

VU Research Portal

Theragnostic Options for Microvascular Obstruction in STEMI

Roos, S.T.

2018

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Roos, S. T. (2018). *Theragnostic Options for Microvascular Obstruction in STEMI*. [, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

A landscape photograph featuring a vast field of golden, wind-blown grass in the foreground. In the middle ground, a deep blue sea stretches to the horizon. The sky is filled with soft, white clouds. A large, white, serif letter 'C' is centered within a dark, semi-transparent octagonal overlay that covers the upper portion of the image.

C



APPENDIX C: Nederlandse Samenvatting

Ontwikkelingen in de algemene gezondheidszorg en geavanceerde therapeutische opties op het gebied van het ST-segment geëleveerd acuut myocardinfarct (STEMI) hebben de sterfte drastisch vermindert. De introductie van primaire percutane coronaire interventie (PCI) als behandelingsoptie voor STEMI is een belangrijke wetenschappelijke prestatie. Hoewel het in vele landen alom beschikbaar is, geldt het oude adagium 'tijd is spierkracht' nog steeds. Patiënten komen niet snel genoeg op het hartcatheterisatielaboratorium om PCI een volledig therapeutisch effect te geven. Onmiddellijk na occlusie van de slagader treden intracellulaire ischemische veranderingen op, welke een cascade teweegbrengen die uiteindelijk leidt tot cellulaire apoptose. De twee bijdragers hieraan worden (letaal) reperfusieletsel en microvasculaire obstructie (MVO) genoemd. Reperfusieletsel treedt op als gevolg van een combinatie van myocardiaal oedeem, zwelling van het endotheel, vasospasme, ontstekingsreacties en distale trombo-embolisatie. MVO ontstaat daarentegen vooral door manipulatie van de occlusie door draad en ballon, hoewel het zeer waarschijnlijk is dat er een overlap is tussen deze twee routes. Het doel van het onderzoek gebundeld in dit proefschrift was om mogelijke nieuwe therapeutische opties gericht op reperfusieletsel en MVO te evalueren. Hoofdstuk één bestaat allereerst uit een algemene inleiding en uiteenzetting van dit proefschrift.

Natuurlijk is het erg belangrijk om te kunnen bepalen welke patiënt het meest baat heeft bij aanvullende therapie. Dit zal niet alleen geld besparen, omdat nieuwe therapieën vaak erg duur zijn, maar voorkomt dat er bijkomende bijwerkingen optreden en verbetert (aldus) de therapietrouw van de patiënt. Het eerste deel bespreekt mogelijkheden hierin. In het tweede hoofdstuk werd een nieuwe niet-invasieve beeldvormingstechniek ontwikkeld en getest op een populatie van STEMI-patiënten, om te bepalen of het mogelijk is om te voorspellen welke patiënten meer baat kunnen hebben bij aanvullende therapie. Deze techniek werd de FLASH (Fluoroscopy Assisted Scoring of Myocardial Hypoperfusion) genoemd.

FLASH bestaat uit de verhouding tussen meerdere flow / snelheidsmetingen met frame-tellingen op een coronair angiografisch beeld. Het is duidelijk dat invasieve metingen, b.v. uitgevoerd tijdens de initiële PCI, de gouden standaard is als het gaat om het bepalen van de coronaire flow. Maar dit vereist extra apparatuur en expertise, die misschien niet altijd beschikbaar is. FLASH bleek de mortaliteit door patiënten in een grote populatie van STEMI-patiënten te kunnen voorspellen.

In hoofdstuk drie werd een poging gedaan om de langetermijngevolgen van STEMI te voorspellen, door 3D-echografie te gebruiken om de myocardiale spanning (strain) te meten. Na een hartinfarct wordt een deel van de spier die sterft vervangen door bindweefsel. De algehele functie en vorm van het hart veranderen, iets dat goed kan zijn (reverse remodelling) of slecht (ongunstige remodelling). Momenteel gebruiken de meeste klinieken 2D-echografie om de linker hartkamer te visualiseren na een hartinfarct, om de infarctgrootte en de hartfunctie te bepalen. Bovendien is het mogelijk om met behulp van echografie visueel te bepalen hoeveel inspanning of inspanning het myocardium ondergaat wanneer het samentrekt. In dit proefschrift wordt aangetoond dat de 3D-verkregen globale longitudinale strain voorspellend is voor ongunstige remodelling bij patiënten, terwijl de 3D globale circumferentiële stam bij baseline voorspellend is voor het optreden van reverse remodelling. Bepalen welke patiënten de grootste kans hebben op het krijgen van een van deze verschijnselen, is van cruciaal belang voor langdurige behandeling van patiënten.

Het tweede deel begint in het vierde hoofdstuk met een overzicht van meerdere nieuwe therapeutische strategieën welke het reduceren van reperfusieletsel als doel hebben, zoals toediening van adenosine en glucose-insuline. Hiervan laten recente preklinische studies met betrekking tot glucagon-like-peptide-1-receptorstimulatie een veelbelovend potentieel zien.

Een van deze GLP1-receptoragonisten wordt exenatide genoemd, dat een nieuwe therapeutische strategie biedt voor reperfusieletsel, welke werd onderzocht bij menselijke STEMI-patiënten. De resultaten worden beschreven in hoofdstuk vijf. De infarctgrootte veroorzaakt door een STEMI treedt op als gevolg van directe celdood door een gebrek aan zuurstof, maar is gedeeltelijk afhankelijk van het optreden van microvasculaire obstructie.

Dierstudies hebben aangetoond dat de grootte van het infarct kan worden verminderd door exenatide toe te dienen, een glucagonachtige peptide 1 receptoragonist, iets dat bevestigd werd in een eerste menselijke proef. Hoewel er in onze studie geen direct effect zichtbaar was op de grootte van het infarct, is het mogelijk dat een dosisafhankelijk effect hierin een belangrijke rol heeft gespeeld.

Het derde deel, begint in het zesde hoofdstuk welke concentreert op een literatuur-overzicht van een ander therapeutisch veld gericht op microvasculaire obstructie, waarbij gebruik wordt gemaakt van een combinatie van echografie en microbellen (of ultrasone contraststoffen (UCA)) wat 'sonothrombolyse' wordt genoemd. Deze therapie maakt gebruik van een combinatie van echografie en microbellen om gelokaliseerde arteriële trombi gericht te behandelen. Alle eerder gepubliceerde klinische studies worden besproken met een samenvatting van de momenteel bekende gegevens over menselijke onderzoeken met betrekking tot het ischemische cerebrovasculair accident en hartinfarcten. Idealiter begint de behandeling van een patiënt zo snel mogelijk nadat een diagnose is gesteld. Met STEMI betekent dit meestal toediening van farmaceutische middelen in de ambulance en onmiddellijk (of met zo min mogelijk vertraging) transport naar het katheterisatielaboratorium. Eerder hebben preklinische studies en vroege proeven bij mensen aangetoond dat sonothrombolyse een middel kan zijn om arteriële stolsels te behandelen. Dit wordt bereikt door een proces genaamd cavitatie, waarbij UCA wordt geagiteerd door ultrasone golven met hoge intensiteit. Wanneer een ultrasone golf een microbel raakt, veroorzaakt de enorme kracht van de impact van de geluidsgolf dat UCA vervormt (stabele cavitatie); als de intensiteit van de echografie hoog genoeg is, explodeert de UCA eigenlijk (inertiële cavitatie). Dit veroorzaakt intense stress op de omliggende weefsels.

Hoofdstuk zeven bestaat uit een experiment met een in vitro arteriole-nabootsend stromingsmodel, ontworpen om de fysieke kinetische eigenschappen van inertiële cavitatie te bepalen. Veneuze stolsels werden geïnjecteerd in een met bloed gevuld stroomsysteem, waardoor de microvasculatuur werd afgesloten, wat werd nagebootst door middel van een klein nylon gaas. Door de ultrasoundparameters te veranderen, en door verschillende combinaties van farmaceutische middelen toe te voegen, werd een optimaal therapeutisch effect gevonden.

Het laatste hoofdstuk (acht) paste deze laatste echo-instellingen toe in een menselijke pilotstudie, afgekort als ROMIUS. Deze studie was bedoeld om de nieuwste kennis over echografische kinetiek toe te passen bij patiënten met een STEMI, om het therapeutische effect op het myocardiaal herstel op de lange termijn te bepalen. Patiënten die in het ziekenhuis werden opgenomen, werden gerandomiseerd naar ofwel echografie zonder UCA-infusie of ultrasone therapie (sonolyse) met toediening van UCA. Helaas is deze studie voortijdig geannuleerd vanwege bezorgdheid over de veiligheid; toepassing van sonolyse bij patiënten veroorzaakte, in tegenstelling tot eerdere proeven bij mensen, ernstige coronaire vasoconstrictie. Lange termijn bijwerkingen kwamen gelukkig niet voor, maar aanvullend onderzoek is nodig om deze therapie te verfijnen voordat algemeen gebruik kan worden overwogen.

