

Paul Huybrechts

Frieda Van Wijck

april 2025

Ontdekking door prof. Désiré Collen en zijn team

Alteplase, een wereldwijd 'essentieel medicijn' met Vlaamse wortels

Een 40 jaar lang verwachte 'blockbuster'

Dit is een addendum bij het boek Désiré Collen, Biotech Pioneer, Lannoo 2018. Het boek is beschikbaar op [Google Play](#) en op de website van de Désiré Collen Stichting (www.desirecollenstichting.be)

INHOUDSOPGAVE

t-PA is anno 2024 een essentieel geneesmiddel	3
Waarvoor wordt t-PA gebruikt?	5
Wat is er bijzonder aan t-PA geneesmiddelen?	6
Genentech kloont t-PA	8
Een opmerkelijk medisch verhaal.....	9
Van t-PA afgeleide geneesmiddelen	15
Verdere groei van rt-PA gebruik	16
De kostprijs van Alteplase	17
Staphylokinase, een alternatief voor t-PA?	18
De kronkelige weg van t-PA naar zijn huidige 'blockbuster'-status.....	21
Wat waren, prof. Collen, de moeilijkste episodes in uw wetenschappelijke leven?	22
Voetnoten.....	26
Terminologie	32

Verantwoordelijke uitgever:

Frieda Van Wijck en Paul Huybrechts (pmrjh@skynet.be)

t-PA is anno 2024 een essentieel geneesmiddel

Soms duurt het tientallen jaren voor gebeurtenissen relevant worden. Ze worden daardoor vaak over het hoofd gezien. Een treffend voorbeeld is de ontdekking in de jaren 1980 door prof. Désiré Collen en zijn team, van het klinische potentieel van het eiwit t-PA (*tissue plasminogen activator*, generieke naam *Alteplase*) voor het oplossen van bloedstolsels bij trombo-embolische aandoeningen, zoals hartaanvallen en beroertes.

Na de goedkeuring door de FDA van het gebruik van rt-PA (recombinant t-PA) als behandeling voor een acute hartaanval in 1987, voor ischemische beroerte in 1996 en later voor longembolie, werd rt-PA in 2019 door de Wereldgezondheidsorganisatie, WHO, aanbevolen als 'essentieel geneesmiddel' voor de behandeling van acute ischemische beroertes (1).

De wereldwijde verkoop van geneesmiddelen op basis van rt-PA, voornamelijk Alteplase (Activase®) en zijn derivaten Tenecteplase en Reteplase, overschreed de drempel van twee miljard dollar en werd zo een 'blockbuster', een prestatie waar Vlaanderen en de KU Leuven best trots op mogen zijn. Ook omdat er, zeker voor beroertes, geen alternatief in zicht is, wordt verwacht dat de financiële omzet van rt-PA geneesmiddelen de komende jaren sterker zal stijgen dan de totale geneesmiddelenmarkt. Dit vertegenwoordigt miljoenen levens die werden en worden gered of functioneel verbeterd voor slachtoffers van een ischemische beroerte, een hartaanval of een longembolie.

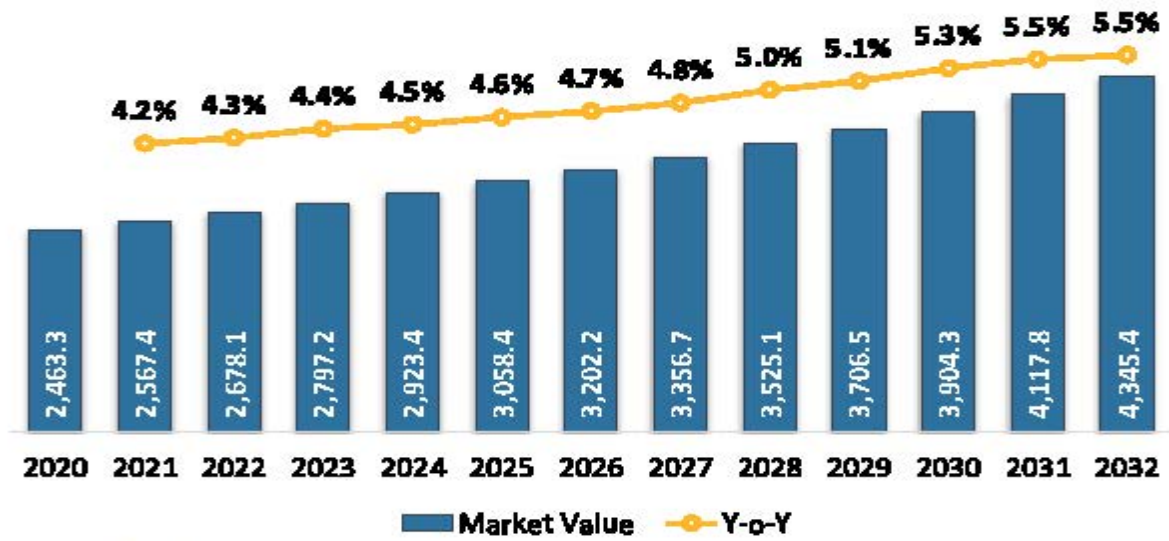
Het is vandaag algemeen aanvaard dat de voordelen van t-PA ruimschoots opwegen tegen de risico's. Maar het was een zeer moeizame opgang. Alteplase stootte lange tijd op tegenstand en scepsis.

Die dagen zijn nu voorbij, t-PA is een component - onder voorwaarden - van de standaard behandelingsprocedures bij beroertes en hartaanvallen. Toch is het nog steeds niet eenvoudig om het geleidelijke wereldwijde succes van t-PA in kaart te brengen. Farmaceutische bedrijven die betrokken zijn bij de productie en marketing van geneesmiddelen op basis van t-PA, maken geen hoeveelheden, prijzen of omzetcijfers bekend.

Onlangs publiceerden verschillende marktonderzoeksbureaus uitgebreide rapporten over t-PA en t-PA derivaten (2). Onze analyse van deze rapporten leert dat t-PA gebaseerde geneesmiddelen, waaronder Alteplase, Tenecteplase en Reteplase, vandaag een wereldwijde omzet van meer dan \$ 2 miljard genereren. Een medische 'blockbuster' staat voor een bedrag van \$ 1 miljard. En de meeste onderzoekers voorspellen een verdere jaarlijkse groei van ongeveer 5% tot 2032. De cijfers van de verschillende marktonderzoeksbureaus verschillen aanzienlijk, vooral omdat slechts één rapport betrekking heeft op alle t-PA-merken, zoals is te zien in de volgende twee grafieken.

FIGURE 2.1

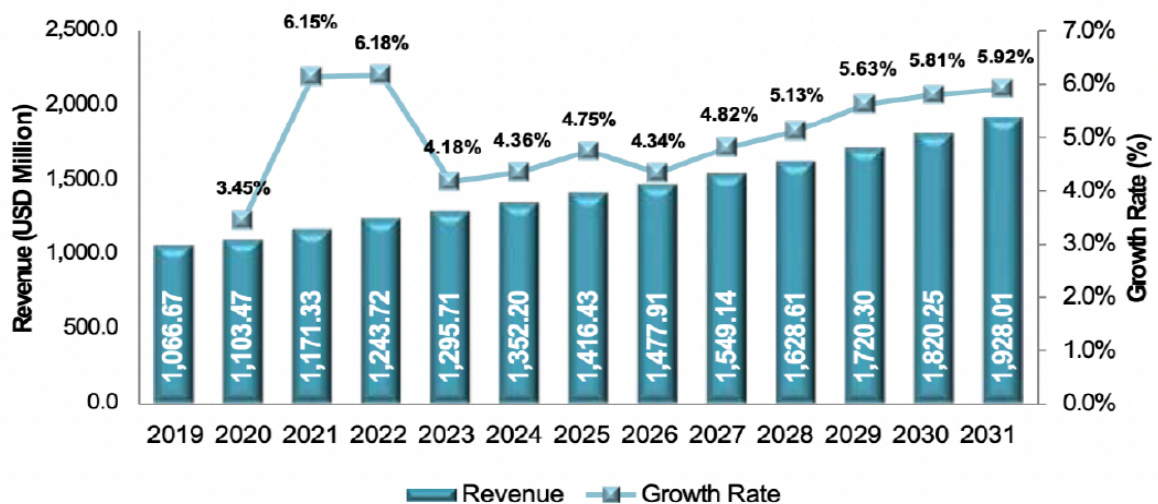
Global Tissue Plasminogen Activator Market Value (US\$ Mn) Analysis and Forecast & Y-o-Y Growth (%)



Projected growth of the **Global Tissue Plasminogen Activator Market** during 2025-2032

Bron: *Coherent GLOBAL TISSUE PLASMINOGEN ACTIVATOR MARKET, Feb 2025*

FIG. 4 Global Alteplase Market, 2019 – 2031, (USD Million)



Source: Cognitive Market Research

In Amerikaanse gemeenschapsziekenhuizen was Alteplase in 2017 verreweg het medicijn waar het meeste geld aan werd uitgegeven (3)(4). Volgens Coherent zal de totale t-PA-omzet in Noord-Amerika in 2025 \$ 1,8 miljard bedragen en zal deze toenemen tot \$ 2,6 miljard in 2032. Noord-Amerika is goed voor 61% van de totale markt, Europa voor 19,4%



Bron: www.statista.com/statistics/994392/

Waarvoor wordt t-PA gebruikt?

t-PA wordt gebruikt tegen drie belangrijke syndromen: acuut myocardiaal infarct (AMI) of hartaanval, acute ischemische beroerte (AIS) en longembolie (PE) die tot de belangrijkste doodsoorzaken ter wereld behoren. (5)

1. Acuut myocardiaal infarct (AMI) is volgens de WHO 's werelds belangrijkste doodsoorzaak, verantwoordelijk voor 13% van de 60 miljoen sterfgevallen in de wereld per jaar. In 2019 waren er naar schatting 5,8 miljoen nieuwe gevallen van ischemische hartziekten in de 57 landen die lid zijn van de European Society of Cardiology (6).
2. Acute ischemische beroerte (AIS) is volgens de WHO en de Global Stroke Factsheet 2021 de op één na belangrijkste oorzaak van overlijden en invaliditeit. In 2019 waren er wereldwijd 12,2 miljoen nieuwe gevallen van beroerte en 3,3 miljoen sterfgevallen ten gevolge van een beroerte. Wereldwijd krijgt een op de vier mensen ouder dan 25 jaar tijdens zijn of haar leven een beroerte (5). Alleen al in de Verenigde Staten treft een beroerte elk jaar ongeveer 700.000 mensen.

3. Acute longembolie (PE) is de derde meest voorkomende oorzaak van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. De incidentie van PE ligt tussen de 39 en 115 gevallen per 100.000 mensen per jaar.

4. Alteplase wordt ook gebruikt voor de behandeling van bloedstolsels die zich vormen in centraal veneuze katheters (centrale lijn-geassocieerde trombose). In deze gevallen kan Alteplase rechtstreeks in de katheter worden toegediend om de juiste doorstroming te herstellen (7).

Wat is er bijzonder aan t-PA geneesmiddelen?

Alteplase en andere van rt-PA afgeleide geneesmiddelen, voornamelijk Tenecteplase en Reteplase, helpen bloedstolsels af te breken door zich te richten op de fibrinecomponent. Dit gebeurt met veel minder verstoring van de algehele bloedstolling dan de trombolytica van de eerste generatie Streptokinase en Urokinase.

T-PA bindt zich aan fibrine en zet plasminogeen lokaal om in plasmine, het actieve enzym dat het fibrine in het stolsel oplost.

Dit proces helpt de bloedstroom te herstellen, wat resulteert in een tijdsafhankelijke vermindering van de schade aan hersenweefsel of hartspier.

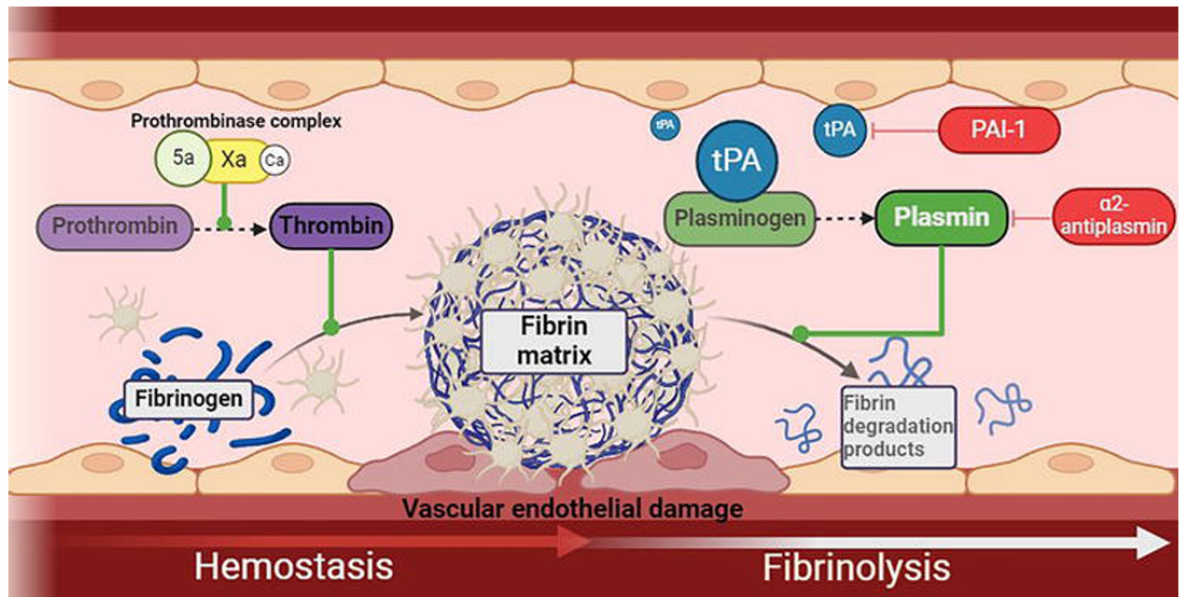
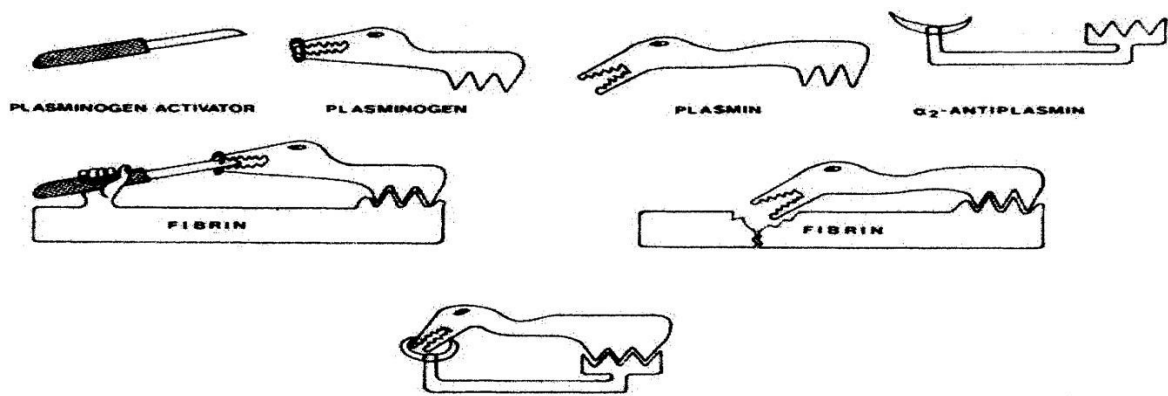


Figure 1.

The process of hemostasis leading to the formation of the fibrin matrix, followed by fibrinolysis mediated by tissue plasminogen activators.

Bron: Rebecca S.Y. Teng, (based on Dr. David Waisman and Dr. Alamelu Bharadwaj), *Fibrinolysis, Past and Future*, 24 July 2024.

Regulatie van fibrinolyse



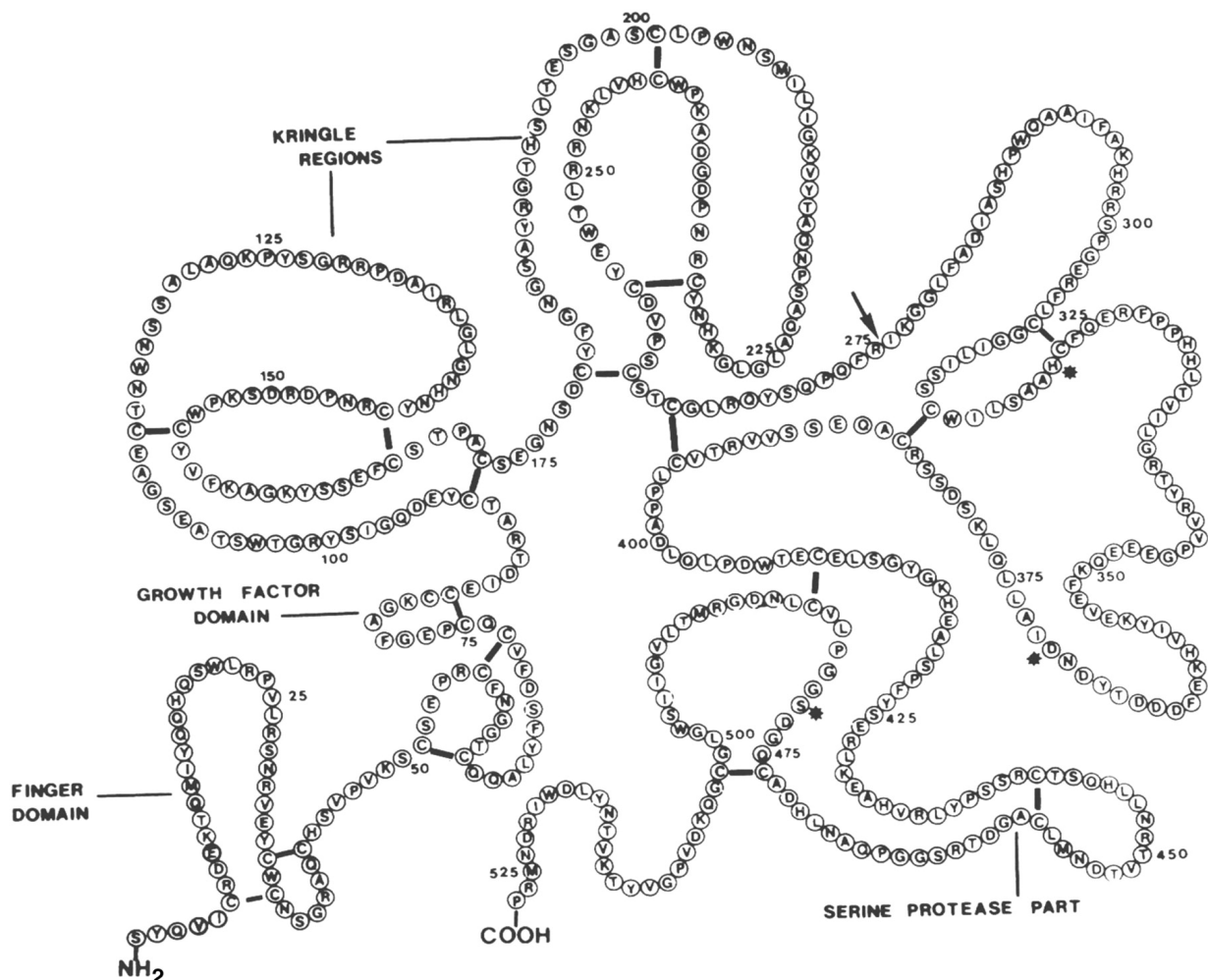
Bron: prof Désiré Collen en prof Roger Lijnen.

Schematische visualisatie van de moleculaire interacties die de fibrinolyse reguleren. Plasminogeen wordt omgezet in het proteolytische enzym plasmine door de plasminogeen activator, maar deze omzetting vindt alleen efficiënt plaats op het fibrineoppervlak waar activator en plasminogeen worden "geassembleerd". Vrij plasmine in het bloed wordt zeer snel geïnactiveerd door α -2-antiplasmin maar plasmine dat aan het fibrine-oppervlak wordt gegenereerd, wordt gedeeltelijk beschermd tegen in-activering.

Genentech kloon t-PA

In augustus 1980 gaf de KU Leuven een licentie voor het patent op de bereiding en het klinische gebruik van het eiwit t-PA, ontdekt door professor Désiré Collen en zijn medewerkers, aan het veelbelovende Amerikaanse biotechbedrijf Genentech, opgericht enkele jaren voordien in 1976.

In San Francisco, VS, zou het DNA dat codeert voor t-PA worden gekloond en dit recombinante DNA (rDNA) zou worden gebruikt om het eiwit t-PA (rt-PA) te produceren. Dat klonen lukte in mei 1982.



Figuur 2. Schematische weergave van de primaire structuur van t-PA. De aminozuren worden weergegeven door hun enkellettersymbolen en zwarte balken geven disulfide bindingen aan. De residuen van de actieve locatie His322, Asp371 en Ser478 zijn gemarkeerd met sterretjes. De pijl geeft de splitsingsplaats aan voor de conversie van single-chain naar two-chain t-PA (gewijzigd ten opzichte van referentie 11).

Source: *AHA/ASA Journal*, Aug 1, 2009, D.Collen and H.R.Lijnen, *The Tissue-Type Plasminogen Activator Story*

Een opmerkelijk medisch verhaal

Dat was het begin van een werkelijk opmerkelijk medisch verhaal.

Laten we eens kijken naar de belangrijkste problemen met de bloedtoevoer die worden behandeld met rt-PA-medicijnen.

1. Acut myocardiaal infarct (AMI) of hartaanval

In 1984 ondersteunde het Amerikaanse National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) de eerste multicenter, gerandomiseerde klinische studie met rt-PA van Genentech bij patiënten met een hartaanval. Deze studie toonde een succesvolle opening van de kransslagader aan bij 75% van de patiënten, met beperkte bloedingscomplicaties. Op basis van positieve resultaten in aanvullende grote, gerandomiseerde studies, keurde de Amerikaanse regelgevende instantie FDA op 13 november 1987 t-PA goed voor de behandeling van een hartaanval.

Dat duidelijke 'ja' van de FDA was de bekroning van zeven jaar hard werk van Désiré Collen en zijn KU Leuven-collega's, het Genentech-biotechnologieteam in Zuid-San Francisco en de eerste klinische proefgroepen zowel in de VS als in Europa. Vanaf dat moment en tot 2006, toen het t-PA-patent afliep, zullen de KU Leuven en Désiré Collen bijna \$ 145 miljoen als licentievergoedingen ontvangen.

Dit unieke ondernemerssucces van een toen nog kleine Vlaamse universiteit werd trendsettend in Europa. Bijna alle universiteiten en zelfs hogescholen zijn vandaag 'ondernemend'. De managementknowhow die KU Leuven Research and Development ontwikkelde, werd in veel instellingen gerepliceerd.

Maar rt-PA en Genentech kregen te maken met veel tegenwind en in februari 1990 werd het bedrijf een onderdeel van de Zwitserse F.Hoffmann - La Roche-groep. Een aanzienlijk aantal cardiologen bleef als 'stolselbreker' het minder effectieve, maar veel goedkopere Streptokinase gebruiken, dat ook plasminogeen in het circulerende bloed activeert – buiten de klonters - en een bredere hemostatische afbraak veroorzaakt.

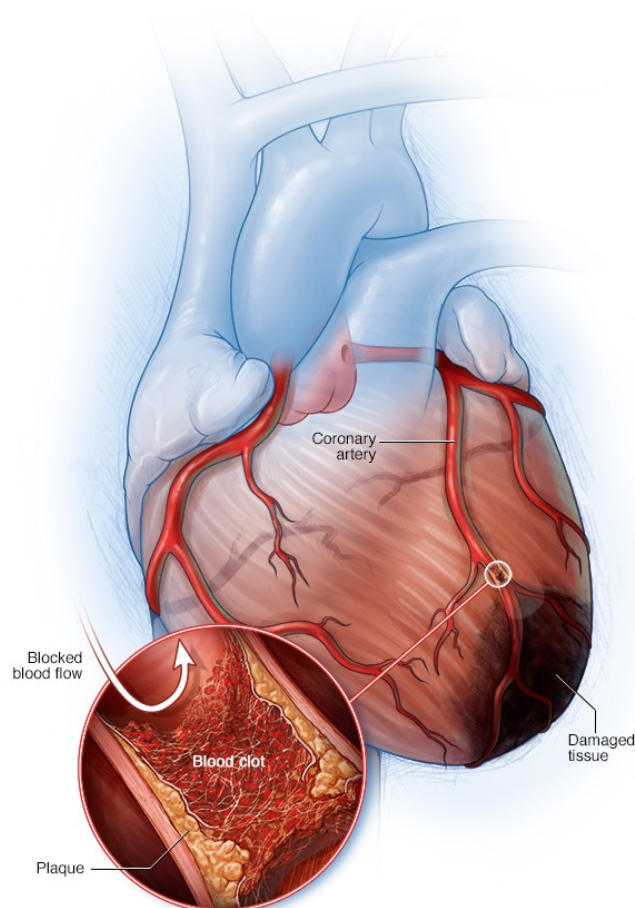
Het verzet van veel gezaghebbende leden van de medische gemeenschap kan verklaren waarom het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) het gebruik van t-PA voor de behandeling van een hartaanval pas op 29 augustus 1996 goedkeurde, negen jaar na de VS.

De voorkeursbehandeling van AMI is vandaag niet trombolyse met Alteplase maar trombectomie, angioplasty en stenting, die in de jaren 1990 werden ontwikkeld en een revolutie teweegbrachten in de behandeling van coronaire hartziekten.

In gevallen waarin percutane coronaire interventies niet beschikbaar of haalbaar zijn, kan Alteplase wel nog steeds een levensreddende optie zijn. Het is meestal het meest effectief wanneer het binnen 6 maar soms tot 12 uur na het begin van de symptomen wordt toegediend.

Alteplase is dan ook nog altijd een onmisbare component van de standaard behandeling van AMI. Volgens marktonderzoek vertegenwoordigt AMI een stabiele 22% van de t-PA-omzet.

Hartinfarct



© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.

Bron: Mayo Clinic, Heart Attack, Symptoms and Causes, Dec 29 2014

De richtlijnen van de European Society of Cardiology (6) stellen volgende behandeling voor van acute coronaire syndromen: " Wanneer primaire percutane coronaire interventie, PPCI, niet tijdig kan worden uitgevoerd, is fibrinolytische therapie een belangrijke reperfusie strategie voor STEMI-patiënten (*terminologie aan het einde*) die zich binnen 12 uur na het begin van de symptomen presenteren. Het voorkomt 30

vroegtijdige sterfgevallen per 1000 patiënten die binnen 6 uur na het begin van de symptomen worden behandeld.

(...) Het grootste absolute voordeel van de behandeling wordt gezien bij de patiënten met het hoogste risico, waaronder ouderen (...) Als getraind medisch of paramedisch personeel het elektrocardiogram, ECG, ter plaatse kan interpreteren of het ECG kan verzenden voor interpretatie op afstand, wordt aanbevolen om fibrinolytische therapie te starten in de pre-ziekenhuisomgeving. Een fibrine-specifiek middel (d.w.z. Tenecteplase, Alteplase of Reteplase) is het voorkeursmiddel."

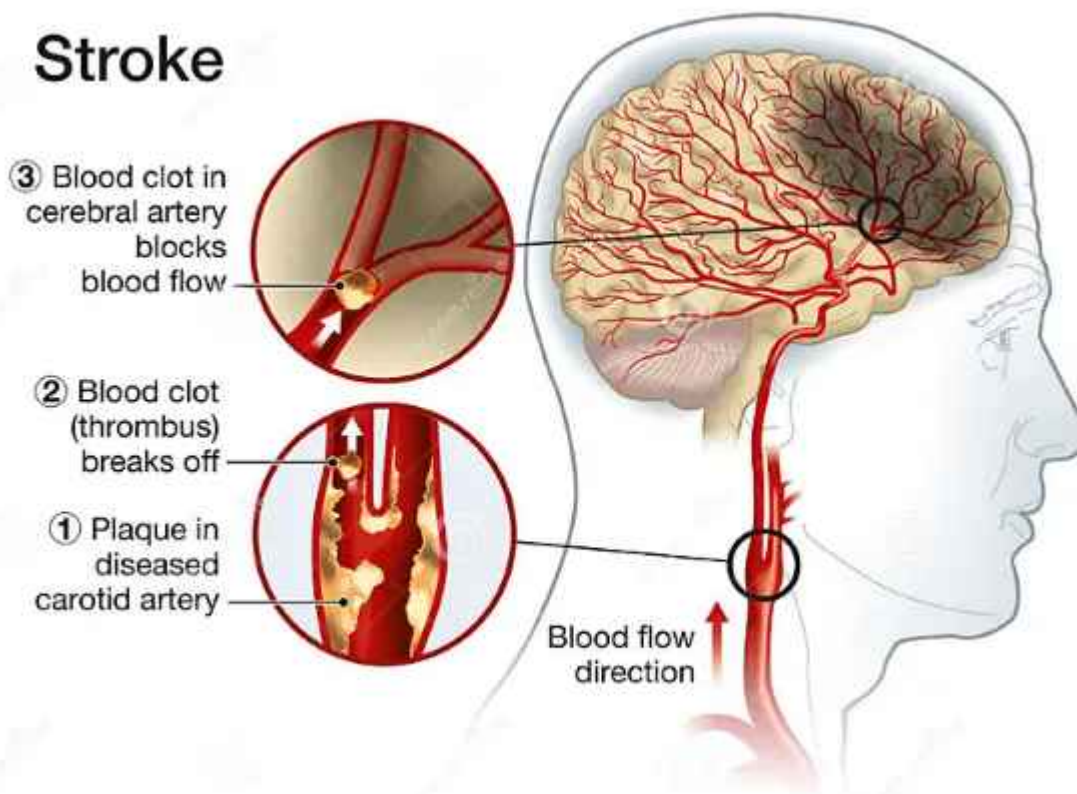
2. Acute ischemische beroerte (AIS)

In 1995 veroorzaakten de resultaten van een baanbrekend klinisch onderzoek door het Amerikaanse National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) een paradigmaverschuiving in de behandeling van patiënten met acute ischemische beroerte (AIS).

"Een paradigmaverschuiving!", benadrukte professor Yuanmei Pan van het Ren Ji Hospital in Shanghai, PRC, in een artikel over het 'zilveren jubileum' (25 jaar) van t-PA voor behandeling van een beroerte in 2021. De NINDS-studie toonde de werkzaamheid van rt-PA (Alteplase) aan bij het verbeteren van de neurologische en functionele uitkomst bij AIS-patiënten, wanneer het binnen 3 uur na het begin van de beroerte wordt toegediend.

Later werd het therapeutische venster verlengd tot 4,5 uur. Die tijdslijm is nog altijd een ernstig logistiek probleem, waardoor veel AIS-patiënten de potentiële voordelen van rt-PA-therapie missen. (8)

Stroke



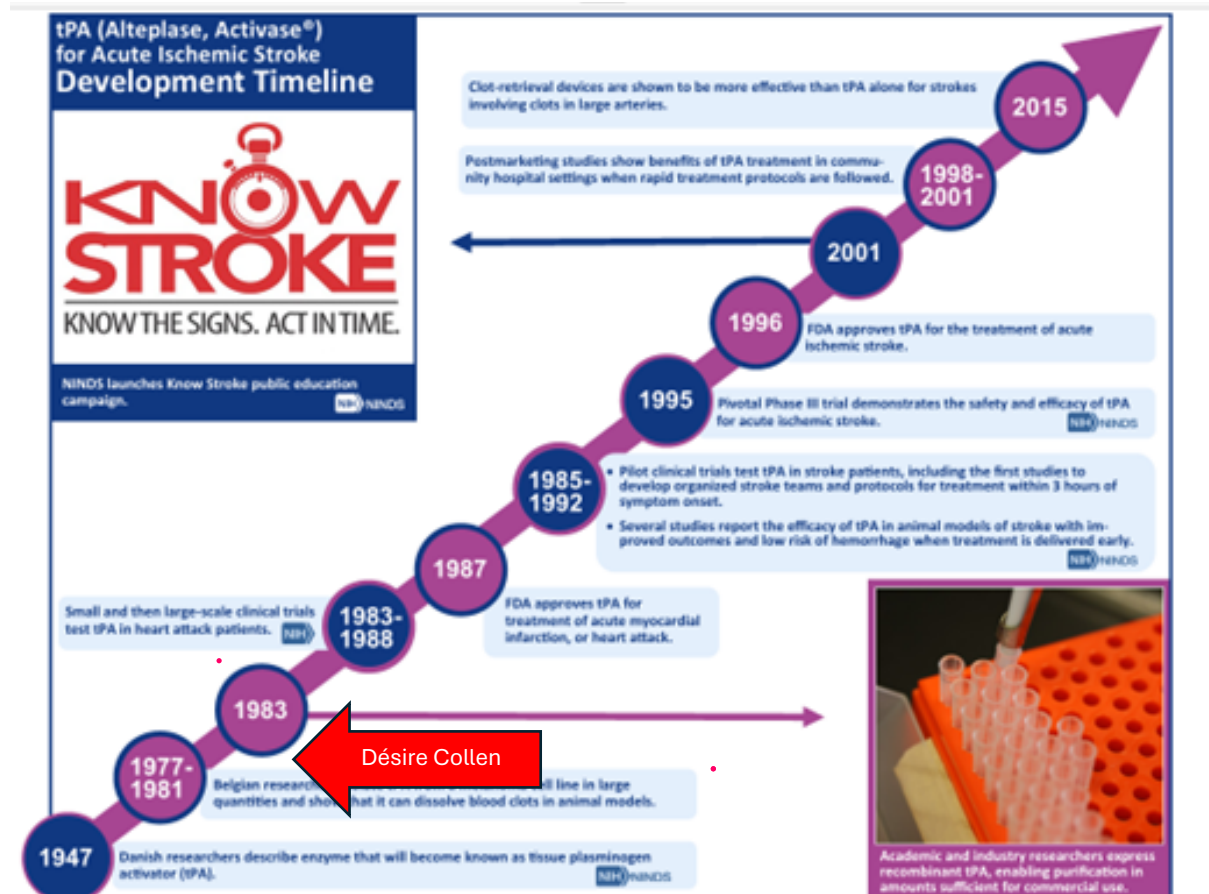
Bron: Dreamstime, Axel Kock, 10 juni 2009

Negen jaar na de goedkeuring voor AMI keurde de Amerikaanse toezichthouder FDA in 1996 rt-PA goed voor de behandeling van AIS. Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) keurde t-PA voor AIS goed op 1 april 2002. Parallele studies met Streptokinase voor de behandeling van AIS mislukten en de verdere ontwikkeling ervan werd stopgezet.

De huidige richtlijnen voor de behandeling van patiënten met acute ischemische beroerte van de American Stroke Association bevelen Alteplase binnen 4,5 uur na het begin van de beroerte aan als "standaardbehandeling" bij in aanmerking komende patiënten, wat resulteert in een 1,9 keer hogere kans op een gunstig resultaat. Een hypothetische kans op succes van bijvoorbeeld 50% wordt 95%.

The Lancet bevestigde in 2012 (9) dat "de praktijk aangeeft dat intraveneuze (*terminologie aan het einde*) rt-PA het percentage patiënten verhoogde dat in leven bleef met een gunstig resultaat, en dat ook in leven en onafhankelijk was bij de uiteindelijke follow-up. De gegevens versterken eerder bewijs patiënten zo vroeg mogelijk te behandelen na een acute ischemische beroerte, hoewel sommige patiënten er tot 6 uur na een beroerte baat bij kunnen hebben."

Ondanks dit gunstige effect op hersenbeschadiging wordt Alteplase nog steeds onderbenut in lage- en middeninkomenslanden. Om de toegang tot en het gebruik van trombolysen over de hele wereld te vergroten, bracht de World Stroke Organization (WSO) 13 beroerte-experts uit vijf continenten bijeen. Deze groep diende een aanvraag van 30 pagina's in bij de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) om Alteplase op te nemen in de lijst van essentiële geneesmiddelen (10). In 2019 accepteerde de WHO dit voorstel.



Deze behandeling voor AIS werd de belangrijkste aanwending (60% volgens Coherent) van Alteplase. In dit geval blokkeert een stolsel een hersenslagader, wat leidt tot een gebrek aan bloedtoevoer en zuurstof naar een deel van de hersenen. Als Alteplase binnen een bepaald tijdsbestek wordt toegediend, meestal binnen 3 tot 4,5 uur na het begin van de symptomen, kan het helpen het stolsel op te lossen. De bloedsomloop naar het aangetaste hersenweefsel wordt hersteld en de neurologische uitval kan aanzienlijk worden verminderd. Alteplase verbetert de resultaten voor patiënten met een beroerte als het snel wordt toegediend. Het brengt echter risico's met zich mee, vooral als het te laat of onjuist wordt toegediend. De ernstigste risico's van trombolytische therapie zijn hersenbloeding (ICH, die tot 6% treft bij variabele studieafhankelijke definities) en extracraniële bloeding.

Om de urgentie aan te duiden die nodig is bij de behandeling van patiënten met een beroerte, bedacht neuroloog Camilo Ramiro Gomez in het begin van de jaren negentig de uitdrukking "Time is Brain!" (tijd is hersens). Tijd was twee decennia eerder al

geïdentificeerd als cruciaal bij de behandeling van AMI. Toen bedacht de cardioloog Eugène Braunwald de uitdrukking : "Time is Muscle!" (tijd is hartspier). Er werd toen aangetoond dat de ernst en omvang van AMI als gevolg van coronaire occlusie radicaal kon worden beperkt door een adequate interventie tot 3 uur na de coronaire occlusie (11).

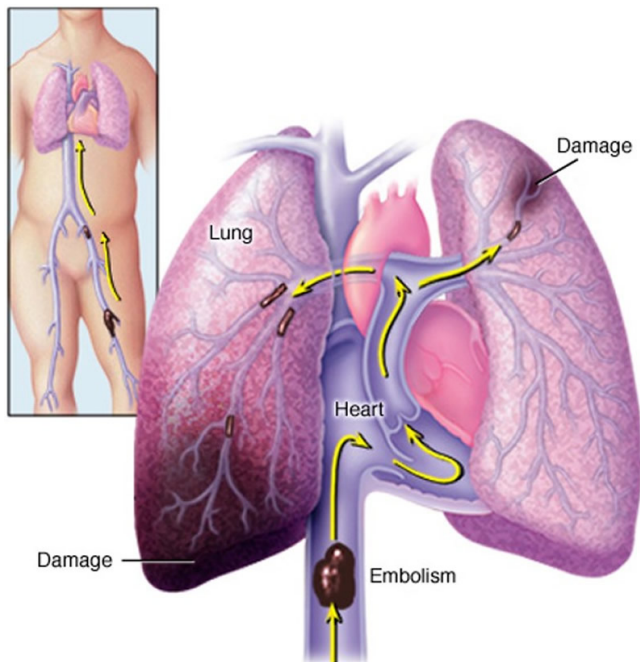
Tijdens een ischemische beroerte hangt de mate van schade aan de hersenen af van de tijdspanne waarin het hersenweefsel geen zuurstof en voedingsstoffen krijgt. Voor elke minuut dat de bloedstroom wordt verstoord, sterven ongeveer 1,9 miljoen hersencellen, weliswaar op een totaal van meer dan 8 miljard. De schade hangt af van het type hersencellen of neuronen dat zonder bevoorrading valt. Motorische of cognitieve functies kunnen worden aangetast.

Wanneer de ischemie langer dan vijf minuten aanhoudt met een zeer lage bloedstroom (minder dan 5% van normaal), beginnen sommige neuronen af te sterven. De ernst van de schade neemt toe met de duur van de ischemie. Als de ischemie mild is, kan de schade langzamer vorderen, waardoor het mogelijk tot zes uur kan duren eer hersenweefsel teloor gaat. (12)

Omdat een beroerte in zo'n 15% van de gevallen het gevolg is van een hersenbloeding (en niet van een stolsel), kan Alteplase pas worden gebruikt nadat uit een CT-scan van de hersenen is gebleken dat de beroerte inderdaad door een stolsel is veroorzaakt. Natuurlijk moet het ziekenhuis dan wel over een CT-scanner (computertomografie) beschikken, als onderdeel van een beroerte-eenheid. De analyse van de CT-scanbeelden blijft werk voor een ervaren neuroradioloog, vooral om te bepalen wanneer de beroerte is begonnen. Met de ontwikkeling van kunstmatige intelligentie (13) kan een verbeterde snelle diagnose worden verwacht.

3. Acute longembolie (PE)

De FDA keurde op 2 juni 1990 het gebruik van weefselplasminogeenactivator (t-PA) goed voor de behandeling van acute longembolie . In Europa keurde het EMA op 30 september 2002 t-PA hiervoor goed. Volgens de marktonderzoeksrapporten vertegenwoordigt PE tussen de 10 en 20% van de financiële omzet van Alteplase, Tenecteplase en Reteplase.



Pulmonary Embolism



Bron: Myrightsspot, 19 maart 2018

Alteplase wordt gebruikt bij de behandeling van ernstige PE, waarbij een bloedstolsel een of meer slagaders in de longen blokkeert. Alteplase kan helpen het stolsel op te lossen, de bloedtoevoer naar de longen te herstellen en de zuurstofvoorziening te verbeteren.

Hoewel er verschillende schema's zijn ontwikkeld, is het nog onduidelijk welke doorontwikkelde PE-therapie voor elke individuele patiënt moet worden gebruikt en binnen welke optimale timing.

Van t-PA afgeleide geneesmiddelen

De rt-PA-markt wordt nog steeds gedomineerd door de farmaceutische bedrijven Genentech/Roche en Boehringer Ingelheim (merken Activase en Actilyse) met een geschat marktaandeel van 45% (14).

Na het verstrijken van de Alteplase-patenten begonnen verschillende andere farmaceutische bedrijven het medicijn te produceren en op de markt te brengen. Volgens Coherent heeft Abbott eind 2024 zo'n 19% van de markt in handen, terwijl het marktaandeel van Merck KGaA wordt geschat op 11%. Coherent rapporteert een aanzienlijke omzet van 21% in India, Rusland en Iran, soms met 'biosimilars' (*terminologie aan het einde*) van t-PA.

Als alternatief voor intraveneuze infusie Alteplase, wordt bolus Tenecteplase (TNKase of Metalyse) ook op de markt gebracht door Genentech/Roche en Boehringer Ingelheim. Het is Alteplase, maar met enkele veranderingen in 7 van de 527 (530) aminozuren die voornamelijk de eliminatiesnelheid uit het bloed verminderen.

Eind 2024 publiceerde The Lancet (15) de resultaten van een grote Chinese studie waarin Tenecteplase en Alteplase werden vergeleken bij de behandeling van 1430 patiënten met een beroerte. Tenecteplase bleek niet inferieur te zijn aan Alteplase.

In juli 2024 publiceerde NICE, de organisatie die de Britse National Health Service adviseert, een richtlijn waarin stond dat Tenecteplase "net zo effectief was als Alteplase, wat NICE ook aanbeveelt, bij het afbreken van bloedstolsels of het voorkomen van de vorming van nieuwe bloedstolsels na een acute ischemische beroerte. Omdat Tenecteplase minder kost dan Alteplase, zou het gebruik ervan de NHS mogelijk miljoenen ponden kunnen besparen" (16).

Tenecteplase wordt nog steeds klinisch getest. Volgens het marktonderzoeksbureau Global Data (17) zijn er 9 nieuwe Tenecteplase-onderzoeken aan de gang, waarvan 4 in fase 3 en 2 in fase 2. Het bestreken gebied is cardiovasculair met 3 in AIS en 1 in PE.

Een ander geneesmiddel op basis van t-PA is Reteplase. Het is een recombinante niet-geglycosyleerde afgeleide vorm van humaan t-PA, die is gemodificeerd en 357 van de 527 aminozuren van het oorspronkelijke eiwit bevat. De FDA keurde Reteplase goed voor AMI in 1996 en de EMA verleende zijn goedkeuring in 1992.

Er zijn weinig betrouwbare cijfers beschikbaar over het gebruik en de omzet van Reteplase. Volgens het marktonderzoek van Coherent bestrijkt Reteplase 7,6% van de totale markt, met een verwachte omzet van \$ 232 miljoen voor 2025. In 2018 nam het Italiaanse farmaceutische bedrijf Chiesi Pharma Reteplase over, dat voornamelijk wordt geproduceerd door het Duitse Wacker Biotech onder het merk Retavase.

Recent gebeurden verschillende onderzoeken waarin Alteplase en Reteplase met elkaar werden vergeleken, voornamelijk in China. In het New England Journal of Medicine (18) publiceerde een groep Chinese onderzoekers de resultaten van een gerandomiseerde studie bij 1412 patiënten en concludeerde: "Bij patiënten met een ischemische beroerte binnen 4,5 uur na het begin van de symptomen, had Reteplase meer kans op een uitstekend functioneel resultaat dan Alteplase." Wordt vervolgd.

Verdere groei van rt-PA gebruik

De marktonderzoeksbureaus verwachten allemaal een verdere groei van Alteplase in drie van de vier verschillende marktsegmenten die we hebben beschreven. In totaal zou de wereldwijde groei jaarlijks 5,2% bereiken. Het AMI-gebruik van Alteplase zal naar verwachting stabiel blijven.

In een ouder wordend Noord-Amerika en Europa zal de incidentie van bloedstolsels in slagaders en aders voorspelbaar toenemen. In meer en meer landen zijn ziekenhuizen beschikbaar met de nodige diagnostische hulpmiddelen en bekwame specialisten. En voor AIS, zoals de WHO stelt, is Alteplase het 'essentiële medicijn'.

De sterkste groei, 9% per jaar, zo leert CMR, wordt verwacht in de regio Azië-Pacific. Volgens verschillende statistieken is China alleen al goed voor meer dan een derde van het wereldwijd aantal beroertes.

De belangrijkste verklaring voor die continue groei kan zijn dat er nog steeds geen vergelijkbaar alternatief voor Alteplase bij AIS is. Chirurgische ingrepen zoals stenting en andere vormen van trombectomie zijn beschikbaar sinds de jaren negentig en zullen verder worden gebruikt, maar de toegang is beperkt tot grotere slagaders en het wordt regelmatig gebruikt in combinatie met Alteplase.

De beperkte tijdslimiet van een behandeling met Alteplase en andere op t-PA gebaseerde geneesmiddelen blijft een groot probleem. Veel mensen met een beroerte komen na het cruciale tijdvenster in het ziekenhuis aan. In de meeste landen krijgt naar schatting slechts vijf procent van de AIS-patiënten momenteel deze therapie.

Voor beroertes wordt die grote tijdshandicap opgevangen met behulp van mobiele beroerte-eenheden en e-medicine. Een voorbeeld is Iclinix in India. In een bedrijfsbrochure van Iclinix van 4 januari 2024 stelt de Indiase pneumoloog Dr. Kaushal Bhavsar met een enthousiasme waarvoor de meeste artsen terugschrikken: "Met zijn verbazingwekkende vermogen om bloedstolsels op te lossen, heeft t-PA de manier waarop trombo-embolische aandoeningen worden behandeld volledig veranderd. De ontdekking en praktische toepassing ervan markeren een cruciaal keerpunt in de medische geschiedenis, waardoor de patiëntresultaten worden verbeterd en vele levens worden gered." (19)

Collen merkt hierbij op: "t-PA werkt natuurlijk, maar onder zeer specifieke voorwaarden en met een absolute beperking in de tijdspanne voor de behandeling. Een wondermiddel is het niet! "

De kostprijs van Alteplase

De prijsstelling van Alteplase door Genentech/Roche en Boehringer Ingelheim is een probleem sinds de lancering van het medicijn in november 1987. Alteplase kostte 10 keer meer dan het enige alternatief Streptokinase.

In de Verenigde Staten zijn de prijzen van geneesmiddelen op voorschrift meer dan 2,5 keer hoger dan in vergelijkbare landen met een hoog inkomen, dus de prijsstelling is daar waarschijnlijk een reëel probleem (20). Elders kunnen de prijzen aanzienlijk variëren, afhankelijk van het land en het specifieke ziekenhuis.

Volgens de WHO varieert de prijs voor een enkele dosis van 63 mg Alteplase voor een patiënt van 70 kg van \$ 260 (Brazilië, openbaar ziekenhuis) tot \$ 6400 (gemiddeld factuurbedrag in de Verenigde Staten). Op de Amerikaanse webshop Pharma Checker kost een flesje Alteplase van 20 mg 718 dollar. Ook op Amerikaanse Drugs.com bedragen de kosten voor een intraveneuze poederinjectie met 50 mg \$ 4.643. In Nederland kost een injectieflacon van 50 mg Actilyse (Alteplase) € 532 en 50 mg Metalyse (Tenecteplase) € 1002 (website Pharmacotherapeutisch Kompas). De

Amerikaanse en Nederlandse prijzen werden geregistreerd op 10 febr.2025. In België zijn de kosten van geneesmiddelen zoals Alteplase een onderdeel van de dagelijkse verblijfskosten in ziekenhuizen.

De prijs van het medicijn maakt deel uit van veel bredere behandelingskosten, of het nu gaat om hartaanvallen, longembolieën of beroertes. In het geval van een beroerte is vooraf een CT-scan noodzakelijk. Het implementeren en toedienen van Alteplase binnen de aanbevolen 4,5 uur vereist daarom enkele initiële investeringen in ziekenhuisdiensten. Deze extra kosten moeten worden gecompenseerd door over het algemeen kortere ziekenhuisverblijven, verminderde revalidatiebehoeften en verminderde langdurige zorg (inclusief verpleeghuizen en thuiszorg), ten gevolge van de beperking van de handicap.

Er zijn maar weinig studies naar de kosten van geneesmiddelen die een maatschappelijk perspectief aan de dag leggen (21) en de nadruk leggen op het belang van de last die een beroerte vormt voor de kosten van patiënten/gezinnen, met name voor patiënten met een zware handicap en bij jongere volwassenen als gevolg van productiviteitsverlies.

In 2017 werden de kosten van een beroerte in 32 Europese landen geschat op in totaal 60 miljard euro, waarvan 27 miljard euro zorgkosten, 5 miljard euro gemeenschapskosten en 28 miljard euro kosten voor patiënten/families (waarvan 16 miljard euro zorgverlening en 12 miljard euro productiviteitsverlies voor patiënten). In 2016 concludeerde een Spaanse studie dat de gemiddelde kosten per patiënt in het eerste jaar € 27.711 bedroegen, waarvan meer dan tweederde overeenkwam met de kosten van de patiënt/familie (mantelzorg).

Conclusie: de prijs van Alteplase en Tenecteplase is acceptabel als onderdeel van een reeks medische en menselijke kosten, maar waarschijnlijk hoog genoeg om meer concurrentie te genereren met bijvoorbeeld Reteplase en zijn Chinese en Indiase biosimulans, en in de toekomst mogelijk met Staphylokinase.

Staphylokinase, een alternatief voor t-PA?

Met zijn collega's van de KU Leuven ontwikkelde Collen in de jaren negentig een alternatief voor Alteplase. Omdat Genentech zijn medicijnen prijsde op een niveau dat onbetaalbaar was voor minder welvarende landen, geloofde Collen dat een 'poor man's t-PA' wenselijk was. In 1988 betaalde een Amerikaanse patiënt 200 dollar voor een behandeling met Streptokinase en meer dan 2000 dollar voor een behandeling met 100 mg Alteplase! (22).

Dat was het begin van Staphylokinase (SAK), een plasminogeenactivator afgeleid van de bacterie *Staphylococcus aureus*. Uitgebreid basis- en experimenteel dierwerk, waarvan een groot deel werd geregisseerd door Collen's collega prof. Roger Lijnen, resulteerde in meer dan 50 peer-reviewed publicaties. De ontwikkeling en de testen op patiënten in zeven Belgische ziekenhuizen leverden uitstekende resultaten op, maar om aanvaard te worden door de regulatoren moest het nieuwe en goedkopere medicijn getest worden tegen het dure Alteplase. De kosten van deze grootschalige vergelijkende onderzoeken

liepen in de 10 miljoenen dollar, veel te hoog voor de bedrijven die Collen op dat moment leidde.

In 2006 richtte Collen het bedrijf ThromboGenics op om Staphylokinase en andere potentiële medicijnen te ontwikkelen. Maar het bedrijf liet het goedkope trombolytische alternatief vallen om zich te concentreren op lucratievere oogheelkunde. De Indiase Bharat Biotech en de Egyptische Rhein Mina Pharm namen de Staphylokinase knowhow over en verwierven een licentie. Bharat vroeg later om steun voor een bredere proef dan de proef die al met succes was afgerond, maar ThromboGenics weigerde. Na zijn vertrek als voorzitter van ThromboGenics op 1 november 2013 probeerde Collen de ongebruikte patenten terug te vorderen, maar onredelijke financiële voorwaarden leidden tot het verlopen van patenten. Als bedrijf faalde ThromboGenics, omgedoopt tot Oxurion, uiteindelijk in 2024.

De patenten op Staphylokinase die in het bezit waren van de KU Leuven R&D en Collen vervielen in 2014, 2017 en 2019, maar de uitgebreide preklinische resultaten blijven beschikbaar voor de wereldwijde wetenschappelijke gemeenschap. Onlangs pikten wetenschappers in China, Rusland, Zuid-Korea en Tsjechië de mogelijkheid op om Staphylokinase te vergelijken met behandelingen op basis van rt-PA.

In Rusland is Fortelyzin® (recombinant staphylokinase) een trombolytisch geneesmiddel dat is ontwikkeld door het bedrijf Supergene LLC, Moskou. In 2014-2016 toonden tests, Fridom1 genaamd, in AMI-gevallen overlevingspercentages van 94,1% versus 93,5 voor Metalyse (Tenecteplase). Het herstelde de bloedstroom in 80% van de gevallen. Fortelyzin® bevindt zich momenteel in fase III klinische onderzoeken voor AIS. In januari 2025 rekruteerde het bedrijf patiënten voor verschillende onderzoeken.

Staphylokinase werd op 2 september 2010 goedgekeurd voor AMI door de China Food and Drug Administration (CFDA). Het wordt ontwikkeld en op de markt gebracht als 施爱克® (Shiake) door Shanghai Tonghuayujin en als 依力通® (Yilitong) door Diao. Het geneesmiddel is voor zover bekend, nog niet goedgekeurd voor beroertes. Alteplase blijft de standaardbehandeling voor AIS in Rusland en China, net als in westerse landen.

Collen zelf publiceerde in maart 1998 een samenvatting van het KU Leuven-onderzoek naar Staphylokinase in Nature Medicine. De follow-up in medisch onderzoek was beperkt. Pas onlangs, in augustus 2022, publiceerde de gespecialiseerde publicatie Stroke een artikel over "het verborgen potentieel van zeer efficiënte en algemeen toegankelijke trombolytische Staphylokinase", geschreven door onderzoekers van de Masaryk Universiteit in Brno, Tsjechië. (24) Conclusie: "In een klinische studie is bewezen dat de non-immunogene variant (*niet-immunogeen betekent geen afstoting wegens lichaamsvreemd*) van Staphylokinase niet inferieur is aan Alteplase, met een verminderd risico op intracraniële bloeding en het voordeel van enkelvoudige bolustoediening. (...) Staphylokinase heeft een aanzienlijk kleinere en eenvoudiger structuur, lagere productiekosten en hogere fibrineselectiviteit in vergelijking met Alteplase." Het BRNO-artikel was gebaseerd op onderzoek en op Russisch werk van professor Eugene Gusev en collega's van de Russische Academie van Wetenschappen, dat in 2021 werd gepubliceerd in The Lancet Neurology. Tussen 2017 en 2019

evalueerden de Russische wetenschappers een niet-immunogene Staphylokinase-variant tegen Alteplase bij 336 AIS-patiënten. Intracraniële bloeding ontwikkelde zich bij slechts 3% van de patiënten die met niet-immunogene Staphylokinase werden behandeld, vergeleken met 8% van de patiënten die met Alteplase werden behandeld. Binnen 90 dagen stierven 4% meer mensen in de Alteplase-groep.

De toonaangevende onderzoeker in Brno, Dr. Martin Toul, werkt nu in Gent voor VIB (*Vlaams Instituut voor Biotechnologie*). Hij bevestigde: "Mijn voormalige collega's uit Tsjechië werken nog steeds actief aan dit project en ik sta in live contact met hen. Dus hopelijk zullen we op een bepaald moment een goedgekeurd tromboliticum op de markt kunnen brengen. Maar nu zit het nog in de ontwikkelingsfase." Prof. Collen is sceptisch over de toekomst van Staphylokinase in het westerse onderzoek en medische praktijk, maar is blij met de ontwikkelingen in Rusland en China.

Staphylokinase is niet de enige potentiële rivaal voor Alteplase. Professor Collen participeert met zijn investeringsmaatschappij Fund+ in een Nederlandse biotechnologische start-up genaamd TargED Biopharmaceuticals B.V. Deze 'gerichte' trombolyse werkt door de stof TGD001 aan de bloedplaatjes te binden in een bloedplaatjesrijk arterieel bloedstolsel. Bloedplaatjes, ook wel trombocyten genoemd, zijn kleine, schijfvormige celfragmenten in het bloed die een cruciale rol spelen bij de stolling. Net als bij de werking van rt-PA zet de gerichte activator plasminogeen lokaal om in enzymatisch actief plasmine. TGD001 is net de fase van de eerste klinische tests ingegaan.

TargED is een van de vele startende bedrijven die op zoek zijn naar doorbraken op het gebied van trombolyse. Een verdere zoektocht naar t-PA-alternatieven leert dat er een ontmoedigende verzameling medische literatuur bestaat over medicijnen tegen een beroerte die faalden tijdens klinische onderzoeken.

Kortom, zelfs op middellange termijn zijn er zeer waarschijnlijk geen alternatieven voor t-PA. Bovendien zouden de nu geteste geavanceerde medicijnafgiftesystemen, ADDS, zelfs de verwachte groei van de bestaande op t-PA gebaseerde medicijnen kunnen versnellen.

De kronkelige weg van t-PA naar zijn huidige 'blockbuster'-status

Dat is wat er de afgelopen 45 jaar is gebeurd met Collen's t-PA. Maar hoe is het begonnen?

Het begon met een reeks toevallige gebeurtenissen, zoals verteld in het boek "Désiré Collen, Biotech Pioneer" dat we in 2018 publiceerden. Deze omvatten o.a.:

- Het toevallige bezoek in 1964 van de toen 20-jarige student Désiré Collen aan het laboratorium van prof. Marc Verstraete (1925-2018) voor een bloeddonatie. Daar ontmoette hij Guido Tytgat, de later beroemde gastro-enteroloog, die hem inspireerde om onderzoeker te worden.
- De toevallige ontdekking met radioactief gelabeld plasminogeen van alfa2-antiplasminine, de primaire remmer van plasminine in circulerend bloed. Dit leidde tot een samenwerking met Björn Wiman van het Zweedse Karolinska Instituut en met de toen pas door het laboratorium van Verstraete aangeworven Belgische biochemicus Roger Lijnen. Zij werkten aan de zuivering en karakterisering van alfa2-antiplasminine, resulterend in een moleculair model voor de regulatie van fysiologische fibrinolyse, waarbij assemblage op het bloedstolsel van zowel plasminogeenactivator als plasminogeen nodig is. Zo wordt lokale activering van plasminine veroorzaakt, waardoor het bloedstolsel wordt afgebroken.
- De samenwerking met Fons Billiau (KU Leuven) over de rol van fibrinolyse in het fenotype van kwaadaardige cellen, die leidde tot de overdracht door Dan Rifkin van New York University van de Bowes melanoomcellijn als een bekende bron van plasminogeenactivator. Collen ontdekte begin 1979 dat deze zich aan fibrine bindt.
- De samenwerking met Dick Rijken (Leiden University), die na zijn proefschrift over de zuivering van weefselplasminogeenactivator uit menselijk baarmoederweefsel, in 1979 voor een postdoc bij het laboratorium van Verstraete kwam. Hij kon worden overtuigd om met Collen samen te werken aan de zuivering en karakterisering van de melanoomactivator. Daaruit bleek dat beide eiwitten identiek waren.
- De samenwerking met Osamu Matsuo (Japan), die in 1979 in het laboratorium van Verstraete kwam voor een postdoc, maar begin 1980 toetrad tot de t-PA-groep om de trombolytische eigenschappen ervan aan te tonen in experimentele diermodellen.
- De toevallige ontmoeting met Diane Pennica van Genentech tijdens de eerste presentatie van de resultaten met t-PA, een dag na de indiening van de octrooiaanvraag van de KU Leuven over de voorbereiding en het gebruik van t-PA.

- Het klonen en produceren van recombinant t-PA door Pennica binnen 2 jaar en het eerste gebruik van melanoom-cel-afgeleide t-PA snel gevolgd door recombinant t-PA bij proefdieren en patiënten, resulterend in FDA-goedkeuring van het gebruik van rt-PA bij AMI-patiënten in 1987.

- De rest is geschiedenis zoals verteld en becommentarieerd door Huybrechts en Van Wijck in 2018.

Wat waren, prof. Collen, de moeilijkste episodes in uw wetenschappelijke leven?

Collen: *"Wetenschap is een eliminatieproces. Theorieën en ontdekkingen overleven totdat ze worden weerlegd. We bevinden ons op een speelveld van wetenschappers die ideeën verdedigen en hypothesen promoten. En het is ook een competitie om financiële steun. Onderzoek in Life Sciences is erg duur. In mijn professionele leven heb ik enkele veldslagen verloren, maar met Alteplase overleefden mijn medewerkers en ik twee confrontaties met sceptische tegenstanders."*

= Tot 1980 werd er onder artsen eindeloos gediscussieerd over de volgorde van de gebeurtenissen bij een hartaanval. Leidde cardiale ischemie, dus een hapering in de bloedsomloop, tot coronaire trombose en een hartaanval? Of veroorzaakte een verstopping van een kransslagader hartischemie?

Collens mentor Marc Verstraete was ervan overtuigd dat de verstopping van een kransslagader een hartaanval veroorzaakte ('open slagaderhypothese'). In 1979 toonde een Europese studiegroep onder leiding van Verstraete aan dat Streptokinase de mortaliteit verminderde bij patiënten met een hartaanval, vermoedelijk door het heropenen van de geblokkeerde slagader. Andere soortgelijke onderzoeken waren echter minder overtuigend.

In de eerste helft van de jaren 1980 stelden verschillende megastudies bij tienduizenden patiënten (GISSI, ISIS, TIMI enz.) *"buiten redelijke twijfel"* vast dat trombolytische therapie de mortaliteit bij AMI vermindert. Het effect is tijdsafhankelijk, waardoor de hypothese *"tijd is (hart) spier"* ontstaat.

= Toen de hypothese van de open slagader eenmaal was bevestigd, in de tweede helft van de jaren 1980 en in de vroege jaren 1990, verschoof de focus naar het optimale trombolytische therapieschema, met protagonisten van het goedkope *"Streptokinase plus Aspirine-schema"* versus de verdedigers van de duurdere *"t-PA plus intraveneuze Heparine-antistolling"*.

Het t-PA-schema ging geleidelijk over van een intraveneuze infusie van t-PA gedurende 3 uur naar de effectievere front-loaded t-PA met intensieve Heparine-antistolling.

In 1993 concludeerde de Gusto-studie bij meer dan 41.000 patiënten met STEMI (ST Elevated Myocardinfarct) met zijn Gusto Angiografische substudie bij 2.431 patiënten,

dat een sneller en vollediger herstel van de kransslagader door de infarctgerelateerde slagader resulteert in verbeterde ventriculaire prestaties (hartslag) en lagere mortaliteit bij patiënten met een hartinfarct. Dit leek het mechanisme te zijn waarmee versnelde t-PA-therapie de meest gunstige uitkomst opleverde.

In 1997 rapporteerden Collins en anderen echter een meta-analyse (*terminologie aan het einde*) van de megastudies GISSI-2, ISIS-3 en GUSTO (samen meer dan 90.000 AMI-patiënten behandeld met t-PA of Streptokinase) en concludeerden dat "bestudering van al het bewijs geen duidelijk verschil aantoonde in netto klinische uitkomst (in termen van overlijden of beroerte binnen 30 dagen) tussen deze verschillende fibrinolytische regimes". Ze concludeerden dat "het standaard regime van een uur met 1,5 miljoen eenheden Streptokinase over het algemeen de fibrinolytische behandeling bij uitstek is". (23)

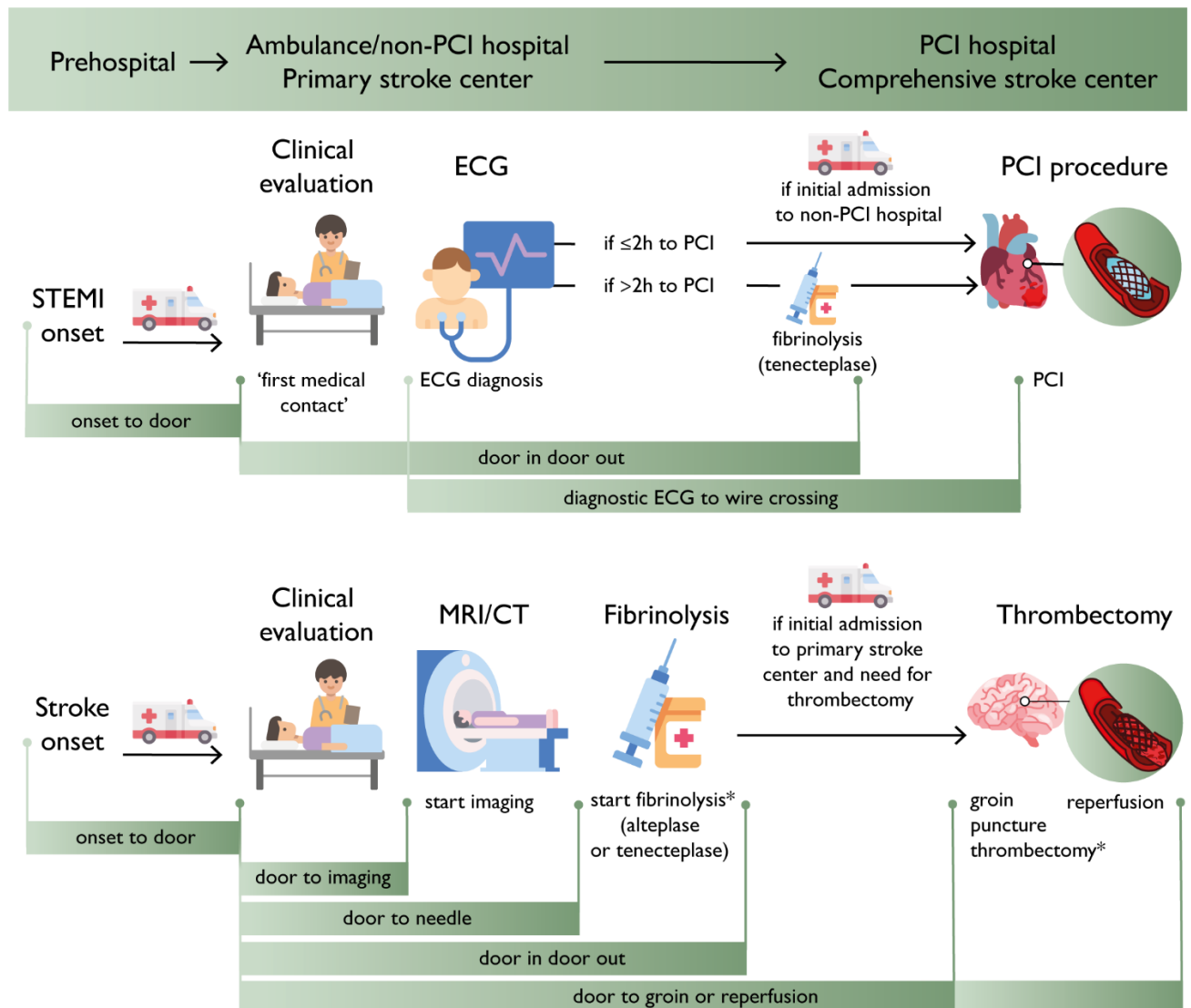
Collen: "Voor mijn collega's en ik, die meer dan twee decennia hebben gewerkt op basis van de hypothese dat een hartaanval wordt veroorzaakt door een afsluitende coronaire trombus en dat tijdige her-kanalisatie het mechanisme was met het sterkste klinische voordeel, was dit een ontvullende ervaring. Sommige Angelsaksische specialisten waren lage tijd niet te overtuigen van de superioriteit van onze t-PA aanpak."

Maar onze tegenstanders sloegen de bal mis! Meta-analyse, zegt Collen, is een krachtig hulpmiddel om "evidence-based" richtlijnen te genereren voor nieuwe behandelingen op basis van verschillende gerandomiseerde onderzoeken. De analyse van Collins en anderen hield echter geen rekening met verschillen in patiëntselectie ("vermoedelijk" infarct waarvoor geen electrocardiografisch bewijs nodig is in ISIS 3 versus STEMI in GISSI 2 en GUSTO), langzame toediening van t-PA (3 of 4 uur intraveneuze infusie in GISSI 2 en ISIS 3 versus front-loaded in GUSTO) en gelijktijdige toediening van Heparine (vertraagd subcutaan in GISSI 2 en ISIS 3 versus onmiddellijk intraveneus in GUSTO). Bovendien vergeleken Collins en anderen het gecombineerde eindpunt van overlijden of beroerte binnen 30 dagen, zonder rekening te houden met het feit dat 1/3 van deze patiënten met een beroerte volledig herstelde.

Eind goed, al goed, los van de intussen irrelevante controverses over het gebruik van t-PA of Streptokinase bij AMI, is de superioriteit van t-PA ten opzichte van Streptokinase nadien overweldigend vastgesteld bij acute ischemische beroerte, AIS. Bij in aanmerking komende patiënten, is t-PA de standaardbehandeling geworden, waardoor het een blockbuster-status kreeg, terwijl alle grote onderzoeken met Streptokinase bij AIS zijn mislukt.

Collen: "Maar het heeft lang geduurd, we zijn inmiddels 40 jaar verder, voordat 'onze clotbuster' een wereldwijde levensreddende 'blockbuster' werd, niet alleen tegen hartaanvallen maar ook tegen beroerten en mogelijk longembolie. Als overtuigd voorstander van de 'open slagaderhypothese' gedurende mijn hele carrière, ben ik op stilaan op gevorderde leeftijd tevreden dat het toch niet allemaal zinloos was!"

P.S.: Diagnostische en therapeutische workflow bij ST-elevatie myocardinfarct en acute ischemische beroerte



Patiënten met een **myocardinfarct met ST-elevatie** worden overgebracht naar een ziekenhuis met of zonder faciliteiten voor percutane coronaire interventie. Na klinische evaluatie en electrocardiogramdiagnose van ST-elevatie myocardinfarct, zullen patiënten onmiddellijk worden behandeld met percutane coronaire interventie als de tijd tussen de diagnose van het electrocardiogram en de start van de percutane coronaire interventie 120 minuten of korter is. Als een langere vertraging (>120 min) wordt verwacht (bijv. lange overplaatsing naar het ziekenhuis voor percutane coronaire interventie), moeten patiënten een fibrinolytische behandeling krijgen en moeten ze binnen 2-24 uur na toediening van fibrinolytische (farmaco-invasieve strategie) of indien nodig een reddingspercutane coronaire interventie ondergaan.

Patiënten met een **acute ischemische beroerte** worden overgebracht naar een primair of uitgebreid beroertecentrum. Na een klinische beoordeling ondergaan patiënten beeldvorming van de hersenen (computertomografie of magnetische resonantie) en op

basis van tijdsriteria en beeldvormingsbevindingen wordt de beslissing genomen om over te gaan tot een fibrinolytische behandeling. Als er bewijs is voor een occlusie van grote bloedvaten en als aan andere tijd- en beeldvormingscriteria is voldaan, zal de patiënt een trombectomiebehandeling ondergaan (na overplaatsing naar het uitgebreide beroertecentrum indien eerste opname in een primair beroertecentrum).

Bron: European Society of Cardiology, Acut myocardinfarct en ischemische beroerte: verschillen en overeenkomsten in reperfusietherapieën – een overzicht, European Heart Journal (2024) 45, 2735–2747 Auteurs: Lauranne Scheldeman, Peter Sinnaeve, Gregory W.Albers, Robin Lemmens en Frans Van de Werf, allen UZ KU Leuven.

Voetnoten

Alteplase: een 'essentieel medicijn' met Vlaamse wortels

- (1) WHO-modellijst van essentiële geneesmiddelen - 23e lijst (2023), pagina 40. International Journal of Stroke : Alteplase (rtPA) nu opgenomen in de WHO's List of Essential Medicines (EML) voor acute ischemische beroerte (11 juli 2019) OF eEML - Electronic Essential Medicines List.

Alteplase staat niet op de lijst van essentiële geneesmiddelen voor een acuut myocardinfarct. De WHO handhaaft streptokinase als behandeling. Pulmonale embolie staat niet op de lijst van gevolgde ziekten.

- (2) Global Alteplase Market Report, oktober 2024, gepubliceerd door Cognitive Market Research. EN Global Tissue Plasminogen Activator Market, februari 2025, gepubliceerd door Coherent MR.
- Aangezien de bedrijven die betrokken zijn bij t-PA-geneesmiddelen geen gedetailleerde informatie verstrekken over het gebruik of de omzet, zijn de omzetcijfers het resultaat van geschatte hoeveelheden en prijzen. Hoe betrouwbaar zijn de omzetcijfers van marktonderzoeksbureaus? Zonder de complexiteit van marktonderzoek te betreden, zijn de gebruikte cijfers net zo betrouwbaar als het onderzoeksbureau dat ze verzamelt. De voorspelde toekomstige omzet is afhankelijk van tal van parameters en is een weloverwogen gok. Bovendien beperken de meeste onderzoeksbureaus zich tot een van de drie op de markt gebrachte merken. De Coherent-figuren omvatten alle t-PA-varianten. We hebben er echter voor gekozen om noch de hoge Coherente cijfers, noch de lagere Cognitive cijfers te volgen. We verwachten een geschatte omzet van \$ 2 miljard in 2025.

We gaven een van de farmaceutische bedrijven die Alteplase produceren de gelegenheid om de cijfers te corrigeren.

- (3) AHA.org American Hospital Association, Recente trends in uitgaven voor ziekenhuisgeneesmiddelen en fabrikantentekorten - GPO-ziekenhuisuitgaven (in \$ Millions) voor geneesmiddelen met de hoogste ziekenhuisuitgaven in 2017.
- (4) Hoe levensreddend het ongetwijfeld ook is, deze rt-PA-markt is slechts een relatief klein deel van de enorme markt voor cardiovasculaire aandoeningen (CVD's), die een reeks aandoeningen omvat die van invloed zijn op het hart en de bloedvaten, waaronder coronaire hartziekte, hartfalen, beroerte, hoge bloeddruk en aangeboren hartafwijkingen. Volgens het marktonderzoeksbureau Precedence Research werd de wereldwijde marktomvang voor cardiovasculaire geneesmiddelen in 2023 geschat op \$ 144 miljard en zal deze naar verwachting in 2033 ongeveer \$ 208 miljard bedragen, na een samengestelde groei van jaarlijks 4%. De totale omzetwaarde van geneesmiddelen in de wereld wordt geschat op ongeveer \$ 1.200 miljard.

- (5) WHO, De top tien doodsoorzaken, 2021. Volgens een rapport gepubliceerd door het National Center for Biotechnology Information, was een beroerte in juni 2022 in de landen van de Europese Unie goed voor ongeveer 465.000 sterfgevallen in 2020, en het aantal zal naar verwachting tegen 2035 met een derde stijgen als gevolg van de vergrijzing van de bevolking en een toename van sommige risicofactoren. Van alle beroertes komt het ischemische subtype het meest voor, wat neerkomt op ongeveer 80% van de gevallen in Europa.
- (6) European Society of Cardiology, ESC, European Heart Journal, 2023.
- (7) Alteplase wordt af en toe gebruikt voor andere trombo-embolieën dan de drie algemeen genoemde. Coherent stelt: "De toepassing van weefselplasminogeenactivator (t-PA) bij trombolyse in de bredere zin droeg aanzienlijk bij tot de marktgroei. T-PA wordt soms gebruikt bij het behandelen van aandoeningen zoals veneuze trombo-embolie (VTE) en het verbeteren van de resultaten bij patiënten met grote vaatstolsels. Uit een studie gepubliceerd door de Centers for Disease Control and Prevention (CDC) op 27 januari 2025 bleek bijvoorbeeld dat veneuze trombo-embolie (VTE) jaarlijks tot 900.000 mensen in de VS treft. Deze groeiende incidentie van VTE heeft geleid tot een grotere vraag naar behandelingen zoals tPA om dergelijke kritieke aandoeningen aan te pakken." (Coherent verslag, blz. 95)
- (8) Yuanmei Pan, Guowen Shi, Silver Jubilee of Stroke Thrombolysis With Alteplase: Evolution of the Therapeutic Window - PMC Frontiers of Neurology, March 01 2021.
- (9) The Lancet, 23 juni 2012
- (10) Zie ook World Stroke Organization, 2012, Global_Stroke_Guidelines_and_Action_Plan_All_in_one.pdf
- (11) Wikipedia EN Luis Maria Abreu ABC Cardiol, april 2019
- (12) Health Partners.com, Why time is critical after a stroke, July 2024; UMMS.org, St.Louis Medical Center, University of Maryland, 2025 AND Wikipedia, Stroke., Feb 2025.
- (13) Medplace, Revolutionizing Healthcare: The Impact of AI on Patient Care in Hospitals, Dec 12, 2024.
EN: This AI reads stroke patients' brain scans to decide how best to treat them | World Economic Forum

- (15) The Lancet Nov 24, 2024. Tenecteplase versus Alteplase for acute stroke within 4-5 h of onset (ATTEST-2): a randomised, parallel group, open-label trial
- (16) National Institute on Health and Care Excellence, NICE, Tenecteplase for treating acute ischaemic stroke, July 24, 2024.
- (17) GlobalMarkets Direct-rapport, pagina 47
- (18) New England Journal of Medicine, June 14, 2024.
- (19) IclinIQ, het virtuele ziekenhuis, Blood Health, 4 januari 2024. IclinIQ is een vrij succesvol Indiaas webgebaseerd e-medicine-initiatief.
- (20) ASPE, Issue Brief Sept 2022, Trends in Prescription Drugs Spending 2016-2021.
- (21) Costs during the first year after stroke, A societal perspective, Mercé Soler Font et al, European Stroke Journal, Nov 30, 2024
- (22) John Diebold, The Innovators, A Plume Book, 1990, page 243
- (23) Stroke, Hidden Potential of Highly Efficient and Widely Accessible Thrombolytic Staphylokinase, Aug 2022 AND
Gusev EI, Martynov MY, Nikonov AA, Shamalov NA, Semenov MP, Gerasimets EA, Yarovaya EB, Semenov AM, Archakov AI, Markin SS; FRIDA Study Group. Non-immunogenic recombinant staphylokinase versus alteplase for patients with acute ischaemic stroke 4-5 h after symptom onset in Russia (FRIDA): a randomised, open label, multicentre, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet Neurol.* 2021;20:721–728.
- (24) Belangrijke grafieken in de GUSTO studie van 1993 (Fig. 2) en de meta-analyse van Collins et al van 1997 (Fig. 3).

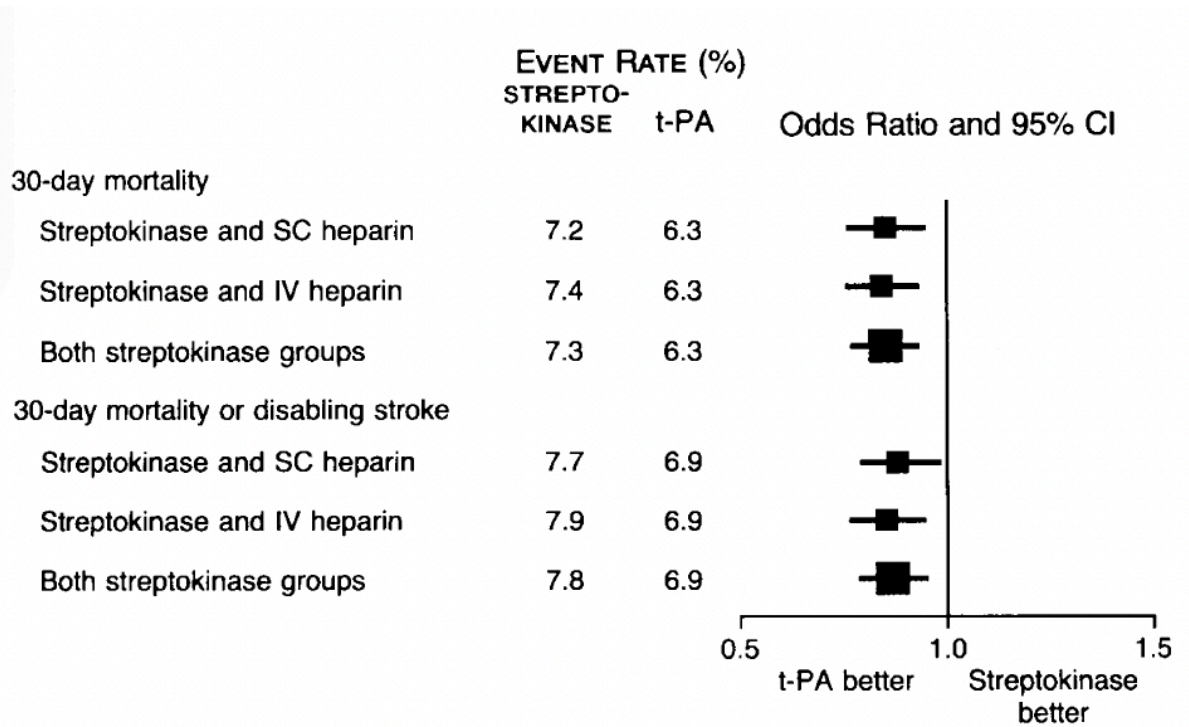


Figure 2. Odds Ratios and 95 Percent Confidence Intervals (CI) for Reduction in Mortality and Net Benefit, Defined as Reduction in Mortality and Disabling Stroke, in the Group Assigned to Accelerated t-PA as Compared with the Streptokinase Groups.

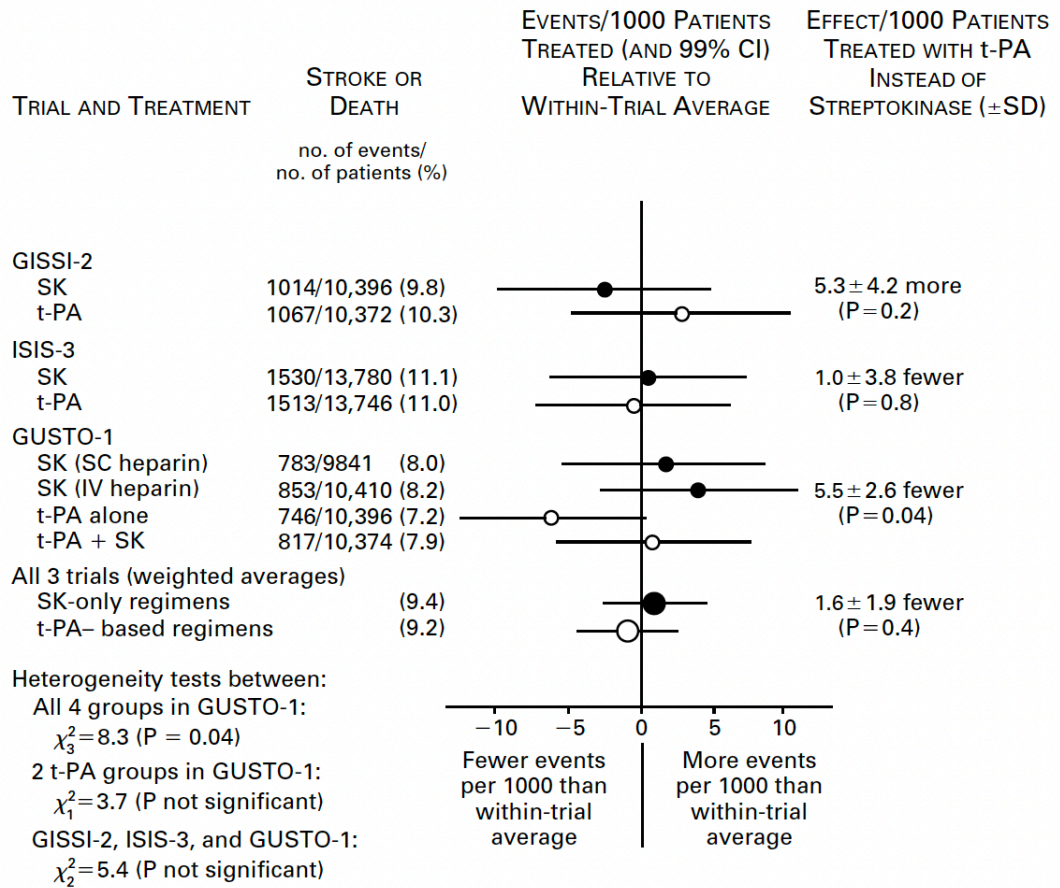


Figure 3. Stroke or Death in the Three Large, Directly Randomized Comparisons (GISSI-2, ISIS-3, and GUSTO-1) of the Standard Streptokinase Regimen with More Intensive t-PA-Based Fibrinolytic Regimens.

Bron: Alastair J.J.Wood, Roby Collins et al, Aspirin, Heparin, and fibrinolytic Therapy in Suspected Acute Myocardial Infarction, 1997.

Terminologie

AIS: acute ischemische beroerte

AMI: acuut myocardinfarct

ANGIOPLASTY: Tijdens angioplasty wordt een dunne buis, een katheter genaamd, met een kleine ballon aan het uiteinde in een slagader ingebracht, meestal via de lies of pols, en naar de geblokkeerde kransslagader geleid. Eenmaal op zijn plaats wordt de ballon opgeblazen om de slagader te verwijden, waardoor de bloedtoevoer naar het hart wordt verbeterd. In veel gevallen wordt een stent (een klein buisje van gaas) in de slagader geplaatst om deze open te houden.

BIOSIMILARS: Biosimilars zijn in wezen "generieke" versies van biologische geneesmiddelen, ontworpen om zeer vergelijkbaar of identiek te zijn aan het originele merkproduct. Biosimilars moeten aantonen dat ze geen klinisch betekenisvolle verschillen vertonen in termen van veiligheid, potentie en zuiverheid in vergelijking met het originele biologische referentieproduct. Regelgevende instanties zoals het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) en de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) handhaven strenge richtlijnen voor het goedkeuren van biosimilars. Biosimilars kunnen aanzienlijke kostenbesparingen opleveren en de toegang van patiënten tot essentiële medicijnen verbeteren door meer betaalbare alternatieven te bieden voor dure biologische geneesmiddelen.

CFDA: Chinese Food and Drug Administration

CMR: Cognitif MR is een marktonderzoeksbureau

Coherent: is een marktonderzoeksbureau

CT: Computertomografie

ECG: Elektrocardiogram

INTRAVENEUS EN BOLUS: "intraveneus" en "bolus" verwijzen naar twee verschillende methoden. De intraveneuze methode omvat het rechtstreeks toedienen van medicatie in een ader gedurende een langere periode, meestal via een infuus. De medicatie wordt langzaam en gestaag toegediend, waardoor een continue en gecontroleerde toediening mogelijk is. "Intraveneuze bolus" of push omvat het injecteren van een enkele, geconcentreerde dosis medicatie rechtstreeks in een ader gedurende een korte periode, vaak binnen een paar minuten. Bolus wordt vaak gebruikt in noodsituaties of wanneer een snelle reactie nodig is, zoals het toedienen van een stolling remmend medicijn voor een beroerte.

EMA: Europees Geneesmiddelenbureau

FDA: Federal Drug Administration, de Amerikaanse regelgevende instantie

META-ANALYSE: Meta-analyse is een statistische techniek die wordt gebruikt om bewijs uit verschillende onderzoeken te synthetiseren, waardoor de statistische kracht en

betrouwbaarheid van de bevindingen worden vergroot. Het kan een duidelijker beeld geven van de effectiviteit van een interventie of de kracht van een combinatie.

MRI: magnetische resonantie beeldvorming

NHLBI: Amerikaans Nationaal Hart-, Long- en Bloedinstituut

NINDS: Amerikaans Nationaal Instituut voor Neurologische Aandoeningen en Beroerten

PE: Acute longembolie

PCI: percutane coronaire interventie

rDNA: recombinant DNA

rt-PA recombinant t-PA

SAK: staphylokinase

STEMI: ST-elevatie myocardinfarct. STEMI staat voor ST-Elevation myocardinfarct. Het is een type hartaanval dat wordt gekenmerkt door een verhoging van het ST-segment op een electrocardiogram, ECG. De verhoging geeft aan dat een aanzienlijk deel van de hartspier geen bloed ontvangt vanwege een volledige blokkering van een kransslagader.

TROMBECTOMIE: Een trombectomie is een chirurgische ingreep die wordt gebruikt om een bloedstolsel (trombus) uit een bloedvat te verwijderen. Een katheter (een dunne, flexibele buis) wordt in een bloedvat ingebracht en vervolgens naar de locatie van het bloedstolsel geleid. Er kunnen verschillende technieken worden gebruikt om het stolsel te verwijderen. Het doel is om het stolsel fysiek uit het vat te halen.

t-PA: (weefseltype plasminogeenactivator, generieke naam Alteplase)

WHO: Wereldgezondheidsorganisatie

WSO: World Stroke Organization