 tot 4)
O'Rourke, et al. ¹⁵	126	54(14)				+7 (2 tot 12)
<i>enzymatische infarctgrootte</i>						<i>relatief verschil (%)</i>
ISAM study group ¹¹ (CK-MB, U/l/uur*)		1869* U/l/uur	1701* U/l/uur			-9
Simoons ¹ (HBDH-Q72, U/l)	533	821** U/l		575** U/l		-30
Van der Werf en Arnold ¹⁴ (idem)	703	867 U/l			694 U/l	-20
<i>2-5 weken sterfte</i>						<i>quotient van de sterftcijfers</i>
Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto miocardico (GISSI) ¹⁶	9743	13	10			0,80 (0,71-0,89)
ISAM study group ¹¹	1681	7***	6***			0,88 (0,62-1,25)
ISIS-2 collaborative group ¹⁸	7467	12	8			0,67 (0,59-0,77)
ISIS-2 collaborative group ¹⁸	3727	13	6***			0,49 (0,40-0,60)
Simoons ¹	533	12		6***		0,51 (0,29-0,90)
AIMS trial study group ¹⁷	1004	12			6	0,53 (0,35-0,79)
Van der Werf en Arnold ¹⁴	721	6***				0,49 (0,24-1,01)
Wilcox, et al. ¹⁹	5011	10				0,74 (0,61-0,89)
<i>3-7 maanden sterfte</i>						
Schröder, et al. ²⁸	1681	11	10			0,92 (0,70-1,20)
Van der Werf en Arnold ¹⁴	721	8				0,64 (0,37-1,13)
<i>1-jaarssterfte</i>						
Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto miocardico (GISSI) ²⁹	9728	19	16			0,87 (0,80-0,95)
Simoons ¹	533	16		9***		0,54 (0,33-0,86)
AIMS trial study group ¹⁷	291	19			11	0,56

* Onderschatting van verschil tussen behandelingsgroepen omdat niet is gecorrigeerd in verband met de grotere afname van hydroxyboterzuurdehydrogenase (HBDH) naar de extravasculaire ruimte bij controlepatiënten dan in de met thrombolytica behandelde groep.

**De oorspronkelijk gepubliceerde infarctgrootte is gedeeld door 1,34 om de methode van HBDH-bepaling gelijk te maken aan die in het onderzoek van Van der Werf en Arnold.¹⁴

***Patiënten werden met acetylsalicylzuur behandeld.

toegediend streptokinase. De onlangs door Wilcox et al. gepubliceerde 26% sterftereductie is moeilijk te vergelijken met de bevindingen van Van der Werf en Arnold.^{14 19} In het eerstgenoemde onderzoek had 17% van de patiënten bij opname een normaal ECG en de sterfte in de groep was zeer laag. Het is waarschijnlijk dat ook de patiënten met een abnormaal ECG niet voldeden aan de

criteria van het andere onderzoek. Waarschijnlijk is door het verschil in patiëntengroepen ook het verschil in behandelingseffect van rt-PA te verklaren.²⁰

Ook APSAC reduceerde de sterfte na een hartinfarct. In een interim-rapportage van het AIMS-onderzoek werd 47% minder sterfte na één maand gerapporteerd bij patiënten die met APSAC werden behandeld (zie ta-

TABEL 4. Effect van trombolysie op sterfte in verschillende categorieën van tijdsduur tussen begin van de klachten en bij begin van de trombolytische therapie

onderzoek	tijd tot behandeling in uren	aantal behandelde patiënten	sterfte (%) in de controlegroep	sterfte (%) in de groep behandeld met			quotiënt van de sterftecijfers in beide groepen (95%-betrouwbaarheidsinterval)
				streptokinase intraveneus	APSAC intracoronair	rt-PA	
<i>2-4 weken sterfte</i>							
Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto miocardico (GISSI) ¹⁶	≤ 3	6094	12	9			0,77 (0,66-0,89)
	3-6	3649	14	12			0,83 (0,70-0,99)
	6-9	1352	14	13			0,89 (0,68-1,17)
	9-12	594	14	16			1,16 (0,79-1,71)
ISAM study group ¹¹	≤ 3	940	6*	5*			0,81 (0,49-1,35)
	3-6	801	8*	8*			0,96 (0,60-1,55)
AIMS trial study group ¹⁷	≤ 4	660	9		5		0,59 (0,34-1,02)
	4-6	344	18		8		0,47 (0,26-0,85)
Van der Werf en Arnold ¹⁴	≤ 3	386	6*			1*	0,18 (0,05-0,69)
	3-5	335	5*			5*	0,90 (0,36-2,28)
<i>3-maanden sterfte</i>							
Van der Werf en Arnold ¹⁴	≤ 3	386	8*			3*	0,41 (0,17-0,98)
	3-5	335	8*			6*	0,83 (0,38-1,79)
Vermeer, et al. ³⁰	≤ 3**	358	14		5*		0,39 (0,19-0,79)
	3-5	130	14		8*		0,60 (0,23-1,59)
<i>1-jaarssterfte</i>							
Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto miocardico (GISSI) ¹⁶	≤ 3	6085	17	15			0,88 (0,78-0,98)
	3-6	3643	21	18			0,87 (0,76-0,99)
	6-9	1352	21	21			0,99 (0,80-1,21)
	9-12	594	19	22			1,18 (0,86-1,63)

*Patiënten werden met acetylsalicylzuur behandeld.

**In de oorspronkelijke publikatie is de tijdsduur van het begin van de klachten tot opname gegeven; hieraan is in deze tabel 1 uur toegevoegd, aangezien gemiddeld 1 uur verliep alvorens tot intracoronaire trombolysie werd overgegaan.

bel 3).¹⁷ Een kanttekening bij dit onderzoek is dat de patiëntentoeelating werd gestaakt wegens een groot therapeutisch effect. Omdat het therapeutisch effect gedurende het onderzoek varieert, bestaat de mogelijkheid van overschatting van dit effect.

Onderlinge vergelijking van de in de verschillende onderzoeken gevonden sterftereducties door intraveneus of intracoronair toegediend streptokinase, APSAC en rt-PA is riskant om dezelfde redenen die genoemd zijn bij de onderzoeken naar doorgankelijkheid van de kransvaten. Een onderzoek dat de sterftereductie door intraveneus toegediend streptokinase vergelijkt met die door rt-PA, wordt nu verricht (Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell' Infarto miocardico (GISSI-2)). Een ander onderzoek moet de sterftereducties voor intraveneus toegediend streptokinase, APSAC en rt-PA onderling gaan vergelijken (ISIS-3).

Zoals het zich nu laat aanzien geeft intracoronair toegediend streptokinase (voorafgegaan door intraveneuze toediening) de grootste sterftereductie, intraveneus toegediend streptokinase is het minst effectief en rt-PA en wellicht ook APSAC benaderen de effectiviteit van intracoronair toegediend streptokinase (zie tabel 3). Het gebruik van acetylsalicylzuur onmiddellijk begonnen bij de aanvang van de klachten, heeft een duidelijk additief effect op de sterftereductie bij intraveneus toegediend streptokinase, maar waarschijnlijk ook bij de andere thrombolytica.

ANGIOGRAFISCH AANGETOONDE HERNIEUWDE KRANSVATAFSLUITING

Een trombus is het resultaat van fibrinevorming en fibrinolyse, een dynamisch proces. Dit kan resulteren in een open-, dicht- en weer opengaan van het kransvat. Coronariografie geeft hiervan slechts een momentopname, hetgeen een moeilijkheid bij het bestuderen van herocclusie is. Een tweede probleem is dat een deel van de patiënten niet opnieuw catheterisatie heeft ondergaan wegens weigering, een slechte hemodynamische toestand of het ondergaan van ingrepen zoals aortocoronaire bypass-operaties (juist die patiënten bij wie hernieuwde afsluiting een rol kan hebben gespeeld).

Na trombolysie met intracoronair toegediend streptokinase bleek bij angiografie na twee weken bij 17% van de patiënten opnieuw een afsluiting te zijn ontstaan. Na trombolysie met rt-PA leek aanvankelijk hernieuwde afsluiting vaak voor te komen, voornamelijk bij ernstige resterende kransvatvernauwingen en bij een kortdurende thrombolyticum-toediening van 90 minuten.³¹ In later onderzoek met rt-PA met dubbele en met enkele keten werd hernieuwde afsluiting na 1 tot 24 uur bij 7-10% van de patiënten vastgesteld,^{26,32} en na 1 tot 2 weken bij 12-18% van de patiënten.^{26,32} In twee gerandomiseerde onderzoeken werd het effect op hernieuwde kransvatafsluiting van een langdurige rt-PA-toediening onderzocht.^{26,32} In het ene onderzoek (met rt-PA met dubbele keten) was er geen baat van een langdurige toediening,²⁶

in het andere (rt-PA met enkele keten) werden hernieuwde afsluitingen voornamelijk na kortdurende rt-PA-toediening gezien.³² Voor APSAC zijn vergelijkbare getallen gepubliceerd (5%⁶, 0%⁸ en 8%⁷ in de eerste 24 uur). Deze getallen zijn echter niet betrouwbaar wegens de kleine omvang van de eerste twee onderzoeken en wegens de uitsluiting van 34% van de patiënten met rekanalisatie na 90 min in het derde onderzoek in verband met additionele behandeling (andere vormen van trombolysie, ballondilatatie of operatie).

VEILIGHEID VAN DE THROMBOLYTICA

Inherent aan de werking van thrombolytica is het ontstaan van bloedingen. Patiënten met een tevoren bekend verhoogd risico van bloedingen zijn dan ook steeds uitgesloten van trombolysie-onderzoekingen: patiënten met inwendig bloedverlies, grote operaties of ongevallen korter dan 3 maanden geleden, met risicofactoren voor intracerebrale bloedingen (een CVA in het verleden, onbehandelde hypertensie, ernstige diabetes mellitus), met andere loci minoris resistentiae (diabetische retinopathie, tumoren) met een leeftijd boven 75 jaar of met reeds verstoorde hemostase (trombopenie, bloederziekte). Uiteindelijk kan op grond van de huidige indicatiestelling (leeftijd en geringe tijdsduur tot begin van de behandeling) trombolytische therapie slechts bij ongeveer 25% van alle patiënten met een acuut hartinfarct worden uitgevoerd.

Bloedingen ontstaan, afhankelijk van de gehanteerde definitie en het onderzoeksprotocol (wel of geen invasieve ingrepen in de acute fase), bij 20% tot 40% van de patiënten. Het betreft meestal lokale bloedingen ter plaatse van puncties in venen of arteriën. De meest gevreesde bloedingen zijn hersenbloedingen (bij 0,5% van de patiënten). Er is geen aanwijzing dat bloedingen minder vaak voorkomen met een fibrinespecifiek thrombolyticum als rt-PA. In onderzoekingen die intraveneus toegediend streptokinase vergeleken met rt-PA met dubbele keten kwamen bloedingen ongeveer even vaak voor.^{2,5} Er is geen aanwijzing dat rt-PA met enkele keten zich anders gedraagt. Wel lijkt er een dosisafhankelijkheid te bestaan: intracerebrale bloedingen ontstonden met 150 mg rt-PA met enkele keten bij 5 van 311 patiënten (1,6%)³³ en met 100 mg bij 15 van 3768 patiënten (0,4%).¹⁴ Er moet echter opgemerkt worden dat ondanks grote individuele gevoeligheid voor rt-PA in bijna alle onderzoekingen een vaste dosis gegeven is. Het is onbekend in hoeverre bloedingen beperkt kunnen worden door de dosis aan te passen aan de individuele patiënt, bijvoorbeeld door de dosis te titreren aan de hand van metingen van fibrinogeenafbraak-producten tijdens de infusie.³⁴ Voorts werd toediening van rt-PA steeds gecombineerd met heparine en acetylsalicylzuur. Of onmiddellijke toediening van heparine nodig is, wordt nu bestudeerd in een onderzoek van de European Cooperative Study Group.

'Baat het niet, dan schaadt het niet' gaat voor trombolysie niet op. Niet alleen door het bovengenoemd bloedingsrisico, maar ook omdat bij patiënten die 6 tot 9 uur na het begin van de klachten trombolysie kregen, geen

effect op de sterfte gezien werd en bij patiënten die tussen 9 en 12 uur met streptokinase behandeld werden zelfs een nadelig effect.¹⁶ Obducties doen vermoeden dat hemorragische infarcten vaker voorkomen bij trombolysie dan bij conventionele behandeling,³⁵ en wel voornamelijk wanneer trombolysie later dan 3 uur na het begin van de klachten wordt toegepast.³⁶ Wij moeten hiermee rekening houden en vooralsnog geen patiënten na 6 uur met thrombolytica behandelen. De bevindingen van ISIS-2 doen hieraan niet af,¹⁸ zolang een gedetailleerde beschrijving van de laat behandelde patiënten ontbreekt.

Bij dierproeven werden ernstige aritmieën, zoals ventrikelfibrilleren, gezien vlak na herstel van de bloedvoorziening. In klinische trombolysie-onderzoekingen werden voornamelijk idioventriculaire ritmes gezien met zelden hemodynamische en dus therapeutische consequenties. Ventrikelfibrilleren kwam minder vaak voor bij de met thrombolytica behandelde patiënten dan bij de controlepatiënten.^{1,11,14}

BALLONDILATATIE IN DE ACUTE FASE VAN HET INFARCT

Waarnemingen uit niet-gerandomiseerde onderzoekingen doen vermoeden dat herafsluiting voornamelijk ontstaat als na trombolysie een ernstige kransvatvernauwing overblijft (zowel bij intracoronair toegediend streptokinase als bij rt-PA).^{37,38} Onmiddellijke ballondilatatie zou wellicht angiografisch vastgestelde herafsluiting na intracoronair toegediend streptokinase kunnen beperken.³⁷ Sheehan rapporteerde dat een verbetering in hartspierfunctie gedurende de eerste weken alleen werd gezien als het kransvat na trombolysie meer dan 0,4 mm in doorsnede was.³⁹ Gerandomiseerd onderzoek kon deze bevindingen slechts ten dele bevestigen. Na intracoronair toegediend streptokinase werd een reductie in herafsluitingen van 20% gerapporteerd gedurende de eerste 3-4 weken (95%-betrouwbaarheidsinterval: 0,35-1,52).⁴⁰ Bij 5 van de 14 patiënten met herocclusie in de groep zonder onmiddellijke ballondilatatie was het criterium voor herafsluiting echter niet op angiografisch onderzoek gebaseerd maar op de aanwezigheid van een trombus bij obductie en bij 2 van de 14 patiënten was het creatinefosfokinasebeloop het criterium. Definitieve conclusies zijn dan ook niet te trekken. Gegevens over het opnieuw ontstaan van ischemie werden niet gepubliceerd. Er werd slechts een geringe verbetering van hartspierfunctie in het infarctgebied gezien gedurende de eerste weken en dit alleen bij patiënten met een voorwandinfarct.

Bij vergelijking van een niet-invasieve behandeling (alleen rt-PA, acetylsalicylzuur en heparine) met een invasieve behandelingswijze met rt-PA, acetylsalicylzuur en heparine en zo snel mogelijke ballondilatatie werd geen verschil gevonden in enzymatische infarctgrootte en globale ejectionfracatie van de linker ventrikel. Bloedingscomplicaties kwamen duidelijk vaker voor en de sterfte was hoger.²⁵ Ook wanneer ballondilatatie alleen bij patiënten met een doorgankelijk kransvat werd verricht, was er geen verdere verbetering van linker-ventrikel-functie en klinisch beloop.¹⁰ Evenmin was er effect van vroege ballondilatatie op het voorkomen van hernieuwde

afsluiting: 13% van de patiënten uit de controlegroep kreeg weer een afsluiting en 11% van de groep waarbij onmiddellijke ballondilatatie was uitgevoerd. Voor APSAC zijn geen gegevens over onmiddellijke ballondilatatie voorhanden. De strategie om alleen patiënten met een na trombolysie persisterende kransvatafsluiting met mechanische rekanalisatie en (of) ballondilatatie te behandelen, is nog niet onderzocht. Mechanische perforatie is vaak succesvol, zowel na trombolytische therapie als zonder.^{19 25 40 41} Bij 89% van de patiënten met persisterende kransvatocclusie na 90 min na het begin van de toediening van rt-PA kan alsnog mechanisch een rekanalisatie bewerkstelligd worden.⁴² Angiografisch vastgestelde herocclusie (29%) en sterfte waren echter hoog en het is dan ook de vraag of patiënten baat hebben bij deze behandelingswijze.

Aortocoronaire bypass-operaties zijn uitvoerbaar in de acute fase van het hartinfarct. Omdat onderzoeken die de winst hiervan bestudeerd hebben ontbreken, wordt deze behandeling niet aanbevolen.

CONCLUSIE

De meeste gegevens uit de literatuur zijn in overeenstemming met het therapeutisch model: vroege opening van een afgesloten kransvat beperkt infarctgrootte, spaart de linker-ventrikelfunctie en beperkt de sterfte. Hoe meer kransvaten opgaan met een thrombolyticum, hoe meer winst geboekt wordt. Behandeling met rt-PA of APSAC is wellicht even doeltreffend als met intracoronair toegediend streptokinase. Het grote voordeel is echter dat deze thrombolytica intraveneus toegediend kunnen worden. Hiermee is mogelijk een behandeling met sterftereductie van rond 50% beschikbaar gekomen voor ziekenhuizen zonder faciliteiten voor hartcatheterisatie gedurende 24 uur per dag. Omdat onderzoeken die de noodzaak van routinematige hartcatheterisatie overtuigend aantonen ontbreken, lijkt hartcatheterisatie alleen voorbehouden aan patiënten met angina pectoris na een infarct of aan patiënten met een anderszins verhoogd risico bij niet-invasieve behandeling vóór ontslag uit het ziekenhuis (patiënten met bloeddrukdaling bij ergometrie).

LITERATUUR

- 1 Simoons ML. Verbeterde prognose voor patiënten met een acuut hartinfarct door vroege trombolysie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1986; 130: 1276-80.
- 2 Verstraete M, Bernard R, Bory M, et al. Randomised trial of intravenous rt-PA versus intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *Lancet* 1985; i: 842-7.
- 3 Bucknall C, Darley C, Flax J, et al. Vasculitis complicating treatment with intravenous anisoylated plasminogen streptokinase complex in acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1988; 59: 9-11.
- 4 Mueller HS, Rao AK, Forman SA, et al. Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI): comparative studies of coronary reperfusion and systemic fibrinogenolysis with two forms of recombinant tissue-type plasminogen activator. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 479-90.
- 5 Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. *Circulation* 1987; 76: 142-54.
- 6 Bonnier JJRM, Visser RF, Klomps HC et al. Comparison of intravenous APSAC and intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988; 62: 25-30.

- 7 Anderson JL, Rothbard RL, Hackworthy RA, et al. Multicenter reperfusion trial of intravenous APSAC in acute myocardial infarction: controlled comparison with intracoronary streptokinase. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 1153-63.
- 8 Brochier ML, Quilliet L, Kulbertus H, et al. Intravenous APSAC versus intravenous streptokinase in evolving myocardial infarction. *Drugs* 1987; 33 (suppl 3): 140-5.
- 9 Verstraete M, Bleifeld W, Brower RW, et al. Double-blind randomised trial of intravenous rt-PA versus placebo in acute myocardial infarction. *Lancet* 1985; ii: 965-9.
- 10 Topol EJ, Califf RM, George BS, et al. and the TAMI study group. A randomized trial of immediate versus delayed elective angioplasty after intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1987; 317: 581-8.
- 11 ISAM study group. A prospective trial of intravenous streptokinase in acute myocardial infarction (ISAM). *N Engl J Med* 1986; 314: 1465-71.
- 12 Taeymans Y, Materne P, on behalf of the Belgian group of the European multicentre study (EMS). Assessment of left ventricular function in a randomised study of intravenous APSAC versus heparin in acute myocardial infarction. *Drugs* 1987; 33 (suppl 3): 216-20.
- 13 National heart foundation of Australia coronary thrombolysis group. Coronary thrombolysis and myocardial salvage by tissue plasminogen activator given up to 4 hours after onset of myocardial infarction. *Lancet* 1988; i: 203-7.
- 14 Werf F van der, Arnold AER, and the European cooperative study group (ECSG). Effect of intravenous rt-PA on infarct size, left ventricular function and survival in patients with acute myocardial infarction. *Br Med J* 1988 (ter perse).
- 15 O'Rourke M, Baron D, Keogh A, et al. Limitation of myocardial infarction by early infusion of recombinant tissue-type plasminogen activator. *Circulation* 1988; 77: 1311-15.
- 16 Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; i: 397-402.
- 17 AIMS trial study group. Effect of intravenous APSAC on mortality after acute myocardial infarction: Preliminary report of a placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 1988; i: 545-9.
- 18 ISIS-2 (second international study of infarct survival) collaborative group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; ii: 349-60.
- 19 Wilcox RG, Lippes G von der, Olsson CG, Jensen G, Skene AM, Hampton JR (for the ASSET study group). Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction. Anglo-Scandinavian study of early thrombolysis (ASSET). *Lancet* 1988; ii: 525-30.
- 20 Tijssen JGP, Lubsen J, Roelandt JRTC. Grondslagen van interventie-onderzoek. *Ned Tijdschr Geneesk* 1988; 132: 2006-10.
- 21 Miettinen OS, Nurminen M. Comparative analysis of two rates. *Stat Med* 1985; 4: 213-26.
- 22 Pocock SJ. *Clinical trials: a practical approach*. Chichester: Wiley, 1984: 209.
- 23 DeWood MA, Spores J, Notske R, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980; 303: 897-902.
- 24 Verstraete M, for the European cooperative study group. Thrombolysis after myocardial infarction. *Lancet* 1988; i: 763.
- 25 Simoons ML, Arnold AER, Betriu A, et al. Thrombolysis with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: no additional benefit from immediate percutaneous coronary angioplasty. *Lancet* 1988; i: 197-203.
- 26 Verstraete M, Arnold AER, Brower RW, et al. Acute coronary thrombolysis with recombinant human tissue-type plasminogen activator: initial patency and influence of maintained infusion on reocclusion rate. *Am J Cardiol* 1987; 60: 231-7.
- 27 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.
- 28 Schröder R, Neuhaus KL, Leizorovicz A, et al. A prospective placebo-controlled double-blind multicenter trial of intravenous streptokinase in acute myocardial infarction (ISAM): long-term mortality and morbidity. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 197-203.

- ²⁹ Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto miocardico (GISSI). Long-term effects of intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction: final report of the GISSI study. *Lancet* 1987; i: 871-4.
- ³⁰ Vermeer F, Simoons ML, Bär F, et al. Which patients benefit most from early thrombolytic therapy with intracoronary streptokinase. *Circulation* 1986; 74: 1379-89.
- ³¹ Gold HK, Leinbach RC, Garabedian HD, et al. Acute coronary reocclusion after thrombolysis with recombinant human tissue-type plasminogen activator: prevention by a maintenance infusion. *Circulation* 1986; 73: 347-52.
- ³² Johns JA, Gold HK, Leinbach RC, et al. Prevention of coronary artery reocclusion and reduction in late coronary artery stenosis after thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1988; 78: 546-56.
- ³³ Braunwald E, Knatterud GL, Passamani ER, Robertson TL. Announcement of protocol change in thrombolysis in myocardial infarction trial. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 467.
- ³⁴ Arnold AER, Brower RW, Collen D, et al. Systemic fibrinogenolysis after recombinant human tissue-type plasminogen activator for acute myocardial infarction: influence on coronary patency and bleeding. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 105a.
- ³⁵ Waller BF, Rothbaum DA, Pinkerton PA, et al. Status of the myocardium and infarct-related coronary artery in 19 necropsy patients with acute recanalisation using pharmacologic mechanical or combined types of reperfusion therapy. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 785-801.
- ³⁶ Schröder S, Schofer J, Klöppel G, Mathey DG. Myocardial haemorrhage after intracoronary thrombolysis. *Eur Heart J* 1985; 6 (suppl E): 155-62.
- ³⁷ Serruys PW, Wijns W, Brand M van den, et al. Is transluminal coronary angioplasty mandatory after successful thrombolysis? Quantitative coronary angiography study. *Br Heart J* 1983; 50: 257-65.
- ³⁸ Williams DO, Borer J, Braunwald E, et al. Intravenous rt-PA in patients with acute myocardial infarction: a report from the NHLBI thrombolysis in myocardial infarction trial. *Circulation* 1986; 73: 338-46.
- ³⁹ Sheehan FH, Mathey DG, Schofer J, et al. Factors that determine recovery of left ventricular function after thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1985; 71: 1121-8.
- ⁴⁰ Erbel R, Pop T, Henrichs K-J, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty after thrombolytic therapy: a prospective controlled randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 485-95.
- ⁴¹ O'Neill W, Timmis GC, Bourdillon PD, 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.
- ⁴² Califf RM, Topol EJ, George BS, et al. Characteristics and outcome of patients in whom reperfusion with intravenous rt-PA fails: results of the TAMI I trial. *Circulation* 1988; 77: 1090-9.

Aanvaard op 31 oktober 1988

Optimale therapie na trombolysie: agressief of conservatief?

A. MEIJER EN F.W.A. VERHEUGT

INLEIDING

Het nut van trombolytische therapie bij het acute myocardinfarct mag met de ter beschikking staande gegevens als vaststaand beschouwd worden. Bij intraveneuze toediening binnen 6 uur na het begin van de klachten wordt de ziekenhuissterfte gereduceerd met 20-50%.¹ Deze winst blijft gedurende de rest van het eerste follow-up-jaar behouden.² Men neemt aan dat de betere overlevingscijfers berusten op behoud van de pompfunctie van het hart door 'redding' van hartspierweefsel. Inderdaad blijkt de globale ejectiefractie in de behandelingsgroep gemiddeld 6% groter te zijn dan in de controlegroep.³ De groep die het meeste profiteert van trombolytische therapie bestaat uit patiënten die binnen 4-6 uur na het begin van de klachten worden gezien met op het ECG aanwijzingen voor een groot bedreigd gebied.⁴ Intraveneuze toediening van streptokinase blijkt in 50%, intracoronaire toediening zelfs in 85% van de gevallen het afgesloten kransvat te openen.⁵ In 80% hiervan blijft een ernstige reststenose bestaan.⁶ Deze bestaat waarschijnlijk uit een gefixeerde atheromateuze plaque, waarop zich nog trombusresten bevinden.⁷ Het is voorstelbaar dat ter plaatse gemakkelijk opnieuw een afsluiting kan ontstaan. Dit blijkt bij controle-angiografie in ongeveer 1/5 van de

Zie ook de artikelen op bl. 335, 338, 341, 354, 358 en 366.

gevallen te gebeuren en de kans hierop is groter als de reststenose ernstiger is.^{8,9} Een nieuwe afsluiting kan symptomeloos verlopen, maar kan zich ook manifesteren als angina pectoris of reïnfarcering of tot acute dood leiden. Reïnfarcering komt in de grote onderzoeken inderdaad ongeveer tweemaal zo vaak voor in de behandelingsgroep als in de controlegroep,¹ zodat in deze gevallen de initiële winst alsnog verloren gaat. Het is dus waarschijnlijk mogelijk de sterftcijfers verder te verbeteren door te voorkomen dat het kransvat opnieuw afgesloten wordt. Dit gebeurt in 75% van de gevallen binnen 4 weken na het infarct,¹⁰ zodat behandeling gericht op preventie ervan dan ook aansluitend aan trombolysie uitgevoerd zou moeten worden.

In dit artikel zal worden ingegaan op de diagnostiek van geslaagde trombolysie en op de vraag wat de waarde is van respectievelijk coronaire bypass-operatie, percutane transluminale coronaria-angioplastiek (PTCA) en behandeling met antithrombotica ter preventie van een nieuwe afsluiting na geslaagde trombolysie.

DIAGNOSTIEK VAN GESLAAGDE TROMBOLYSIE

Wat idealiter vastgesteld zou moeten worden na trombolytische behandeling is of er bij de individuele patiënt hartspierweefsel gered is. Dit komt niet overeen met het

Academisch Ziekenhuis Vrije Universiteit, afd. Cardiologie, Postbus 7057, 1007 MB Amsterdam.

A. Meijer, assistent-geneeskundige; dr. F.W.A. Verheugt, cardioloog.
Correspondentie-adres: dr. F.W.A. Verheugt.