

Geneesmiddelenbulletin

Redactie-adres: Postbus 5811, 2280 HV Rijswijk (ZH), telefoon 070-949505 toestel 218
Abonnementen: Postbus 439, 2260 AK Leidschendam, telefoon 070-209260 toestel 2319/2348

Jaargang 18, nr 12

3 november 1984

THROMBOLYTICA*

INTRODUCTIE

Thrombolytica zijn stoffen die het oplossen van een thrombus versnellen door in te grijpen in het natuurlijke fibrinolytische proces. Ze bevorderen - direct of indirect - de omzetting van plasminogeen in plasmine. Plasminogeen is het enzym dat fibrine afbreekt tot zogenaamde fibrinedegradatieproducten (FDP's); (zie schema). Hoe thrombolytica een thrombus in vivo aanpakken is niet in details bekend, niettegenstaande het vele onderzoek dat sinds de introductie van deze middelen, ongeveer 25 jaar geleden, is verricht. Streptokinase, afkomstig van een streptokokkenstam, en urokinase, geïsoleerd uit menselijke urine of uit embryonale niercelcultures, zijn evenwel met succes bij patiënten toegepast. De relatie tussen dosis en effect is ook nog niet volledig opgehelderd. Gegevens van experimenteel onderzoek bij dieren zijn veelal niet van toepassing op de mens, doordat deze zijn uitgevoerd bij proefdieren die minder gevoelig zijn voor streptokinase. Thrombolytica hebben alleen bij de hond, kat en aap een werking die te vergelijken is met die van de mens. In de praktijk is gebleken dat trombolytische therapie de mogelijkheid biedt een snelle en complete verdwijning van een thrombus te bewerkstelligen. Hierdoor heeft deze behandeling in sommige gevallen voordelen boven antistolling met heparine of cumarinen, waarbij slechts de aangroei van een

stolsel c.q. thrombus wordt geremd en - afhankelijk van de natuurlijke fibrinolyse - het evenwicht tussen aangroei en afbraak in de richting van de laatste verschuift.

KEUZE VAN PREPARAAT

In Nederland zijn urokinase* en streptokinase** verkrijgbaar. Naast deze, in het algemeen intraveneus toegediende, specialistische middelen, zijn voor het oplossen van het fibrineuze gedeelte van het exsudaat in (geïnfecteerde) wonden preparaten voor lokale applicatie (streptokinase met streptodornase***, en fibrinolysine (=plasminogeen) met desoxyribonuclease****) in de handel. Deze zullen hier verder buiten beschouwing worden gelaten. Ancrod*****, een slangegif, wordt wel eens bij wijze van thrombolyticum gebruikt; het is echter een defibrinerend agens en heeft dus een heel ander werkingsmechanisme. Streptokinase is in tegenstelling tot urokinase een soort-vreemd eiwit, waardoor er kans op allergische reacties bestaat. Febriele reacties zijn echter ook na toediening van urokinase beschreven.²⁻⁴ Intraveneuze of intra-arteriële infusie van 10.000-30.000 IE streptokinase kan al een complete ver-

*Abbokinase®, Urokinase (div. fabr.) **Kabikinase®, Streptase®, ***Varidase®, ****Elyase®, *****Arvin

dwijning van het circulerende α_2 -antiplasminen veroorzaken met als consequentie werkzame plasminen in de circulatie.⁵⁻⁷ In plasma kan plasminen pas in werkzame vorm vóórkomen, wanneer de belangrijkste plasminremmer, α_2 -antiplasminen, is verbruikt. Bij de behandeling met urokinase gebeurt dit pas na toediening van betrekkelijk hoge doseringen vergeleken met die van streptokinase. Het staat echter niet vast of de α_2 -antiplasminedeficiëntie die optreedt bij trombolytische therapie essentieel is voor het beoogde effect. In dat geval zou men waarschijnlijk met veel lagere doseringen van streptokinase kunnen volstaan dan in het algemeen worden toegepast. Bij behandeling met streptokinase ontstaat eerder een depletie van plasminogeen dan bij urokinase. Of dit als voordeel - in de zin van een kleinere kans op bloedingscomplicaties - of als nadeel - in de zin van minder effectieve werking - moet worden gezien, is nog niet geheel opgehelderd. Een goede experimentele basis voor de keuze tussen urokinase en streptokinase ontbreekt.

THEORIEEN OVER HET WERKINGSMECHANISME

Tijdens de stolling hechten zowel plasminogeen als de natuurlijk voorkomende plasminogeenactivatoren zich aan het fibrine waardoor in de thrombus plasminen kan worden gevormd, zodat deze spontaan lyseert. Fibrine kan echter in een thrombus persistenten, hetgeen zou zijn te verklaren door het ontbreken van voldoende activatoren, in het bijzonder weefselactivator (t-PA). Bij de trombolytische therapie wordt van buitenaf een activator toegediend waardoor plasminogeen in de thrombus alsnog kan worden omgezet in plasminen (zie schema).

Plasminen zelf is een zwak tromboliticum wanneer het van buitenaf aan een stolsel of thrombus wordt aangeboden.⁸ In het circulerende bloed gevormd plasminen zal, nog afgezien van de neutralisatie door het α_2 -antiplasminen, daardoor weinig bijdragen aan de trombolyse.

Urokinase kan (als directe plasminogeenactivator) de thrombus binnendringen en door activering van ter plaatse aanwezig plasminogeen de lysis op gang brengen. Streptokinase heeft zelf geen enzymactiviteit maar krijgt dit door een complex te vormen met plasminogeen (in een verhouding van 1:1).⁹ Dit complex kan de thrombus binnendringen en daar plasminogeen omzetten in plasminen.⁹ Het aldus aan het fibrine-oppervlak gevormde plasminen breekt zijn substraat zeer effectief af. Trombolyse met behulp van streptokinase is echter niet uitsluitend afhankelijk van plasminogeen in de omgeving: in een zoutoplossing is het eveneens in staat een humane thrombus te lyseren,¹⁰ vermoedelijk na complexvorming met plasminogeen uit de thrombus zelf. Dit zou het succes van de lokale toediening van streptokinase, evenals dat van urokinase, mede kunnen verklaren. Een ongewenst effect is dat plasminen ook fibrinogeen en enkele andere circulerende eiwitten (o.m.

factor VIII:C) afbreekt zodra het circulerende α_2 -antiplasminen, d.w.z. de belangrijkste plasminremmer, is geconsumeerd. Er ontstaan afbraakproducten van fibrinogeen, die met de gebruikelijke methoden niet te onderscheiden zijn van bovengenoemde FDP's, en de concentraties van fibrinogeen, factor VIII:C, factor V en antitrombine III in het bloed dalen.

INDICATIES

- *Diepe veneuze thrombus*

Het gunstige effect van trombolytica ten opzichte van anticoagulantia - zowel op korte als op lange termijn - achten sommigen bewezen bij diepe veneuze trombose.^{2 3 11} Enkele goed gedocumenteerde studies tonen aan dat posttrombotische verschijnselen (chronisch oedeem, ulcera cruris) kunnen worden voorkomen door trombolytische behandeling van trombosebenen, mits deze niet later dan een week na het begin van de klachten wordt gestart.¹²⁻¹⁴ In verband met het risico van bloedingen (bij oudere personen zou een verhoogde kans bestaan op een dodelijke hersenbloeding) beperkt men het indicatiegebied doorgaans tot gevallen van hoge trombose in been of arm van minder dan zeven dagen oud zonder aanwezigheid van ernstig lijden, bij betrekkelijk jonge patiënten.

- *Longembolie*

Massale longembolie met rechtsdecompensatie en tensiedaling vormt een indicatie voor trombolytische therapie, ondanks het feit dat de ouderdom van de versleepte thrombus meestal onbekend is. Hoewel vullingsdefecten op een angiogram of longscintigram sneller tot verdwijnen worden gebracht door trombolytische dan door antistollings-therapie, staat het niet vast of de overlevingskans door de behandeling toeneemt. Restverschijnselen in de zin van longfunctiestoornis of pulmonale hypertensie zouden goeddeels kunnen worden voorkomen.⁴ Bij multipale kleine longembolieën wordt in de praktijk in het algemeen volstaan met anticoagulantia hoewel het misschien de voorkeur zou verdienen de emboliebron met trombolytica te elimineren.

- *Arteriële trombose*

Arteriële afsluitingen kunnen in 60 à 70% van de gevallen worden opgeheven door (lokale intra-arteriële of intraveneuze) toediening van trombolytica.¹⁵⁻¹⁷ Zelfs na zes maanden zou dit nog in 15-50% van de gevallen gelukken.^{17 18} In de praktijk is het moeilijk vast te stellen in welke mate een arteriële afsluiting berust op trombose. Mede daarom is het raadzaam deze nog experimentele therapie te reserveren voor die gevallen, waarbij reconstructieve operatie of trombectomie op bezwaren stuit.

- *Acuut myocardinfarct*

Bij coronaire angiografie, uitgevoerd binnen enkele uren na de eerste symptomen van een acuut hartinfarct,

wordt bij 87% van de patiënten een volledige afsluiting gevonden van een coronairarterie.¹⁹ Uit pathologisch-anatomisch onderzoek blijkt dat dit vrijwel altijd trombotisch is, vaak gesuperponeerd op een reeds aanwezige atherosclerotische laesie.²⁰ In ongeveer 25% van de gevallen zal binnen enkele uren spontaan rekanalisatie optreden.¹⁹ Het percentage vroege rekanalisatie kan aanzienlijk worden verhoogd door intraveneuze toediening²¹⁻²⁴ of door intracoronaire infusie²⁵⁻³⁰ van streptokinase. De bereikte percentages variëren sterk (van 40 tot meer dan 80). Of er een verschil in effectiviteit bestaat tussen de intracoronaire en de intraveneuze toediening, staat nog niet vast. Van urokinase kunnen gelijksoortige effecten worden verwacht.³⁰ Er zijn aanwijzingen dat vroegtijdige (binnen 6 uur) intracoronaire trombolysie met behulp van streptokinase leidt tot verbetering van de restfunctie van het hart.³¹⁻³³ De intracoronaire ingreep brengt echter enig risico mee terwijl men, evenals bij intraveneuze toediening, rekening moet houden met de bijwerkingen van het thrombolyticum. De vraag of trombolytische therapie bij het acute hartinfarct de prognose op lange termijn verbetert is nog niet te beantwoorden. De behandeling is dan ook op dit moment aan te merken als experimenteel.

- Lokale toepassing ter verwijdering van stolsels of fibrineuze neerslagen

Thrombolytica worden met succes intravasaal toegepast voor het openen van getromboseerde arterioveneuze shunts bij patiënten die worden behandeld met chronische hemodialyse.^{34 35} Het getromboseerde (uitwendige) segment wordt afgeklemd, de oplossing van urokinase of streptokinase wordt in het afgesloten gedeelte gespoten en na 1/4 à 1/2 uur weer opgezogen. De procedure kan eventueel worden herhaald. De shunt wordt met een heparineoplossing nagespoeld.

Het oplossen van bloedresten van een glasvochtbloeding of van een hyphaema kan worden bespoeld door intra-oculair een thrombolyticum in te spuiten.^{36 37}

Streptokinase werd het eerst bij een patiënt toegepast voor het verwijderen van bloedstolsels uit de pleuraholte.³⁸ Het wordt ook gebruikt bij empyeem^{39 40} en voor het verwijderen van endobronchiale stolsels.⁴¹

- Priapisme

Enkele solitaire gevallen van geslaagde behandeling van priapisme met thrombolytica zijn beschreven.⁴² Deze behandeling kan in aanmerking komen als de verdenking op trombose groot is en zou vooral succes hebben wanneer in een zeer vroeg stadium, in ieder geval binnen 24 uur na het begin van de klachten, hiermee wordt begonnen.⁴³

CONTRA-INDICATIES⁴⁴

Thrombolytica zijn in het algemeen gecontraïndiceerd bij een verhoogde kans op niet te stelpen of anderszins fatale bloedingen, zoals in de meeste

gevallen van een reeds bestaande hemorragische diathese, ook wanneer deze medicamenteus is geïnduceerd, bijvoorbeeld door anticoagulantia of plaatjesaggregatieremmers.

Thrombolytica zijn verder gecontraïndiceerd bij menorrhagieën (ook tijdens menstruatie!), bij bloedende colitis of peptische ulcera, bij verse (diepe) traumata en verse operatiewonden in moeilijk toegankelijke gebieden. Ernstige hypertensie (diastolische druk > 100 mm Hg) geldt als contraïndicatie. Bij ernstige lever- of nierinsufficiëntie en bij diabetische retinopathie wordt het gebruik van thrombolytica ontraden. Deze contra-indicaties zijn uiteraard alle relatief. Bij een myocardinfarct van meer dan 6 à 8 uur oud zou de kans op ruptuur van de bloedig geïnfarceerde hartspier na intracoronaire trombolysie zijn verhoogd.^{45 46}

Een recent doorgemaakt cerebrovasculair accident vormt een contra-indicatie, hoewel thrombolytica experimenteel worden toegepast bij verse trombose van de cerebrale vaten.⁴⁷ Hetzelfde geldt voor intracraniale neoplasmata.

Bij een leeftijd boven de 75 jaar is in het algemeen terughoudendheid geboden. De kans op allergische reacties op streptokinase is groter na kort tevoren doorgemaakte streptokokkeninfecties en na voorafgaande behandeling met streptokinase. Om deze reden mag de toediening van streptokinase niet binnen vijf tot zes maanden worden herhaald.

TOEDIENINGSWIJZE EN VOORZORGSMAATREGELEN

Voordat men begint met trombolytische therapie dient men een hemorragische diathese en andere contra-indicaties uit te sluiten; orale antistolling moet worden gecoupeerd. Tijdens de therapie dienen invasieve ingrepen inclusief intramusculaire injecties zoveel mogelijk te worden vermeden. Men moet de beschikking hebben over cryoprecipitaat of vers plasma om eventuele bleedingscomplicaties te kunnen bestrijden (zie onder).

Men kan kiezen voor intraveneuze therapie of voor lokale toediening, zo dicht mogelijk bij (of zelfs in) de thrombus.¹⁷ Dit laatste wordt toegepast bij arteriële trombose, zowel perifeer als intracoronair; bij veneuze trombose heeft dit weinig voordeel.⁴⁸

Nadat de toediening van het thrombolyticum is gestaakt is antistolling met heparine noodzakelijk om retrombosering te voorkomen.

DOSERING

In afwachting van uitgebreider onderzoek naar de relatie tussen dosis en effect kunnen op grond van klinische resultaten voorlopig de volgende doseringen worden aanbevolen.

- Diepe veneuze trombose en longembolie

Streptokinase: 250.000 IE intraveneus in 20 à 30 minuten, daarna 100.000 IE per uur; urokinase:

250.000 IE in 10 à 20 minuten, daarna 250.000 IE per uur.³

Of het zin heeft het infuus met thrombolytica langer dan 12-24 uur te continueren bij longembolie en langer dan twee à drie dagen bij diepe veneuze trombose, wanneer er klinisch geen effect merkbaar is, is omstrepen. In het laatste geval kan, om alsnog effect te sorteren, worden gekozen uit de volgende mogelijkheden:

- onderbreken van het infuus gedurende 4-6 uur;³
- verhoging van de dosis van het thrombolyticum;³
- afwisselen van toediening van het thrombolyticum met vers plasma (als bron van plasminogeen).⁴⁹ Hetzelfde geldt voor het geval dat het fibrinogeengehalte stijgt onder de therapie, hetgeen een aanwijzing is dat de behandeling niet effectief is.

N.B. Soms wordt het effect van de behandeling pas gezien nadat de toediening van het thrombolyticum is gestaakt.

- Arteriële trombose, perifeer of coronair

Voor intraveneuze toediening gelden dezelfde voorschriften als bij veneuze trombose. Bij lokale toedieningswijze kan men met lagere doseringen volstaan: perifere afsluitingen heeft men zien verdwijnen met een dosis streptokinase van 2.500-10.000 IE per uur.⁵⁰⁻⁵² Intracoronair zijn nooit zulke lage doseringen toegepast: gebruikelijk is om 2.000-4.000 IE streptokinase per minuut in te laten lopen gedurende een uur.²⁵⁻³³ Voor intraarteriële toediening van urokinase kunnen de volgende, ongeveer equivalente doses worden aangehouden: perifeer 37.500 IE per uur,⁵³ intracoronair 6.000 IE per minuut.⁵⁴

- Lokale toediening

Bij de behandeling van verstopte dialyse-shunts wordt succes gerapporteerd met zeer uiteenlopende doseringen: 25.000 tot meer dan 100.000 IE streptokinase of 5.000-25.000 IE urokinase.^{35 55} Voor toepassing in de oogheelkunde zij verwezen naar de desbetreffende literatuur.^{36 37}

LABORATORIUMONDERZOEK TIJDENS BEHANDLING

De zogenoemde 'streptokinase-tolerantietest' ter bepaling van de individuele dosis gaat uit van de gedachte dat in het bloed antistoffen aanwezig zijn die de werking van streptokinase remmen. Vrijwel alle patiënten bij wie dit is gemeten reageren echter al op een betrekkelijk geringe hoeveelheid streptokinase (< 80.000 IE) met een sterke daling van fibrinogeen, plasminogeen en vooral α_2 -antiplasmine.^{5 7 56} Dit doet twifelen aan het belang van het zoeken naar remmende antistoffen in het plasma. Bovendien hangt de uitslag van deze test voornamelijk af van het endogene plasminogeen-activatorgehalte⁵⁷ en zegt dus niets over de tolerantie voor streptokinase.

De antistreptolysine-titer (AST) geeft de aanwezigheid aan van antistoffen tegen een ander strepto-

kokkenantigeen; bij een zeer hoge AST is ook de aanwezigheid van antistoffen tegen streptokinase aannemelijk. De consequentie hiervan staat echter niet vast.

Kan de effectiviteit van toegediende thrombolytica worden afgelezen aan veranderingen in het bloed? De lysis van een thrombus is niet vast te stellen aan de concentratie afbraakprodukten in het circulerende bloed; daarvoor is de hoeveelheid van deze afbraakprodukten te gering. Wel bestaat de mogelijkheid dat een laag α_2 -antiplasminegehalte essentieel is voor de werking van thrombolytica; in dat geval zou het zin hebben de concentratie van dit eiwit te meten. In de praktijk kan men volstaan met het meten van het fibrinogeengehalte volgens Clauss. Men probeert dan het fibrinogeengehalte tussen 0,1 en 0,8 g/l te houden.¹¹ Gelukt dit niet met de gebezigde of met een hogere dosering, dan is vermoedelijk het plasminogeen grotendeels geconsumeerd en moet - na enkele uren staken, - een lagere dosering worden gekozen.

Mits er geen heparine is toegediend tijdens of vlak voor de thrombolytica is de trombinetijd een maat voor de effecten: fibrinedegradatieprodukten werken antistollend en verlengen de trombinetijd; een verlenging van twee- tot vijfmaal de uitgangswaarde zou optimaal zijn.³ Onder gelijktijdige heparinisatie, hetgeen na de eerste uren van de streptokinase-toediening of tijdens langdurige behandeling met urokinase wel wordt aanbevolen, is men aangewezen op de bepaling van het fibrinogeengehalte.

WAT TE DOEN IN GEVAL VAN ERNSTIGE BLOEDINGEN

In geval van levensbedreigende bloedingen onder trombolytische therapie moet de toediening worden gestaakt. Een bloeding onder trombolytische therapie wordt onderhouden door antistollende afbraakprodukten (die niet snel zijn te verwijderen), door een extreem laag fibrinogeen- en mogelijk factor VIII-gehalte, en door de geïnduceerde α_2 -antiplasmine-deficiëntie. Substitutie van fibrinogeen en factor VIII kan geschieden door infunderen van cryoprecipitaat of vers plasma.⁴⁴ Tegen de tijd dat hiervan de eerste eenheden zijn ingelopen is de concentratie van het thrombolyticum waarschijnlijk al tot een verwaarloosbaar niveau gedaald. Zelden zal toediening van een fibrinolyseremmer, ϵ -aminocapronzuur*, tranexaminezuur** of aprotinine***, nodig zijn.

MAATREGELEN BIJ ANDERE BIJWERKINGEN

Bij het optreden van temperatuurverhoging (bij gebruik van streptokinase in 30-40% van de gevallen) hoeft de behandeling niet altijd te worden onderbroken.

*Aminocapronzuur FNA, Caprolest®, **Cyklokapron®, ***Mিদran®, Trasylol®

Antipyretische behandeling is meestal niet nodig. Evenwel kan een koude rilling bij ernstig zieke, vooral oudere patiënten, die met streptokinase worden behandeld, fataal zijn; het is aan te bevelen deze medicamenteus te couperen.

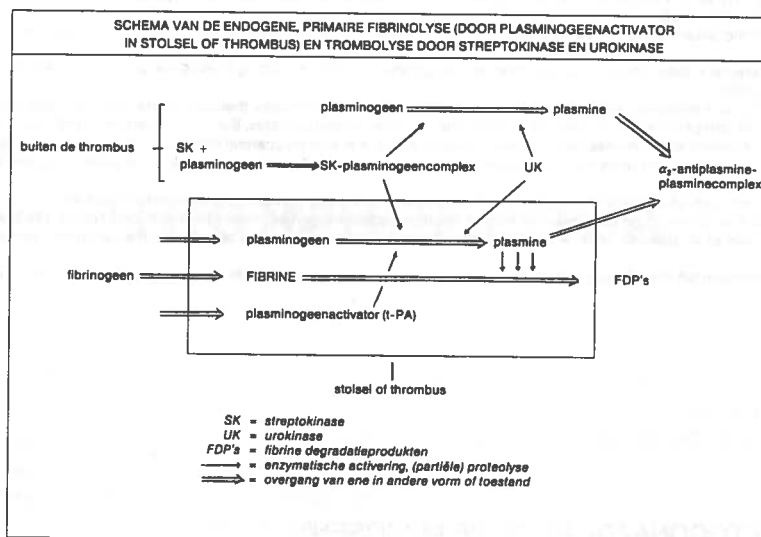
Allergische reacties (1-5%⁵⁸: shock, bronchospasme, exantheem, malaise, lumbale pijn) worden op de gebruikelijke wijze behandeld. Tussen de tweede en de vierde week na het begin van de streptokinase-behandeling kan een serumziekte-achtig syndroom optreden. Tijdelijke behandeling met corticosteroiden kan dan noodzakelijk worden.

SLOTBESCHOUWING

Voor de aangegeven indicaties bestaat de indruk dat thrombolytica een nuttige uitbreiding vormen van het therapeutisch arsenaal. Intravasale toediening dient echter te worden gereserveerd voor klinieken met voorzieningen om de bijwerkingen

te kunnen opvangen.

Met het oog op de onaangename bijwerkingen van zowel streptokinase als urokinase zoekt men naar middelen die uitsluitend lokaal op de thrombus aangrijpen, en liefst niet antigeen zijn. Een mogelijkheid is het gebruik van geacyleerde streptokinase-plasminogeencomplexen, die zich binden aan fibrine en geleidelijk actief worden.⁵⁹⁻⁶² Het probleem van de allergische reacties is hier echter niet mee opgelost, bovendien blijken ze een gegeneraliseerde fibrinolyse te veroorzaken.⁶² Een beter alternatief lijkt daarom de toepassing van de humane weefsel-plasminogeenactivator (t-PA) die aanvankelijk werd geïsoleerd uit kweekmedium van menselijke melanoomcellen,⁶³ en nu wordt geproduceerd via recombinant-DNA-technieken.⁶⁴ Deze is niet antigeen, werkt alleen plaatselijk op de thrombus, levert geen gevaar voor depletie van plasminogeen en laat ook de stollingsfactoren ongemoeid.^{65 66} De toepassing van deze stof verkeert nog in een experimenteel stadium.



Literatuur

- Violand B, Castellino A, Castellino FJ et al. Isolation of a streptokinase cofactor from rabbit plasma. *Thromb Res* 1980; 19: 705-710.
- Theiss W, Schlund J, Kriessmann A et al. Die Behandlung tiefer Venenthrombosen mit Urokinase. *Klin Wochenschr* 1980; 58: 521-526.
- Bell WR, Meek AG. Guidelines for the use of thrombolytic agents. *N Engl J Med* 1979; 301: 1266-1270.
- Sasahara AA, Sharma GVRK, Tow DE et al. Clinical use of thrombolytic agents in venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 1982; 142: 684.
- Sasahara AA, Six AJ. Systemic fibrinolytic effects of low dose streptokinase in myocardial infarction. *Haemostasis* 1982; 12: 18.
- Kahlé LH, Henny CP, Barwegen MGM et al. in: *Fibrinolytic therapy*, 43-50. Eds.: Trübestein G, Etzel F, Schattauer Verlag, Stuttgart 1983.
- Köstering H, Rentrop P, Blanke H et al. in: *Fibrinolytic therapy*, 435-446. Eds.: Trübestein G, Etzel F, Schattauer Verlag, Stuttgart 1983.
- Alkjaersig N, Fletcher AP, Sherry S. The mechanism of clot dissolution by plasmin. *J Clin Invest* 1959; 38: 1086-1095.
- Robbins K, Markus G in: *Fibrinolysis. Current fundamental and clinical concepts*, 61-75. Eds.: Gaffney PJ, Balkov-Ulutin, Academic Press, London 1978.
- Brommer EJP. The role of extrinsic plasminogen activator in thrombolysis. *Haemostasis* 1982; 11: 85 (abstract).
- Duckert F, Müller G, Nyman D et al. Treatment of deep vein thrombosis with streptokinase. *Br Med J* 1975; i: 479-481.
- Arnesen H, Hello A, Jabobsen E et al. A prospective study of streptokinase and heparin in the treatment of deep vein thrombosis. *Acta Med Scand* 1978; 203: 457-463.
- Kakkar VV, Howe CT, Laws JW et al. Late results of treatment of deep vein thrombosis. *Br Med J* 1969; i: 810-811.
- Arnesen H, Haseth A, Ly B. Streptokinase or heparin in the treatment of deep vein thrombosis. *Acta Med Scand* 1982; 211: 65-68.
- Martin M. Thrombolytic therapy in arterial thromboembolism. *Progr Cardiovasc Dis* 1979; 21: 351-374.
- Martin M, Fiebich BJO, Feldkamp M. Ultrahohe Streptokinase-Infusionsbehandlung bei peripheren Gefäßverschlüssen. *Dtsch Med Wschr* 1983; 108: 167-171.
- Hess H, Ingrisch H, Mietschck A et al. Local low-dose thrombolytic therapy of peripheral arterial occlusions. *N Engl J Med* 1982; 307: 1627-1630.
- Sharma GVRK, Cella G, Parisi AF et al. Thrombolytic therapy. *N Engl J Med* 1982; 306: 1268-1276.
- 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.
- Davies MJ, Thomas A. Thrombosis and acute coronary artery lesions in sudden cardiac ischaemic death. *N Engl J Med* 1984; 310: 1137-1140.
- Spann JF, Sherry S, Caraballo BA et al. High-dose, brief intravenous streptokinase early in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1982; 104: 939-945.
- Schröder R, Biamino G, Leitner ER et al. Intravenous short-term infusion of streptokinase in acute myocardial infarction. *Circulation* 1983; 67: 536.
- Neuhaus KL, Köstering H, Tebbe U et al. Intravenöse Kurzzeitstreptokinasetherapie beim frischen Myokardinfarkt. *Z Kardiol* 1981; 70: 791-796.
- Ganz W, Geff I et al. Intravenous streptokinase in evolving acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1984; 53: 1209-1216.
- Rentrop P, Blanke H, Karsch KR et al. Selective intracoronary thrombolysis in acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. *Circulation* 1981; 63: 307-317.
- Ganz W, Buchbinder N, Marcus H et al. Intracoronary thrombolysis in evolving myocardial infarction. *Am Heart J* 1981; 101: 4-13.
- Mathey DG, Kuck KH, Tilsner V et al. Non-surgical coronary artery recanalization in acute transmural myocardial infarction. *Circulation* 1981; 63: 489-497.
- Khajja 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: 1305-1311.
- 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: 1312-1318.

30. Prost D de, Guerot C, Laffay N et al. Intracoronary thrombolysis with streptokinase or lys-plasminogen / urokinase in acute myocardial infarction: effects on recanalization and blood fibrinolysis. *Thromb Haemost* 1983; 50: 792-796.
31. Reduto LA, Smalling RW, Freund GC et al. Intracoronary infusion of streptokinase in patients with acute myocardial infarction: effects of reperfusion on left ventricular performance. *Am J Cardiol* 1981; 48: 403-409.
32. Stack RS, Phillips HR, Grierson DS et al. Functional improvement of jeopardized myocardium following intracoronary streptokinase infusion in acute myocardial infarction. *J Clin Invest* 1983; 72: 84-95.
33. Sobel BE, Geltman EM, Tiefenbrunn AJ et al. Improvement of regional myocardial metabolism after coronary thrombolysis induced with tissue-type plasminogen activator or streptokinase. *Circulation* 1984; 69: 983-990.
34. Vermeylen J, Amery A, Dirix R et al. Keeping arteriovenous shunts patent. *Lancet* 1967; ii: 1368-1369.
35. Robinson BJ, Glanville JN, Smith PH et al. Management of clotting in arteriovenous cannulae in patients on regular dialysis therapy. *Br J Urol* 1970; 42: 590-597.
36. Ohrlöf C, Trübestein G, Völker B et al. in: Fibrinolytische Therapie. Die Behandlung von Zentral und Astvenenverschlüssen der Retina mit Urokinase, 337-343. Eds.: Trübestein G, Etzel F, Schattauer Verlag, Stuttgart 1983.
37. Forrester JV, Williamson J in: Urokinase: basic and clinical aspects. Urokinase in vitreous haemorrhage: a prospective clinical trial, 233-244. Eds.: Mannucci PM, D'Angelo A, Academic Press, London 1982.
38. Tillett WS, Sherry S. The effect in patients of streptococcal fibrinolysis (streptokinase) and streptococcal desoxyribonuclease on fibrinous, purulent and sanguinous pleural exudations. *J Clin Invest* 1949; 28: 173-177.
39. Bergh NP, Ekroth R, Larsson SR et al. Intrapleural streptokinase in the treatment of haemothorax and empyema. *Scan J Ther Cardiovasc Surg* 1977; 11: 265-268.
40. Berglin E, Ekroth R, Teger-Nilsson AC et al. Intrapleural instillation of streptokinase. Effects on systemic fibrinolysis. *Thorac Cardiovasc Surgeon* 1981; 29: 124-126.
41. Cole RP, Grossman GJ. Endobronchial streptokinase for bronchial obstruction by blood clots. *N Engl J Med* 1983; 308: 905.
42. Brommer EJP in: Fibrinolytic therapy. Treatment of priapism with streptokinase in a patient with spontaneous thromboembolism, 273-276. Eds.: Trübestein G, Etzel F, Schattauer Verlag, Stuttgart 1983.
43. Eriksson A, Berlin T, Collste L et al. Priapism: surgical or medical treatment. *Scand J Urol Nephrol* 1979; 13: 1-3.
44. Editorial. Thrombolytic therapy in thrombosis: a National Institutes of Health consensus development conference. *Am Int Med* 1980; 93: 141.
45. Clasen W, Mittermayer CH. Unpublished observations.
46. Kao KJ, Hackel DB, Kong G. Hemorrhagic myocardial infarction after streptokinase treatment for acute coronary thrombosis. *Arch Pathol Lab Med* 1984; 108: 121-124.
47. Abe T in: Fibrinolytische Therapie. Clinical effect of lysyl-plasminogen on cerebral infarction, 323-332. Eds.: Trübestein G, Etzel F, Schattauer Verlag, Stuttgart 1983.
48. Schulman S, Lockner D. Local venous infusion of streptokinase in D.V.T. *Thromb Res* 1984; 34: 213-216.
49. Kakkir VV, Sagar S, Lewis M. Treatment of deep-vein thrombosis with intermittent streptokinase and plasminogen infusion. *Lancet* 1975; ii: 674-676.
50. Dotter CT, Rösch J, Seaman AJ. Selective clot lysis with low-dose streptokinase. *Radiology* 1974; 111: 31-37.
51. Katzen BT, Breda A van. Low dose streptokinase in the treatment of arterial occlusions. *Am J Roentgenol* 1981; 136: 1171-1178.
52. Hallett JW, Yrizarry JM, Greenwood LH. Regional low dosage thrombolytic therapy for peripheral arterial occlusions. *Surg Gyn & Obst* 1983; 156: 148-154.
53. Flessinger JN, Aiach M, Capron L. Effect of local urokinase on arterial occlusion of lower limbs. *Thrombos Haemost* 1981; 45: 230-232.
54. Tennant SN, Dixon J, Venable TC. Intracoronary thrombolysis in patients with acute myocardial infarction: comparison of the efficacy of urokinase with streptokinase. *Circulation* 1984; 69: 756-760.
55. Albert FW, Schmidt U in: Fibrinolytische Therapie. Fibrinolyse thrombotischer Shuntverschlüsse bei Hämodialysepatienten, 573-577. Eds.: Trübestein G, Etzel F, Schattauer Verlag, Stuttgart 1983.
56. Cowley MJ, Hastillo A, Vetrovec GW et al. Fibrinolytic effects of intracoronary streptokinase administration in patients with acute myocardial infarction and coronary insufficiency. *Circulation* 1983; 67: 1031-1038.
57. Brommer EJP. The level of extrinsic plasminogen activator (t-PA) during clotting as a determinant of the rate of fibrinolysis; inefficiency of activators added afterwards. *Thromb Res* 1984; 34: 109-115.
58. Loëlliger EA, Broekman AW in: Meyler's Side Effects of Drugs, 10th ed. Drugs affecting blood clotting, fibrinolysis and hemostasis, 648-693. Ed.: Dukes MNG, Elsevier Science Publishers, Amsterdam 1984.
59. Smith RAG, Dupe RJ, English PD et al. Fibrinolysis with acyl-enzymes: a new approach to thrombolytic therapy. *Nature* 1981; 290: 505-508.
60. Stanforth DH, Smith RAG, Hibbs M. Streptokinase and anisoylated streptokinase plasminogen complex. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 24: 751-756.
61. Walker ID, Davidson JF, Rae AP. Acylated streptokinase-plasminogen complex in patients with myocardial infarction. *Thromb Haemost* 1984; 51: 204-206.
62. Dupe RJ, English PD, Smith RAG et al. Acyl-enzymes as thrombolytic agents in dog models of venous thrombosis and pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 1984; 51: 248-253.
63. Rijken DC, Collen D. Purification and characterization of the plasminogen activator secreted by human melanoma cells in culture.
64. Pennica D, Holmes WE, Kohr WJ et al. Cloning and expression of human tissue-type plasminogen activator cDNA in *E. coli*. *Nature* 1983; 301: 214-221.
65. Welmar W, Stibbe J, Seyen AJ van et al. Specific lysis of an iliofemoral thrombus by administration of extrinsic (tissue-type) plasminogen activator. *Lancet* 1981; ii: 1018-1020.
66. Werff F van de, Ludbrook PA, Bergmann SR et al. Coronary thrombolysis with tissue-type plasminogen activator in patients with evolving myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984; 310: 609-613.

AANVULLING OP: 'KETOCONAZOL BIJ DIEPE MYCOSEN'

(Gebu 1984; 18 (nr 7): 33-34)

Blijkens een reactie op dit artikel heeft de aanduiding 'diepe mycosen' aanleiding gegeven tot enig misverstand. Voor de goede orde maakt de Redactiecommissie de lezers erop attent dat met 'diepe mycosen' wordt bedoeld 'systemische mycosen' en niet de mycosen die in de diepe huidlagen zijn gelokaliseerd.

GENEESMIDDELENBULLETIN

Adviesraad:

Prof. dr E. van der Does
(voorzitter), Rotterdam
P.C.M. van den Berg, Amsterdam
Prof. dr A.J. Dunning, Amsterdam

S. Flikweert, Nijkerk
H.A. van Geuns, Leidschendam
Prof. dr F.W.J. Gribnau, Nijmegen
Dr F. Kalsbeek, 's-Gravenhage
Dr J.F.F. Lekkerkerker, Enschede
Dr H. Mattie, Leiden

S. Flikweert, Nijkerk
Prof. dr A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht
Mw dr B.C.P. Polak, Rotterdam
Prof. dr F. Schwarz, Utrecht
Dr P. Siderius, Voorschoten
R.W. Zaadnoordijk, 's-Gravenhage

Redactiecommissie: Prof. dr E. van der Does (voorzitter); Dr M.N.G. Dukes (adv. lid), Kopenhagen; Mw L.T.W. de Jong-van den Berg, Groningen; Dr J. Lubsen, Rotterdam; Dr J.P. Nater, Groningen; Mw M. Pannevis, Rotterdam, Dr C.A. Teiggeler (adv. lid), Leidschendam

Redactiestaf/-secretariaat: Mw H.H. Kortland-Brinkman / Mw M. Brouwer-Klopper, Mw J.J. Doorschodt-van der Steenhoven

Niets uit deze uitgave mag worden veeveelvoudigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke wijze ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever

Uitgave: Ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur