

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/25218>

Please be advised that this information was generated on 2018-07-07 and may be subject to change.

American College of Cardiology

F.W.A. Verheugt*

Trombolytische behandeling van het hartinfarct is de grootste doorbraak in het bestaan van de cardiologie geweest. Bij de gebruikelijke medicamenten zijn de eerste-generatie-trombolytica, zoals streptokinase en anistreplase (APSAC) en het lichaamseigen tweede-generatie-trombolyticum weefsel-plasminogeen-activator (tPA). Het laatste middel is kostbaar maar effectiever dan de lichaamsvreemde eerste-generatie-trombolytica. De kosteneffectiviteit van weefsel-plasminogeen-activator is vooral gelegen bij de patiënten met een groot infarct, een voorwandinfarct, een reeds eerder doorgemaakt infarct en patiënten die reeds eerder met streptokinase zijn behandeld. Een ander nadeel van weefsel-plasminogeen-activator is de vrij complexe wijze van intraveneuze toediening. De beste resultaten worden verkregen met een bolusdosering, gevolgd door een hoge en snelle lichaamsgewicht-afhankelijke dosering in de eerste dertig minuten, gevolgd door een tweede lagere hoeveelheid in het daaropvolgende uur. Uit dien hoofde is dit geneesmiddel in de pre-hospitale situatie minder wenselijk en wordt er koortsachtig gezocht naar een bolustherapie met een lichaamseigen plasminogeen-activator.

In eerste instantie is getracht de toedieningswijze van weefsel-plasminogeen-activator tot twee bolussen te beperken. Dit bleek geen voordelen boven de infusietherapie op te leveren, zoals bleek uit een grote clinical trial met bijna 8.000 patiënten, die onlangs wereldwijd is uitgevoerd. Het weefsel-plasminogeen-activator-molecule wordt kennelijk toch te snel afgebroken om een belangrijke plasmaspiegel gedurende de vroege uren van het myocardinfarct te bewerkstelligen. Daartoe zijn de derde-generatie-trombolytica ontwikkeld. Dit zijn afgeleiden van het lichaamseigen ('wild type') weefsel-plasminogeen-activator: reteplase (rPA), lanetoprase (nPA) en TNK-tPA. Zoals het 'wild type' plasminogeen-activator (tPA) worden deze middelen via recombinanttechnieken verworven en is er derhalve manipulatie van het molecule mogelijk. De derde-generatie-trombolytica zijn dusdanig gemodificeerd, dat zij een langere halfwaardetijd in het plasma hebben en uit dien hoofde ook als bolustherapie zouden kunnen worden toegepast. Het reteplase (rPA) was reeds eerder in angiografische trials, waarbij de doorgankelijkheid van de kransslagader 90 minuten na het initiëren van de therapie werd nagegaan, in ieder geval equivalent en zelfs superieur bevonden aan het tPA.

Op de 46ste wetenschappelijke zitting van de American College of Cardiology in Anaheim, Californië, werd in maart 1997 de eerste grote survival trial (mega trial) met reteplase gepresenteerd. Dit zogenaamde GUSTO-3 onderzoek vergeleek reteplase, dat in twee bolussen wordt toegediend, met het gebruikelijke tPA, dat, zoals gezegd, als infuus wordt toegediend. Ruim 15.000 patiënten wer-

den in het onderzoek ingesloten en gerandomiseerd naar reteplase of tPA. Het was een onderzoek dat in de vijf werelddelen werd uitgevoerd gedurende 1,5 jaar. Dertig dagen na behandeling bleek 7,2% van de patiënten te zijn overleden in de tPA-groep en 7,4% in de rPA-groep (verschil statistisch niet-significant, $p = 0,63$). Het risico op de gevreesde hersenbloeding was in beide groepen identiek, evenals het risico op een ischemisch CVA, zodat het van tevoren geformuleerde eindpunt *dood of niet-fataal CVA* 7,9% bedroeg in de tPA-groep en 7,8% in de rPA-groep. Het aantal bloedingen leidend tot bloedtransfusie, was in beide groepen precies hetzelfde.

Het als bolus toedienbare derde-generatie-trombolyticum rPA lijkt dus evenwaardig aan het gebruikelijke tPA. Toch is het statistisch bijzonder moeilijk bewijsbaar, dat twee geneesmiddelen evenwaardig zijn. Immers, er was een gering statistisch verre van significant verschil in de effectiviteit tussen beide middelen. Dit bewijst evenwel niet dat ze evenwaardig zijn. Voor de clinicus echter lijken deze verschillen zo miniem, dat gelijkwaardigheid vast lijkt te staan. De bolustherapie is met name van belang bij pre-hospitale trombolysie. Helaas wordt deze wijze van behandelen, waarbij minimaal 30 minuten tijdwinst wordt bereikt, nog op slechts weinig plaatsen in Nederland toegepast (Nijmegen, Rotterdam en Enschede). De infrastructuur is haalbaar maar complex.¹ Bolustherapie zal de behandeling zeker vereenvoudigen. Daarnaast is ook in het ziekenhuis bolustherapie aantrekkelijk, omdat vergissingen minder gemakkelijk kunnen worden gemaakt.

Een ander derde-generatie-stolsel-oplossend medicament, het lanoteplase (nPA) bleek eveneens onderwerp van onderzoek. Den Heijer uit Groningen liet de getallen zien van een onderzoek bij ruim 600 patiënten met een acuut myocardinfarct, geschikt voor trombolysie, die binnen 6 uur na het begin van de klachten werden behandeld met één van vier doseringen lanoteplase en werden vergeleken met de gouden standaard van reperfusiotherapie: weefsel-plasminogeen-activator (tPA) per infuus. Er bleek een uitstekend 'dose response'-effect te bestaan op de doorgankelijkheid van de voor het infarct verantwoordelijke kransslagader, gemeten op 90 minuten na het geven van de bolus lanoteplase. De hoogste twee doseringen waren zeer vergelijkbaar met het infuus weefsel-plasminogeen-activator. De vraag blijft natuurlijk of deze gunstige angiografische bevindingen ook worden weerspiegeld in een binnenkort aan te vangen mortaliteitsonderzoek van bolus lanoteplase tegen infuus weefsel-plasminogeen-activator. Een duidelijke waarschuwing is hier op zijn plaats. Aanvankelijk werden met dubbel-bolus weefsel-plasminogeen-activator en bolus reteplase gunstige angiografische bevindingen vastgesteld, die evenwel later in grote mortaliteitsonderzoeken bleken tegen te vallen.

* Afd. Cardiologie, Academisch Ziekenhuis Nijmegen St. Radboud, Nijmegen.

Bloedplaatjesaggregatieremmers zijn niet meer weg te denken in de acute en chronische behandeling van patiën-

ten met ischemisch hartlijden. Aspirine is hierin de gouden standaard. Dit uiterst goedkope en patiëntvriendelijke medicament heeft slechts een geringe werking op bloedplaatjes, maar een daverend effect op de secundaire preventie van ischemische gebeurtenissen bij patiënten met symptomatisch ischemisch hartlijden (dood, recidief-infarct en ischemisch CVA). Er zijn tegenwoordig bloedplaatjesaggregatieremmers op de markt die de 'final common pathway' van de bloedplaatjesaggregatie direct en in een 'dose response'-effect kunnen blokkeren. Ze geven een intense verlenging van de bloedingstijd en blijken vooral bij patiënten, die een Dotter-procedure moeten ondergaan, buitengewoon effectief in het voorkómen van myocardinfarct en dood direct na de procedure. Dit gunstige effect blijkt zich ook over langere termijn uit te strekken.

De vraag is nu of deze vooralsnog intraveneus toe te dienen medicamenten ook bij onstabiele angina pectoris, waar PTCA meestal alleen is aangewezen bij therapie-resistente patiënten, een effect zou hebben boven het vertrouwde aspirine en heparine. Twee belangrijke onderzoeken poogden hierop een antwoord te geven. Het intraveneuze tirofiban werd bij twee groepen patiënten uitgetest. In de eerste plaats werden 3.300 patiënten met onstabiele angina pectoris behandeld, met hetzij intraveneuze tirofiban, hetzij intraveneuze heparine. Beide groepen, die door het lot waren aangewezen, kregen uiteraard aspirine en een bètablokker, eventueel uitgebreid met een calciumblokker. Het bleek dat bij deze groep patiënten, die over het algemeen een betrekkelijk laag risico hebben op het ontwikkelen van een myocardinfarct en dood, deze eindpunten met 40% konden worden teruggebracht met tirofiban in vergelijking met heparine. Ook een maand na het begin van de behandeling, die op zich 48 uur in beslag nam, was dit verschil statistisch significant aanwezig. In een tweede onderzoek, waarin juist hoog-risico-patiënten met een dreigend hartinfarct of non-Q-golf-myocardinfarct werden behandeld, was een beschermend effect van tirofiban aantoonbaar. Deze patiënten werden allen behandeld met aspirine, heparine en een bètablokker, eventueel uitgebreid met een calciumantagonist. Patiënten hadden een niet goed af te koelen angineus syndroom met pijnklachten in rust. Vrijwel allen ondergingen tijdens het onderzoek een angiografie, gevolgd door een revascularisatie-procedure (PTCA of bypassoperatie). Duidelijk was dat ook in deze groep van bijna 1.600 patiënten het risico van sterfte en het ontwikkelen van een myocardinfarct met bijna 30% kon worden teruggebracht. Ook dit effect bleef minimaal een maand bestaan. Het lijkt dat de nieuwe intraveneuze superaspirines een verdere bescherming kunnen betekenen voor de patiënt met een dreigend hartinfarct, in vergelijking met aspirine en/of heparine alleen. Het risico van deze middelen was minimaal en het aantal bloedingen nam niet toe ondanks invasief onderzoek en behandeling in het tweede onderzoek. Het wachten is evenwel op orale bloedplaatjesaggregatieremmers van deze klasse, omdat na het staken van de intraveneuze behandeling, dat meestal na 48-72 uur het geval was, de patiënt weer is aangewezen op zijn vertrouwde aspirientje en bètablokker, en wellicht zijn de gunstige effecten van deze superplaatjesremmers op de lange termijn nog verder te verbeteren. De effectiviteit en de veiligheid van de orale

toedieningsvormen zijn nog lang niet bekend, omdat onderzoek hiernaar pas recent is begonnen.

Ten slotte werd nog een onderzoek gepresenteerd met een alarmerende uitkomst. Het subendocardiale hartinfarct - ook wel niet-Q-myocardinfarct genoemd - komt vaker voor dan het transmuraal myocardinfarct (Q-golf-hartinfarct). Dit laatste heeft door de meer uitgebreide beschadiging van de linkerhartkamer een duidelijk slechtere prognose. Eerder onderzoek had al aangetoond dat het routinematig uitvoeren van angiografie, gevolgd door revascularisatie, na het Q-golf-infarct geen duidelijke voordelen opleverde boven een meer terughoudende opstelling. Dit was evenwel nooit voor het niet-Q-golf-infarct onderzocht. Vanuit de Veterans Administration werd een belangwekkend onderzoek gepresenteerd onder 920 patiënten die met een niet-Q-golf-infarct waren opgenomen en vervolgens waren gerandomiseerd naar een invasieve dan wel een conservatieve strategie. De invasieve behandeling bestond uit het uitvoeren van een coronairangiogram 3 tot 7 dagen na opname, waarna de patiënten met éénavatslijden over het algemeen werden gedotterd en die met meer dan ééntakslijden een coronary bypassoperatie ondergingen, mits één en ander technisch mogelijk was en de patiënt ermee instemde. De terughoudende strategie bestond uit het verrichten van een radionucleïde-angiografie ter bepaling van de linkerkamerrestfunctie en een thallium-inspanningsscintigram van de hartspier ongeveer 3 tot 7 dagen na opname. Als er klinisch recidiefischemie optrad, dan wel op het inspanningselektrocardiogram meer dan 2 mm ST-segmentdepressie of 2 of meer defecten op het thallium-scintigram zichtbaar waren of er opname van thallium in de long werd vastgesteld, werden de patiënten, die aanvankelijk voor een terughoudende strategie hadden geloot, alsnog gecatheteriseerd en verder invasief behandeld. Het bleek evenwel dat de ziekenhuissterfte bij de patiënten die invasief waren behandeld, ongeveer driemaal zo hoog lag als bij de patiënten die voor een conservatieve strategie hadden geloot (4,5% vs 1,3%). Na een jaar was het verschil teruggelopen tot tweemaal zo hoog, maar nog steeds significant ongunstig voor de primaire invasieve groep.

Uiteindelijk bleken na een jaar evenveel revascularisatie-procedures te hebben plaatsgehad in de invasieve als in de in opzet conservatieve groep. De ziekenhuisopname was in de conservatieve groep bijna anderhalve dag korter dan in de invasieve groep. Ook hier lijkt derhalve geen plaats te zijn voor een routine invasieve strategie bij patiënten die worden opgenomen met een subendocardiaal infarct. Het zou zelfs kunnen zijn dat deze patiënten hierdoor zouden kunnen worden beschadigd. Tevens blijkt dat veel patiënten met een subendocardiaal infarct toch uiteindelijk toekomen aan een ingreep. Het lijkt verstandig hiermee te wachten tot de patiënt in rustiger vaarwater is gekomen en wellicht eerst kan worden ontslagen, waarna de functie-onderzoeken kunnen plaatsvinden.

Literatuur

1. Verheugt FWA. Is pre-hospitale thrombolysie zinvol? Hart Bulletin 1992; 23: 197-198