

THROMBOLYTICA, NIEUWE ONTWIKKELINGEN*

In de afgelopen jaren is de belangstelling voor thrombolytica enorm toegenomen. Dit is voor een belangrijk deel te danken aan de eerste successen van de trombolytische behandeling van het acute myocardinfarct met streptokinase. Een stimulans is bovendien uitgegaan van het ter beschikking komen van weefselplasminogeenactivator of alteplase (t-PA)** en van een gemodificeerd (geacyleerd) complex van uit humaan plasma verkregen plasminogeen en streptokinase: anistreplase (APSAC). Dit heeft tot nieuwe pogingen geleid patiënten met longembolie, perifere arteriële trombose of diepe veneuze trombose trombolytisch te behandelen. Van alle genoemde middelen zijn inmiddels grote vergelijkende onderzoeken gepubliceerd en is met de nieuwste aanwinst, pro-urokinase (voorgestelde stofnaam: saruplase), ook ruimere klinische ervaring opgedaan. Nu kunnen uitspraken worden gedaan, die bij het schrijven van het vorige Geneesmiddelenbulletin over dit onderwerp (Gebu 1984; 18: nr 12) nog niet mogelijk waren. Zo er een behandeling met thrombolytica in aanmerking komt, dan blijft nog de vraag welk middel moet worden gekozen voor elke afzonderlijke indicatie. Wel is duidelijk dat t-PA, APSAC en pro-urokinase zich een plaats aan het verwerven zijn naast de conventionele thrombolytica streptokinase en het slechts op zeer beperkte schaal gebruikte urokinase.

FARMACOKINETIEK EN WERKINGSWIJZE

Eén van de criteria die bij de keus dienen te worden overwogen is de werkingsduur van het thrombolyticum. De fibrinolytische activiteit, die in het bloed ontstaat door het infunderen van streptokinase, is 23-82 minuten na staken van de toediening al tot de helft afgenomen,¹⁻³ hoewel tot vier uur na staken nog rekening moet worden gehouden met actieve lysis van de thrombus.¹ De ten gevolge van APSAC in de circulatie optredende fibrinolytische activiteit houdt langer aan (halveringstijd 87-112 min.); hiermee verklaart men dat het na een bolusinjectie effectief is gedurende 4-6 uur.^{4 5}

De zeer korte verblijfsduur van t-PA in het circulerende bloed (halveringstijd 4-9 min.)⁶⁻⁹ brengt met

zich dat de concentratie in het bloed door middel van een infuus op het gewenste niveau moet worden gehouden.

Overigens houdt, ondanks de korte halveringstijd van de activiteit van t-PA, de fibrine-afbraak langer aan dan de duur van het infuus,⁸ zodat ook t-PA effectief is, wanneer het als bolus wordt toegediend.¹⁰

Een tweede criterium voor de keuze zou de specificiteit van de werking kunnen zijn.

Door infusie van thrombolytica wordt in het algemeen zowel plasminogeen in het stolsel als dat in de circulatie geactiveerd tot plasmine (zie schema). Het eerste draagt rechtstreeks bij tot het oplossen van stolsel of thrombus, maar het tweede kan aanleiding geven tot fibrinogenolyse, dat wil zeggen de afbraak van circulerend fibrinogeen en van andere stollingsfactoren, waardoor ook een verhoging van het bloedingsgevaar kan ontstaan. Door verlaging van het fibrinogeen gehalte, en daarmee van de viscositeit van het bloed, zou de fibrinogenolyse tevens een bijdrage aan een betere doorbloeding kunnen leveren.¹¹

Uit proeven in vitro is afgeleid dat t-PA, in tegenstelling tot de andere thrombolytica, plasminogeen vrijwel uitsluitend tot plasmine activeert in de aanwezigheid van fibrine, waardoor het specifiek op de thrombus zou aangrijpen zonder aanleiding te geven tot algemene fibrinogenolyse.^{12 13} In vivo is echter gebleken dat bij de huidige therapeutische doseringen van t-PA ook, zij het in mindere mate dan bij streptokinase, algemene fibrinogenolyse optreedt.^{14 15}

Ook APSAC schijnt enige specificiteit te hebben voor reeds gevormd fibrine doordat de plasminogeencomponent van deze stof zich hieraan hecht,¹⁶ maar ook met deze stof treedt gegeneraliseerde fibrinogenolyse op.¹⁷⁻¹⁹

Pro-urokinase, pro-UK of 'single chain' urokinase-type plasminogeen activator (scu-PA, saruplase, nog niet geregistreerd als thrombolyticum), is als zodanig weinig actief, maar zou door spoortjes plasmine of door aan fibrine geadsorbeerd plasminogeen in actieve toestand worden gebracht, waarbij urokinase ('two chain u-PA' of tcu-PA) ontstaat.²⁰

Pro-urokinase kan hierom ook als een min of meer 'fibrine-specifiek' enzym worden beschouwd.

* Dr E.J.P. Brommer en dr A.J. Six, onder medeverantwoordelijkheid van de redactiecommissie

inbegrepen, zal het fibrine in bijvoorbeeld verse hemostatische proppen ongemoeid laten. A fortiori, wanneer t-PA te zamen met plasminogeen wordt ingebouwd in stollend fibrine, zal dit snel weer in oplossing gaan.²¹ Zoals bij alle thrombolytica het geval is kan t-PA bloedingen veroorzaken, waarvan de cerebrale het meest gevreesd zijn.²² Het ideaal, thrombuspecificiteit zonder affiniteit voor fibrinogeen of fibrine elders is dan ook nog niet bereikt.

TOEPASSING BIJ ACUUT MYOCARDINFARCT

Trombolytische therapie wordt in het algemeen als geïndiceerd beschouwd bij de behandeling van een acute afsluiting van een kransslagader, mits deze zo vroeg mogelijk, bij voorkeur binnen 6 uur na begin van de klachten, kan worden toegediend. Aanvankelijk werd streptokinase vooral intracoronair toegediend, maar tegenwoordig vindt meestal intraveneuze toepassing plaats. Zowel van intraveneuze toediening van streptokinase als van t-PA is in groots opgezette onderzoeken een mortaliteitsreductie in de eerste 3-5 weken na de behandeling vastgesteld; men moet echter 40 à 50 patiënten behandelen om één patiënt te redden die binnen die periode zou zijn overleden zonder trombolytische therapie!²²⁻²⁵

Als ook andere factoren, zoals de kwaliteit van het leven, in de overwegingen worden betrokken, lijkt de winst het grootst wanneer patiënten worden behandeld met een groot infarct, in de voorwand gelokaliseerd, bij wie de diagnose binnen 2 uur na de eerste symptomen is gesteld.^{22-24 26-28} Indien reeds vóór of tijdens het transport van de patiënt in de ambulance met de intraveneuze toediening van streptokinase kan worden begonnen, zou dit tot vroeger herstel van de coronaire circulatie en tot verdere beperking van de infarctgrootte kunnen leiden. De aanwezigheid van een uitrusting voor defibrillatie en reanimatie, alsook het daarmee kunnen omgaan, is dan wel een vereiste.²⁹

In klinisch onderzoek, waarbij t-PA is vergeleken met intraveneus toegediend streptokinase, lijkt t-PA er gunstig af te komen in de zin van snellere reperfusie en minder optreden van bloedingen.³⁰⁻³² De tot nu toe verrichte onderzoeken zijn echter te klein om aan te tonen in hoeverre t-PA is te verkiezen boven streptokinase.

Toegediend binnen 6 uur heeft een intraveneuze bolusinjectie van APSAC een even hoog percentage reperfusie gegeven als intracoronair toegediend streptokinase^{33 34} (dat op die wijze mogelijk iets effectiever is dan wanneer het intraveneus wordt gegeven¹¹). Verder bleek een bolusinjectie van APSAC na 1½ uur een hoger perfusiepercentage te geven dan intraveneus toegediend streptokinase, maar daarna kon geen verschil in werkzaamheid meer worden aangetoond.³⁵ Ondanks de geprotaheerde werking van APSAC treedt het effect ervan dus niet minder snel in dan met streptokinase. Een ander onderzoek toont zelfs een mortaliteitsreductie in die zin, dat in de eerste vier weken één van de 18 patiënten kon wor-

den gered die binnen die periode zonder het thrombolyticum zou zijn overleden; APSAC werd daarbij binnen 4-6 uur na de eerste symptomen van een hartinfarct intraveneus toegediend.³⁶

Er is na de eerste succesvolle pogingen^{37 38} wat meer ervaring opgedaan met scu-PA ofwel pro-urokinase.³⁹ De coronaire doorstroming na de behandeling bleek bij een groep, binnen 4 uur behandeld met intraveneuze toediening van 80 mg scu-PA, hoger dan bij vergelijkbare patiënten aan wie 1,5 miljoen eenheden streptokinase intraveneus waren toegediend; er traden ook minder hemostasestoornissen en minder bloedingen op.⁴⁰

Met urokinase, dat niet voor deze indicatie in Nederland is geregistreerd, heeft men met twee of drie miljoen eenheden als intraveneuze bolus vergelijkbare resultaten bereikt als met t-PA.^{41 42}

Voor streptokinase wordt in het algemeen een dosering geadviseerd van 1,5 miljoen eenheden, in één uur intraveneus te infunderen, maar mogelijk is de optimale dosis en/of infusiesnelheid hoger.⁴³

De aanbevolen dosis voor t-PA is, na een initiële dosis van 10 mg in 1 à 2 minuten, 50 mg in het eerste uur, gevolgd door 20 mg in het tweede en 20 mg in het derde uur: in totaal dus 100 mg t-PA in drie uur.

De aanbevolen dosering van APSAC is 30 eenheden (= 30 mg) als intraveneuze bolus in vijf minuten.

BELEID TIJDENS EN NA TROMBOLYSE BIJ HET ACUTE HARTINFARCT

Arteriële trombose ontstaat vrijwel altijd op een onregelmatigheid in de vaatwand. Na verwijdering van een thrombus uit een kransslagader blijft er doorgaans een vernauwd en beschadigd deel van het vat bestaan, namelijk een al dan niet gefissu-reerde atheroomplaque, waarop zich opnieuw een thrombus kan vormen. Op verscheidene manieren is gepoogd retrombosering te voorkomen: door continuëren van trombolyse, door antistolling en/of plaatjesremmers en door mechanische desobstructie van het vernauwde gedeelte van het vat.

Over de plaats van heparine tijdens trombolyse heerst nog geen zekerheid,⁴⁴ maar algemeen wordt aangenomen dat na trombolyse antistolling noodzakelijk is. Met acetylsalicylzuur is een additieve mortaliteitsreductie aangetoond wanneer het werd toegediend in combinatie met trombolyse door middel van intraveneus toegediend streptokinase.²³ Het is aanmerkelijk dat dit ook geldt voor andere thrombolytica. Om na succesvolle trombolyse herafsluiting van de aangedane kransslagader te voorkómen komt tenslotte dilatatie van het vernauwde gedeelte van de kransslagader: de zogenaamde ballonangioplastiek, percutane transluminale angioplastiek (PTCA) of Dotter-procedure in aanmerking, of is chirurgische reconstructie van het vat aangewezen. Hoewel PTCA direct in aansluiting aan trombolyse kan geschieden heeft dit geen voordelen boven later ingrijpen, wan-

neer zich opnieuw tekenen van myocardiëchemie voordoen.⁴⁵⁻⁴⁷

TOEPASSING BIJ DIEPE VENEUZE TROMBOSE

Voor diepe veneuze trombose is nog steeds geen onderzoek naar de optimale dosering van streptokinase gepubliceerd; wel gaat men er meer en meer toe van hogere doses in kortere tijd toe te dienen dan voordien gebruikelijk was.⁴⁸ Uit beschikbare gegevens over t-PA kan worden opge- maakt dat alleen langdurige toediening van hoge doses van dit middel effect zal hebben bij deze indica- tie; het risico van bloedingen is daarbij groot.⁴⁹⁻⁵⁰ De plaats van thrombolytica ten opzichte van anticoagu- lantia staat bij deze indicatie nog niet vast.

TOEPASSING BIJ LONGEMBOLIE

Na de eerste incidentele successen met t-PA bij longembolie⁵¹⁻⁵² zijn enkele grotere onderzoe- kingen verricht met eveneens hoopgevende resulta- ten.⁵³⁻⁵⁴ Niettemin staat ook hier de plaats van throm- bolytica ten opzichte van anticoagulantia niet vast.

TOEPASSING BIJ ARTERIELE TROMBOSE

De trombolytische therapie van arteriële trombose staat de laatste tijd sterk in de belangstel- ling. Ook hier bestaat de neiging hogere doses gedu- rende korte tijd te infunderen, hetzij intraveneus hetzij intra-arterieel in het desbetreffende stroomgebied.⁵⁵ Gunstige resultaten zijn beschreven met streptoki- nase en urokinase.⁵⁶⁻⁵⁷ Inmiddels is er gunstige erva- ring met intra-arterieel toegediend t-PA bij kleine groepen patiënten.⁵⁸⁻⁶¹ Vaak is echter chirurgisch ingrijpen geboden om het vat permanent open te houden.

ANDERE TOEPASSINGSMOGELIJKHEDEN

De goede resultaten bij het acute myo- cardinfarct hebben ertoe geleid thrombolytica toe te passen bij onstabiele angina pectoris, in de hoop de doorgang van de kransslagaders te herstellen voor- dat het tot volledige afsluiting komt. Onderzoek met thrombolytica geven inderdaad aanwijzingen in deze richting, maar laat nog geen definitieve conclusies toe.⁶²⁻⁶⁴

Ook bij trombotische afsluitingen van cerebrale arte- riën of van de vena centralis retinae hebben thrombo- lytica in incidentele gevallen de circulatie kunnen herstellen.⁶⁵⁻⁶⁸ De ervaring bij deze indicaties is nog te gering en het potentiële risico te groot om aanbevelin- gen voor de behandeling op te stellen.

BIJWERKINGEN EN CONTRA-INDICATIES

Allergische reacties op streptokinase en APSAC die, in tegenstelling tot urokinase en t-PA, een lichaamsvreemd eiwit bevatten, kunnen worden

streptokokkeninfecties. Niettemin is de mogelijkheid van allergische reacties voor de meeste behande- laars géén reden tot speciale maatregelen vooraf, zoals het toedienen van corticosteroiden of het ver- richten van een huidtest.⁶⁹⁻⁷⁰ Verder kan bij het toe- dienen van streptokinase⁷¹ en van APSAC¹⁸ hypoten- sie optreden. Het mechanisme daarvan is niet be- kend.

Het belangrijkste nadeel van thrombolytica is de kans op bloedingen. De contra-indicaties hebben dan ook betrekking op de aanwezigheid van een verhoogde bloedingsneiging in het algemeen (bloedplaatjes, stollingsfactoren of geïnduceerd door geneesmidde- len), broze vaten (ouderdom, ernstige diabetes mellitus), hypertensie of een locus minoris resistentiae (vooral gastro-intestinaal, urogenitaal of cerebraal), dan wel manifeste of recente bloeding (ook menstrua- tie). Ook dienen thrombolytica niet tijdens de zwan- gerschap en direct na de partus te worden gegeven. De striktheid waarmee men zich aan de contra-indi- caties houdt varieert met de indicatie: bijvoorbeeld bij een levensbedreigende longembolie zijn vrijwel alle contra-indicaties relatief! Men moet er wel op bedacht zijn dat ook bij langzaam, gedurende langere tijd, infunderen van een thrombolyticum, bijvoorbeeld in een perifere arterie, de kans op bloeding niet afwezig is.

LABORATORIUMCONTROLE

Het is aan te bevelen voor de aanvang van de trombolytische therapie een mogelijke stollingsstoornis uit te sluiten door een hierop gerichte anamnese, zonodig aangevuld met stollingsonder- zoek.

Bloedonderzoek tijdens de trombolytische therapie geeft in het algemeen weinig houvast om de lysis van een thrombus te volgen en om eventuele bloedings- complicaties te voorspellen. Wel dient bij langdurige behandeling het fibrinogeengehalte te worden bepaald om, indien dit beneden een zekere kritische waarde daalt, maatregelen te kunnen nemen, zoals de toediening van plasma of bloed of eventueel antifi- brinolytica (bv. epsilon-aminocapronzuur). Wanneer de behandeling met thrombolytica is beëindigd is stollingsonderzoek wel vereist als wordt overwogen de behandeling met anticoagulantia voort te zetten.

TOEKOMSTPERSPECTIEVEN

Er worden pogingen in het werk gesteld om een t-PA-respectievelijk pro-UK-molecuul te con- strueren dat gunstiger eigenschappen heeft dan de natuurlijk voorkomende stoffen.⁷² Hierbij wordt onder ander getracht gunstige eigenschappen van andere moleculen in t-PA te brengen of de klaringsnelheid te verlagen. Hybride-moleculen leveren mogelijk voor- delen op, bijvoorbeeld van t-PA en scu-PA, aange- zien deze stoffen in het lichaam synergistisch zouden werken.⁷³⁻⁷⁴ Verder probeert men het thrombolyticum

bus, met name fibrine⁷⁵ of door koppelen van ijzerdeeltjes aan het thrombolyticum en dit met behulp van een magnetisch veld bij de thrombus te concentreren.⁷⁶ De mogelijkheid het effect van thrombolytica te verhogen door toevoegen van bijvoorbeeld humaan plasminogeen of andere adjuvantia is nog te weinig systematisch onderzocht.

CONCLUSIE

Trombolytische therapie heeft zich een vaste plaats verworven bij de behandeling van het acute hartinfarct mits toegediend binnen 6 uur na het begin van de klachten.

Op grond van de nu beschikbare gegevens zijn er nog geen doorslaggevende argumenten t-PA of APSAC te verkiezen boven het reeds langer hiervoor toegepaste streptokinase. Wel is aannemelijk gemaakt dat de combinatie van streptokinase met acetylsalicylzuur de mortaliteit van het acute myocardinfarct sterker verlaagt dan met beide afzonderlijk het geval is.

Ook bij diepe veneuze trombose, longembolie en arteriële trombose zijn er aanwijzingen voor een gunstig effect van trombolytische therapie; maar de plaats ten opzichte van de hiervoor gebruikelijke therapie met anticoagulantia staat nog niet vast.

Thrombolytica kunnen ernstige bijwerkingen geven, zoals een verhoogd bleedingsrisico, waarbij t-PA, in tegenstelling tot wat aanvankelijk was gedacht, geen duidelijke voordelen blijkt te hebben boven andere thrombolytica. Streptokinase en APSAC kunnen allergische reacties veroorzaken.

Trefwoorden:

thrombolytica; fibrinolyse; streptokinase; alteplase (t-PA); anistreplase (APSAC); urokinase; pro-urokinase (pro-UK); acuut myocardinfarct, thrombolytica bij -;

Stofnaam

alteplase (t-PA)
anistreplase (APSAC)
streptokinase
urokinase

Merknaam®

Actilyse
Eminase
Kabikinase, Streptase
Ukidan, Urokinase (div. fabr)

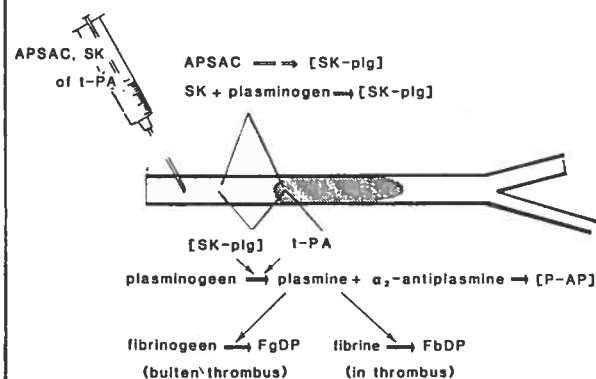
CORRECTIE

Leverziekten en verwerking van geneesmiddelen (Gebu 1989; 23: nr6)

Als merknaam voor verapamil was in dit artikel abusievelijk vermeld Geantin®: dit moet zijn Geangin®

Literatuurreferenties op aanvraag verkrijgbaar

SCHEMA VAN DE WERKING VAN THROMBOLYTICA



- APSAC = anistreplase
SK = streptokinase
t-PA = alteplase
SK-plg = streptokinase - plasminogeen complex
P-AP = plasmine - antiplasmincomplex
Fg DP = afbraakprodukten van fibrinogeen
Fb DP = afbraakprodukten van fibrine

GENEESMIDDELENBULLETIN

Adviesraad:

prof. dr E. van der Does (voorzitter), Rotterdam; P. C. M. van den Berg, Amsterdam; dr J. R. B. J. Brouwers, Heerenveen; S. Flikweert, Nijkerk; prof. dr F. W. J. Gribnau, Nijmegen; prof. dr C. J. de Groot, Amsterdam; dr J. V. T. H. Hamerlynck, Amsterdam; dr A. L. M. Kerremans, Helmond; 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; dr I. L. D. Nauta, Nijmegen; Mw. dr B. C. P. Polak, Rotterdam; prof. dr F. Schwarz, Bilthoven; 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;
prof. dr J. Lubsen (adv. lid), Rotterdam; prof. dr J. P. Nater, Groningen; Mw. M. Pannevis, Rotterdam

Redactiestaf-/secretariaat:

Mw. H. H. Kortland-Brinkman/Mw. M. Brouwer-Klopper,
Mw. J. J. Doorschodt-van der Steenhoven
Postbus 5406, 2280 HK Rijswijk (ZH), Telefoon (070) 407007

Distributie, abonnementen

Wegener-Tijdschriften Groep
Postbus 9943, 1006 AP Amsterdam, Telefoon (020) 51 82 828
Basislayout: Trudi van Tilborgh

ISSN: 0304-4629

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