

Trombocythæmmer- og antikoagulansbehandling efter perkutan transluminal angioplastik for perifer arteriosklerose

Gennemgang af et Cochrane-review

Reservelæge Nina Dyrberg Lorenzen, reservelæge Nikolaj Eldrup & overlæge Jesper Laustsen

Århus Universitetshospital, Skejby, Hjerte-lunge-karkirurgisk Afdeling T, Karkirurgisk Sektion

Peripheral arterial disease (PAD) betegner arterielle lidelser uden for hjertets kranspulsårer. Symptomer på PAD kommer hyppigst fra underekstremiteterne og består oftest af gangrelaterede smerter – claudicatio intermittens – stigende til hvilesmerter, sår og gangræn.

Effekten af ballonudvidelse af arterielle stenoser eller okklusioner (perkutan transluminal angioplastik (PTA)) er veldokumenteret til visse typer af PAD.

Ved PTA kan en stenose dilateres, eller en okklusion kan ophæves. Ved mangelfuld dilatation eller betydende karskade kan der suppleres med indsættelse af en stent, der består af kunststof og mekanisk afstiver det ballonbehandlede område. I modsætning til stentbehandling i koronararterierne, benyttes ubehandlede metalstent i de perifere arterier.

Holdbarheden af PTA-behandlinger afhænger af den behandlede læsions anatomiske position og lokale egenskaber. For eksempel har ballonudvidelse af korte læsioner i bækkenarterierne god holdbarhed, og det modsatte er tilfældet for f.eks. læsioner i a. femoralis superficialis næsten uanset udbredelsen.

Reokklusion eller restenose defineres som tidlige, hvis de optræder inden for 30 dage efter behandlingen. Tidlig reokklusion skyldes læsion af det ateromatøse plaque under selve ballonudvidelsen og efterfølgende lokal trombedannelse.

Sene restenoser skyldes intimahyperplasi med indvækst af mediamuskelceller på steder, hvor der har været kateterinduceret karskade, eller hvor der er indsat stent.

I opgørelser har man påvist, at risiko for tidligt svigt er på 5-25%, og risikoen for restenose/okklusion inden for det første år er på op til 40% [1].

For at mindske tendensen til reokklusion eller restenose anvendes der trombocythæmmere før og ufraktioneret heparin under selve behandlingen. Efter ballonbehandlinger anvendes der traditionelt trombocythæmmere eller antikoagulansbehandling.

Cochrane-analysen

Formålet med Cochrane-analysen var at undersøge effekten af trombocythæmmere, antikoagulansbehandling og effekten af andre vasoaktive substansers på hyppigheden af reokklusion og restenose efter PTA-behandling [2].

De studier, der indgik i analysen, var alle randomiserede, kliniske studier. Der blev fundet 24 studier, hvoraf de 14 opfyldte inklusionskriterierne, ti blev ekskluderet, pga. metodologiske svagheder.

Syv studier var i klasse A med korrekt randomisering og uden bias. Syv studier var i klasse B med uklarheder i randomisering, bias eller manglende data. Klasse B blev medtaget i analysen for at få et tilstrækkeligt stort materiale. Patienterne, der indgik i studierne, havde alle symptomatisk PAD (claudicatio intermittens, hvilesmerter, sår eller gangræn). Diagnosen PAD blev stillet ud fra klinisk undersøgelse, segmentær systolisk blodtryksmåling (ankel-brakial-indeks), angiografi og ultralydskanning. Flertallet af patienterne havde claudicatio intermittens og blev primært behandlet med PTA uden stentanlægelse; overvejende i det femoropopliteale segment. Det primære endepunkt var restenose > 50% eller reokklusion, diagnosticeret ved angiografi eller ultralydskanning. De sekundære endepunkter var amputation, død, akut myokardieinfarkt (AMI), apopleksi eller større blødningskomplikationer.

Der blev foretaget kontrolundersøgelse af patienterne efter to og fire uger samt tre, seks og 12 måneder i det omfang, det var muligt. Dataanalysen blev foretaget efter *intention to treat*-princippet. Der blev beregnet odds-ratio og 95% sikkerhedsintervaller. Heterogenitet mellem de sammenlignede studier blev vurderet ved χ^2 -test.

Interventionen i de 14 studier kan opdeles i følgende hovedgrupper:

1. Acetylsalicylsyre og dipyridamol vs. placebo
2. Acetylsalicylsyre og dipyridamol vs. acetylsalicylsyre
3. Acetylsalicylsyre høj dosis (>350 mg) vs. acetylsalicylsyre lav dosis (< 350 mg)
4. Acetylsalicylsyre og dipyridamol vs. vitamin K-antagonister
5. Lavmolekylært heparin vs. ufraktioneret heparin
6. Behandling med trombocythæmmere eller anden vasoaktiv substans vs. andre stoffer.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

Tabel 1. Resultater af metaanalyser, der viser odds-ratioer for primær okklusion.

Lægemiddel	Antal	Odds-ratio for primær okklusion (95% konfidensinterval), opfølgning				
		uger		måneder		
		2	4	3	6	12
ASA og dipyridamol vs. placebo	356	–	0,60 (0,29-1,23)	0,78 (0,40-1,49)	0,69 (0,44-1,10)	1,24 (0,72-2,14)
ASA (330 mg) og dipyridamol vs. placebo	133	–	–	–	0,40 (0,19-0,84)	–
ASA og dipyridamol vs. ASA	110	0,43 (0,17-1,14)	–	–	–	–
ASA-højdosering vs. ASA-lavdosering	930	–	1,45 (0,63-3,36)	–	0,99 (0,71-1,38)	–
ASA og dipyridamol vs. VKA	289	–	2,73 (0,71-10,5)	0,90 (0,41-1,99)	0,78 (0,43-1,41)	0,65 (0,40-1,06)

ASA = acetylsalicylsyre; VKA = vitamin K-antagonist (antikoagulationsbehandling).

Resultater

I **Tabel 1** resumeres resultatet af undersøgelsen.

Cochane-analysen viste en 60% reduktion i antallet af reokklusioner efter seks måneders kombinationsbehandling med acetylsalicylsyre (ASA) (kun 330 mg) og dipyridamol (DIP) sammenlignet med placebo. Ved pooling af alle undersøgelser med ASA (alle doser) og DIP sammenlignet med placebo kunne denne effekt ikke genfindes.

I undersøgelsen påvises det, at der ikke er forskel på effekten ved administration af høje ASA-doser og effekten af lave doser. Derimod ses en øgning i antallet af bivirkninger ved høje doser af ASA, primært gastrointestinale gener.

Periinterventionel behandling med lavmolekylært heparin sammenlignet med ufraktioneret heparin reducerer hyppigheden af restenoser/reokklusion efter tre uger, tre måneder og seks måneder. Forskellen kunne dog kun vises for behandlinger udført i a. femoralis superficialis og ikke i bækkenarterierne.

Diskussion og konklusion

Den fundne effekt på reokklusion er højere end forventet, idet acetylsalicylsyre i større metaanalyser med kardiovaskulære hændelser som endepunkt hos patienter med perifer arteriel sygdom kun har vist en relativ risikoreduktion på 25% sammenlignet med placebo [3]. Årsagen til denne diskrepans er formentlig, at studierne i denne metaanalyse alle er relativt små, hvorfor sikkerhedsintervallet for den påviste effekt er stor og derfor må tolkes med forbehold.

At den vaskulære protektive effekt af høj dosis acetylsyre ikke er bedre end lav dosering er i overensstemmelse med resultaterne i tidligere studier [4].

Det er i andre sammenhænge klart påvist at: Alle patienter med symptomgivende perifer arteriosklerose skal tilbydes behandling med acetylsalicylsyre 75-150 mg daglig.

Da de patienter, der har fået foretaget PTA-behandling, er dem med svært udbredt arteriosklerose, vil de have stor risiko for at få myokardieinfarkt eller slagtilfælde. Det må derfor antages, at de har særlig gavn af behandlingen [5, 6].

Evidensen for kombinationsbehandling med ASA (330 mg) og DIP er som anført kun fundet i et studie med i alt 66 patienter [2] og kunne ikke genfindes i metaanalysen. I det cerebrovaskulære system har man i European stroke prevention study 2 (ESPSII) [7] og Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT)-studiet [8] samstemmende påvist gunstig effekt af kombinationsbehandlingen af ASA og DIP ved forebyggelsen af iskæmisk apopleksi.

Der foreligger dog på nuværende tidspunkt ingen større studier om, hvorvidt resultaterne kan overføres til forebyggelse af tromboemboliske tilfælde i andre kargebeter, hvorfor denne behandling på det foreliggende ikke kan anbefales.

Clopidogrel har vist positiv effekt efter elektiv PTA af kranspulsårer hos patienter med koronar aterosklerose i form af reduktion af myokardieinfarkter, apopleksi og mortalitet [9].

Clopidogrel er dog aldrig påvist at kunne reducere reokklusionsraten for det PTA-behandlede koronarkar alene. Fremtidige studier må vise, om det er tilfældet ved behandling af perifere kar behandlet med PTA.

En anbefaling af kombinationsbehandling med acetylsalicylsyre og clopidogrel vil således kun kunne baseres på en formodning om en generel reduktion i kardiovaskulære hændelser (myokardieinfarkt, apopleksi og død) frem for på forebyggelse af retrombose efter PTA.

Clopidogrel som monoterapi bevirke i CAPRIE-studiet en absolut risikoreduktion i forekomsten af iskæmisk *stroke*, myokardieinfarkt og vaskulær død på 1,1% versus ASA [10] for subpopulationen på 11.592 patienter med PAD.

I CHARISMA-studiet [11], hvori man undersøgte effekten af kombinationsbehandlingen af ASA og clopidogrel versus ASA på højrisikopatienter med aterosklerotiske hændelser med det kombinerede endepunkt iskæmisk *stroke*, myokardieinfarkt eller kardiovaskulær død, fandt man ingen effekt af behandling med både ASA og clopidogrel frem for ASA. Der foreligger dog endnu ingen subgruppeanalyse på 3.551 patienter behandlet med PAD.

Abstract

Antiplatelet and anticoagulant drugs for prevention of restenosis/reocclusion following peripheral endovascular treatment

Dörffler-Melly J, Koopman MMW, Prins MH, Büller HR

This is a Cochrane review abstract, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration. The full text of the review is available in The Cochrane Library (ISSN 1464-780X).

The Cochrane Database of Systematic Reviews 2007 Issue 1 Copyright © 2007 The Cochrane Collaboration.

Published by John Wiley and Sons, Ltd.

Date of last Substantial Update: October 21 2004.

This record should be cited as: Dörffler-Melly J, Koopman MMW, Prins MH, Büller HR. Antiplatelet and anticoagulant drugs for prevention of restenosis/reocclusion following peripheral endovascular treatment. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 Issue 1. Art. No.: CD002071. pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD002071.pub2.

Background

Peripheral arterial disease (PAD) is frequently treated by balloon angioplasty. Restenosis/reocclusion of the dilated segments occurs often depending on length of occlusion, lower leg outflow, stage of disease and presence of cardiovascular risk factors. To prevent reocclusion, patients are treated with antithrombotic agents.

Objectives

To determine whether any antithrombotic drug is more effective in preventing reocclusion after peripheral endovascular treatment, compared to another antithrombotic drug, no treatment, placebo, or other vasoactive drugs.

Search strategy

We searched the Cochrane Peripheral Vascular Diseases Group's trials register (last searched April 2004), the Cochrane Central Register of Controlled trials (CENTRAL Issue 2, 2004), MEDLINE and EMBASE (last searched June 2004).

Selection criteria

Randomised trials were categorised as A (double or single

blinded) or B (not blinded). Participants included patients with symptomatic PAD treated by endovascular revascularisation of the pelvic or femoropopliteal arteries. Interventions were anticoagulant, antiplatelet or other vasoactive drug therapy compared with no treatment, placebo, or any other vasoactive drug. Clinical endpoints were re-obstruction, amputation, death, myocardial infarction, stroke and major bleeding.

Data collection and analysis

Details of the number of randomised patients, treatment, study design, study category, allocation concealment and patient characteristics were extracted. Analysis was based on intention-to-treat data. To examine the effects of binary outcomes such as amputation and major bleeding, odds ratios were computed using a fixed effect model. The 95% confidence intervals of the effect sizes were calculated.

Main results

A 60% reduction of recurrent obstruction was found with aspirin (ASA) 330 mg combined with dipyridamol (DIP) as compared to placebo at 12 months follow-up. At six months following endovascular treatment, a positive effect on patency was found with 50 to 100 mg ASA combined with DIP (n = 356). However, this was not significant. ASA/DIP tended towards showing a superior effect on patency after femoropopliteal angioplasty compared with VKA at three, six, and twelve months. Periinterventional treatment with low molecular weight heparin in femoropopliteal obstructions resulted in significantly lower restenosis/reocclusion rates than with unfractionated heparin.

Authors' conclusions

Aspirin 50 to 300 mg started prior to femoropopliteal endovascular treatment appears to be the most effective and is safe. Clopidogrel might be an alternative, but data are lacking. Abciximab might be a useful adjunctive for high risk patients with long segmental femoropopliteal interventions. Low molecular weight heparin seems to be more effective in preventing reocclusion or restenosis than unfractionated heparin.

Vi vil derfor konkludere, at der på det foreliggende ikke er nogen evidens for, at clopidogrel forebygger trombose eller restenose i perifere kar behandlet med ballonudvidelse eller stentindsættelse. Patienter med PAD har dog effekt af monoterapi med clopidogrel i form af reduktion i kardiovaskulære hændelser, mens der endnu ikke foreligger dokumentation for behandling af patienter med PAD med både ASA og clopidogrel.

Da der ikke benyttes medicinafgivende *stents* i perifere arterier, er der ikke, som det måske er tilfældet i koronararterierne, nogen forøget risiko ved at ophøre med clopidogrel-behandlingen. Det må derfor konkluderes, at patienter med symptomgivende arteriosklerose bør behandles med trombo-cythæmmer i form af acetylsalicylsyre 75-150 mg dagligt.

Der er ikke evidens for at ændre denne behandling efter ballonudvidelse i perifere arterier.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Korrespondance: *Jesper Laustsen*, Hjerte-lunge-kirurgisk Afdeling T, Århus Universitetshospital, Skejby, DK-8200 Århus N.
E-mail: laustsen@dadlnet.dk

Antaget: 12. november 2006
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

- Schillinger M, Mlekusch W, Haumer M et al. Angioplasty and elective stenting of de novo versus recurrent femoropopliteal lesions: 1-year follow-up. *J Endovasc Ther* 2003;10:288-97.
- Dorffler-Melly J, Koopman MM, Prins MH et al. Antiplatelet and anticoagulant drugs for prevention of restenosis/reocclusion following peripheral endovascular treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1):CD002071.
- Robless P, Mikhailidis DP, Stansby G. Systematic review of antiplatelet therapy for the prevention of myocardial infarction, stroke or vascular death in patients with peripheral vascular disease. *Br J Surg* 2001;88:787-800.
- Dalen JE. Aspirin to prevent heart attack and stroke: what's the right dose? *Am J Med* 2006;119:198-202.
- Antiplatelet therapy in peripheral arterial disease. Consensus Statement. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;26:1-16.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
- Diener HC, Cunha L, Forbes C et al. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143:1-13.
- The ESPRIT Study G. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1665-73.
- Steinhubl SR, Berger PB, Mann III JT et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomised controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411-20.
- A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329-39.
- Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-17.

Perkutan cirkulationsstøtte ved akut hjertesvigt

Klinisk assistent Matias Greve Lindholm,
overlæge Thomas Engstrøm, 1. reservelæge Kristian Wachtell,
klinikchef Søren Boesgaard, overlæge Kåre Sander &
overlæge Christian Hassager

Rigshospitalet, Kardiologisk og Thoraxkirurgisk klinik

Resume

Ballonpumpen er i dag en anbefalet behandling, men kræver stor grad af funktion af venstre ventrikel. Der er udviklet flere perkutane assistsystemer, der kan anvendes som støtte til venstre ventrikel. For at bedre samarbejdet mellem den overflyttende og den modtagende afdeling er det væsentligt, at alle er bekendt med behandlingsmulighederne. TandemHeart-systemet er mere effektivt end andre systemer, hvad angår evnen til at øge minutvolumen og nedsætte metabolisme, dog med væsentligt flere komplikationer. De seneste år er der udviklet mindre systemer, som kan yde samme støtte, formentlig med færre komplikationer. Med introduktionen af Impella Recover LP 2.5 er det nu muligt at understøtte cirkulationen hos patienter med få komplikationer og samtidig opnå betydelig flowstøtte samt bedring af myokardie-metabolisme.

Akut hjertesvigt er et stadigt stigende problem i Danmark med en incidens på cirka 8.000 indlæggelser årligt og en mortalitet på over 50% i løbet af de følgende to måneder efter hjertesvigt [1, 2]. I modsætning til forholdene ved kronisk hjertesvigt, er der ved akut hjertesvigt ikke sket væsentlige fremskridt i den farmakologiske behandling. Igennem de

seneste år har der derfor været en gryende erkendelse af, at patienter med akut svær hjertesvigt sandsynligvis skal behandles med en mere aggressiv behandlingsstrategi inkludering af nonfarmakologisk kredsløbsstøtte. Mekanisk kredsløbsstøtte af ventriklens pumpefunktion har længe været mulig i forbindelse med thoraxkirurgiske indgreb, men et sådant behandlingstilbud er begrænset til meget få patienter.

I dag er der udviklet flere perkutane assistsystemer, der kan anvendes som støtte til venstre ventrikel i en situation med akut hjertesvigt. Disse systemer kan understøtte cirkulationen i de tilfælde, hvor kausal behandling er mulig, den akutte tilstand er reversibel, eller der er et behandlingstilbud som hjertetransplantation. Ved hjælp af disse systemer kan man således understøtte venstre ventriklens funktion indtil anden relevant behandling får tid til at virke og derved muligvis trække patienten igennem det akutte forløb. Forbedrede teknikker og udstyr har øget de invasive kardiologiske perkutane behandlingsmuligheder betydeligt. Med den invasive kardiologi er man således i stand til, akut som elektivt, at behandle komplekse kardiologiske problemstillinger hos svært syge patienter. Der har igennem en længere årrække hersket tvivl om, hvilke patientkategorier der er kandidater til dette højt specialiserede supplement til kausal behandling. Vi har med denne artikel til hensigt at udbrede kendskabet til cirkulatorisk støtte for på den måde at bedre samarbejdet mellem den overflyttende og den modtagende læge. Hos patienter med akut hjertesvigt beskriver vi i denne artikel på baggrund af en gennemgang af den relevante litteratur tre aktuelle perkutane systemer til mekanisk cirkulatorisk støtte.