

Tissue-Plasminogen-Aktivator (t-PA) beim akuten Myokardinfarkt – neue Möglichkeiten?

Daß 80 bis 90 Prozent der Herzinfarkte durch koronare Thrombosen bedingt sind, entdeckten im Jahr 1980 De Wood et al. (1). Dieses Erkenntnis führte zu einer breiten Einführung der fibrinolytischen Therapie beim akuten Myokardinfarkt.

Am häufigsten wird heute die Fibrinolyse mit Streptokinase angewandt. Streptokinase wird von β -hämolisierenden Streptokokken der Lancefield-Gruppe C gewonnen und beim Myokardinfarkt intravenös oder intrakoronar appliziert. Streptokinase verbindet sich zuerst mit Plasminogen zum sogenannten Aktivator- oder SK-Plasminogen-Komplex. Dieser Komplex aktiviert anschließend weiteres inaktives Plasminogen zu Plasmin.

Plasmin kann dann sowohl das Fibrin des Thrombus als auch freies Fibrinogen im Plasma spalten. Hierbei entstehen die sogenannten Fibrinospaltprodukte mit einem Molekulargewicht von 240 bis 10 kDalton. Ein Teil der Fibrinospaltprodukte wirkt antikoagulatorisch sowie aggregationshemmend auf die Thrombozyten, der Abbau des Fibrinogens ist viskositätsniedrigend.

In jüngerer Zeit wird mit biotechnischen Methoden gewonnener t-PA als Fibrinolytikum klinisch geprüft. Seine fibrinolytische Wirkung beruht ebenso wie bei dem Streptokinase-Plasminogen-Komplex in der Aktivierung von Plasmino-

gen zu Plasmin. Der t-PA hat eine Molekulargewicht von 70 kDalton (2). Die Halbwertszeit der Aktivität beträgt drei bis vier Minuten, die biologische Halbwertszeit etwa neun Stunden (3). Er wird in der Leber metabolisiert und von den Nieren ausgeschieden. Er wird physiologisch in Endothelzellen synthetisiert und bei Fibrinbildung wahrscheinlich vermehrt sezerniert. Der t-PA hat eine hohe Affinität zu Fibrin. Freier t-PA kann wahrscheinlich von einem schnell reagierenden Inaktivator im Serum neutralisiert werden. Die Serumkonzentration des Inaktivators ist jedoch so niedrig, daß er bei den hohen therapeutischen t-PA-Dosen keine Rolle spielt (4).

Therapeutisch eingesetzter t-PA wird entweder gentechnologisch mit Chinese hamster ovarian cells (CHO-Zellen) oder von t-PA sezernierenden Melanomzelllinien (5) gewonnen. CHO-Zellen sind permanent wachsende und sich teilende Zellen. In sie wird gentechnologisch das für die t-PA-Synthese notwendige Gen mit einem Promotor eingebaut. Der Promotor hat die Aufgabe, für die „Einschaltung“ des eingebauten Gens und damit für die Synthese zu sorgen. Als Promotor kann zum Beispiel ein Teil eines Genoms des SV-40 Virus benutzt werden.

Die vom t-PA ausgehende Faszination liegt in seiner Fibrinspezifität begründet. Er bindet sich zuerst an Fibrin und führt

in niedrigen, physiologischen Konzentrationen zu keiner Fibrinogenspaltung. In einem zweiten Schritt erfolgt am Thrombus die Plasminogenaktivierung. Hiervon erhofft man sich eine Verminderung der Blutungskomplikationen gegenüber der herkömmlichen SK-Therapie. Diese Erwartung erfüllte sich jedoch bisher nicht: In vivo bei einer therapeutischen Dosis von 0,75 Milligramm t-PA pro Kilogramm Körpergewicht (ca. 56 Milligramm für einen 75 Kilogramm schweren Patienten) verbrauchte auch der t-PA freies Plasminogen und Fibrinogen (6). In zwei t-PA und SK vergleichenden Studien waren keine Unterschiede in der Häufigkeit großer Blutungen nachweisbar (6, 7). Der Fibrinogensenkung entsprach die Bildung der Fibrinogenspaltprodukte.

Als physiologisches Protein ist exogener t-PA wahrscheinlich nicht antigen. Die Antigenität der Streptokinase wird bei der heute angewandten hoch dosierten Kurzzeitlyse und der Prämedikation mit 100 bis 250 Milligramm Kortikosteroiden gut beherrscht: Nur ein Patient in der Europäischen Studie hatte eine allergische Reaktion (6).

Werden mit Hilfe von t-PA mehr Patienten einen Herzinfarkt überleben? Auf diese entscheidende Frage gibt es derzeit noch keine Antwort. Die Ergebnisse von Koronarangiographien können in dieser Hinsicht nur als ein Indiz

gelten. In der Europäischen Studie wurden die nach der Therapie zurückbleibenden Reststenosen mit null Prozent bis über 90 Prozent Stenosierung des Gefäßlumens sehr weit zusammengefaßt und nicht genauer untergliedert.

Für diese zusammengefaßten Gruppen fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen t-PA- und SK-behandelten Patienten (6). Im Falle der TIMI I-Studie (7) wurden zwar in der t-PA-Gruppe signifikant mehr Gefäße rekanalisiert als in der SK-Gruppe, aber die Zuordnung der Patienten in die beiden Gruppen wies einen gravierenden Unterschied auf: der Anteil der Patienten mit nur subtotalem Verschuß der Infarktarterie vor der Therapie lag in der t-PA-Gruppe dreimal höher als in der SK-Gruppe.

Die Wahrscheinlichkeit einer solchen Verteilung beträgt bei einer zufälligen Zuordnung weniger als ein Prozent. Mit der Streptokinase wurden sonst in anderen Studien bedeutend mehr Gefäße rekanalisiert als in TIMI I (7). Außerdem haben die beiden Studien nicht nur zwei verschiedene Fibrinolytika, sondern auch zwei verschiedene Anwendungszeiten verglichen:

1,5 Millionen Einheiten SK in 60 Minuten, wie heute üblich, und 50 bis 60 Milligramm t-PA in 90 Minuten.

Dieser Stand läßt viele Fragen offen:

- ▷ Wirken die Fibrinolytika unterschiedlich schnell?
- ▷ Wird die Reperfusion gefördert durch den Abbau des Fibrinogens (Senkung der Vis-

kosität) und die daraus resultierenden Spaltprodukte?

- ▷ Welches Behandlungsschema senkt am wirkungsvollsten die Letalität?

Die letzte der drei genannten Fragen ist entscheidend. Man wird die Ergebnisse weiterer Studien abwarten müssen; zuvor ist es allerdings nicht gerechtfertigt, bewährte Methoden zu verlassen.

Literatur

- (1) De Wood, M., A. et al.: Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* **303** (1980) 897-902 – (2) Bachmann, F., et al.: Tissue plasminogen activator: chemical and physiological aspects. *Seminars in Thrombosis and Haemostasis* **10** (1) (1984) 6-17 – (3) Nilsson, T., et al.: In vivo metabolism of human tissue-type plasminogen activator. *Scand J. Haematol.* **33** (1984) 49-53 – (4) Chmielewski, J., et al.: Evidence for rapid inhibitor to tissue plasminogen activator in plasma. *Thrombosis Research* **31** (1983) 427-436 – (5) Collen, D., et al.: Purification of human tissue-type plasminogen activator in centigram quantities from human melanoma cell culture fluid and its conditioning for use in vivo. *Thromb Haemostas (Stuttgart)* **48** (3) (1982) 294-96 – (6) Verstraete, M., et al.: Randomised trial of intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator versus intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *Lancet I* (1985) 842-47 (Europäische Studie). – (7) TIMI Study Group. The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial: phase I findings. *N. Engl. J. Med.* **312** (1984) 932-36 – (8) Taylor, G. J., et al.: Intravenous versus intracoronary streptokinase therapy for acute myocardial infarction in community hospitals. *Am. J. Cardiol.* **54** (1984) 256-260

Professor Dr. med.
Dr. h. c. mult.
Gotthard Schettler
Direktor der
Medizinischen Klinik der
Universität Heidelberg
Bergheimer Straße 58
6900 Heidelberg 1

Professor Dr. med.
Rudolf Gross
Haedenkampstraße 5
5000 Köln 40

● Fortsetzung von Seite 42

le bei der kausalen Pathogenese zu spielen. Sie liegt ferner

b) bei den mikrobiellen Stoffwechselprodukten, das heißt den Toxinen und deren Abbaustoffen; sodann

c) bei nicht-mikrobiell entstandenen Klappen treffenden, different wirkenden Metaboliten des Makroorganismus. Wir erinnern an die experimentellen Erfahrungen von Dietrich 1930 (11) und Siegmund 1933 (39) sowie die Abhandlung von v. Albertini 1963 (1). Wir denken zum Beispiel an die Vorgänge bei der Lösung einer lobären Pneumonie mit Polypeptidämie (Poikiloproteinämie) oder bei der chronischen Urämie.

Korpuskuläre Gebilde (Mikroben) oder makromolekulare Stoffe (Toxine oder „Menkinstoffe“) dringen in das Klappenmesenchym *diathelial* ein, und zwar erstens unter Vernichtung einzelner Endothelien, zweitens unter Permeation der zunächst erhalten gebliebenen Endothelien, drittens unter „Umgehung“ der Endothelzellen, nämlich interendothelial.

Dabei entstehen (1) ein Ödem des Klappenmesenchyms, also so etwas wie ein seröses Exsudat, (2) kleinstherdige Klappenmesenchymnekrosen, (3) eine Sprengung des Endothelmosaiks und (4) eine mikrothrombotische walzenförmige Sedimentation am Orte der stärksten Endothelläsion, und zwar nur auf der den Blutstrom entgegengewendeten Klappenseite. Wie „Austern“ auf den Austernbänken „in der Brandung der Wogen“ an „definierten“ Lagerstätten ihr Etablissement finden, so werden die Thrombozyten als die leichtest agglutinablen Gebilde des zelligen Blutes oder aber dimensional vergleichbare Gebilde des Transportgutes durch die bekannten Wirbel (Stromwalzen) „in Reih und Glied“ gelagert. Derlei vollzieht sich ständig, es hat keine pathische Bedeutung. ▷