

Sena stenttromboser ett negligerat problem?

Indikationer tyder på ökad risk med läkemedelsstent



ULF STENSTRÖM, med dr, överläkare, kardiologiska kliniken, Universitetssjukhuset Linköping
 stenstrom@riks-hia.se

Problemet med sena stenttromboser är högaktuellt och en hett debatterad fråga inom interventionell kardiologi idag. Författarna av artikeln »Läkemedelsavgivande stent kan öka risken för sen stenttrombos« på sidan 2845 i detta nummer av Läkartidningen belyser just det faktum att man visserligen har en dokumenterat minskad risk för restenos med läkemedelsutsöndrande stent, men restenos är ju något som inte ger hjärtinfarkt eller plötslig död, utan kan kräva en förnyad dilatation av kranskärl på grund av angina. I kontrast står då stenttromboser som resulterar i akuta koronara syndrom med risk för både hjärtinfarkt och plötslig död. Stentproducenternas randomiserade studier har inte noterat någon skillnad i stenttrombosfrekvens mellan läkemedelsstent och vanlig ren metallstent. Frågan infinner sig dock om studierna, som inte varit designade för att titta på denna fråga, möjligen har varit underdimensionerade för att besvara frågan, haft för kort uppföljningstid, samt om man underdiagnostiserat problemet.

Med eller utan läkemedel

Det råder ingen tvekan om att läkemedelsstent reducerar utvecklingen av restenos genom att utsöndra läkemedel som hämmar celledelning och celltillväxt. En metaanalys [1] av totalt 5 103 patienter som följdes i 6–12 månader i 11 jämförande studier mellan ren metallstent och läkemedelsstent påvisade ingen skillnad i död eller hjärtinfarkt mellan stenttyperna men att 13,2 procent av kärnen åtgärdade med vanlig metallstent krävde förnyat ingrepp jämfört med 4,2 procent för läkemedelsstent.

En absolut riskreduktion på 9 procent och relativ riskreduktion på 68 procent

har lett till en snabb andelsökning på stentmarknaden för läkemedelsutsöndrande stentar. Under första halvåret 2006 har i Sverige 58 procent av de 12 700 stentar som hittills lagts varit läkemedelsstentar, med en variation mellan sjukhusen från 5 till 90 procent. Rena metallstentar kostar 3 000–5 500 kronor medan de dyrare läkemedelsstentarna kostar 12 000–14 000 kronor stycket.

Studien »Basel Stent Kosten-Effektivitets Trial« (BASKET) [2] designades för att utvärdera kostnadseffektiviteten efter 6 månader (primärt studiemål) respektive 18 månader (sekundärt studiemål som inte finns redovisat ännu) med de två marknadsdominerande läkemedelsstentarna Cypher (n=264) och Taxus (n=281) i jämförelse med en vanlig metallstent, Vision (n=281). BASKET påvisade

att läkemedelsstentar endast var kostnadseffektiva vid stentdiametern 2,5 mm eller mindre.

Sena stenttromboser

Baksidan av medaljen är att den endotelialisering som normalt ska ske över stenten fördröjs; och hos vissa patienter kan den förbli inkomplett och därmed exponera främmande material i blodströmmen vilket givetvis ger risk för trombosbildning. I metaanalysen [1] fanns ingen skillnad i stenttromboser (0,7 procent för läkemedelsstent och 0,5 procent för ren metallstent), men man ska beakta att studietiden endast var 6 eller högst 12 månader. BASKET designades för ett sekundärt studiemål vid 18 månader och från studien har man lyft ut de patienter som inte haft några händelser (fria från MACE, major adverse cardiac event) inom 6 månader för att se vad som hände hos dem mellan 7 till 18 månader efter ingreppet och benämnt studien BASKET-LATE [3]. Man fann då signifikant mer hjärtdöd och hjärtinfarkt under denna period i läkemedelsstentsgruppen (se Tabell I), vilket lett till stor uppmärksamhet. Man bör dock ifrågasätta om det är korrekt att studera dem som klarat sig från händelser fram till månad sju och vad som händer

under resterande period. Jag anser att en mer rättvisande bild är att studera hela perioden som jag redovisar under namnet »BASKET totalt« i Tabell I. Man finner då ingen signifikant skillnad mellan stenttyperna i något avseende, men trenden till mer död och hjärtinfarkt är högre för läkemedelsstentar. Eftersom kurvorna korsar varandra är detta inte heller hela sanningen för vad som kan tänkas inträffa på ännu längre sikt, utan här är ändå BASKET-LATE mer förutspående. Det mest korrekta sättet att redovisa resultaten hade varit att med Kaplan–Meier-eventkurvor visa utfallet för stenttyperna över hela 18-månadersperioden.

Det svenska registret SCAAR

Finns det då någon annan källa att studera? I Svenska Coronar Angiografi och Angioplastik Registret (SCAAR) redovisades i förra årsrapporten 2004 en jämförelse mellan rena metallstentar och läkemedelsstentar [4]. I rapporten (se Figur 1) ser man samma mönster med initialt lägre hjärtinfarkter under första sex månaderna, men sedan fortsätter infarkterna i samma takt i läkemedelsstentsgruppen, medan rena metallstentsgruppen minskar andelen nytillkomna infarkter, vilket leder till att kurvorna korsar varandra inom ett år. Analysen var utförd på 10 889 stentade patienter i Sverige under år 2003. (Det i Figuren angivna P-värdet på 0,11 baserar sig på ett log-rank-test, vilket är mindre lämpligt då man har korsande kurvor.) Dessa kurvor tar dock inte hänsyn till kärlstorlek eller andra bakgrundsfaktorer och utgör en ren observation av händelser i registerdata, och man kan där-

SAMMANFATTAT

Kliniskt betydande restenos är ett mindre problem med moderna metallstentar än med de äldre metallstentar som använts vid jämförande studier med läkemedelsstentar.
Indikationer finns att läkemedelsstentar medför högre risk för sena stenttromboser.
Restenos ger inte hjärtinfarkt eller död, vilket däremot stenttromboser gör.
En restriktivare användning av läkemedelsstent rekommenderas.

TABELL I. Resultat från BASKET- och BASKET-LATE-studierna.

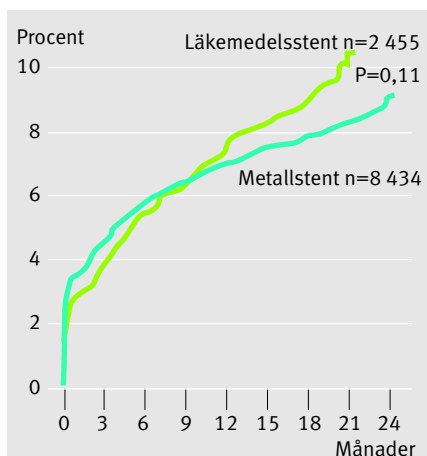
Studie Tidsperiod Antal (n)	BASKET 0–6 månader (n=826)			BASKET-LATE 7–18 månader (n=746)			BASKET totalt 0–18 månader (n=826)		
	BMS	DES	P	BMS	DES	P	BMS	DES	P
Hjärtöd, procent	2,1	1,7	0,77	0	1,2	0,09	2,1	2,9	0,50
Akut myokarditinfarkt (AMI), icke dödlig, procent	4,3	2,2	0,12	1,3	4,1	0,04	5,6	6,3	0,69
Hjärtöd + AMI, procent	6,4	3,9	0,36	1,3	5,3	0,01	7,7	9,2	0,47
Target vessel revascu- larisation (TVR), procent	7,8	4,6	0,08	6,7	4,5	0,21	14,5	9,1	0,02
Major adverse cardiac event (MACE), procent	12,1	7,2	0,02	7,9	9,3	0,53	20,0	16,5	0,21

BMS=Bare metal stent (metallstent), DES=Drug eluting stent (läkemedelsstent), P=P-värde

TABELL II. Hjärtinfarkter i RIKS-HIA hos tidigare stentbehandlade patienter i SCAAR åren 2002–2005.

	BMS	DES
Månad 0–6	3,4 procent av 19 820	2,7 procent av 13 823
Månad 7–12	1,3 procent av 17 258	1,8 procent av 9 969
Månad 12–18	1,0 procent av 13 802	1,3 procent av 6 441
Månad 18–24	0,9 procent av 10 310	1,5 procent av 3 882
Månad 0–24	6,6 procent av 19 820	7,3 procent av 13 823

BMS=Bare metal stent (metallstent), DES=Drug eluting stent (läkemedelsstent)



Figur 1. Återintagning med infarktidiagnos enligt RIKS-HIA efter stentbehandling utförd 2003, som registrerats i SCAAR.

för inte utgå från att grupperna var likvärdiga initialt. Mer sofistikerade analyser med denna frågeställning är dock planerade baserade på samkörda data mellan RIKS-HIA och SCAAR. Preliminära data från 2005 framtagna av docent Bo Lagerqvist vid kardiologkliniken Akademiska sjukhuset i Uppsala ger resultaten som redovisas i Tabell II. Även denna analys på 33 643 stentade patienter år 2002–2005 tyder på att med längre tid från stentgreppet så blir risken större att insjukna i hjärtinfarkt för de som fått läkemedelsstent jämfört med ren metallstent. Även dessa data är helt utan justeringar för de skillnader som kan finnas mellan grup-

perna, och några slutsatser bör inte dras för rån mer avancerade regressionsanalyser utförts. Vad jag vill poängtera med dessa data är att de överensstämmer väl med data från de randomiserade studierna BASKET respektive BASKET-LATE.

Restenos eller trombos

Om det nu finns en möjlig ökad risk för hjärtinfarkt och plötslig död med läkemedelsstent bör vi fråga oss vad vi vinner med dem. Från de randomiserade studierna som jämfört läkemedelsstent mot ren metallstent har man inte påvisat någon vinst i form av färre hjärtinfarkter eller minskad dödlighet, utan det är endast minskad restenos och anginasamt därmed reinterventioner som minskas [1]. Ekonomiskt kostar en läkemedelsstent mer än dubbelt så mycket som en vanlig metallstent. Därtill kommer att läkemedelsstent kräver en längre behandlingstid med både acetylsalicylsyra och klopidogrel i minst 9 månader, kanske livslångt anser vissa, vilket ger ökade kostnader. BASKET-studien påvisade att läkemedelsstent inte var kostnadseffektiva vid en kärldiameter större än 2,5 mm [2] vilket står i kontrast mot den utbredda användning vi kan se i Sverige år 2006. Stentindustrins studier [1] redovisar relativt höga siffror på restenos i rena metallstent jämfört med läkemedelsstent i sina studier, men dessa studier har nästan uteslutande gällt rena metallstent av äldre modell som har högre restenosfrekvens än de moderna. I detta avseende är jag därför mer benägen att lita på BASKET-studien och SCAAR-registret som jämfört med moderna metallstent, och där SCAAR även återspeglar hur det fungerar i verkliga livet. Restenosfrekvensen av klinisk betydelse efter ett år för läkemedelsstent var

2–3 procent det vill säga på ungefär samma nivå som man redovisar i studierna, medan frekvensen för moderna rena metallstent var betydligt lägre än i studierna, 5 procent för medelstora till stora kärl och 9 procent för småkärl [4]. Det betyder att genom att lägga en läkemedelsstent istället för en modern metallstent kan vi vid ingrepp i medelstora kranskärl hos 100 patienter minska antalet patienter som måste genomgå en ny PCI med 3 stycken inom ett år. Detta då till priset av den ökade kostnaden för stenten och efterföljande läkemedelsbehandling, men framför allt till priset av en ökad risk för sena stenttromboser.

För att ställa frågan på sin spets kan vi fråga oss om vi med läkemedelsstent ersatt ett benigt problem med restenos som inte ger hjärtinfarkt eller död med den livshotande sena stenttrombosen? Tveklöst måste frågan studeras noggrant och våra kvalitetsregister är en av vägar att följa utvecklingen under ännu längre uppföljningstid än 18 månader samt att omsorgsfullt analysera den enorma datamängden. Vi måste dessutom ställa krav på att man följer patienterna under längre tid i de randomiserade stentstudierna för att få klarhet i denna ytterligt viktiga fråga.

Innan vi har ett tydligt svar på frågan anser jag att man bör ifrågasätta det generella användandet av läkemedelsstent som förekommer i Sverige idag och endast använda dem vid komplexa lesioner, patienter med bevisat ökad risk för restenos eller vid kärldiameter mindre eller lika med 2,5 mm. För patienter som erhållit läkemedelsstent bör kombinationsbehandling med ASA och klopidogrel ges i minst 9 månader och livslång kombinationsbehandling övervägas.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Författaren har haft föreläsningsuppdrag för Astra-Zeneca, BMS, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis. Potentiella bindningar eller jävsförhållanden i övrigt: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Babapulle MN, Joseph L, Belisle P, Brophy JM, Eisenberg MJ. A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomised clinical trials of drug-eluting stents. *Lancet*. 2004;364(9434):583-91.
- Kaiser C, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, et al. Incremental cost-effectiveness of drug-eluting stents compared with a third-generation bare-metal stent in a real-world setting: randomised Basel Stent Kosten Effektivitäts Trial (BASKET). *Lancet*. 2005;366(9489):921-9.
- BASKET-LATE: High cardiac death and MI rates in DES-treated patients fuel late stent thrombosis debate. [HeartWire > Guidewire; Mar 14, 2006] <http://www.theheart.org/article/669659.do>
- Nilsson T, Albertsson P, James S, Lagerqvist. SCAAR - Svenska Coronar Angiografi- och Angioplastik Registret - Årsrapport 2004.