

**Literatuur:**

- BLACKWOOD, W. en J. N. CUMINGS (1966) The combined histological and chemical aspects of cerebral biopsies. *Proc. Vth Int. Congress of Neuropathology*, bl. 364. Excerpta Medica, Amsterdam.
- BORRI, P. F., G. J. M. HOOGHWINKEL en G. W. F. EDGAR (1966) Brain ganglioside pattern in three forms of amaurotic idiocy and in gargoylism. *J. Neurochem.* **13**, 1249.
- FOLCH, J., M. LEES en G. H. SLOANE STANLEY (1957) A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. *J. biol. Chem.* **226**, 497.
- GONATAS, N. K. en J. GONATAS (1965) Ultrastructural and biochemical observations on a case of systemic late infantile lipidosis and its relationship to Tay-Sachs disease and gargoylism. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **24**, 318.
- GREENFIELD, G. J. (1963) *Neuropathology*. William and Wilkins, Baltimore.
- HAGBERG, B., G. HOLTQUIST, R. ÖHMAN en L. SVENNERHOLM (1965) Congenital amaurotic idiocy. *Acta paediat. (Uppsala)* **54**, 116.
- HOOGHWINKEL, G. J. M., P. F. BORRIEN, J. C. RIEMERSMA (1964) Separation of homologous cerebroside by silica gel column and thin layer chromatography. *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* **83**, 576.
- JATZKEWITZ, H., H. PILZ en K. SANDOFF (1965) Quantitative Bestimmungen von Gangliosiden und ihren neuraminsäurefreien Derivaten bei infantilen, juvenilen und adulten Formen der amaurotischen Idiotie und einer spätinfantilen biochemischen Sonderform. *J. Neurochem.* **12**, 135.
- JERVIS, G. H. (1950) *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)* **63**, 681.
- KOREY, S. R., J. GONATAS en A. STEIN (1963) Studies on Tay-Sachs disease III. Biochemistry. A. Analytic and metabolic aspects. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **22**, 56.
- LANDING, B. H., F. N. SILVERMAN, J. M. CRAIG, M. D. JACOBY, M. D. LAHEY en D. L. CHANDWICK (1964) Familial neurovisceral lipidosis. *Amer. J. Dis. Child.* **108**, 503.
- LEDEEN, R., K. SALSMAN, J. GONATAS en A. TAGHAVY (1965) Structure comparison of the major monosialogangliosides from brains of normal human, gargoylism, and late infantile systemic lipidosis. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **24**, 341.
- NEUZIL, E. en M. LABADIE (1965) Les dyslipidoses (ou lipidoses). *J. Méd. Bordeaux* **142**, 173.
- NORMAN, R. M., A. H. TINGEY, C. G. H. NEWMAN en S. P. WARD (1964) Tay-Sachs disease with visceral involvement and its relation to gargoylism. *Arch. Dis. Childh.* **39**, 434.
- O'BRIEN, J. S., M. B. STERN, B. H. LANDING, J. K. O'BRIEN en G. N. DORMELL (1965) Generalized gangliosidosis: another inborn error of ganglioside metabolism? *Amer. J. Dis. Child.* **109**, 338.
- PEARCE, L. A., R. JANEWAY, J. R. RAVENS en K. SUZUKI (1965) An ultrastructural and biochemical investigation of Lafora's disease. *Trans. Amer. neurol. Ass.* **90**, 102.
- SACREZ, R., G. J. JUIF, J. M. GIGONNET en J. E. GRUNER (1967) La maladie de Landing ou idiotie amaurotisque infantile précoce avec gangliosidose généralisée de type GMI. *Pédiatrie* **22**, 143.
- SAIFER, A., M. ROBIN en B. W. VOLK (1963) Chromatographic studies of normal and Tay-Sachs gangliosides. *J. Neurochem.* **10**, 577.
- SCHETTLER, G. en W. KAHLKE (1967) „Gangliosidoses“ in lipids and lipidoses, bl. 213. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg.
- SCHOB, F. (1930) Pathologische Anatomie der Idiotie in Bumkes. *Handbuch der Geisteskrankheiten*. Deel 2. Berlin.
- SJÖVALL, E. (1934) Die Bedeutung der pathologisch-histologischer Veränderungen im Zentralnervensystem bei der Juvenilen Amaurotischen Idiotie. *Verh. dtsch. path. Ges.* **160**, 185.
- SUZUKI, K. (1965) A simple and accurate micromethod for the quantitative determination of ganglioside patterns. *Life Sci.* **3**, 1227; (1965) *J. Neurochem.* **12**, 629; (1966) Ganglioside patterns of normal and pathological brains. *3rd int. symp. on sphingolipidosis 1965*. Onder redactie van ARONSON en VOLK. Pergamon Press, New York.
- SVENNERHOLM, L. (1962) The chemical structure of normal human brain and Tay-Sachs gangliosides. *Biochem. biophys. Res. Commun.* **9**, 436; (1963) Chromatographic separation of human brain gangliosides. *J. Neurochem.* **10**, 613; (1966) The patterns of gangliosides in mental and neurological disorders. *Biochem. J.* **98**, 20.
- TINGEY, A. (1959) Results of glycolipid analysis in certain types of lipidosis and leukodystrophy. *J. Neurochem.* **3**, 230.

Januari 1968

**COMMENTAAR****Arvin, een nieuw anticoagulans**

In het nummer van 9 maart 1968 van de *Lancet* wordt in vier artikelen de aandacht gevestigd op een nieuw anticoagulans, het Arvin (ASHFORD e.a. 1968; BELL e.a. 1968; REID en CHAN 1968; SHARP e.a. 1968). Arvin is een eiwitfractie uit het gif van een adder, de „Malayan pit viper“ (*Agkistrodon rhodostoma* Boie). Het bevat een enzym dat fibrinogeen doet stollen. In tegenstelling tot het normale stolsel, dat ontstaat onder invloed van trombine, is dit stolsel zeer slap van consistentie.

Men meent nu dat er na intraveneuze toediening van Arvin talrijke microscopisch kleine stolseltjes ontstaan, die in de capillairen vastraken. Zeker is dat het fibrinogeen gehalte bij de ontvanger daalt tot zeer lage waarden. Gelijktijdig stijgt de fibrinolytische activiteit en verschijnen er tijdelijk fibrine- of fibrinogeen-afbraakproducten in de bloedstroom. Zeer waarschijnlijk worden dus de stolseltjes niet alleen door het reticulo-endotheliale systeem opgeruimd, maar ook door het fibrinoly-

tische systeem opgelost. Andere stollingsfactoren dan het fibrinogeen worden niet in het proces betrokken.

Arvin wordt in deze artikelen in de *Lancet* voorgesteld als een potentieel zeer nuttig anticoagulans voor het bestrijden van trombo-embolische aandoeningen. Zowel op de theoretische achtergronden als op de praktische staving van deze opvatting in genoemde artikelen is echter veel kritiek mogelijk.

Een van de theoretische bezwaren is dat hier nog sterker dan bij enige andere vorm van antistollingsbehandeling geldt dat de therapie pas werkt in een laat stadium van het ontstaan van trombose. Men kan dit ontstaan verkort en schematisch als volgt voorstellen: primaire oorzaken → vaatwandbeschadiging → plaatjethrombus (witte thrombus) → stollingsthrombus (rode thrombus). Het fibrinogeen heeft daarbij eigenlijk alleen een betekenis bij het tot stand komen van de stollingsthrombus.

Bij de vorming van de witte thrombus is fibrinogeen nauwelijks of niet van belang. Dit bewijzen ervaringen bij patiënten bij wie ondanks zeer ernstig tekort aan dan wel volledig ontbreken van fibrinogeen in de circulatie, dodelijke trombo-embolische processen zijn voorgekomen (INGRAM 1966).

Wel echter heeft het stollingsenzym trombine een belangrijke betekenis in de genese van de witte thrombus. Trombine induceert immers de viskeuze metamorfose, d.w.z. het irreversibel verkleven van de geaggregeerde bloedplaatjes. Een gedeelte van het stollingsmechanisme, nl. het deel dat de trombinevorming bewerkstelligt, is dus voor de thrombusvorming wel van essentieel belang! Defecten in het stollingsmechanisme, die met een vertraagde trombinevorming gepaard gaan, beschermen dan ook tegen het ontstaan van witte (en daarmee ook van rode) thrombi c.q. trombose. Wij denken hierbij aan hemofilie (congenitaal defect aan factor VIII of IX) of aan antistollingsbehandeling (verworven defect aan de factoren II, VII, IX en X, waarbij het defect aan de factoren IX en X voor de profylaxe het belangrijkste is).

Men mag dus concluderen dat de voornaamste functie van het bloedstollingsproces bij de trombogenese niet het doen stollen van fibrinogeen is, maar het induceren van stevige bloedplaatjesaggregaten, door de werking van trombine. Antitrombotische behandeling moet dus in eerste

instantie gericht zijn op voorkoming van de vorming van irreversibele plaatjesaggregaten en (of) op het oplossen daarvan. Van therapie die alleen het fibrinogeenmolecule aantast, is niet veel anders te verwachten dan enige beperking van het trombotische proces; immers, alleen het stollings-thrombusgedeelte (de rode thrombus) kan zich niet vormen.

Niet gemakkelijk te verklaren is de hemorrhagische diathese, die door Arvin ontstaat (over bloedingscomplicaties zie later). Ook voor de vorming van een hemostatisch werkzame plaatjesprop is immers nauwelijks fibrinogeen nodig. Wel ziet men dat patiënten met congenitale totale afibrinogenemie dikwijls een verlengde bloedingstijd hebben, gepaard gaande met een matig ernstige hemorrhagische diathese; maar deze is met kleine hoeveelheden intraveneus toegediend fibrinogeen te corrigeren. Misschien bestaat er bij *volledig* ontbreken van fibrinogeen toch een afwijking in de vorming van een hemostatische plaatjesprop, en daarmee mogelijk ook in het ontstaan van een witte thrombus. Uit de artikelen over Arvin blijkt echter duidelijk, dat fibrinogeen meestal niet volledig uit de circulatie verdwijnt; noch de bloedingstijd noch direct gemeten plaatjesfuncties veranderen onder invloed van dit geneesmiddel. Helaas wordt niet vermeld of dit ook geldt voor de patiënten bij wie bloedingen zijn ontstaan. Misschien was bij hen de bloedingstijd wel verlengd.

Lijkt het defibrineren met behulp van Arvin dus bij de huidige stand van kennis zeker niet zonder meer nuttig, dan moet men echter een verklaring geven voor de waarneming dat 17 van 28 patiënten gunstig op de toediening van Arvin reageerden (ASHFORD e.a. 1968; BELL e.a. 1968; REID en CHAN 1968; SHARP e.a. 1968). Zonder in detail te vervallen kan men aannemen dat dit een gevolg kan zijn van een specifieke antiflogistische werking van Arvin (zeer bekend ook bij streptokinasebehandeling, waarbij de tromboseverschijnselen onafhankelijk van het wel of niet oplossen van de thrombi aanzienlijk verminderen), of een schijnbaar effect t.g.v. een gunstig natuurlijk beloop. Het in verminderde mate ontstaan van stollings-thrombi, het voorkomen van direct of indirect plaatjesagglutinatie-remmende fibrinogeenafbraakprodukten, een verhoging van de fibrinolytische activiteit kan de oorzaak zijn; tenslotte is toch ook een verminderde vorming van de witte

thrombi bij volledig ontbreken van fibrinogeen eveneens een mogelijke oorzaak voor het waargenomen gunstig effect.

De mogelijkheid dat Arvin langs deze wegen of via een ander — onbekend — mechanisme therapeutisch werkzaam is, moet uiteraard opengelaten worden. Uit de genoemde publikaties kunnen indrukwekkende therapeutische eigenschappen echter niet duidelijk worden afgeleid en het middel is beslist niet zonder bijwerkingen. Bij 3 van de 28 patiënten werd een toxische werking waargenomen, en tweemaal ziet men resistentie tegen de therapie, terwijl 6 patiënten bloeding complicaties kregen (driemaal waren bloedtransfusies nodig bij kort tevoren geopereerde patiënten). Bij enkele patiënten werd na toediening van antislangegifserum en fibrinogeen de fibrinogeenspiegel vrijwel onmiddellijk normaal. Er zijn dus wel afdoende antidota aanwezig.

Een der auteurs onderstreept dat 5 van de 9 door hem behandelde patiënten niet op conventionele antistollingsbehandeling zouden hebben gereageerd, maar door Arvin volledig zouden zijn hersteld. Dit klinkt tendentius en wekt gerechtvaardigde twijfel aan de doelmatigheid van de wijze waarop de conventionele therapie is toegepast. In onze ervaring immers komt op vele duizenden patiënten geen resistentie tegen adequate orale anticoagulatieve behandeling voor, behalve bij patiënten met thrombophlebitis migrans, die echter doorgaans gunstig reageren op heparine.

Bij het lezen van de artikelen over Arvin komen nog méér punten naar voren, die een argument vormen tegen de toepassing van slangegif in de praktijk, zolang er niet veel méér experimenteel werk verricht is. Zo blijkt de therapeutische breedte eigenlijk vrij klein en zeer soortafhankelijk (bij rat, konijn en kat) te zijn; de mogelijkheid dat er bij de mens een grote en daardoor gevaarlijke individuele spreiding is, lijkt niet uitgesloten. Snelle intraveneuze injectie veroorzaakt bij proefdieren de dood door multipele micro-embolieën. Bij langzame injectie wordt de vorming van dodelijke embolie voorkómen door de reacties van het fibrinolytische en reticulo-endotheliale systeem. Het blijft griezelig dat het uitblijven van een dodelijke werking afhangt van dergelijke reacties, die zeker onder pathologische omstandigheden dikwijls anders zijn dan normaal. Bovendien bestaat toch het gevaar van nierbeschadiging, ofschoon het lijkt of men te maken heeft met een milde

vorm van defibrinatie. De nierbeschadiging bij defibrinatie kan namelijk vóorkomen zonder dat er afwijkingen in de urine zijn waar te nemen (VREEKEN en VAN AKEN 1968).

Voor twee belangrijke toepassingen van anticoagulantia lijkt Arvin daarenboven niet geschikt, te weten het doorbreken van een diffuse intravasculaire stolling (defibrinatiesyndroom) zoals dat met behulp van heparine gedaan kan worden, en de chronische anticoagulatieve behandeling in geval van atherotrombose. Bij de eerste is zuivere defibrinatie uiteraard zonder enig nut, en een langdurige antistollingstherapie wordt in de praktijk onmogelijk indien men aangewezen is op intraveneuze toediening. Weliswaar houdt men in de gepubliceerde artikelen rekening met de mogelijkheid Arvin intramusculair of subcutaan toe te dienen; maar voor een lichaamsvreemd eiwit, waarop in een serie van 9 patiënten die intraveneus zijn behandeld, reeds één met allergische verschijnselen heeft gereageerd, lijkt deze weg van toediening niet geschikt.

Concluderende kan men zeggen dat Arvin op grond van de huidige kennis van zaken niet geacht kan worden gelijkwaardig, en nog veel minder superieur te zijn aan de nu gebruikelijke anticoagulantia; ook is er onvoldoende bekend over de toxiciteit bij ziekte toestanden. Op grond van de gepubliceerde klinische waarnemingen moet Arvin als potentieel gevaarlijk worden beschouwd. Dit neemt niet weg dat het alleszins de moeite waard lijkt, Arvin in het laboratorium grondig te toetsen, waarna men toepassing in de kliniek kan gaan overwegen.

#### Literatuur:

- ASHFORD, A., J. W. ROSS en P. SOUTHGATE (1968) Pharmacology and toxicology of a defibrinating substance from Malayan Pit Viper Venom. *Lancet* I, 486.
- BELL, W. R., W. R. PITNEY en J. F. GOODWIN (1968) Therapeutic defibrination in the treatment of thrombotic disease. *Lancet* I, 490.
- INGRAM, G. I. C., D. J. MC. BRIEN en H. SPENCER (1966) Fatal pulmonary embolus in congenital fibrinopenia. Report of two cases. *Acta haemat. (Basel)* 35, 56.
- REID, H. A. en K. E. CHAN (1968) The paradox in therapeutic defibrination. *Lancet* I, 485.
- SHARP, A. A., B. A. WARREN, A. M. PAXTON en M. J. ALLINGTON (1968) Anticoagulant therapy with a purified fraction of Malayan Pit Viper Venom. *Lancet* I, 493.
- VREEKEN, J. en W. G. VAN AKEN (1968) A new approach to anticoagulant therapy? *Lancet* I, 694.

Leiden, mei 1968

H. C. HEMKER,  
E. A. LOELIGER