

Behandeling van het acute herseninfarct bij patiënten met en zonder boezemfibrilleren

Promotie van R. Saxena

Samenvatting

Op 23 januari 2002 promoveerde Mw. Drs. R. Saxena aan de Erasmus Universiteit Rotterdam op haar promotieonderzoek getiteld 'Treatment of acute ischemic stroke in patients with and without atrial fibrillation' onder begeleiding van de promotor Prof. Dr. P.J. Koudstaal. Hieronder volgt een samenvatting van de belangrijkste bevindingen van het onderzoek.

(*Ned Tijdschr Neurol* 2002;5:427-428)

Inleiding

In dit onderzoek werden 2 behandelingen voor het acute herseninfarct met elkaar vergeleken.

Als eerste is gekeken of het toedienen van de hemoglobineoplossing diaspirin cross-linked hemoglobine (DCLHb) binnen 18 uur na het ontstaan van de symptomen van het herseninfarct, een verbetering geeft van de neurologische toestand, gemeten na 3 maanden.

Ten tweede is een subgroep van 3.169 patiënten met een acuut herseninfarct in combinatie met atriumfibrilleren (AF) uit de International Stroke Trial (IST) bestudeerd. Deze patiënten hebben een hoge kans op een vroege dood na een herseninfarct en de belangrijkste factoren geassocieerd met vroege dood werden geïdentificeerd. Voorts werd bekeken of heparine de kans op een recidief infarct binnen 14 dagen verkleint. De achtergrond van dit onderzoek is, dat het onomstreden is dat behandeling met orale antistolling de kans op een recidief verkleint bij patiënten met AF, die nog nooit een herseninfarct hebben doorgemaakt (primaire preventie) en bij patiënten die wat langer geleden door een herseninfarct zijn getroffen (secundaire preventie). Wat niet duidelijk is, is of het ook effectief en veilig is om anticoagulantia direct na het ontstaan van de symptomen van het herseninfarct toe te dienen.

DCLHb

DCLHb is een gezuiverde, celvrije, humane hemoglobine oplossing en is oorspronkelijk ontwikkeld als een bloedvervangend product. Nadat duidelijk werd dat DCLHb de zuurstofaanvoer bevordert, terwijl het zowel de bloeddruk als de orgaanpersfusie doet toenemen, werden studies verricht in dierexperimentele herseninfarctmodellen. De gunstige resultaten hiervan hebben uiteindelijk geleid tot de start van de in dit proefschrift beschreven fase II (veiligheid) studie: DCLHb in Acute Ischemic Stroke (DIAS). Gedurende een periode van 72 uur werden 12 doseringen van 25, 50 of 100 mg/kg DCLHb of eenzelfde volume fysiologische zoutoplossing toegediend aan patiënten met een infarct in de voorste circulatie.

DCLHb veroorzaakte een snelle stijging van de gemiddelde arteriële bloeddruk (MAP) van 113 ± 14 op de baseline naar 129 ± 21 , 135 ± 11 en 135 ± 24 mmHg voor de 25, 50 en 100 mg/kg groepen respectievelijk, versus 109 ± 16 mmHg in de controle groep. De duur van dit effect op de bloeddruk was dosisafhankelijk. Deze verhoging van de bloeddruk ging niet gepaard met complicaties en werd goed verdragen. Infusie van DCLHb ging tevens gepaard met een dosisafhankelijke stijging van de plasmaconcentratie van de vasoconstrictor endotheline-1 (ET-1). De toename van de plasma ET-1 en van de MAP concentratie waren gecorreleerd ($r=0,30$, $p=0,02$). Hoewel de patiënten in de DCLHb groep eerder ernstigere infarcten bij de baseline te hebben, toonde multivariate logistische regressie analyse aan dat een ernstig infarct bij binnenkomst (odds ratio (OR) 20,9; betrouwbaarheidsinterval (BI) 4,1-102,4) en behandeling met DCLHb (OR 3,9; BI 1,4-12,0) onafhankelijke voorspellers waren van een slechte uitkomst (Rankin 3-6) na 3 maanden.

De conclusie was behandeling met DCLHb veilig noch effectief: de uitkomstschalen waren slechter in de met DCLHb behandelde groep. Een mogelijke verklaring hiervoor kan de vernauwing van de bloedvaten door ET-1 zijn, waardoor minder transport van zuurstof naar de hersenen kan plaatsvinden.

Het risico op een recidief infarct bij patiënten met een acuut herseninfarct in combinatie met boezemfibrilleren is laag. Toediening van heparine heeft netto geen positief effect.

Heparine

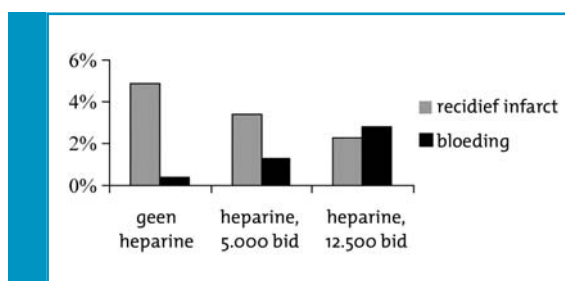
Het optreden van 'major clinical events' binnen 14 dagen werd onderzocht bij 18.451 patiënten uit de IST en in eerste instantie voor alle behandelingsgroepen gecombineerd. Vervolgens werden onder de patiënten met AF, het effect van behandeling met ongefractioneerde heparine (UFH) bestudeerd, waarbij begonnen werd binnen 48 uur na de start van de symptomen en voortgezet tot en met 14 dagen erna.

Het aantal patiënten met AF bedroeg 3.169 (17%), van wie 784 patiënten werden behandeld met UFH 12.500 internationale eenheid (IE) subcutaan (sc) 2 per dag (dd), 773 patiënten met UFH 5.000 IE sc 2dd, en 1.612 patiënten kregen 'geen heparine'. Binnen al deze groepen kreeg de helft van de patiënten op gerandomiseerde wijze 300 mg aspirine per dag. Vergeleken met patiënten zonder AF, waren patiënten met AF vaker ouder (gemiddeld 78 versus 71 jaar) en hadden vaker een verminderd bewustzijn (37% versus 21%). Het initiële herseninfarct was vaker een corticaal infarct (36% versus 21%). Dood binnen 14 dagen kwam vaker voor bij patiënten met AF (17% versus 8%) en werd vaker toegeschreven aan neurologische schade van het oorspronkelijke infarct (10% versus 4%). De frequentie van een recidief herseninfarct was niet significant anders (3,9% versus 3,3%).

Het aantal van AF patiënten met 'major clinical events' events binnen 14 dagen per behandelingsgroep was als volgt; UFH 12.500 IE (n=784), UFH 5.000 IE (n=773) en 'geen heparine' (n=1612) respectievelijk: herseninfarct 2,3%, 3,4%, 4,9% (p=0,001); hersenbloeding 2,8%, 1,3%, 0,4% (p<0,0001) en hersenbloeding, -infarct of dood 18,8%, 19,4% and 20,7% (p=0,3) (Figuur 1). Behandeling met heparine had geen effect op het aantal patiënten die op 6 dood of afhankelijk op tijdstip 6 maanden.

Conclusie

Patiënten met een acuut herseninfarct in combinatie met AF hebben een hoger risico op vroege dood. Dit kan worden verklaard door hun oudere leeftijd en grotere infarcten, maar niet door een grotere kans op een recidief herseninfarct. Bij patiënten met AF is het absolute risico op een vroeg recidief infarct laag en is er geen netto voordeel van de behandeling met heparine, aangezien de afname van het aantal recidief infarcten volledig teniet werd gedaan door een toename van het aantal hersenbloedingen. Deze data ondersteunen het wijdverbreide gebruik van intensieve heparine regimes in de acute fase van het herseninfarct bij aanwezigheid van AF niet.



Figuur 1. Recidiefinfarcten en bloedingen bij 3169 patiënten met boezemfibrilleren.

Correspondentie-adres auteur:

Mw. Dr. R. Saxena, neuroloog

Medisch Centrum Rijnmond Zuid,
Locatie Clara

Postbus 9119

3007 AC Rotterdam

Tel: 010-2911911

E-mail: Saxenar@mcrz.nl