

Geneesmiddelenbulletin

Redactie-adres: Postbus 5811, 2280 HV Rijswijk (ZH), telefoon 070-949505 toestel 335
Abonnementen: Postbus 439, 2260 AK Leidschendam, telefoon 070-209260 toestel 2319/2348

Jaargang 19, nr 12

31 augustus 1985

BLOEDPLAATJESAGGREGATIEREMMERS IN DE CARDIOLOGIE*

BLOEDPLAATJES, HEMOSTASE EN TROMBOGENESE

Het hemostatisch apparaat is een uitzonderlijk complex systeem binnen de bloedbaan, waarbij plasmabestanddelen, bloedplaatjes en vaatwand sleutelfuncties vervullen. Stoornissen in één van deze functies kunnen tot fatale bloedingen leiden. Als anderzijds het hemostatisch apparaat door een geringe vaatwandlaesie wordt geactiveerd, dus zonder dat er sprake is van een totale vaatwandonderbreking, kan het tot trombose komen. Ook deze stoornissen kunnen fatale gevolgen hebben. Het meest bekend en gevreesd zijn de trombotische processen in hart- en hersenarteriën.

De rol van bloedplaatjes bij het proces van de bloedstelping werd reeds in de vorige eeuw vastgesteld. Dat diezelfde bloedplaatjes ook bij trombose een vooraanstaande plaats innemen, werd pas veel later duidelijk. Tenslotte kwam de betrokkenheid van bloedplaatjes bij de eerste aanzet tot en de ontwikkeling van atherosclerose naar voren.¹ Met de huidige kennis over bloedplaatjes is men tot de slotsom gekomen, dat bloedplaatjes bijdragen tot de ontwikkeling van atherosclerose en de acute complicaties van deze ziekte.

Begrijpelijkerwijs raakte men tevens geïnteresseerd in de medicamenteuze beïnvloeding van de functie van deze kleinste der bloedcellen. Om dit beter te kunnen begrijpen dienen de activatiemechanismen van bloedplaatjes te worden besproken. Bloedplaatjes kunnen worden geactiveerd via verschillende wegen, waaronder:

- contact met subendotheliale lagen in die delen van de vaatwand die van endotheel zijn ontdaan;
- contact met het oppervlak van een thrombus in wording of reeds gevormde thrombus en/of;
- contact met geactiveerde trombocyten.

Als trombocyten geactiveerd raken, worden ze

'adhesief' en kleven aan die structuren, waardoor ze geactiveerd zijn. Dit proces heet adhesie. Omdat er altijd meer dan één bloedplaatje wordt geactiveerd, adhereren bloedplaatjes aan andere trombocyten, die op gelijke wijze zijn geactiveerd, en vormen zij een aggregaat (trombocytenaggregatie). Aggregatie is in principe reversibel. Vervolgens gaan de aggregerende bloedplaatjes over tot de zogenoemde 'release'-reactie. Hierbij komen vele stoffen vrij, waarvan adenosine-di-fosfaat (ADP), het vasoconstrictieve serotonine en het sterk aggregatiebevorderende en tevens vasoconstrictieve prostaglandine tromboxaan A₂ (TXA₂) de bekendste zijn. Bij de 'release'-reactie gaan de trombocyten dicht tegen elkaar aanliggen en vormen aldus een trombocytenthrombus. Deze 'witte' thrombus zet de stollingscascade in gang, zodat fibrinedraden ontstaan, waaraan ook erythrocyten blijven hangen. Uiteindelijk ontstaat de 'rode' thrombus.

Zoveel als nu bekend is over de processen, die trombocyten tot actie aanzetten, zo weinig weten wij over de mechanismen, die deze processen tegengaan. Eén daarvan is gevonden en goed gedefinieerd door Vane² in 1977, hetgeen hem de Nobel-prijs opleverde: het prostacycline (PGI₂). Dit prostaglandine, dat dezelfde voorouders (arachidonzuur) heeft als TXA₂, wordt door de gezonde vaatwand geproduceerd en werkt lokaal sterk anti-aggregatoir en vaatverwijdend. Het wordt steeds duidelijker, dat er een belangrijk evenwicht bestaat tussen PGI₂ van de vaatwand en TXA₂ van de bloedplaatjes. Tegelijkertijd belanden wij hiermede bij de balans, die zich medicamenteus vrij gemakkelijk laat beïnvloeden. De hierna te bespreken medicamenten hebben een onderling verschillende, doch sterke invloed op dit - naar zal blijken - gevoelige evenwicht. In dit artikel

wordt ingegaan op de toepassing ervan in de cardiologie; een later artikel zal worden gewijd aan het gebruik van deze stoffen in de neurologie.

DE MEEST GEBRUIKTE BLOEDPLAATJES-AGGREGATIEREMMERS

Acetylsalicylzuur

Sedert de jaren zestig is het effect van dit middel op de hemostase bekend, maar het exacte werkingsmechanisme werd pas zeven jaar geleden ontdekt. Door acetylsalicylzuur wordt het enzym cyclo-oxygenase, dat betrokken is bij de synthese van prostaglandinen, dus ook van TXA₂ en PGI₂, geacetyleerd en daarmee geïnactiveerd. Aangezien de celkern de produktie van cyclo-oxygenase reguleert, is het effect van acetylsalicylzuur op kernhoudende cellen zoals endotheelcellen slechts kort (enige uren). Op de kernloze bloedplaatjes is de werking 'levenslang', dat wil zeggen gedurende het leven van het bloedplaatje, ongeveer acht dagen. Als ongeveer de helft van het aantal bloedplaatjes in het bloed weer bestaat uit verse plaatjes, die niet in contact zijn geweest met acetylsalicylzuur, is de antitrombotische werking van deze stof op de bloedplaatjes beëindigd.

Acetylsalicylzuur remt de trombocytengregatie reeds bij lage doses. Een zeer lage dosis (vanaf 1 mg/dag) is reeds in staat het tromboxaan in het plasma tot verdwijnen te brengen met instandhouding van het prostacycline. Of een dergelijke lage dosering ook klinisch effectief is, moet nog blijken. Een beruchte bijwerking van acetylsalicylzuur is de tractus digestivusbloeding. Bij een dosering van 325 mg daags is deze nevenwerking in gecontroleerd onderzoek met behulp van faeces-benzidinerreacties niet meer aantoonbaar gebleken. Bij hogere doseringen wordt de kans op erosieve afwijkingen in het maagdarmsstelsel groter. Gelijktijdige behandeling met cumarinederivaten moet in het algemeen worden ontraden.

*Dipyridamol**

In het begin van de jaren zestig kwam dipyridamol in zwang als anti-anginosum. Het bleek een vaatverwijder te zijn en ook te werken bij tromboembolieën bij het proefdier. Uit laboratoriumproeven is gebleken, dat dipyridamol zowel de plaatjesaggregatie als ook de adhesie aan vreemde oppervlakken remt. Het mechanisme berust waarschijnlijk op remming van het intracellulaire fosfodiësterase: daarmee verhoogt het de hoeveelheid cyclisch adenosine-monofosfaat (AMP) in het bloedplaatje. Bij een dosering van driemaal 75 mg daags bij volwassenen zijn de bijwerkingen mild en bestaan uit hoofdpijn, 'flushing' en hypotensie.

*Sulfinpyrazon***

Dit middel, dat structureel lijkt op fenylbutazon, werd oorspronkelijk gebruikt als uricosuricum. Later bleek het de overlevingsduur van bloedplaatjes te kunnen verlengen. Ook bij dit middel is het werkingsmechanisme niet exact bekend. Het gaat

* Dipyridamol (div.fabr.), Natyl® , Persantin®
**Enturen®

de prostaglandinesynthese in bloedplaatjes tegen en verhindert de 'release'-reactie. Het heeft evenmin als dipyridamol enige invloed op de bloedings-tijd, die door acetylsalicylzuur wel wordt verlengd. De toegepaste dosering van sulfinpyrazon is viermaal daags 200 mg.

De belangrijkste bijwerkingen van sulfinpyrazon bij de hartpatiënt zijn de - overigens reversibele - nierfunctiestoornissen, die zeker niet zelden worden gesignaleerd. Verder worden in zeldzame gevallen afwijkingen in het bloedbeeld gezien.

BETEKENIS VAN BLOEDPLAATJESAGGREGATIEREMMERS IN DE CARDIOLOGIE

De plaats van bloedplaatjesaggregatieremmende medicamenten moet worden gezien als een preventieve. Enkele gebieden waar veel onderzoek is en wordt gedaan, zijn op dit moment de secundaire preventie van het myocardinfarct en de behandeling van patiënten met onstabiele angina pectoris en van patiënten, bij wie een 'coronary bypass'-operatie of coronaire angioplastiek is uitgevoerd.

Bij patiënten met andere afwijkingen aan het hart, zoals klepafwijkingen of kunstkleppen, staat de waarde van bloedplaatjesaggregatieremmers vooralsnog niet duidelijk vast.

Myocardinfarct

Er hebben enige grote onderzoeken plaats gehad bij patiënten met een doorgemaakt myocardinfarct.³⁻⁶ De gebruikte middelen waren acetylsalicylzuur 1 g per dag, alleen of in combinatie met dipyridamol driemaal 75 mg daags, alsmede sulfinpyrazon viermaal 200 mg daags als monotherapie. Bij kritische toetsing behalen geen van deze onderzoeken statistische significantie wat betreft de totale mortaliteit.

De grote problemen bij genoemde studies waren:

- de lange tijd na het infarct, waarop de patiënten in het onderzoek werden betrokken;
- de hoge dosis van acetylsalicylzuur.^{4 5}

De hoogste mortaliteit - en dus de grootste te behalen winst - ligt namelijk in de eerste drie maanden na het infarct.

Groot opgezet onderzoek met acetylsalicylzuur in lage dosis en direct na het infarct gegeven is gaande.

Onstabiele angina pectoris

Dit niet gemakkelijk te definiëren ziektebeeld bestaat uit angina pectorisaanvallen in rust waar deze tevoren niet in rust optraden, of uit de novo ontstane en in korte tijd progressieve angina pectorisaanvallen in rust of bij zeer geringe inspanning. Onstabiele angina pectoris berust vrijwel altijd op een kritische stenose in één van de grote coronairarteriën. Daarom plotseling een dergelijke stenose bij kennelijk gelijkblijvende zuurstofbehoefte van het myocard belangrijk toeneemt, is nog onbekend. Spasme ter hoogte van de stenose is een mogelijkheid, evenals afsluiting van het vat door passagère trombocytengregaten. Voor deze laatste hypothese zijn er aanwijzingen

bij het proefdier gevonden.⁷

Bij een aantal van deze patiënten, die onstabiele angina pectoris krijgen, ontwikkelt het ziektebeeld zich tot een myocardiinfarct met alle risico's van dien, zoals plotse dood. Patiënten met onstabiele angina pectoris moeten dan ook onmiddellijk klinisch worden geobserveerd. Bedrust, sedativa, β -blokkerende stoffen en nitraten zijn van groot belang bij de behandeling. De rol van calciumantagonisten is vooralsnog dubieus.⁸

Antithrombotica lijken eveneens effectief. Intraveneuze toediening van heparine bleek in een kleine serie patiënten succes te hebben.⁹ Verder onderzoek met antitrombotische middelen werd gedaan bij 1276 mannen met onstabiele angina pectoris. Eenmaal daags 324 mg acetylsalicylzuur (in een bruistablet*) ingenomen gedurende drie maanden na het begin van de klachten gaf een significant geringer optreden van niet-fataal myocardiinfarct: bij 21 patiënten (3,4%) in vergelijking met 44 patiënten (6,9%) in de placebogroep. Ongeveer 85% van de patiënten werd een jaar gevolgd en daarbij bleek in die periode de totale mortaliteit bij de met acetylsalicylzuur behandelde patiënten significant te zijn verlaagd.¹⁰ Er waren geen bijwerkingen van het middel, objectief noch subjectief. Bij een ander onderzoek van bloedplaatjesaggregatieremmers bij onstabiele angina pectoris leverde een hogere dosering van acetylsalicylzuur (4x daags 325 mg) gelijklopende bevindingen.¹¹

'Coronary bypasses'

De in het arteriële vaatbed geplaatste venae saphenae magnae lopen een hoog risico van trombose en afsluiting, hetgeen de kostbare en belastende operatie tot een mislukking kan maken. De stroomsnelheid van bloed door de 'bypass' bepaalt in hoge mate de tromboseneiging in dit vat. De stroomsnelheid wordt bepaald door de techniek van de chirurg en 'run off' in het door de 'bypass' van bloed voorziene deel van het myocard. Dit laatste is afhankelijk van het kaliber van de aangedane native coronairarteriën en de lokale vraag naar bloed, die door een doorgemaakt infarct aldaar minimaal kan zijn.

Het is duidelijk, dat afsluiting van 'bypasses' leidt tot veel meer morbiditeit dan wanneer dit niet het geval is.¹² Veel onderzoek met antithrombotica naar het openblijven van 'bypasses' is al verricht. Acetylsalicylzuur driemaal daags 325 mg te zamen met dipyridamol driemaal daags 75 mg, met welke laatste voor de operatie (in een iets hogere dosering) werd begonnen is effectief bevonden, zowel tegen vroege occlusie (nog tijdens ziekenhuisopname) als tegen late (na 1 jaar).¹³ Ook bleek acetylsalicylzuur eenmaal daags 100 mg direct postoperatief gegeven effectief tegen occlusie,¹⁴ al moet het effect van een dergelijke lage dosis in andere onderzoeken nog worden bevestigd.

Coronaire angioplastiek

Bij coronaire angioplastiek wordt een balloncatheter geplaatst in het lumen van een stenose in een belangrijk coronairvat. Door opblazen van de ballon met hoge druk wordt de intima verscheurd en

*Alka-Seltzer®

de atheroommassa verspreid en daarmee de stenose gedeeltelijk opgeruimd. Recidief stenose wordt evenwel vaak gezien. In een onderzoek bleek dat, als de angineuze klachten langer dan een half jaar hadden bestaan, restenose beter kon worden tegengegaan met acetylsalicylzuur driemaal daags 325 mg dan met cumarinederivaten.¹⁵ Wel moet worden aangetekend dat de antistolling door cumarinen matig was gecontroleerd. Verder is helaas niet bekend wat de frequentie is van restenose zonder antitrombotische medicatie.

SAMENVATTING EN CONCLUSIE

De aggregatie van bloedplaatjes vervult een sleutel-functie in de hemostase. Aggregatie blijkt ook sterk betrokken te zijn bij zowel de ontwikkeling van atherosclerose alsook de acute complicaties ervan. Vooralsnog bestaat alleen op dit laatste gebied een indicatie voor middelen, die de bloedplaatjesaggregatie remmen.

Het risico van infarct en dood bij onstabiele angina pectoris kan worden gereduceerd door eenmaal daagse toediening van 325 mg acetylsalicylzuur. Hogere doseringen zijn ook effectief gebleken. Bij patiënten, die een 'coronary bypass'-operatie ondergaan, kan de doorgankelijkheid van 'grafts' worden beschermd door acetylsalicylzuur direct na de operatie toe te dienen in combinatie met dipyridamol (met dit laatste te beginnen vóór de operatie). Doseringen van acetylsalicylzuur vanaf 100 mg daags zijn werkzaam gebleken zonder belangrijke bijwerkingen. De rol van preoperatief begonnen dipyridamol als antitrombotisch scherm staat hierbij echter nog geenszins vast. De toediening moet in ieder geval tot een jaar na de operatie worden voortgezet.

De indicatie van bloedplaatjesaggregatieremmers na het myocardiinfarct blijft vooralsnog dubieus, evenals bij patiënten, die een coronaire angioplastiek hebben ondergaan.

PERSPECTIEVEN

Op het gebied van primaire preventie wordt het steeds aantrekkelijker remming van bloedplaatjesaggregatie te proberen. Aanleiding daartoe zijn de bevindingen bij Eskimo's, bij wie bloedplaatjes slechts een geringe neiging tot aggregeren hebben en hart- en vaatziekten zelden worden gezien. Hun uiterst vette dieet bevat veel vijfvoudig onverzadigde vetzuren, die in de westerse voeding vrijwel ontbreken. Nu men sinds kort deze vetzuren kan concentreren en afdoende tegen oxydatie beschermen, is het mogelijk gebleken de aggregabiliteit van bloedplaatjes bij vrijwilligers te veranderen en de bloedplaatjes te laten functioneren als die van de Eskimo's.¹⁶ De enige interventie is toevoeging van 3 g van deze vetzuren aan de normale voeding.

Beïnvloeding van bloedplaatjesaggregatie met medicamenten of misschien dieet zullen een steeds belangrijkere plaats gaan innemen in de secun-

dair preventieve sfeer. Niet alleen omdat er een intensieve basale en klinische research op dit gebied plaatsvindt, maar ook, omdat de innovatie

op het gebied van de farmacologie, zoals bijvoorbeeld de ontwikkeling van specifieke tromboxaanremmers, steeds verder gaat.

Literatuur

1. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis. *N Engl J Med* 1976; 293: 369-377.
2. Moncada S, Vane JR. Unstable metabolites of arachidonic acid and their role in haemostasis and thrombosis. *Br Med Bull* 1978; 34: 129-135.
3. The Persantine-Aspirin Reinfarction Study Group. Persantine and aspirin in coronary heart disease. *Circulation* 1980; 62: 449-461.
4. Aspirin Myocardial Infarction Study Research Group. A randomized, controlled trial of aspirin in persons recovered from myocardial infarction. *JAMA* 1980; 243: 661-669.
5. Anturane Reinfarction Trial Research Group. Sulphinpyrazone in the prevention of sudden death after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980; 302: 250-256.
6. Anturane Reinfarction Italian Study Group. Sulphinpyrazone in post-myocardial infarction. *Lancet* 1982; i: 237-242.
7. Folts JD, Crowell EB, Rowe GG. Platelet aggregation in partially obstructed vessels and its elimination with aspirin. *Circulation* 1976; 54: 365-370.
8. Muller JE, Turi ZG, Pearle DL et al. Nifedipine and conventional therapy for unstable angina pectoris: a randomized, double-blind comparison. *Circulation* 1984; 69: 728-739.
9. Telford A, Wilson C. Trial of heparin versus atenolol in prevention of myocardial infarction in intermediate coronary syndrome. *Lancet* 1981; i: 1225-1228.
10. Lewis HD, James JW, Archibald DG et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. *N Engl J Med* 1983; 309: 396-403.
11. Cairns J, Gent M, Singer J et al. Study of aspirin and/or sulphinpyrazone in unstable angina. *Circulation* 1984; 70 (suppl 2): 415.
12. Campeau L, Lesperance J, Hermann J et al. Loss of improvement of angina between 1 and 7 years after aortacoronary bypass surgery: correlation with changes in vein graft and in coronary arteries. *Circulation* 1979; 60 (suppl 1): 1-5.
13. Chesebro JH, Fuster V, Elveback LR et al. Effect of dipyridamole and aspirin on late vein graft patency after coronary bypass operations. *N Engl J Med* 1984; 310: 209-214.
14. Lorenz RL, Schacky CV, Weber M et al. Improved aortacoronary bypass patency by low-dose aspirin (100 mg daily). *Lancet* 1984; i: 1261-1264.
15. Thornton MA, Gruentzig AR, Hollman J et al. Coumadin and aspirin in prevention of recurrence after transluminal coronary angioplasty: a randomized study. *Circulation* 1984; 69: 721-727.
16. Lorenz RL, Spengler U, Fischer S et al. Platelet function, thromboxane formation and blood pressure control during supplementation of the western diet with cod liver oil. *Circulation* 1983; 67: 504-509.

Aanbevolen literatuur

- Verheugt FWA. Acetosal en het hart. *Ned Tijdschr Geneesk* 1984; 128: 1951-1953.
- Marcus AJ. Aspirin as an antithrombotic medication. *N Engl J Med* 1983; 309: 1515-1516.

Correctie

De pagina-nummers 33 t/m 46 van de Gebu-afleveringen 1985; 19: nrs 8, 9 en 10 moeten worden gewijzigd in 35 t/m 48.

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

Prof. dr M.F. Michel, Rotterdam
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); Prof. 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. Teijgeler (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