

# Sen stenttrombose med medicinfrigivende stent: foruroligende signaler på radaren

Overlæge Peter Riis Hansen

Gentofte Hospital, Kardiologisk Afdeling P

Akilleshælen ved perkutan koronarintervention (PCI) er udvikling af restenose. For at modvirke restenose, er PCI-evolutionen derfor gået fra ballondilatation til implantation af intrakoronare endoprotoser, såkaldte stent, først af nøgent metal (*bare metal stents*, BMS), og fra 2003 medicinfrigivende (*drug-eluting*) stent (DES), som frigiver medicin rettet imod restenose. DES medfører markant reduktion i hyppigheden af restenose i stenten og behovet for gentaget revaskularisering i forhold til BMS [1]. Stent er imidlertid trombogene, og lige siden man i 1986 indsatte den første stent har risikoen for stenttrombose (ST) luret i kulissen. Efter at man i midten af 1990'erne overgik til rutinemæssig højtrykimplantation af stenten, er ST i det tidlige forløb efter PCI faldet til < 1%, under dobbeltbehandling med lavdosis acetylsalicylsyre (ASA) og clopidogrel. ST er dog ikke blevet elimineret, og der er i de senere år stillet spørgsmål ved effektivitet og sikkerhed af DES [2]. I september 2006 brød sagen ud i lys lue, da der ved *World Congress of Cardiology* i Barcelona blev fremlagt kontroversielle data vedrørende sen ST med DES.

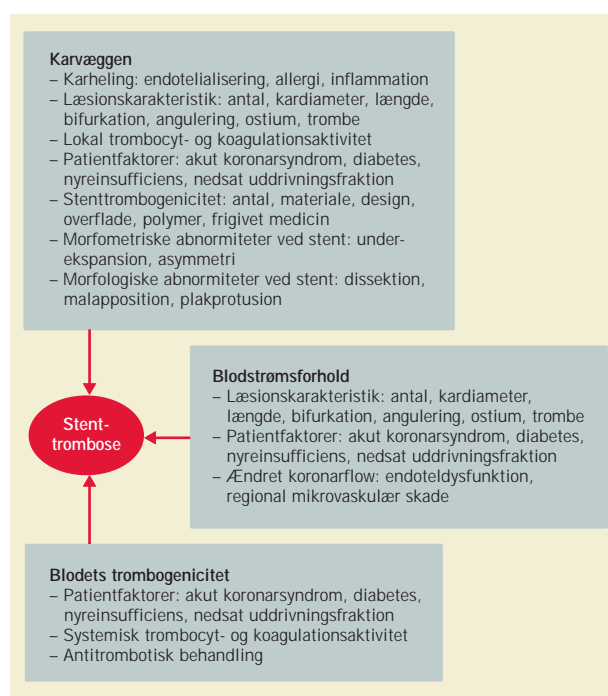
## Patofysiologiske mekanismer

PCI medfører beskadigelse af karvæggen, bl.a. med ødelæggelse af endotelcellelaget, trombocytaktivering, inflammation, proliferation af vaskulære glatmuskelceller, dannelse af ekstracellulær matrix og afsluttende remodellering. Før stentæraen var tidlig, akut karlukning efter PCI sædvanligvis betinget af balloninduceret plakdissektion, og risikoen var koncentreret i det første døgn efter PCI, mens glatmuskelcelleproliferation og negativ remodellering (»skrumpning af karret«) gav restenose efter ½-1 år hos op til 50% af patienterne. BMS muliggjorde behandling af de akutte PCI-komplikationer ved forsegling af dissektionsrifterne, mens stentens modvirkning af karskrumpningen, gav ca. 50% reduktion af restenoseraten. Med den første generation af DES får man også tilført anti-proliferativ medicin til karsegmentet, hvilket har nedsat restenoseraten med ca. 90%. Imidlertid synes disse DES, hvor mitosehæmmerne sirolimus eller paclitaxel afgives fra en nondegraderbar polymer, at forsinke helingen af karvæggen pga. nedsat endotelialisering, dysfunktionende gendannet endotel, lokale allergiske reaktioner, ændret inflammatorisk respons, udvikling af malapposition (karvæggen »trækker sig væk« fra stenten) mv. DES er derfor eksponerede i blodbanen

i længere tid end BMS, som typisk er genbeklædt med endotel allerede efter fire uger. Ud over reaktionerne i karvæggen, bidrager faktorer vedrørende blodets trombogenicitet og de hæmodynamiske forhold til ST, jf. den klassiske Virchowske triade (**Figur 1**). Der skelnes mellem akut (0-24 timer efter PCI med stent), subakut (> 24 timer-30 dage herefter), sen (> 30 dage-1 år herefter) og meget sen ST (> 1 år herefter).

## Medicinfrigivende stent: fra gennembrudsteknologi til klinisk praksis

DES blev markedsført på baggrund af resultater fra randomiserede forsøg med patienter, som iht. kliniske og angiografiske kriterier havde lav risiko for komplikationer, og disse forsøg havde en kort opfølgningsperiode på 6-12 måneder. DES nedsatte her restenoseraten til få procent, og da der ikke var tegn på problemer med DES (bortset fra prisen), fik de hurtigt en stor gennemslagskraft, entusiastisk understøttet af ikke-randomiserede registerdata, aggressiv markedsføring og positive forventninger hos patienter og læger. DES har derfor mange steder udgjort op til 90% af stentforbruget, specielt hos højrisikopatienter, dvs. diabetikere og patienter med ST-elevations-akut myokardieinfarkt (AMI), flerkars-PCI, bifurkationer, hovedstammestener, små koronararter, forhøjet serumkrea-



Figur 1. Stenttrombose: multiple interrelaterede riskofaktorer.

tinin, meget lange koronarlæsioner, bypassgraftsygdom mv. I disse situationer er der høj restenoserate efter BMS, hvorfor anvendelse af DES er i overensstemmelse med ekspertkonsensus. Der foreligger da også udmærkede resultater med DES hos sådanne højriskopatienter, men det er ofte undersøgelser med kort opfølgningstid og evt. surrogatendepunkter. Antitrombotisk behandling er essentiel efter PCI, og alle patienter skal livslangt have ASA, mens fire ugers supplement med clopidogrel var den oprindelige standard efter BMS. Efter DES gav man clopidogrel i tre måneder (sirolimusstent) eller seks måneder (paclitaxelstent), indtil der i 2001-2002 fremkom data, som støttede behandling med clopidogrel i op til et år efter PCI, specielt efter nyligt akut koronarsyndrom. Anbefalingen har derfor i USA været clopidogrel i hhv. tre måneder (sirolimus), seks måneder (paclitaxel) og »ideelt« i 12 måneder hos patienter uden øget blødningsrisiko, mens man i de europæiske retningslinjer har anbefalet clopidogrel i mindst 6 (-12) måneder, hvilket i Danmark generelt er tolket som 12 måneder [3].

#### Stenttrombose efter bare metal stents og medicinfrigivende stent

Inden for de første 30 dage efter PCI med BMS, ses ST hos ca. 0,7% af patienterne, heraf langt de fleste tilfælde i form af akut ST (inden for de første 24 timer efter PCI) relateret til suboptimal stentimplantation med persisterende dissektion ved stentkanter mv. ST manifesterer sig typisk som AMI og/eller pludselig død med en mortalitet på helt op til 50%. I metaanalyser af randomiserede DES versus BMS-forsøg med 6-12 måneders opfølgning og angiografisk defineret ST har frekvensen af ST også været ca. 0,7% uden signifikant forskel mellem DES og BMS [1]. Til gengæld har registerdata med uselekerede patienter med DES efter 9-12 måneder vist ST-rater på op til

1,7% [4-7]. I disse undersøgelser forekom ST hyppigst i de første 30 dage efter PCI, men for tidligt ophør med clopidogrel (og/eller ASA) var langt den stærkeste prædikator for ST, mens akut koronarsyndrom (trombotiske læsioner), bifurkationer, diabetes, flerkars-PCI, nyreinsufficiens mv. var svagere prædiktorer. Afgrensning af ST har i øvrigt været omdiskuteret, og der er ingen tvivl om, at ST-raten underestimeres ved en restriktiv koronarangiografisk ST-definition. I relation til den igangværende debat har man derfor foreslået en mere omfattende definition på ST, dvs. summen af »definitiv« ST (angiografisk dokumenteret ST og kliniske tegn på akut koronarsyndrom eller patologisk dokumentation af nylig trombe i stenten), »sandsynlig« ST (uforklaret død inden for 30 dage efter PCI med stent eller AMI med dokumenteret iskæmi i stentkarets territorium) og »mulig« ST (uforklaret død mere end 30 dage efter PCI med stent).

#### Sen stenttrombose efter medicinfrigivende stent: foruroligende signaler

I BASKET-LATE-undersøgelsen foretog man på et enkelt center i Basel opfølgning af en gruppe uselekerede patienter, der i et randomiseret DES versus BMS-forsøg havde overlevet i seks måneder uden komplikationer under behandling med clopidogrel og ASA, hvorpå de ophørte med clopidogrel [8]. I det følgende år forekom død eller AMI hos 4,9% med DES og 1,3% med BMS ( $p = 0,03$ ), mens angiografisk sen ST og hertil relateret død eller AMI forekom hos 2,6% med DES og 1,3% med BMS (ikkesignifikant). I en metaanalyse, der omfattede data fra 14 randomiserede DES versus BMS-forsøg (i alt 6.675 patienter, med 8-48 måneders opfølgning), var hyppigheden af angiografisk defineret ST inden for 30 dage efter PCI ca. 0,5% for både DES og BMS [9]. Frekvensen af sen ST (> 30 dage efter PCI) var 0,50% for DES og 0,28% for BMS (nonsignifikant), men for meget sen ST (> 1 år efter PCI) var hyppigheden 0,5% for DES og 0% for BMS ( $p = 0,02$ ). Endelig har man i en undersøgelse af konsekutive patienter, der på et enkelt center blev behandlet efter PCI med DES eller BMS og blev opfulgt efter seks måneder, 12 måneder og 24 måneder, påvist, at patienter, der blev behandlet med DES og efter seks måneder ikke havde haft komplikationer samt stadig fik clopidogrel, efter 24 måneder havde mindre mortalitet (2% versus 5,3%,  $p = 0,03$ ) og lavere forekomst af død og AMI (3,1% versus 7,2%,  $p = 0,02$ ) end patienter, der efter seks måneder ikke fik clopidogrel [10]. Patienter med DES, der efter 12 måneder stadig fik clopidogrel, havde efter 24 måneder også mindre mortalitet (0% versus 3,5%,  $p = 0,004$ ) og lavere forekomst af død og AMI (0% versus 4,5%,  $p < 0,001$ ) end patienter, der efter 12 måneder ikke fik clopidogrel. Tilsvarende analyser med BMS viste ingen forskelle mellem patienter med eller uden clopidogrel.

Andre metaanalyser af data fra de randomiserede forsøg og op til 3-4 års opfølgning har været præsenteret i foredragsform ved internationale kongresser i slutningen af 2006, og man har

#### Faktaboks

Indsætning af medicinfrigivende stent ved perkutan koronarintervention reducerer hyppigheden af restenose til få procent

Stenttrombose ses hos 0,5-2% af patienterne i det første år efter stentindsætning og er en alvorlig og ofte fatal komplikation

Medicinfrigivende stent medfører formentlig en let øget risiko for sen stenttrombose i forhold til stent af nøget metal

Medicinfrigivende stent kræver ubrudt behandling med lavdosis acetylsalicylsyre og clopidogrel i 12 måneder

På grund af de seneste bekymrende data vedrørende sen stenttrombose forventes der et moderat fald i brugen af medicinfrigivende stent

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

bl.a. påvist en signifikant øget risiko for sen ST på ca. 0,6% pr. år med DES i forhold til med BMS, hvor risikoen var uændret i hele observationstiden, dvs. måske aldrig hører op. I andre upublicerede data med op til fire års opfølgning har man dog under anvendelse af den mere omfattende definition på ST ikke påvist forskelle i forekomsten af sen ST mellem DES og BMS. Herudover er der fremlagt flere registerundersøgelser med uselektede patienter, hvoraf man i enkelte ikke har påvist forskelle mellem DES og BMS, mens data fra Sverige med op til tre års opfølgning faktisk tyder på en øget forekomst af død og AMI efter PCI med DES i forhold til med BMS. Alle disse resultater afventer publikation (efter antagelse af manuskriptet, er en del af disse data publiceret d. 8. marts 2007 i *New England Journal of Medicine*), og i hidtil publicerede metaanalyser af de randomiserede forsøg har man ikke påvist forskelle i totalmortalitet eller AMI mellem DES og BMS [1].

**Konklusion**

DES medfører formentlig en let øget risiko for sen ST i forhold til BMS, men anvendt på de registrerede indikationer svarende til de randomiserede forsøg ser DES ikke ud til at øge risikoen for død eller AMI. DES har dog i daglig PCI-klinik været brugt på mere komplekse situationer og uregistrerede indikationer (hvor risikoen for restenose med BMS er størst), og det kan ikke udelukkes, at sen ST her er forbundet med en øget mortalitet. Dobbeltbehandling med clopidogrel og ASA i 12 måneder efter DES anbefales for at undgå ST. De nyeste data har givet anledning til blandede reaktioner, men der kan i Danmark forventes et moderat fald i anvendelsen af DES til fordel for BMS eller bypasskirurgi, mens der i EU ventes en stramning af kravene til markedsgodkendelse af DES. Specielt skal fremhæves betydningen af 12 måneders ubrudt antitrombotisk dobbeltbehandling med clopidogrel og ASA efter DES. Hvis der er udsigt til medicinpause (planlagt nonkardial kirurgi mv.), bør DES ikke anvendes, ligesom man i de første 6-12 måneder efter PCI med DES ikke bør ophøre med antitrombotisk behandling uden at det forudgående er aftalt med en invasiv kardiolog. Fremtiden byder bl.a. på DES med biodegraderbart skelet og/eller polymer og med afgivelse af medicin, der ikke direkte virker antiproliferativt, ligesom der afventes undersøgelser med tilstrækkelig teststyrke (ca. 10.000 patienter fulgt i fem år) til at give et bedre indblik i risikoen for ST, ideel varighed af antitrombotisk behandling mv.

Korrespondance: *Peter Riis Hansen*, Kardiologisk Afdeling P, Gentofte Hospital, DK-2900 Hellerup. E-mail: prh@dadlnet.dk

Antaget: 12. februar 2007

Interessekonflikter: Ingen angivet

Artiklen bygger på en større litteraturgennemgang. En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatteren.

**Litteratur**

1. Roiron C, Sanchez P, Bouzamondo A et al. Drug eluting stents: an updated meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2006;92:641-9.
2. Tung R, Kaul S, Diamond GA et al. Narrative review: drug eluting stents for

the management of restenosis: a critical appraisal of the evidence. *Ann Intern Med* 2006;144:913-9.

3. Silber S, Albertsson P, Fernandez-Alvilés F et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2005;26:804-47.
4. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005;293:2126-30.
5. Kuchulakanti PK, Chu WW, Torguson R et al. Correlates and long-term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *Circulation* 2006;113:1108-2.
6. Urban P, Gershlick AH, Guagliumi G et al. Safety of coronary sirolimus-eluting stents in daily clinical practice. One-year follow-up of the e-Cypher registry. *Circulation* 2006;113:1434-41.
7. Williams DO, Abbott JD, Kip KE et al. Outcomes of 6906 patients undergoing percutaneous coronary intervention in the era of drug-eluting stents. Report of the DEScover registry. *Circulation* 2006;114:2154-62.
8. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1584-91.
9. Bavry AA, Kumbhani DJ, Helton TJ et al. Late thrombosis of drug-eluting stents: A meta-analysis of randomised clinical trials. *Am J Med* 2006;119:1056-61.
10. Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 2007;297:159-68.