

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/21543> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Dharma, Surya

Title: Perspectives in the treatment of cardiovascular disease : from prognostic parameters to therapeutic modalities

Issue Date: 2013-08-29

Samenvatting, Conclusies en Toekomstperspectief

Samenvatting

Cardiovasculaire ziekten zijn wereldwijd een belangrijke, zo niet de belangrijkste oorzaak van sterfte, en dit geldt ook voor Indonesië. Elke verbetering van het zorgsysteem voor patiënten met acuut hartinfarct is een bijdrage aan het terugdringen van dit hoge sterftecijfer. Dit proefschrift laat analyses zien van gegevens van patiënten met acuut coronair syndroom (ACS) welke gegevens zijn opgeslagen in een lokaal patiëntenregister (het Jakarta Acuut Coronair Syndroom registratiesysteem). Aan de hand van deze analyses is duidelijk geworden dat de farmaco-invasieve aanpak van reperfusie in patiënten met ACS mogelijk is in Jakarta na implementatie van een nieuw netwerk van diagnostische en therapeutische protocollen. Dit netwerk is specifiek gericht op de zorg voor patiënten met acuut hartinfarct voordat ze het ziekenhuis hebben bereikt en tijdens hun verblijf in het ziekenhuis (**hoofdstuk 2.1**).

Na de invoering van dit netwerk, genaamd Jakarta Hartbewaking Netwerk, zijn de implementatie en effectiviteit van de behandelingsprotocollen voor patiënten met acuut ST-segment elevatie myocardinfarct (STEMI) geëvalueerd door de kwaliteitsindicatoren en prestatiematen te analyseren. **Hoofdstuk 2.2** toont aan dat het aantal patiënt-verwijzingen van andere ziekenhuizen naar het ontvangende ziekenhuis significant is gestegen, hetgeen gepaard is gegaan met een toegenomen aantal primaire percutane coronaire interventies (PCI's) in het ontvangende ziekenhuis en een toegenomen aantal patiënten die na aankomst in het ziekenhuis al binnen 30 minuten gecatheteriseerd werden. Echter, er waren geen verbeteringen waar te nemen in (1) het aantal patiënten dat laat arriveerde in het ziekenhuis, (2) het aantal patiënten dat na aankomst in het ziekenhuis niet snel angioplastie onderging (gedotterd werd) en (3) het aantal patiënten dat in het ziekenhuis overleed. Het is duidelijk dat er verdere verbeteringen moeten worden aangebracht aan de protocollen voor de pre-hospitale fase, met name het systeem waarmee het electrocardiogram wordt verzonden naar het ontvangende ziekenhuis en in de protocollen die operationeel zijn in het ziekenhuis.

Een belangrijke uitdaging in de behandeling van patiënten met STEMI is de verbetering van de uitkomst van acute reperfusietherapie, zoals primaire PCI (**hoofdstuk 3**). Het is bekend dat PCI als mechanische reperfusietherapie de voorkeursbehandeling van patiënten met acuut STEMI is. Een risico hierbij is embolizatie van het distale vaatbed door losgemaakt atherotrombotisch materiaal dat leidt tot obstructie van de microcirculatie, suboptimale reperfusie en verhoogd risico op overlijden. **Hoofdstuk 3.1** bevat een overzichtsverhaal over het behandelen van trombus tijdens primaire PCI. Dit overzichtsverhaal behandelt oude en nieuwe strategieën die zijn ontwikkeld om trombus in een coronair arterie te bestrijden teneinde embolizatie van het distale vaatbed te voorkomen. De beschikbare technieken zijn: (1) gebruik van glycoproteïne IIb/IIIa remmers (GPI's), (2) gebruik van manuele en mechanische trombus-opvang catheters, (3) gebruik van beschermingsinstrumenten en (4) gebruik van stents die specifiek ontwikkeld zijn om trombus op te vangen. Dit hoofdstuk sluit af met een praktische gids voor trombus-opvang en een praktisch klinisch algoritme dat te gebruiken is tijdens primaire PCI.

Hoofdstuk 3.2 beschrijft een onderzoek naar het concept “hoe eerder, hoe beter” met betrekking tot toediening van GPI voor primaire PCI. Wij onderzochten het moment waarop toediening van eptifibatide moet worden gestart. De resultaten van vroege toediening van eptifibatide (≤ 30 minuten na opname in het ziekenhuis) zijn vergeleken met de resultaten van relatief late toediening van eptifibatide (> 30 minuten na opname in het ziekenhuis). De pre-procedurele doorgankelijkheid van de aan het infarct gerelateerde coronair arterie was het primaire eindpunt. In deze patiëntengroep, voornamelijk patiënten met STEMI die laat arriveerden in het ziekenhuis, konden wij geen verbetering in de pre-procedurele doorgankelijkheid van de aan het infarct gerelateerde coronair arterie constateren in de groep met vroege toediening van eptifibatide vergeleken met de groep met relatief late toediening van eptifibatide. Beide groepen toonden ook geen verschillen in serum CK-MB 8-12 uur na stentplaatsing, noch verschillen in linkerkamer ejectiefractie.

Het gerandomiseerde klinische onderzoek dat wordt gepresenteerd in **hoofdstuk 3.3** moest nagaan in hoeverre de werkzaamheid en veiligheid van een 2e-generatie drug-vrijmakende stent (van het everolimus type) gunstiger zijn dan die van de al veel langer verkrijgbare stalen stent in patiënten met acute STEMI die primaire PCI ondergingen met routine eptifibatide toediening. Na een periode van 30-dagen bleken de patiënten met de everolimus-type stent niet te verschillen van de patiënten met de stalen stent met betrekking tot optreden van ernstige complicaties, stenttrombose, bereiken van TIMI flow 2 of 3, en bereiken van myocardiale “blush” graad 2 of 3.

Recent is de keuze met betrekking tot de punctieplaats van de PCI-catheter een punt van onderzoek geworden binnen de interventie cardiologie en deze keuze is tussen de *arteria radialis* (trans-radiale benadering, TRA) en de *arteria femoralis* (trans-femorale benadering, TFA). De TFA in STEMI patiënten is geassocieerd met hoge doseringen anti-trombotische en bloedplaatjes-remmende farmaca die vaak bloedingen ter plaatse van de punctieplaats veroorzaken. Al eerder is aangetoond dat bloedingen ter plaatse van de punctieplaats zijn geassocieerd met toegenomen risico op cardiale complicaties en sterfte. **Hoofdstuk 3.4** toont aan dat verandering van de punctieplaats van de PCI-catheter van de *arteria femoralis* naar de *arteria radialis* geassocieerd was met een significante reductie van cardiale complicaties en/of sterfte in de eerste 30-dagen na PCI met circa 50%. Een jaar na PCI waren cardiale complicaties en/of sterfte nog steeds in het voordeel van TRA vergeleken met TFA, met reducties van 40-50%. Vergeleken met TFA was TRA geassocieerd met een lager risico op bloedingen ter plaatse van de punctieplaats (respectievelijk 8,2% en 0,9%; $p < 0,0001$) en een lager risico op ernstige bloedingen (respectievelijk 4,3% en 1,1%; $p < 0,001$).

In de afgelopen 50 jaar is de intra-aortale ballonpomp (IABP) een standaardmethode voor mechanische ondersteuning van de hartfunctie geworden binnen de acute cardiologische zorg, met name in patiënten met ACS. Helaas zijn de bewijzen dat gebruik van IABP in patiënten met ACS binnen een standaard ziekenhuis gunstig is relatief schaars. In **hoofdstuk 4.1** analyseren wij de karakteristieken van patiënten met ACS van wie de hartfunctie werd

ondersteund met behulp van IABP. Vergeleken met de patiënten die de eerste 30 dagen na opname niet overleefden, bleken de patiënten die de eerste 30 dagen wel overleefden (1) minder vaak cardiogene shock te hebben, (2) vaker IABP ondersteuning te krijgen na een revascularisatie procedure, (3) minder vaak resuscitatie te ondergaan, en (4) minder vaak kunstmatig te worden beademd.

In patiënten met non-ST-elevatie (STE) ACS trad de eerste 30 dagen na opname minder sterfte op dan in STEMI patiënten. Patiënten met non-STE ACS zonder cardiogene shock vertoonden de minste sterfte vergeleken met de andere ACS patiënten. Verder vonden we dat de hartfrequentie vóór aanbrengen van de IABP een voorspeller was van de sterfte in de eerste 30 dagen na opname.

Tijdens catheterisatie via de *arteria radialis* is een spasmolytische behandeling van de *arteria radialis* nodig om ernstige complicaties te vermijden. Spasme van de *arteria radialis* (RAS) is een voorspeller van falen van de procedure. Tijdens catheterisatie via TRA wordt een combinatie van nitroglycerine en diltiazem, een calcium kanaal blokker, het meest gebruikt als spasmolytische behandeling. Maar het is onbekend of deze combinatie zoveel beter is dan elk van de twee farmaca afzonderlijk. De resultaten beschreven in **hoofdstuk 5.1** geven aan dat de combinatie van nitroglycerine en diltiazem geen voordeel biedt boven nitroglycerine alleen bij de preventie van RAS.

Hoofdstuk 6.1 beschrijft dat de serum concentratie van urinezuur gebruikt kan worden als voorspeller van prognose na acuut STEMI in 75 patiënten die fibrinolytische therapie hadden ondergaan. Dit prospectieve, observationele onderzoek heeft twee interessante resultaten opgeleverd: (1) in STEMI patiënten in het laagste kwartiel ($<4,8$ mg/dL) en in het hoogste kwartiel urinezuur concentraties ($<7,3$ mg/dL) waren de risico's op ernstige cardiovasculaire complicaties respectievelijk 8% en 20% ($p=0,006$); (2) meting van de urinezuur concentraties in serum geeft prognostische informatie die onafhankelijk is van, en van meer betekenis is dan andere reeds bekende prognostische factoren zoals leeftijd, eerder hartinfarct, hypertensie of diabetes mellitus in de voorgeschiedenis, hartfrequentie in rust, voorwandinfarct en de tijd die verstreken is tussen ontstaan van pijn op de borst en optreden van reperfusie.

In **hoofdstuk 6.2** beschrijven wij dat in patiënten met acuut non-STEMI een leukocytenaantal >11.000 per μL bloed bij opname een onafhankelijke voorspeller was van ernstige cardiovasculaire complicaties tijdens de ziekenhuisopname. Hieruit is geconcludeerd dat non-STEMI patiënten die na opname een leukocytenaantal >11.000 per μL bloed hebben onmiddellijk intensief behandeld moeten worden om hun prognose gunstig te beïnvloeden.

De kwaliteit van pre-klinische en klinische zorg voor patiënten met een acuut hartinfarct in Jakarta is afhankelijk van een goed georganiseerd zorgsysteem dat specifiek gericht is op snelle diagnostiek, snelle verwijzing naar een ziekenhuis met PCI-faciliteit, en snelle reperfusitherapie. Dit systeem, het Jakarta Hartbewaking netwerksysteem, is in dit proefschrift op zijn functionaliteit getest door gebruik te maken van een registratiesysteem

waarin kwaliteitsindicatoren en prestatie-maten de huidige zorgpaden met betrekking tot infarctpatiënten kwalificeren. Dit registratiesysteem, het Jakarta Acuut Coronair Syndroom registratiesysteem, stelt ons steeds in staat om te zien (1) hoe goed er gewerkt is, (2) wat er beter kan en (3) wat er nodig is om het beter te maken.

Conclusies

1. Het Jakarta Hartbewaking netwerksysteem is ontwikkeld om de zorg voor patiënten met acuut hartinfarct in Jakarta te verbeteren.
2. Teneinde de kwaliteit van zorg voor patiënten met acuut hartinfarct in Jakarta te verhogen, moeten de protocollen in de verwijzende en ontvangende ziekenhuizen worden verbeterd en moet een electrocardiogram direct worden verzonden naar het ontvangende ziekenhuis.
3. Selectieve trombusafzuiging is een attractief concept, is eenvoudig uitvoerbaar en verbetert mogelijk de prognose in het eerste jaar na opname.
4. Om het meest gunstige moment te vinden waarop eptifibatide moet worden toegediend vóór aanvang van PCI, zijn er grotere gerandomiseerde onderzoeken nodig, bij voorkeur met patiënten met STEMI die worden opgenomen binnen 2 uur na begin van klachten.
5. In een cohort van STEMI patiënten die met primaire PCI zijn behandeld is het gebruik van een everolimus-type stent in combinatie met intraveneuze toediening van eptifibatide even veilig en effectief gebleken als het gebruik van een standaard metalen stent, althans in de eerste maand na opname.
6. Een volledige omschakeling van *arteria femoralis* naar *arteria radialis* als route voor catheters voor coronair angioplastie in patiënten met acuut STEMI is veilig en effectief, en heeft gunstige effecten op de korte en lange termijn.
7. IABP heeft bewezen veilig te zijn en lijkt gunstige resultaten te hebben in ACS patiënten zonder cardiogene shock, met name in patiënten die worden opgenomen met acuut hartinfarct zonder ST-segment elevaties op het ECG (non-STEMI).
8. De combinatie van diltiazem en nitroglycerine liet geen significant voordeel zien vergeleken met nitroglycerine alleen met betrekking tot het voorkómen van RAS in patiënten die coronaire procedures ondergingen via de *arteria radialis* route door interventie-cardiologen die veel ervaring hadden met deze route.
9. In STEMI patiënten die reperfusie ondergaan met behulp van fibrinolytische therapie, is de urinezuurconcentratie in serum een onafhankelijke voorspeller van ernstige cardiovasculaire complicaties tijdens het verblijf in het ziekenhuis. Deze eenvoudige, goedkope en nauwkeurige bepaling kan dus nuttig zijn voor risicostratificatie van infarctpatiënten in ontwikkelingslanden die vooral fibrinolytische therapie toepassen in patiënten met acuut hartinfarct.
10. In non-STEMI patiënten bleek de leukocyten-dichtheid in bloed bij opname een onafhankelijke voorspeller van ernstige cardiovasculaire complicaties tijdens het verblijf in het ziekenhuis. Dus, patiënten met acuut non-STEMI die een leukocyten-dichtheid in bloed hebben van $>11.000/\mu\text{L}$ moeten niet afwachgend maar intensief behandeld worden.

Toekomst perspectief

Zorgsysteem voor patiënten met acuut hartinfarct

In de acute fase van een acuut hartinfarct zijn een snelle diagnose en vroege reperfusetherapie factoren die de infarctgrootte beperken en ernstige complicaties voorkómen. Een goed georganiseerd netwerksysteem voor de zorg van patiënten met acuut hartinfarct maakt een gestandaardiseerde behandeling volgens de meest recente richtlijnen mogelijk die leidt tot optimale zorgkwaliteit. Professionele samenwerking tussen huisarts, ambulance medewerkers en medewerkers in regionale ziekenhuizen en in centra met geavanceerde reperfusiemogelijkheden (primaire PCI) is essentieel voor de ontwikkeling van goede lokale en regionale protocollen voor de behandeling van infarctpatiënten. Door in een registratiesysteem diagnostische en therapeutische informatie van patiënten met acuut hartinfarct te verzamelen en te evalueren, ontstaan nieuwe inzichten over (1) te verbeteren zaken en (2) de aanpak van deze verbeteringen.

Primaire percutane coronaire interventie

Primaire PCI is de beste behandeling van patiënten met acuut ST-segment elevatie myocardinfarct (STEMI). Voor het beste resultaat van primaire PCI zijn een aantal strategieën beschikbaar die in de toekomst verder moeten worden onderzocht. Hiertoe behoren (1) wanneer en langs welke weg behandelen met glycoproteïne IIb/IIIa remmers, (2) wel of niet gebruik maken van catheters die trombus in de aan het infarct gerelateerde coronaire arterie verwijderen, (3) stentkeuze zoals stalen stents, drug-vrijmakende stents en stents, speciaal ontworpen om trombus vast te zetten en af te schermen van het lumen, (4) keuze van de route voor catheters voor coronair angioplastie in patiënten met acuut hartinfarct zoals de *arteria radialis* en *arteria femoralis* die voorlopig het gunstigst uitpakt voor de *arteria radialis*, en (5) wel of niet gebruik maken van de intra-aortale ballonpomp (IABP), met name in infarctpatiënten zonder cardiogene shock. De resultaten van verder onderzoek zullen leiden tot een wereldwijde consensus over de uitvoering van de beste cardiovasculaire geneeskunde voor de samenleving.

Trans-radiale toegang voor cardiovasculaire interventies

In de huidige cardiologische praktijk is de trans-radiale benadering voor cardiovasculaire interventies zoals primaire PCI en angioplastie in de *arteria carotis* een alternatief geworden voor de trans-femorale benadering. De trans-radiale benadering vereist een specifieke deskundigheid die door ervaring is aan te leren. We verwachten dat in de komende jaren de trans-radiale benadering in de meeste catheterisatiekamers zal worden gekozen als de beste benadering voor cardiovasculaire interventies in hoofd- en hartstreek.

Biomarkers in patiënten met acuut coronair syndroom (ACS)

Biomarkers spelen een belangrijke rol in de diagnostiek en risicostratificatie van patiënten met ACS. De ideale biomarkers die voldoen aan de volgende specificaties moeten nog verder worden onderzocht: (1) detecteren myocardiale necrose in een vroeg stadium, (2) zijn geschikt voor risicostratificatie, (3) geven progressie van de ziekte aan, en (4) geven aan

welke therapie optimaal is. Met name in ontwikkelingslanden is er behoefte aan eenvoudige, goedkope en accurate biomarkers aangezien de biomarkers met bewezen kwaliteit veelal te duur zijn.

De beste praktijk van cardiovasculaire geneeskunde is gebaseerd op resultaten die verkregen zijn in klinische onderzoeken en zijn gedocumenteerd in wereld-wijd geldende consensus documenten en/of richtlijnen. De zorg voor patiënten met acuut hartinfarct zal steeds weer worden verbeterd, onder andere door steeds nieuwe therapeutische ingrepen, hetgeen zal leiden tot verbeterde prognoses van deze patiënten.

