

# Calcium-antagonisten bij de behandeling van het herseninfarct

## Promotie van J. Horn

### Samenvatting

Op 23 maart 2001 promoveerde Mw. Drs. J. Horn op haar promotie-onderzoek getiteld: 'Calcium Antagonists in Stroke' aan de Universiteit van Amsterdam onder promotoren Prof. Dr. M. Limburg en Prof. Dr. M. Vermeulen. Hieronder volgt een samenvatting van de voornaamste bevindingen en conclusies uit haar onderzoek. (*Ned Tijdschr Neurol* 2001;3:242-243)

### Inleiding

Al lange tijd wordt gezocht naar een neuroprotectief medicijn. Dit zou de behandelingsmogelijkheden voor patiënten met een herseninfarct vergroten. Veel medicijnen zijn onderzocht; tot nu toe is er echter geen werkzaam middel beschikbaar. Ook nimodipine, een calcium-antagonist, is uitgebreid onderzocht. In eerste instantie leek dit een veelbelovend middel, maar grote studies bleken het positieve effect van de eerste studie niet te bevestigen. Vervolgens werd een meta-analyse uitgevoerd, die een statistisch significant, positief effect van vroeg (binnen 12 uur) toegediend nimodipine liet zien.

### VENUS

Om deze bevinding verder te onderzoeken, werd het gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde VENUS onderzoek (Very Early Nimodipine Use in Stroke) gestart. Dit onderzoek werd echter voortijdig gestaakt, aangezien ons eigen Cochrane Collaboration review over calcium-antagonisten bij de behandeling van patiënten met een herseninfarct, de positieve resultaten van vroeg toegediende nimodipine kon bevestigen. Derhalve werd een interim-analyse verricht; het advies was de inclusie te stoppen. Na beëindiging van het onderzoek werd geen effect van nimodipine gevonden (gegevens van 454 patiënten: 225 in de nimodipine groep, 229 in de placebo groep). Drie maanden na de beroerte had 32% (n = 71) in de nimodipine groep een slechte uitkomst,

vergeleken met 27% (n = 62) in de placebo groep (RR 1,2, 95% C.I. 0,9 – 1,6).

In tegenstelling tot eerdere studies met nimodipine, werd het VENUS onderzoek uitgevoerd buiten het ziekenhuis. Hiervoor was gekozen om de behandeling zo snel mogelijk te kunnen starten. Patiënten met een beroerte werden door de huisarts gerandomiseerd. De uitkomst (Rankin schaal na 3 maanden) werd telefonisch gemeten door het onderzoeksbureau. Omdat huisartsen niet gewend zijn aan het doen van acute interventie studies bij patiënten met een beroerte werden duidelijke in- en exclusie criteria opgesteld. Hiernaast waren simpele onderzoeksformulieren ontworpen. Ruim 1800 huisartsen zeiden hun medewerking toe; vanuit het onderzoeksbureau werden nieuwsbrieven verstuurd en cursussen georganiseerd. In totaal werden 454 patiënten gerandomiseerd. Een studie naar de externe validiteit liet zien dat maar 8% van alle patiënten werd geïncludeerd, 40% werd correct geëxcludeerd. Achteraf had 24% van de patiënten niet geïncludeerd mogen worden in verband met exclusie criteria. Van alle patiënten in het VENUS onderzoek werd 52% opgenomen in het ziekenhuis; dit waren vooral oudere patiënten en patiënten met een ernstige beroerte. Het VENUS onderzoek laat zien dat onderzoek in de acute fase van een beroerte buiten het ziekenhuis mogelijk is, maar soms moeizaam verloopt. Het aantal geïncludeerde patiënten in het VENUS onderzoek was beduidend lager dan verwacht. Huisartsen bleken onbekend met gerandomiseerd onderzoek en het vragen van toestemming aan patiënten voor deelname. Verder bleken huisartsen soms te drukbezet of vergaten ze om patiënten in het onderzoek op te nemen. Mogelijk is een onderzoek in de acute fase van een beroerte met een kleinere groep, meer betrokken huisartsen, succesvoller.

### Systematic review

Voor de Cochrane Collaboration werd een 'systematic review' uitgevoerd over het gebruik van calcium-antagonisten bij het herseninfarct. Het doel was om vast te stellen of calcium-antagonisten het risico van overlijden of afhankelijkheid na een beroerte, verminderen. Alle gerandomiseerde studies (gepubli-

ceerd en ongepubliceerd) waarin het effect van een calcium-antagonist werd onderzocht, werden geïnccludeerd. Als belangrijkste uitkomstcriterium werd 'slechte uitkomst' (dood of afhankelijk van anderen) gebruikt. Analyses werden, indien mogelijk, verricht volgens het 'intention-to-treat' principe. Samen- gestelde relatieve risico's werden berekend met 95% betrouwbaarheids intervallen. In totaal waren er 47 studies gevonden, waarvan er 29 (7665 patiënten) konden worden geïnccludeerd. Er kon geen effect worden aangetoond van calcium-antagonisten op het voorkomen van een slechte uitkomst (RR 1,04; 95% CI: 0,98 tot 1,09) of het voorkomen van overlijden (RR 1,07; 95% CI: 0,98 tot 1,17). Sensitiviteitsanalyses over de wijze van toediening en het tijdsinterval tussen de beroerte en de start van behandeling, lieten geen effect zien. De resultaten sluiten een klinisch belangrijk effect van calcium-antagonisten na een herseninfarct uit. De grote hoeveelheid gegevens leiden tot kleine betrouwbaarheidsintervallen zonder significante heterogeniteit, waardoor de resultaten als zeer waarschijnlijk statistisch robuust mogen worden beschouwd.

### Terug naar de basis

Gebaseerd op de resultaten van dierexperimenteel onderzoek werden klinische studies verricht, die geen positief effect van nimodipine bij herseninfarcten lieten zien. Derhalve is teruggegaan naar het dierexperimentele onderzoek met nimodipine om te onderzoeken of het bewijs uit de dierexperimentele studies eenduidig in het voordeel van nimodipine was (wat zou betekenen dat de dierexperimentele modellen niet in staat zijn het effect bij patiënten te voorspellen), of dat de dierexperimentele modellen geen eenduidige resultaten lieten zien, in welke situatie de klinische studies gebaseerd zouden zijn op onvoldoende wetenschappelijk bewijs. Er werd een 'systematic review' uitgevoerd van de dierexperimenten met nimodipine bij focale cerebrale ischaemie, waarbij nagegaan werd of de studies al dan niet een positief effect van actieve behandeling lieten zien. Ook meer gedetailleerde analyses van de omvang van het infarct en de hoeveelheid oedeem, subgroep analyses naar de tijdsduur tot de start van behandeling en de methodologische kwaliteit van de studies werden uitgevoerd. Van de 225 geïdentificeerde studies werden er 20 geïnccludeerd. De methodologische kwaliteit van de studies was slecht. 50% van de geïnccludeerde studies liet een positief effect van behandeling met nimodipine zien. De gedetail-

leerde analyses resulteerden in een statistisch significant positief effect van nimodipine (mogelijk van 10 studies). Tijdsduur tot behandeling en methodologische kwaliteit van de studies hadden geen invloed op het effect. Verschillende auteurs hebben het onderscheid tussen dierexperimentele modellen van cerebrale ischaemie en klinische studies reeds benadrukt. Terugkijkend kan geconcludeerd worden dat er geen overtuigend wetenschappelijk bewijs bestond voor de beslissing om nimodipine in klinische setting te gaan testen. Dierexperimentele studies met positieve en negatieve resultaten werden gepubliceerd tot 1997. Het is opmerkelijk dat deze dierexperimenten parallel liepen met klinische studies, terwijl men zou verwachten dat klinische studies juist voorafgegaan worden door dierexperimentele studies.

### Conclusie

Er kan geconcludeerd worden dat op de golven van positief nieuws over calcium-antagonisten bij de behandeling van herseninfarcten, de volgende stappen in het onderzoek te snel zijn gezet. De beschikbare gegevens van dierexperimenteel onderzoek werden niet voldoende kritisch beschouwd, waardoor er vervolgens te vroeg gestart werd met klinische studies.

#### Correspondentie-adres promovenda:

**Mw. Dr. J. Horn**  
Medisch Spectrum Twente  
Afdeling Neurologie  
Postbus 50000  
7500 KA Enschede  
E-mail: jhorn@wxs.nl