

10. Ling EA. Transformation of monocytes into amoeboid microglia and into microglia in the corpus-callosum of postnatal rats, as shown by labeling monocytes by carbon particles. *J Anat* 1979;128:847-58.
11. Mori S, Leblond CP. Identification of microglia in light and electron microscopy. *J Comp Neurol* 1969;135:57-80.
12. Graeber MB, Streit WJ. Perivascular microglia defined. *Trends Neurosci* 1990;13:366.
13. Finsen BR, Jorgensen MB, Diemer NH et al. Microglial MHC antigen expression after ischemic and kainic acid lesions of the adult rat hippocampus. *Glia* 1993;7:41-9.
14. Kreutzberg GW. Microglia: a sensor for pathological events in the CNS. *Trends Neurosci* 1996;19:312-8.
15. Streit WJ, Walter SA, Pennell NA. Reactive microgliosis. *Prog Neurobiol* 1999;57:563-81.
16. Sedgwick JD, Ford AL, Foulcher E et al. Central nervous system microglial cell activation and proliferation follows direct interaction with tissue-infiltrating T cell blasts. *J Immunol* 1998;160:5320-30.
17. Lawson LJ, Perry VH, Gordon S. Turnover of resident microglia in the normal adult mouse brain. *Neuroscience* 1992;48:405-15.
18. Priller J, Flugel A, Wehner T et al. Targeting gene-modified hematopoietic cells to the central nervous system: use of green fluorescent protein uncovers microglial engraftment. *Nat Med* 2001;7:1356-61.
19. Sedgwick JD, Schwender S, Imrich H et al. Isolation and direct characterization of resident microglial cells from the normal and inflamed central nervous system. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:7438-42.
20. Graeber MB, Streit WJ. Microglia: immune network in the CNS. *Brain Pathol* 1990;1:2-5.
21. Streit WJ. The role of microglia in brain injury. *Neurotoxicology* 1996;17:671-8.
22. Allan SM, Rothwell NJ. Cytokines and acute neurodegeneration. *Nat Rev Neurosci* 2001;2:734-44.
23. Yrjanheikki J, Tikka T, Keinanen R et al. A tetracycline derivative, minocycline, reduces inflammation and protects against focal cerebral ischemia with a wide therapeutic window. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:13496-500.
24. Takahashi K, Rochford CPD, Neumann H. Clearance of apoptotic neurons without inflammation by microglial triggering receptor expressed on myeloid cells-2. *J Exp Med* 2005;201:647-57.
25. Hoek RM, Ruuls SR, Murphy CA et al. Down-regulation of the macrophage lineage through interaction with OX2 (CD200). *Science* 2000;290:1768-71.
26. Rogove AD, Lu W, Tsirka SE. Microglial activation and recruitment, but not proliferation, suffice to mediate neurodegeneration. *Cell Death Differ* 2002;9:801-6.
27. Barker CF, Billingham RE. Immunologically privileged sites. *Adv Immunol* 1977;25:1-54.
28. Choi C, Benveniste EN. Fas ligand/Fas system in the brain: regulator of immune and apoptotic responses. *Brain Res Rev* 2004;44:65-81.
29. Hart DNJ, Fabre JW. Demonstration and characterization of Ia-positive dendritic cells in the interstitial connective tissues of rat heart and other tissues, but not brain. *J Exp Med* 1981;154:347-61.
30. Perry VH, Gordon S. Macrophages and the nervous system. *Int Rev Cytol* 1991;125:203-44.
31. Ford AL, Goodsall AL, Hickey WF et al. Normal adult ramified microglia separated from other central nervous system macrophages by flow cytometric sorting – phenotypic differences defined and direct ex vivo antigen presentation to myelin basic protein reactive CD4⁺ T-cells compared. *J Immunol* 1995;154:4309-21.
32. Owens T. The enigma of multiple sclerosis: inflammation and neurodegeneration cause heterogeneous dysfunction and damage. *Curr Opin Neurol* 2003;16:259-65.
33. Hemmer B, Archelos JJ, Hartung HP. New concepts in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurosci* 2002;3:291-301.
34. Burt RK, Burns WH, Miller SD. Bone marrow transplantation for multiple sclerosis: returning to Pandora's box. *Immunol Today* 1997;18:559-61.
35. He JL, Chen YZ, Farzan M et al. CCR3 and CCR5 are co-receptors for HIV-1 infection of microglia. *Nature* 1997;385:645-9.
36. Garden GA. Microglia in human immunodeficiency virus-associated neurodegeneration. *Glia* 2002;40:240-51.
37. McGeer PL, McGeer EG, Yasojima K. Alzheimer disease and neuroinflammation. *J Neural Transm Suppl* 2000;53-7.
38. Cagnin A, Brooks DJ, Kennedy AM et al. In-vivo measurement of activated microglia in dementia. *Lancet* 2001;358:461-7.
39. Biffi A, de Palma M, Quattrini A et al. Correction of metachromatic leukodystrophy in the mouse model by transplantation of genetically modified hematopoietic stem cells. *J Clin Invest* 2004;113:1118-29.
40. Asheuer M, Pflumio FO, Benhamida S et al. Human CD34⁺ cells differentiate into microglia and express recombinant therapeutic protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:3557-62.

Behandling og forebyggelse af restenose efter perkutan koronar intervention

Balloner, stents, radioaktive stråler og medicinavgivende stents

Læge Michael Mæng, overlæge Leif Thuesen & overlæge Henning Rud Andersen

Århus Universitetshospital, Skejby Sygehus, Hjertemedicinsk Afdeling B

Den 16. september 1977 gennemførte den schweiziske radiolog *Andreas Grüntzig* den første perkutane transluminale koronare angioplastik med en ballon, som han selv havde designet og fabrikeret i sit køkken [1]. Behandlingen fik først forkortelsen PTCA (*percutaneous transluminal coronary angio-*

plasty). Dette begreb er siden er blevet ændret til PCI (*percutaneous coronary intervention*), hvilket omfatter alle former for koronarintervention inklusive stentimplantation, direkte aterektomi, rotablation, laseraterektomi m.m. Af disse behandlingsmodaliteter er det kun stentimplantation, som har vist sig bedre at kunne reducere restenose end simpel ballondilatation. *Grüntzigs* ballondilatation blev startskuddet til en rivende udvikling inden for invasiv behandling af iskæmisk hjertesygdom. I første omgang blev PCI kun tilbudt patienter med stabil angina pectoris og enkelte, korte stenoser på kranspulsårene. Ved en lang række studier udvidedes indikationsområdet for PCI. I Danmark har specielt FRISC II- og

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

DANAMI II-studierne spillede en betydende rolle. I FRISC II-studiet [2] blev det påvist, at invasiv behandling af patienter med ustabil angina pectoris og non-ST-elevations akut myokardieinfarkt reducerede risikoen for død og myokardieinfarkt. Resultaterne af DANAMI II-studiet [3] indikerede, at primær PCI var trombolyselbehandling overlegen hos patienter med ST-elevations akut myokardieinfarkt. Primær PCI reducerede risikoen for død, reinfarkt eller invaliderende apopleksi fra 14,2% til 8,5% [3]. Resultaterne af DANAMI II-studiet, koblet med en række udenlandske studier, har medført, at danske patienter med ST-elevations akut myokardieinfarkt nu i stort omfang tilbydes primær PCI i stedet for trombolyselbehandling. PCI er således blevet standardbehandlingen af de væsentlige former for symptombgivende iskæmisk hjertesygdom.

Restenose

I årene efter *Grüntzigs* første PCI blev det klart, at behandlingen ikke var uden komplikationer. Ud over akutte komplikationer i form af akut trombose og karvægdissektion viste det sig, at 30-40% af patienterne gendannede stenosen (restenoserede) på PCI-stedet inden for 3-6 måneder. Patienter med tidligere restenose, diabetes, lange stenoser, stenoser ved bifurkaturer eller stenoser i små kar havde øget risiko for restenose. Ud fra patologiske undersøgelser foretaget i begyndelsen af 1980'erne mente man først, at hovedårsagen til restenose var dannelse af arvæv (neointima) i karvæggen. Neointimadannelsen forårsages af den skade, som ballonudvidelsen påfører karret. Baseret på reduktion af neointima i dyremodeller gennemførtes en lang række kliniske randomiserede undersøgelser af forskellige medikamenter. Desværre var alle disse medikamenter uden effekt på patientrelevante parametre såsom recidiv af angina pectoris, ny revaskularisering, angiografisk restenose og mortalitet. En del af forklaringen kom i midten af 1990'erne, hvor det ud fra eksperimentelle og kliniske resultater blev påvist, at den vigtigste årsag til restenose efter ballonudvidelse ikke var neointimadannelse, men derimod skrumpning (negativ remodelering) af kranspulsårerne [4]. Dette potentielle paradigmeskift varede imidlertid kun kort tid. Indsættelse af stent i kranspulsårerne viste sig at forhindre skrumpningen af karrene på bekostning af øget neointimadannelse [5]. In-stent restenose, der var forårsaget af neointimadannelse, forekom dog stadig hos 20-30% af patienterne, hvilket var en forbedring i forhold til 30-40% restenose efter ballonudvidelse [6]. Herudover gav stentimplantation et mere forudsigeligt resultat i forbindelse med PCI-proceduren ved at forebygge/behandle koronararteriedissektioner.

I 1997 blev radioaktiv strålebehandling af karsegmenter introduceret [7]. Ved at føre en beta- eller gammakilde ind til det PCI-behandlede område i kranspulsåren fik man en effektiv behandling af in-stent restenose. Radioaktiv strålebehandling havde dog også sine ulemper. Specielt trombose af stenten på sene tidspunkter vakte betydelig bekymring, idet

Restenose efter perkutan koronarintervention (PCI) forekommer hos ca. 30% af de patienter, der er behandlet med simpel ballonudvidelse eller implantation af almindelig metalstent.

De nye medicinavgivende stents reducerer restenoserraten til mindre end 10%.

Intrakoronar brakyterapi (radioaktiv bestråling) er en mulig adjuverende behandling til patienter med in-stent restenose.

stenttrombose medfører ST-elevationsmyokardieinfarkt og deraf følgende risiko for arytmier, hjerteinsufficiens og død. Denne sene trombose skyldtes en forsinket opheling af karvæggen. Ved at forlænge behandlingen med clopidogrel til 12 måneder blev problemet med sen trombose væsentligt reduceret. Et andet problem var, at radioaktiv strålebehandling øgede risikoen for forsnævninger ved kanterne af stenten, såkaldt kantrestenose. Det er foreslået, at årsagen til kantrestenoserne var manglende bestråling (såkaldt *geographical miss*). Ved et eksperimentelt studium i vores laboratorium kunne denne hypotese dog ikke bekræftes. Kantrestenoser var specielt et problem i forbindelse med implantation af radioaktive stents, som reducerede neointimadannelsen i selve stenten, men forårsagede svære kantstenoser. Radioaktive stents blev derfor opgivet som behandlingsmodalitet. Derimod er kateterbaseret radioaktiv strålebehandling fortsat den bedst dokumenterede behandling af in-stent restenose, men behandlingen kan ikke bruges til at forebygge in-stent restenose i de novo-læsioner.

Forebyggelse af restenose

Da peroral forebyggelse af restenose ikke gav de forventede resultater, begyndte man i den sidste halvdel af 1990'erne at udvikle forskellige stentdesign, som skulle være i stand til at afgive en stor mængde medicin lokalt i karvæggen (såkaldt *drug-eluting stents*). Gennembruddet for dette princip kom overraskende hurtigt og med stor succes. Ved brug af Cypher-stenten, der afgiver sirolimus (også kendt under navnet rapamycin), reduceredes restenoserraten fra 26% til 0% i relativt store kranspulsårer med korte stenoser [8]. Hos patienter med mere komplekse læsioner i kranspulsårerne blev restenoserraten reduceret fra 36% til 9% [9]. Lignende resultater er opnået med Taxus-stenten, der afgiver stoffet paclitaxel [10]. Både sirolimus og paclitaxel virker ved at reducere celledeling i karvæggen og derved reducere neointimadannelsen. De medicinavgivende stents er således effektive til forebyggelse af restenose. Præliminære resultater tyder på, at de medicinavgivende stents også vil være effektive til at behandle in-stent restenose, men solid dokumentation for denne behandlingsindikation afventes.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

I nyere kasuistiske meddelelser er det indikeret, at medicinafgivende stents, ligesom radioaktiv strålebehandling, kan være relateret til sen stenttrombose; oftest i forbindelse med seponering af magnyl og/eller clopidogrel. Som ovenfor nævnt er dette en alvorlig komplikation. Det er derfor vigtigt at være opmærksom på, at medicinafgivende stents skal kombineres med forlænget antitrombotisk behandling med både magnyl (livslangt) og clopidogrel (op til 12 måneder). I forbindelse med kirurgiske procedurer hos patienter med implanteret medicinafgivende stents skal man overveje, om indgrebet kan gennemføres uden at pausere den antitrombotiske behandling, om man kan nøjes med at pausere den antitrombotiske behandling i mindre end fem dage, eller om indgrebet kan udskydes til et år efter implantationen.

Nuværende status

De akutte komplikationer ved PCI er blevet væsentligt reduceret pga. øget erfaring og bedre udstyr. Specielt udviklingen af stenten har gjort det muligt at behandle dissektioner af kranspulsårerne. Disse dissektioner kunne tidligere forårsage akut tillukning af kranspulsåren og dermed akut koronar by-passoperation.

Restenose efter PCI, en væsentlig komplikation ved denne behandling, er nu væsentligt reduceret vha. stents, som afgiver antiproliferativ medicin lokalt til karvæggen og dermed hindrer en uhensigtsmæssig kraftig arvævsdannelse. Patienter med diabetes, bifurkaturstenoser eller in-stent restenose synes dog fortsat at have øget risiko for restenose. Det formodes, at medicinafgivende stents vil være standardbehandling inden for kort tid, men for nuværende afventes dokumentation for patienter med in-stent restenose og bifurkaturstenoser. De to nuværende medicinafgivende stents vil i fremtiden få konkurrence fra andre medicinafgivende stents, der er under udvikling. Som en konsekvens heraf vil radioaktiv stråleterapi af kranspulsårerne enten forsvinde eller forblive som en nichebehandling til patienter med refraktær restenose efter implantation af medicinafgivende stents. En anden konsekvens af medicinafgivende stents vil være, at indikationerne for PCI vil blive udvidet med et deraf følgende reduceret behov for koronar bypasskirurgi.

Opløselige stents, der er baseret på forskellige metallegeringer, er under udvikling og forventes kombineret med *drug-eluting*-princippet. Det er derfor muligt, at vi om få år behandler vores patienter med medicinafgivende stents, som forsvinder, når medicinen er afgivet og karvæggen stabiliseret.

Korrespondance: *Michael Mæng*, Hjertemedicinsk Afdeling B, Skejby Sygehus, Århus Universitetshospital, DK-8200 Århus N. E-mail: maeng@dadlnet.dk

Antaget: 15. november 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet

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

Litteratur

1. Gruntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet* 1978; 1:263.
2. Wallentin L, Swahn E, Kontny F et al. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet* 1999;354:708-15.
3. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:733-42.
4. Andersen HR, Mæng M, Thorwest M et al. Remodeling rather than neointimal formation explains luminal narrowing after deep vessel wall injury. *Circulation* 1996;93:1716-24.
5. Hoffmann R, Mintz GS, Dussallant GR et al. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. *Circulation* 1996;94:1247-54.
6. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994;331:489-95.
7. Teirstein PS, Massullo V, Jani S et al. Catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med* 1997;336:1697-703.
8. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002;346:1773-80.
9. Moses JW, Leon MB, Popma JJ et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;349:1315-23.
10. Stone GW, Ellis SG, Cox DA et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;350:221-31.