

Vroege trombolysie verbetert de prognose op lange termijn voor patiënten met een hartinfarct

J. VOS, J. G. P. TIJSSSEN, F. VERMEER, F. W. A. VERHEUGT, X. H. KRAUSS EN M. L. SIMOONS

Een hartinfarct wordt meestal veroorzaakt door een afsluiting van een kransslagader na vorming van een trombus op een atherosclerotische plaque.¹ Stolseloplossende geneesmiddelen kunnen het vat weer doorgankelijk maken, waardoor de bloedvoorziening naar het ischemische hartweefsel hersteld wordt, de infarctgrootte beperkt blijft en de afname van de pompfunctie van het hart beperkt wordt.² Trombolytische behandeling met intracoronair of intraveneus toegediende streptokinase, met recombinant weefsel-plasminogeenactivator (alteplase, rt-PA) en met 'anisoylated plasminogen-streptokinase activator complex' (anistreplase, APSAC) leidt in vergelijking met de conventionele behandeling tot een lagere ziekenhuis- en 1-jaarssterfte.³⁻⁶

Om na te gaan wat de effecten zijn van de trombolytische behandeling van het acute hartinfarct op lange termijn en welke factoren bepalend zijn voor de overlevingskans op lange termijn, werd een vervolgonderzoek verricht onder de patiënten die deel uitmaakten van het onderzoek van het Interuniversitair Cardiologisch Instituut Nederland, waar de trombolytische behandeling met intracoronair toegediende streptokinase werd vergeleken met de conventionele behandeling.³

PATIËNTEN EN METHODEN

Patiënten met klachten en ECG-afwijkingen typisch voor een acuut hartinfarct, die binnen 4 uur na het ontstaan van die klachten waren opgenomen in het ziekenhuis, werden toegelaten tot het onderzoek in de periode juni 1981 tot maart 1985. Patiënten met een contra-indicatie voor trombolytische behandeling en patiënten die ouder waren dan 70 jaar, werden niet in het onderzoek opgenomen. Patiënten die in aanmerking kwamen voor het onderzoek werden telefonisch aangemeld bij een centraal registratiepunt waar tevens randomisatie werd verricht. Patiënten toegewezen aan de controlegroep werden op conventionele wijze behandeld. Aan patiënten die toegewezen waren aan de trombolysiegroep, werd toestemming gevraagd voordat met deze destijds nieuwe behandelingsmethode werd begonnen. Indien toestem-

SAMENVATTING

In een eerder gepubliceerd klinisch onderzoek werd de behandeling met intracoronair toegediende streptokinase van 269 patiënten wegens een acuut hartinfarct vergeleken met de conventionele behandeling van 264 patiënten. Ten einde de resultaten van de trombolysie op lange termijn te beoordelen werden gegevens van alle patiënten verzameld 3 tot 7 jaar na opname. Voor de trombolytisch en de conventioneel behandelde groep waren de 3-jaarspercentages respectievelijk voor overleving 87 en 79, voor het ontstaan van een recidiefinfarct 17 en 9, voor coronaire bypass-operatie 19 en 16, en voor percutane transluminale coronaria-angioplastiek (PTCA) 9 en 6. De met een thrombolyticum behandelde groep patiënten bleek ook na ontslag uit het ziekenhuis een betere prognose te hebben dan de controlegroep. Het verschil in overlevingskans tussen beide groepen was 6% na 1 jaar en 10% na 5 jaar. Het gunstige effect van trombolysie was het grootst bij patiënten met een voorwandinfarct, patiënten met uitgebreide ischemie en patiënten die snel na ontstaan van het infarct behandeld waren. De linker-kamerfunctie bleek de belangrijkste determinant te zijn voor de overlevingskans na ontslag. De resultaten tonen aan dat vroege trombolysie bij het acute hartinfarct ook op lange termijn resulteert in een grotere overlevingskans.

ming verkregen was, ondergingen zij zo snel mogelijk een hartcatheterisatie waarbij 250.000 eenheden streptokinase intracoronair werden toegediend. Na 1 januari 1984 werd voorafgaand aan de catheterisatie tevens 500.000 eenheden streptokinase intraveneus toegediend. In 2 van de 5 deelnemende ziekenhuizen werd bij patiënten die na het wederom doorgankelijk worden van de bij het infarct betrokken coronairarterie een ernstige stenose in dat vat bleken te hebben, aansluitend percutane transluminale coronaria-angioplastiek (PTCA) verricht. Bij het merendeel van de patiënten werd tussen 10 en 40 dagen na het infarct hartcatheterisatie verricht.³⁻⁷

In 1988 werd via de gemeentelijke bevolkingsregisters nagegaan welke patiënten overleden waren en wanneer. Bij de behandelende cardiologen en indien nodig bij de huisartsen werd informatie ingewonnen over eventuele ziekenhuisopnames, ingrepen, medicatie en toestand van de patiënten.

Overlevingscurven werden berekend volgens de methode van Kaplan-Meier.⁸ Met behulp van het proportional hazards model van Cox werd nagegaan welke factoren van invloed waren op de overlevingskans op lange termijn en op het ontstaan van een recidiefinfarct.⁹ Alle analyses werden uitgevoerd volgens het 'intention to treat'-principe. Voor de identificatie van determinanten werden 2 multivariate modellen ontwikkeld: in het eerste model werd de overlevingskans voorspeld met behulp

Interuniversitair Cardiologisch Instituut Nederland en Erasmus Universiteit, Thoraxcentrum, Postbus 1738, 3000 DR Rotterdam.

J. Vos (tevens: Centrum voor Klinische Besliskunde); dr. J. G. P. Tijssen, epidemioloog; prof. dr. M. L. Simoons, cardioloog.

Academisch Ziekenhuis, Maastricht.

Dr. F. Vermeer, cardioloog.

Academisch Ziekenhuis Vrije Universiteit, Amsterdam.

Prof. dr. F. W. A. Verheugt, cardioloog.

Zuiderziekenhuis, Rotterdam.

X. H. Krauss, cardioloog.

Correspondentie-adres: prof. dr. M. L. Simoons.

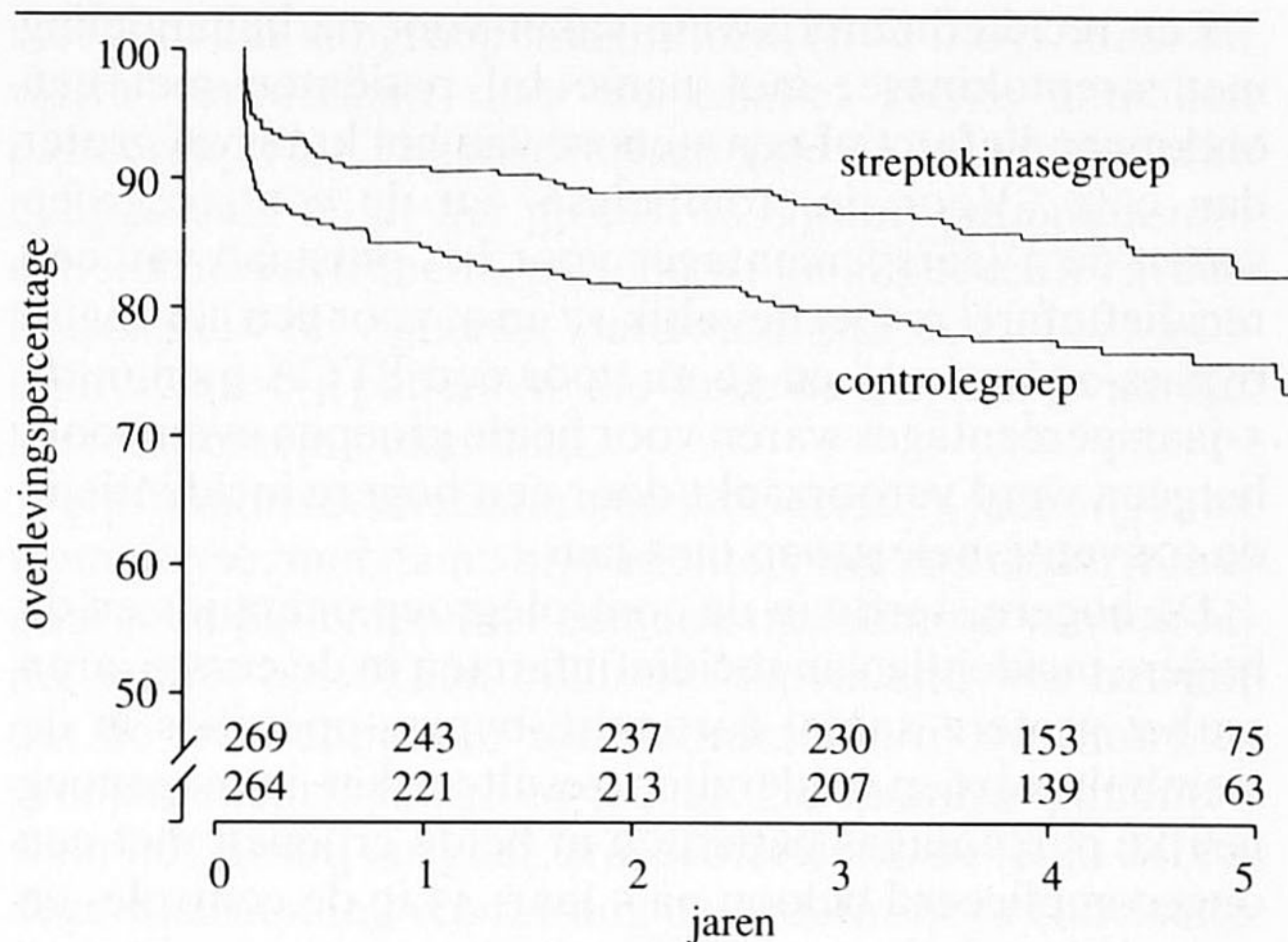
van de gegevens die bij opname in het ziekenhuis bekend waren, in het tweede met behulp van alle gegevens die bij ontslag beschikbaar waren.

RESULTATEN

Vanaf juni 1981 tot medio maart 1985 werden 533 patiënten opgenomen in het onderzoek: 264 patiënten werden toegewezen aan de controlegroep, 269 patiënten aan de trombolysegroep. Van de laatsten kregen 98 patiënten voor hartcatheterisatie 500.000 eenheden streptokinase intraveneus toegediend. Bij 46 patiënten werd in acute fase van het hartinfarct tevens een PTCA van de infarctarterie uitgevoerd.³ Het follow-up-onderzoek was compleet voor de eerste 3 jaar na opname in het onderzoek; de langste follow-up duurde 7 jaar.

Het geneesmiddelengebruik gedurende het na-onderzoek was voor beide behandelingsgroepen nagenoeg gelijk, evenals de toestand van de patiënten weerspiegeld in de New York Heart Association (NYHA)-classificatie. Na 3 jaar was 70% van de patiënten zonder klachten. De overlevingscurven tot 5 jaar na het hartinfarct zijn weergegeven in figuur 1. Na 3 jaar waren in de controlegroep 207 patiënten (79%) in leven, in de trombolysegroep 233 patiënten (87%). De overlevingspercentages na 5 jaar waren respectievelijk 71 en 81. De sterftereductie door trombolysen over de gehele follow-up-periode was 39%, met 95%-betrouwbaarheidsintervallen van 12 tot 58%. Het verschil in overlevingspercentage tussen de behandelingsgroepen, dat na 1 jaar 6% was, nam toe tot 8 na 3 jaar en 10 na 5 jaar. Tussen 1 en 5 jaar na behandeling overleden in de trombolysegroep 20 patiënten en in de controlegroep 27 patiënten.

De overlevingscijfers in samenhang met de infarctlokalisatie, de tijd tussen ontstaan van het infarct en begin van de behandeling, de uitgebreidheid van het ischemische gebied gemeten naar de som van de ST-segmentveranderingen bij opname, en met de toestand van het met het infarct samenhangende kransvat na de behandeling voor de streptokinasegroep worden weergegeven in tabel 1. Voor alle subgroepen was het overlevingspercentage gunstiger na trombolysen. Het gunstige effect van de trombolysen was het grootst bij patiënten met een voorwandinfarct, bij patiënten die binnen 2 uur na het begin van de klachten waren opgenomen, en bij patiënten met uitgebreide ECG-afwijkingen bij opname. Bij patiënten met een voorwandinfarct was het verschil in overlevingspercentage na 5 jaar 17 en met een onderwandinfarct 6. Bij de patiënten die binnen 2 uur na ontstaan van het infarct waren opgenomen, was het effect van de trombolysen groter na 1 en 3 jaar, maar niet na 5 jaar. Ook bij patiënten met uitgebreide ischemie bij opname (som van de ST-segmentveranderingen groter of gelijk aan 1,2 mV) was de winst na de trombolytische behandeling groter. Het verschil in overlevingspercentage na 3 jaar was 5 bij geringe ischemie tegenover 9 bij uitgebreide ischemie. De patiënten uit de trombolysegroep bij wie al bij het begin van de hartcatheterisatie in de acute fase het bij het infarct betrokken kransvat doorgankelijk was, hadden de gunstigste prognose met een 5-jaarsoverle-



FIGUUR 1. Overlevingspercentages na 1, 3 en 5 jaar van patiënten die wegens een acuut hartinfarct conventioneel of met streptokinase behandeld werden. De getallen boven de tijdsassen geven de aantallen patiënten waarvoor op de gegeven tijdstippen follow-up-gegevens beschikbaar waren, de streptokinasegroep boven de conventionele groep.

vingspercentage van 94. Bij patiënten van wie het kransvat voor de behandeling afgesloten was en na trombolysen weer doorgankelijk was, lag dit percentage op 82, en bij de patiënten bij wie ook na de behandeling het vat nog afgesloten was, op slechts 61.

TABEL 1. Overlevingspercentages na 1, 3 en 5 jaar van patiënten die wegens een acuut hartinfarct conventioneel (C) of met trombolysen (T) behandeld werden, ingedeeld naar lokalisatie van het hartinfarct, tijd tussen ontstaan en behandeling van het infarct, uitgebreidheid van de ischemie gemeten naar de som van de ST-segmentveranderingen (Σ -ST) op het ECG bij opname, en naar toestand van het met het infarct samenhangende kransvat na behandeling met intracoronair toegediende streptokinase (○>○: het kransvat is reeds open bij het eerste angiogram, vóór intracoronaire toediening van streptokinase; ●>○: het kransvat is afgesloten bij het eerste angiogram en is weer doorgankelijk na intracoronaire toediening van streptokinase; ●>●: het kransvat is afgesloten bij het eerste angiogram en blijft afgesloten ook na intracoronaire toediening van streptokinase)

gegevens	groep patiënten	aantal patiënten	overlevingspercentage na		
			1 jaar	3 jaar	5 jaar
lokalisatie infarct					
voorwand	C	116	78	71	64
	T	130	89	85	81
onderwand	C	148	89	85	76
	T	130	91	88	82
tijd tussen ontstaan en behandeling van infarct					
< 2 uur	C	200	83	78	72
	T	192	91	89	79
2-4 uur	C	64	84	79	67
	T	77	90	87	83
som van ST-segmentafwijkingen					
Σ -ST < 1,2 mV	C	96	87	87	78
	T	116	92	92	86
Σ -ST \geq 1,2 mV	C	147	82	75	65
	T	129	89	84	78
toestand van met infarct samenhangend kransvat					
○>○	T	65	97	95	94
●>○	T	133	93	89	82
●>●	T	36	75	68	61
onbekend	T	35	86	83	75

Een recidiefinfarct kwam vaker voor na behandeling met streptokinase, met name bij patiënten met een onderwandinfarct of een stenose van het kransvat groter dan 90%. Voor de trombolysen- en de controlegroep waren de 3-jaarspercentages voor het ontstaan van een recidiefinfarct respectievelijk 17 en 9, voor een coronaire bypass-operatie 19 en 16 en voor een PTCA 9 en 6; de 5-jaarspercentages waren voor beide groepen even hoog, hetgeen werd veroorzaakt door een hogere incidentie in de conventionele groep na 3 jaar.

De hogere sterfte in de controlegroep enerzijds en de hogere incidentie van recidiefinfarcten in de eerste jaren en het grotere aantal coronaire bypass-operaties in de trombolysegroep anderzijds resulteerden in nagenoeg gelijke percentages patiënten in beide groepen met een ongecompliceerd beloop na 5 jaar: 43 in de controle- en 40 in de trombolysegroep (figuur 2).

Ten einde na te gaan welke factoren mede bepalend zijn voor het effect van trombolytische behandeling, werd een multivariate analyse volgens Cox verricht. In deze analyse werden 488 patiënten betrokken van wie alle opnamegegevens beschikbaar waren. Patiënten bij wie de ST-segmentveranderingen niet interpreteerbaar waren door aanwezigheid van andere ECG-afwijkingen, vielen af.⁹ In dit model waren alle bij randomisatie bekende basiskennmerken van de patiënten opgenomen. Naast de soort behandeling, trombolysen of conventioneel, werd het 5-jaarsoverlevingspercentage bepaald door de Killip-klasse, een eerder hartinfarct, de ernst van de cardiale ischemie bij opname gemeten aan de som van de ST-segmentveranderingen, de lokalisatie van het infarct, de leeftijd en de tijd tussen het ontstaan van het hartinfarct en het begin van de behandeling (tabel 2).

Een tweede soortgelijke analyse werd verricht om vast te stellen welke gegevens die aan het einde van de ziekenhuisopname beschikbaar waren, een onafhankelijke voorspellende waarde hadden voor het overlevingspercentage op lange termijn. Voor dit model werd

TABEL 2. Voorspelde 5-jaarsoverlevingspercentages van 488 patiënten die wegens een acuut hartinfarct conventioneel (C) of met trombolysen (T) behandeld werden en van wie alle variabelen bekend waren. Indeling naar onafhankelijke voorspellers van de overlevingskans en relatief risico (de relatieve kans op sterfte gedurende de eerste 5 jaar na ontstaan van het hartinfarct, gegeven een ongunstige of gunstige indeling voor een variabele in de multivariate analyse)

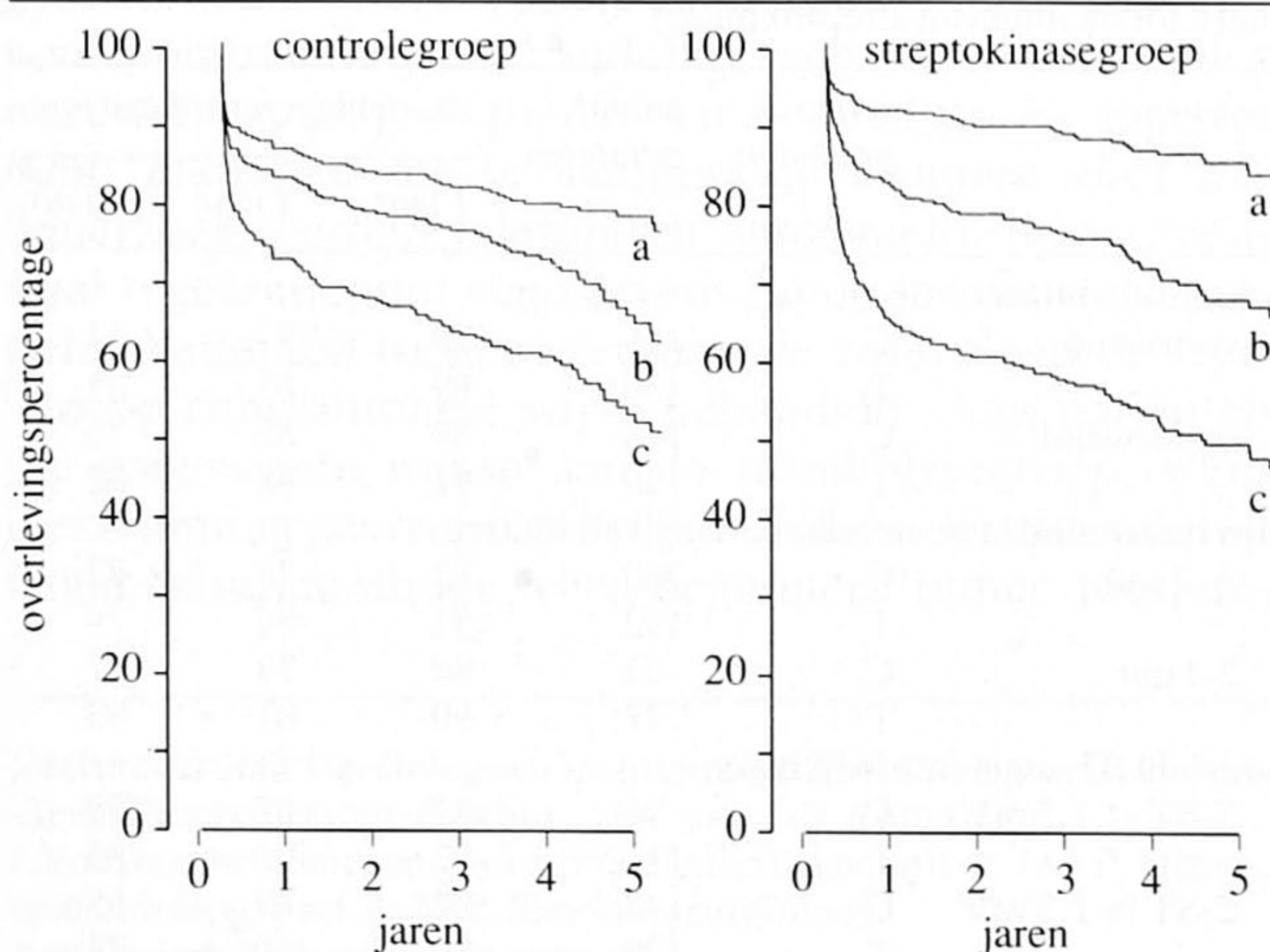
gegevens	aantal patiënten		5-jaarsoverlevingspercentage		relatief risico
	C	T	C	T	
Killip-klasse					0,22
1-2	232	235	74	82	
3-4	11	10	17	51	
eerder infarct					0,36
nee	189	200	76	86	
ja	54	45	56	55	
som van ST-segmentafwijkingen					0,54
Σ -ST < 1,2 mV	96	116	79	85	
Σ -ST \geq 1,2 mV	147	129	67	77	
lokalisatie infarct					0,55
onderwand	138	129	78	84	
voorwand	105	116	64	78	
behandeling					0,57
trombolysen	-	245	-	82	
conventioneel	243	-	70	-	
leeftijd					0,64
< 55 jr	103	103	77	85	
\geq 55 jr	140	142	67	78	
tijd tussen ontstaan en behandeling van infarct					0,72
< 2 uur	184	173	74	81	
2-4 uur	59	72	65	80	

gebruik gemaakt van alle gegevens die bij ontslag bekend waren: de bovengenoemde basiskennmerken, de enzymatische infarctgrootte, de eventuele complicaties tijdens opname en de gegevens van de hartcatherisatie. Bij 422 patiënten waren alle variabelen bekend die in deze analyse gebruikt werden. Patiënten die overleden waren, een coronaire bypass-operatie ondergaan hadden of hartcatherisatie geweigerd hadden, werden niet in deze analyse betrokken. Het 5-jaarsoverlevingspercentage bleek samen te hangen met de ejectionfracatie bij ontslag, de leeftijd, een eerder infarct, de mate van doorgankelijkheid van het kransvat en de uitgebreidheid van de kransvatafwijking (tabel 3).

De invloed op de 5-jaarssterfte van de angiografische gegevens van de patiënt bij het ontslag is weergegeven in figuur 3. Bij patiënten met een redelijke linker-kamerfunctie, ejectionfracatie groter dan 40%, is de invloed van de afwijking gering. De toestand van het kransvat heeft een grote invloed op de 5-jaarsoverleving bij patiënten met een ernstig beschadigde linker kamer.

BESCHOUWING

De resultaten tonen aan dat trombolytische behandeling van het acute hartinfarct met intracoronair toegediende streptokinase leidt tot blijvende vermindering van sterfte ook op lange termijn. De sterfte na trombolytische behandeling is zowel tijdens ziekenhuisopname als in het eerste jaar en de daaropvolgende jaren lager dan na conventionele behandeling. Deze betere overlevingskans op lange termijn na trombolysen kan worden verklaard doordat de resterende hartfunctie, uitgedrukt in



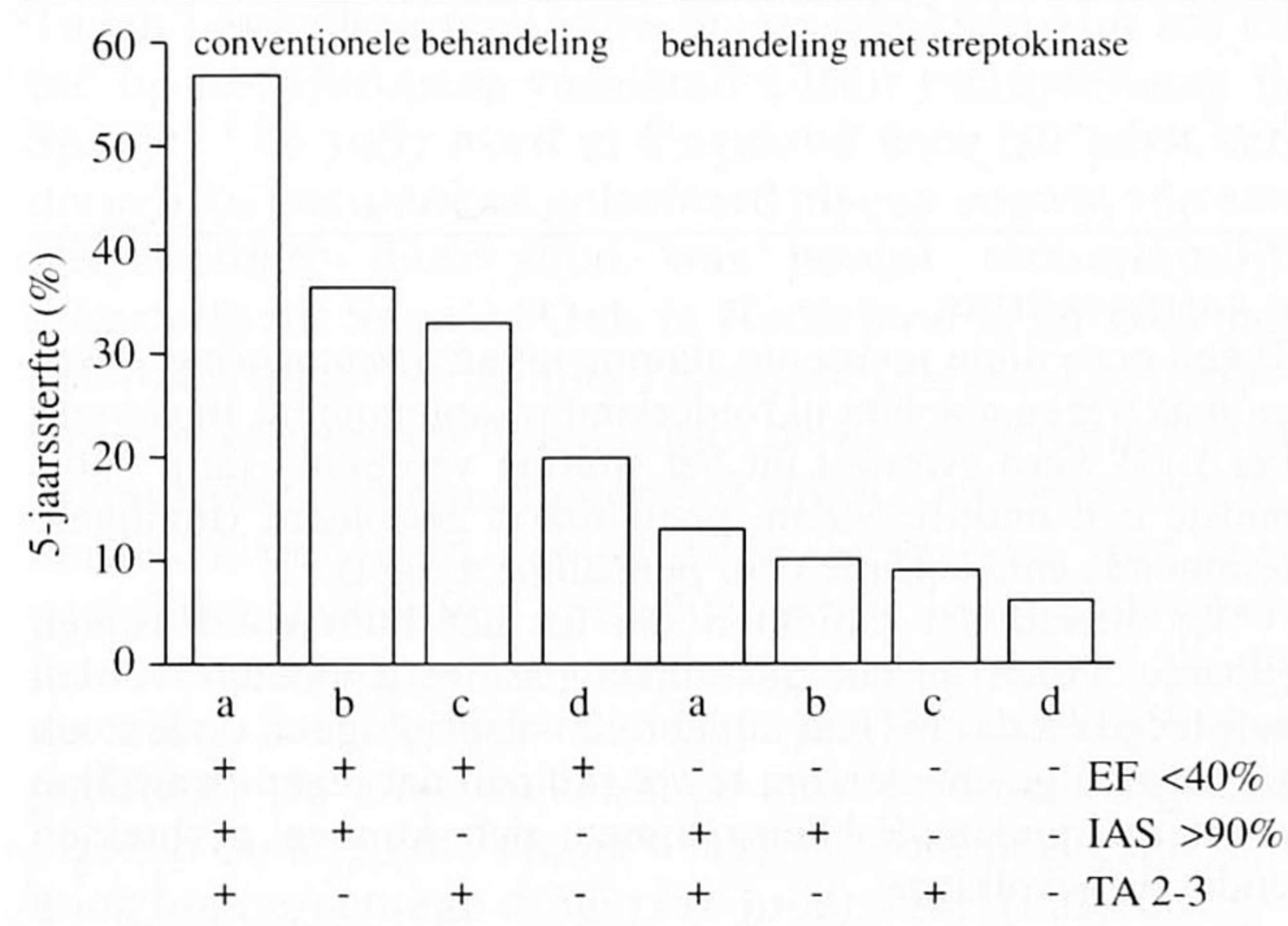
FIGUUR 2. Overlevingscurven van patiënten die wegens een acuut hartinfarct conventioneel of met streptokinase behandeld werden; (a) overleving, (b) overleving zonder recidiefinfarct, (c) idem, zonder coronaire bypass-operatie of percutane transluminale coronaria-angioplastiek.

TABEL 3. Voorspelde 5-jaarsoverlevingspercentages na ontslag uit het ziekenhuis van 422 patiënten die wegens een acuut hartinfarct conventioneel (C) of met trombolysie (T) behandeld werden en van wie alle variabelen bekend waren. Indeling naar onafhankelijke voorspellers van de overlevingskans en relatief risico (de relatieve kans op sterfte gedurende de eerste 5 jaar na ontstaan van het hartinfarct, gegeven een ongunstige of gunstige indeling voor een variabele in de multivariate analyse)

gegevens	aantal patiënten		5-jaarsoverlevingspercentage		relatief risico
	C	T	C	T	
ejectiefractie					0,33
≥ 40%	145	184	86	93	
< 40%	49	44	57	65	
afsluiting met infarct samenhangend kransvat					0,37
≤ 90%	55	132	80	94	
> 90%	139	96	78	78	
eerder infarct					0,38
nee	154	184	84	92	
ja	40	43	62	62	
leeftijd					0,54
< 55 jr	88	96	83	95	
≥ 55 jr	106	132	76	81	
taksafwijking					0,71
0-1	84	124	79	95	
2-3	110	104	77	81	

de ejectiefractie bij ontslag uit het ziekenhuis, beter is na trombolysie dan na conventionele behandeling. Als rekening gehouden wordt met de linker-kamerfunctie, heeft het feit of een patiënt trombolysie had ondergaan of niet geen onafhankelijke voorspellende waarde meer in het multivariate model. Dit ondersteunt de veronderstelling dat trombolysie de overlevingskans na een hartinfarct verhoogt door beperking van de infarctgrootte en preservatie van de hartfunctie.

In alle subgroepen die wij hebben bestudeerd, is de overlevingskans na trombolysie groter. Weliswaar is het verschil in overlevingskans tussen de 2 behandelingen



FIGUUR 3. Voorspelde 5-jaarssterfte gebaseerd op de linker-kamerfunctie (EF: ejectiefractie), de toestand van het met het infarct samenhangende kransvat (IAS) en de uitgebreidheid van de kransvatafwijking (TA: taksafwijking) bij 422 patiënten die wegens een acuut hartinfarct conventioneel of met streptokinase behandeld werden (+ is aanwezig, - is afwezig).

niet voor alle subgroepen significant ($p < 0,05$), maar dit wordt veroorzaakt door de relatief kleine aantallen patiënten. Het gunstige effect van de trombolytische behandeling blijkt het grootst te zijn bij patiënten met een slechte hartfunctie, patiënten met uitgebreide cardiale ischemie bij opname, patiënten met een voorwandinfarct, en bij patiënten die kort na ontstaan van het hartinfarct zijn behandeld.

Het aantal recidiefinfarcten is de eerste 3 jaar hoger na trombolysie, met name bij patiënten met een onderwandinfarct en patiënten met een ernstige stenose van het bij het infarct betrokken kransvat. Opvallend was het feit dat de frequentie van recidiefinfarcten in de controlegroep toenam in het 4e en 5e jaar. De aantallen patiënten waar het hierbij om gaat, zijn echter dermate klein dat uit deze waarneming vooralsnog geen definitieve conclusies getrokken mogen worden. Het is niet duidelijk welke factoren zouden bijdragen tot een stijging van de late recidiefinfarcten in de controlegroep ten opzichte van de trombolysiegroep.

In dit onderzoek werden coronaire bypass-operaties en PTCA na het hartinfarct alleen verricht bij patiënten met tekenen van nieuwe ischemie. Dit in tegenstelling tot andere trials waar revascularisaties systematisch werden uitgevoerd bij patiënten bij wie dit mogelijk was.¹⁰⁻¹¹ Het aantal patiënten met een hartinfarct waarbij revascularisatie moest worden verricht, is na trombolysie niet veel hoger dan na conventionele behandeling.

De medicamenteuze behandeling tijdens opname was voor beide behandelingsgroepen dezelfde. Alle patiënten kregen anticoagulantia. Trombocytenaggregatieremmers werden sporadisch voorgeschreven. Een jaar na ontslag gebruikte slechts een vijfde van de patiënten een β -blokker en een zeer gering aantal gebruikte een trombocytenaggregatieremmer. Op basis van andere recente trials mag verondersteld worden dat bij systematische behandeling met een β -blokker en acetylsalicylzuur het aantal recidiefinfarcten kleiner had kunnen zijn en het overlevingspercentage hoger.¹⁴⁻¹⁶

CONCLUSIE

In dit onderzoek werd aangetoond dat de behandeling van het acute hartinfarct met intracoronair toegediend streptokinase de prognose bij alle patiëntengroepen blijvend verbetert, mits deze behandeling kort na het begin van de klachten wordt toegepast. Ook behandeling met andere thrombolytica, zoals intraveneuze streptokinase, rt-PA en APSAC resulteert in een lagere ziekenhuis- en 1-jaarssterfte.⁴⁻⁶ Aangezien de prognose op lange termijn voornamelijk bleek af te hangen van de resterende hartfunctie bij ontslag uit het ziekenhuis en niet van de initiële behandeling, mag worden verwacht dat het gunstige effect van andere typen van trombolytische behandeling ook op lange termijn blijft bestaan.

SUMMARY

Early thrombolysis improves long-term survival in patients with myocardial infarction. – In a previously reported clinical study treatment of myocardial infarction with intracoronary streptokinase (269 patients) was compared with conventional therapy

(264 patients). To determine the long-term effects of thrombolytic therapy patient data were collected from 3 to 7 years after admission. Three-year survival rates were 87% after thrombolysis and 79% after conventional therapy. Bypass surgery was done in 19% versus 16%, and PTCA in 9% versus 6% of patients. Patients treated with thrombolysis also had a better prognosis after discharge. The difference in survival between the two treatment groups was 6% after 1 year and 10% after 5 years. Benefit was largest in patients with an anterior infarction, patients with extensive myocardial ischaemia and patients treated shortly after onset of infarction. Left ventricular function appeared to be the best determinant predicting survival after discharge. The findings show that early thrombolysis after acute myocardial infarction also results in improved long-term survival.

LITERATUUR

- 1 Wood MA de, Spores J, Notske R, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980; 303: 897-902.
- 2 Rentrop P, Blanke H, Karsch KR, Kreutzer H. Initial experience with transluminal recanalisation of the recently occluded infarct related coronary artery in acute myocardial infarction - comparison with conventionally treated patients. *Clin Cardiol* 1979; 2: 92-5.
- 3 Simoons ML. Verbeterde prognose voor patiënten met een acuut hartinfarct door vroege trombolysie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1986; 130: 1276-80.
- 4 Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto miocardico (GISSI). Longterm effects of intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction: final report of the GISSI study. *Lancet* 1987; i: 871-4.
- 5 Werf F van de, Arnold AER, and the European Cooperative Working Study Group (ECWG). Effect of intravenous rt-PA on infarct-size, left ventricular function and survival in patients with acute myocardial infarction. *Br Med J* 1988; 297: 1374-9.

- 6 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.
- 7 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.
- 8 Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Ass* 1958; 53: 457-81.
- 9 Kalbfleisch JD, Prentice RL. The statistical analysis of failure time data. New York: John Wiley, 1980.
- 10 TIMI Study Group. Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 320: 618-27.
- 11 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.
- 12 Laird-Meeter K, Domburg R van, Bos E, Hugenholtz PG. Survival at 5 to 10 years after aorto-coronary bypass operations in 1041 consecutive patients. *Eur Heart J* 1987; 8: 449-56.
- 13 Passamani E, Davis KB, Gillespie MJ, Killip T. A randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival of patients with a low ejection fraction. *N Engl J Med* 1985; 312: 1665-71.
- 14 Yusuf S, Peto R, Lewis J, Sleight P, Collins R. Beta-blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27: 335-71.
- 15 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.
- 16 Antiplatelet Trialists' Collaboration. Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. *Br Med J* 1988; 296: 320-31.

Aanvaard op 4 december 1989

Casuïstische mededelingen

Een patiëntje met pneumonie veroorzaakt door multiresistente pneumokokken

E. A. E. VERHOEF-VERHAGE EN A. FLEER

Penicilline is al decennia lang een zeer geschikt antibioticum voor de behandeling van infecties met *Streptococcus pneumoniae*-stammen. Desondanks blijven de pneumokokken gevoelig voor penicilline met een minimale remmende concentratie (MRC) van minder dan 0,06 mg/l. Deze mate van gevoeligheid is helaas niet meer universeel. Pneumokokken met een verminderde gevoeligheid voor penicilline werden voor het eerst waargenomen in 1967 in Australië.¹ Het ging hier om stammen met een MRC tussen 0,1 en 1 mg/l, die verminderd gevoelig worden genoemd. In 1978 werden in Zuid-Afrika pneu-

SAMENVATTING

Tegen penicilline resistente stammen van *Streptococcus pneumoniae* waren nog niet in Nederland waargenomen. In november 1988 werd evenwel uit het sputum van een 3-jarig Pools meisje een multiresistente pneumokok geïsoleerd (minimale remmende concentratie voor penicilline 2 mg/l).

Wij menen dat patiënten die uit het buitenland komen (Spanje, Polen) in het ziekenhuis geïsoleerd moeten worden verpleegd en dat bij hen uitgebreid bacteriologisch onderzoek zal moeten geschieden om te voorkomen dat tegen penicilline resistente pneumokokkenstammen zich kunnen verbreiden onder de bevolking.

Wilhelmina Kinderziekenhuis, Laboratorium voor Microbiologie, Postbus 18009, 3501 CA Utrecht.

Mw.dr.E.A.E.Verhoef-Verhage (tevens: Eykman-Winkler Laboratorium voor Medische Microbiologie, Utrecht) en dr.A.Fleer, medisch microbioloog.

Correspondentie-adres: mw.dr.E.A.E.Verhoef-Verhage.

mokokken geïsoleerd met een MRC van 2 mg/l en hoger.^{2,3} Dergelijke tegen penicilline resistente stammen bleken ook vaak resistent te zijn tegen andere antibiotica (multiresistentie) en voor te komen bij symptoomloze