

Läkemedelsavgivande stent kan öka risken för sen stenttrombos



NICLAS SKYTTBERG, ST-läkare, anestesikliniken, Capio S:t Görans Sjukhus
RIKARD LINDER, med dr, överläkare, medicinkliniken,

Capio S:t Görans Sjukhus
rikard.linder@capio.se
JÖRG CARLSSON, med dr, överläkare, medicinkliniken, Läns-sjukhuset Kalmar

Utvecklingen inom behandlingen av ischemisk hjärtsjukdom är snabb och accelererande. I frontlinjen för både akut och elektiv behandling står i allt högre grad perkutan koronarintervention (PCI). Ett stort problem har varit den relativt höga frekvensen av restenoser i åtgärdade kärl. Utvecklingen av stentar som innehåller cytostatiska eller cytotoxiska läkemedel har visat sig minska restenoseringen i de dilaterade koronarkärlen från 20–30 procent till 5–10 procent [1].

De läkemedel som hittills visat sig effektiva är bland annat sirolimus och paklitaxel, vilka båda är antimitotiska läkemedel som hämmar glattmuskelcellsproliferation i stenten. De goda resultaten har gjort att bruket av läkemedelsavgivande stentar ökat kraftigt sedan introduktionen 2002. År 2005 var närmare 55 procent av alla insatta stentar i Sverige läkemedelsavgivande.

Enligt de senaste riktlinjerna från the American College of Cardiology, American Heart Association och Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (ACC/AHA/SCAI) bör stenten användas i situationer där vinster dokumenterats i kliniska studier [2]. Exempel är patienter med diabetes mellitus, och vid stenoser som har någon av följande karaktär; instent-restenos, små kärl, långa lesioner och kroniska ocklusjoner. Läkemedelsavgivande stentar används dock flitigt även till andra patienter där dokumentationen är svagare, som vid ostiala stenoser, stenoser på bifurkationer, i vänster huvudstam, i vengraft samt även till patienter som tidigare visat sig generell restenosbenägna.

Signifikans saknas

Inga studier har dock hittills visat minskad mortalitet med läkemedelsavgivande stentar. Det finns även kritiska röster som hävdar att hämningen av cellproliferationen i det stentade området riskerar att förlångsamma eller helt förhindra återbildningen av ett friskt endotel i kärlet. En försämrad endotelfunktion kan öka riskerna för trombocyttaggregation och sen trombosbildning. Detta ses vid brakyterapi av stentade kranskärl då risken för trombos ökar. Trombotisering av en stent är ett mycket allvarligt tillstånd med stor risk för ST-höjningsinfarkt och hög mortalitet som överstiger den vid »nativa« tromboser [3]. Det finns fallrapporter [4] och en-centerstudier [5-7] som stödjer misstanken om ökad trombosrisk i läkemedelsavgivande stentar. Randomiserade studier har dock inte visat någon signifikant ökning av stenttrombos i sirolimusstentar och paklitaxelstentar jämfört med vanliga metallstentar [1], men studierna har heller inte varit utformade för att studera detta.

Vi presenterar här ett speciellt patientfall från Capio S:t Görans sjukhus för att åskådliggöra den ökade risken för sena

stenttrombos i läkemedelsavgivande stentar jämfört med vanliga metallstentar.

Fallbeskrivning

Patienten är en 49-årig, överviktig, tidigare storrökande man med sömnapné syndrom, grav koronarsjukdom och två genomgångna ST-höjningsinfarkter. Vid första infarkt- och PCI-tillfället i juli 2003 öppnades en ocklusion proximalt i det vänstra nedåstigande kranskärl (LAD) och patienten erhöll en läkemedelsavgivande stent (paklitaxel – Taxus 2,75 × 20 mm). Efter ingreppet fick patienten behandling med acetylsalicylsyra (ASA) samt tillägg av klopidogrel i sex månader. Efter detta var han besvärsfri fram till maj 2005 då han inkom med ST-höjningsinfarkt. En ocklusion i kranskärls cirkumflexa gren öppnades och stentades med vanlig metallstent (Vision 3,5 × 18 mm). Resultatet av paklitaxelstentningen i LAD två år tidigare var helt utan restenos. Som tillägg till acetylsalicylsyra fick patienten efter detta klopidogrel i tre månader efter ingreppet.

Drygt två månader efter utsättning av klopidogrel utsattes patienten även acetylsalicylsyra (ASA) fem dagar före en planerad tandextraktion. I samband med denna insätts flukloxacillin. Patientens söker akut med urtikaria och läppsvullnad och läggs in på en medicinsk akutvårdsavdelning. På kvällen samma dag tillkommer central bröstsmärta och ST-höjningar. Patienten genomgår akut PCI där man finner en ockluderande trombos i den läkemedelsavgivande stenten (2,5 år gammal) i LAD. Det noteras en tveksamt signifikant restenos i de vanliga metallstenten (6 månader gammal) i cirkumflexan, som dock är helt fri från trombos. Efter trombaspation, ballongvidgning och abciximab intrakoronart i LAD försvinner tromben i sin helhet och patienten återhämtar sig med oförändrad vänsterkammarfunktion (ejektionsfraktion [EF] 45 procent). Troppo-

SAMMANFATTAT

Sen stenttrombos, definierad som en trombos i en stent efter den första månaden, resulterar oftast i ST-höjningsinfarkt och i värsta fall i plötslig död.

De randomiserade studierna som jämför läkemedelsavgivande stentar med vanliga metallstentar har inte visat på någon ökad risk för sen stenttrombos med läkemedelsavgivande stentar, men studierna har ej varit designade för att studera denna fråga.

Den aktuella artikeln beskriver ett patientfall med mycket sen stenttrombos i en läkemedelsstent. Diskussionen fokuseras på behov av restriktivitet i användandet av läkemedelsavgivande stentar och bi-

behållande av kombinationsbehandling med klopidogrel och acetylsalicylsyra under den första tiden efter stenting, men durationen av kombinationsbehandlingen diskuteras också.

PCI-operatörer bör begrunda risken för sen stenttrombos vid valet mellan vanlig metallstent och läkemedelsavgivande stent.

Patienter som erhållit läkemedelsavgivande stent bör noggrant informeras om faran med att prematurt avbryta kombinationsbehandling med klopidogrel och ASA samt att fortsatt behandling med ASA är av stor vikt för att undvika sen stenttrombos.

nin I (stratus) max uppmättes till 26,25 µg/l (ref <0,01 µg/l). Patienten utskrivs välmående med sex månaders klopidogrel i tillägg till acetylsalicylsyra och upplyses om risken att i framtiden sätta ut ASA.

Diskussion

Även lyckade dilatationer och stentningar av stenoserade kranskärl innebär en skada på kärlväggen med fraktur av plack- en i kärlväggen. Återinväxten av ett antitrombotiskt endotel- cellslager tar 2–4 veckor och under denna tid har kombination- en med acetylsalicylsyra och klopidogrel visat sig överlägsen andra behandlingar när det gäller att minska risken för stent- trombos. I läkningsprocessen ingår alltid ett visst mått av trombocyt- aggregation, inflammation och cellproliferation som leder till neointimal hyperplasi. Detta utgör ba- sen för restenosing av PCI-åtgärdade koronar- kärl. En viss grad av restenosing som täcker met- allytan kan dock ses som en del i den naturliga läk- ningsprocessen [8].

Läkemedelsavgivande stentar verkar genom att hämma cellproliferationen i kärlväggen. Detta mot- verkar bildningen av neointima och minskar såle- des graden av restenosing. Samtidigt påverkas även återväxten av funktionellt endotel i kärlet. Ett icke kompetent endotel ökar risken för trombocyt- aggregation och trombosbildning.

En publicerad studie indikerar att frekvensen av stenttromboser i en verklig klinisk situation är hög- re än i de tidigare större men mer selekterade studiematerialen: 1,3 procent jämfört med 0,4–0,6 procent vid nio månader [9]. Den absoluta majoriteten av dessa fall rapporteras i anslutning till seponerad ASA-behandling. En opublicerad studie, den så kallade BASKET-LATE-studien, rapporterades under mötet American College of Cardiology i mars 2006. Man hade i denna studie följt de patienter som efter 6 månader i BASKET-stu- dien var utan kardiovaskulära händelser. Uppföljningen pågick ytterligare 12 månader. Patienter som hade erhållit läkeme- delsavgivande stentar hade en signifikant högre grad av icke fa- tal hjärtinfarkt jämfört med de som blivit behandlade med van- liga metallstentar, och det blev en ännu högre grad av statistisk signifikans om man jämförde grupperna vad gäller icke fatal hjärtinfarkt eller kardiell död. Den multivariata analysen iden- tifierade användande av läkemedelsavgivande stent som en av de viktigaste faktorerna för sen stenttrombos. De trombotiska händelserna i denna studie var jämnt fördelade över de 12 må- naderna efter utsättning av klopidogrel. En nyligen publicerad artikel av Kuchulakanti och medarbetare styrker resultaten i BASKET-LATE. I denna studie identifierades utsättning av klo- pidogrel, njursvikt, bifurkationsstenos och in-stent-restenos som oberoende riskfaktorer för stenttrombos i läkemedelsav- givande stentar [10]. I SCAAR-rapporten från 2004 noteras att risken för infarkt i upp till ett år inte skiljer sig mellan patienter som fått läkemedelsavgivande stentar och vanliga metallsten- tar [11]. Däremot ser man, från ett år och framåt efter stentning, att kurvorna går isär, beroende på signifikant högre incidens av hjärtinfarkt i läkemedelsstentgruppen. Detta skulle kunna för- klaras av en ökad frekvens av sena stenttromboser, men andra förklaringar såsom generellt sjukare patienter i läkemedels- stentgruppen är också en möjlig förklaring. Data från år 2005 är ännu inte tillgängliga.

I vårt presenterade patientfall fick patienten en ocklusion i sin två och ett halvt år gamla läkemedelsavgivande stent en dryg vecka efter seponerad acetylsalicylsyrabehandling. Det är också av intresse att notera att patientens sex månader gamla stent av vanlig metall inte drabbades av någon trom-

bosbildning. Den restenos, med förmodat friskt endotel, som visualiserades i den vanliga metallstenten skyddade sannolikt mot trombos. I tidigare rapporterade fall liksom det aktuella har sen stenttrombos nästan uteslutande varit associerad till utsättande av samtliga trombocythämmare, men förekom- mer även under monoterapi med acetylsalicylsyra, både tidigt och sent efter klopidogrelutsättning [6]. Stenttromboser i lä- kemedelsavgivande stentar efter seponering av klopidogrel, men med sannolikt pågående ASA-behandling, sågs också i BASKET-LATE och i studien av Kuchulakanti och medarbete- re. Acetylsalicylsyra som monoterapi skyddar alltså inte helt från sen stenttrombos. Även vid förlängd kombinationsbe- handling med klopidogrel och acetylsalicylsyra i 6–12 måna- der, vilket rekommenderas i nypublicerade riktlinjer från

ACC/AHA/SCAI [2], uppstår sannolikt problemet med förhöjd incidens av sen stenttrombos när klo- pidogrel utsätts. Med detta i åtanke samt med beak- tande av läkemedelskostnader för klopidogrel och den ökade risken för blödningar med klopidogrel i kombination med acetylsalicylsyra jämfört med enbart acetylsalicylsyra (cirka 1 procents absolut ökning i Cure-studien) är det i nuläget omöjligt att uttala sig om optimal behandlingstid vad gäller kombinationsbehandling med klopidogrel och ace- tysalicylsyra efter implantation av läkemedelsav- givande stentar. Till vissa grupper av patienter, till exempel de med läkemedelsavgivande stent i väns- ter kranskärls huvudstam bör man enligt vår me- ning överväga livslång kombinationsbehandling med acety- lsalicylsyra och klopidogrel, men generellt kan vi inte rekom- mendera någon förlängning av kombinationsbehandling med acetylsalicylsyra och klopidogrel utöver sex månader efter PCI.

vid önskemål om utsättning av trombocythämmare i sam- band med kirurgi måste detta noggrant vägas mot ingreppets art och associerad blödningsrisk. Vi menar att acetylsalicylsy- ra idag seponeras regelmässigt, även vid mindre ingrepp, där det kanske är helt onödigt och i värsta fall skadligt. Patienter- na bör noggrant upplysas om faran med att utsätta acetylsali- cysyran. Via patienten kan då även kirurger, tandläkare och andra berörda vårdgivare få kännedom om riskerna med ut- sättning av trombocythämmare och de potentiellt mycket all- varliga följderna såsom ST-höjningsinfarkt och i värsta fall plötslig död.

Stenten bör expanderas väl

Tekniken vid implantation av stentar spelar sannolikt en viktig roll för den efterföljande risken för trombos. En stent som inte är anpassad till kärlväggen utan ligger i fritt lumen ökar sanno- likt risken för efterföljande stenttrombos. Det är således extra viktigt att just läkemedelsavgivande stentar expanderas väl med högt tryck och att eventuell efterkontroll med intravasku- lärt ultraljud sker. Detta löser dock inte problemet helt, ty en stor andel, 30–50 procent, av patienter som får läkemedelsav- givande stentar drabbas av positiv remodelering av kärlet, re- sultterande i ökad kärldiameter och förekomst av stent i fritt lu- men även om det initiala resultatet var gott. Detta leder till mal- apposition och kan vara en potentiell orsak till den ökade fre- kvensen av sena stenttromboser hos patienter med läkeme- delsavgivande stentar [12]. Andra orsaker till sena stenttrom- boser kan vara förekomst av icke nedbrytbar polymer på de lä- kemedelsavgivande stentarna och lokalt kroniskt dysfunktion- nell och protrombotiskt endotel efter den lokala cytotostatiska eller cytotoxiska exponeringen. Det finns dock en potential att förbättra utformningen och funktionen av läkemedelsavgivan-

»Drygt två må- nader efter ... utsätter patien- ten även acetyl- salicylsyra fem dagar innan en planerad tand- extraktion.«

de stentar. Lovande möjligheter är till exempel absorberbara stentar eller abciximabtäckta stentar.

I Sverige är variationen idag mycket stor mellan olika PCI-centra vad gäller andelen läkemedelsavgivande stentar av totala antalet stentar. Optimal andel är okänd men vi rekommenderar varje PCI-operatör att ställa sig frågan om den sannolikt ökade risken för sen stenttrombos är motiverad i syfte att reducera restenosrisken för den aktuella patienten. Det finns ju utöver detta även kostnadsaspekter som talar för viss restriktivitet. Vi tror att detta förhållningssätt kan komma att reducera användandet av läkemedelsavgivande stentar betydligt.

Sammanfattningsvis finns nu publicerade och rapporterade data som starkt talar för att läkemedelsavgivande stentar ökar risken för sena stenttromboser. Fallet som presenteras i vår artikel stödjer denna slutsats. Vi rekommenderar därför en viss restriktion i användandet av läkemedelsavgivande stentar i väntan på förbättrad design av dessa. Kombinationsbehandling med acetylsalicylsyra och klopidogrel verkar skydda mot sen stenttrombos och det är sannolikt att den optimala behandlingdurationen av denna kombination skiljer sig åt mellan patienter beroende på deras risk för blödning respektive stenttrombos. Det är därför svårt att generellt rekommendera någon längre behandlingduration än sex månader, vilket är vanligt förekommande efter implantation av läkemedelsavgivande stent i Sverige.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden, Jörg Carlsson och Rickard Linder: Resor i samband med vetenskapliga möten har delvis betalats av Cordis, Boston Scientific, Braun och Medtronic. Potentiella bindningar eller jävsförhållanden, Niclas Skyttberg: 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.
- Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Kern MJ, King SB 3rd, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation*. 2006;113(1):156-75.
- Cutlip DE, Baim DS, Ho KK, Popma JJ, Lansky AJ, Cohen DJ, et al. Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation*. 2001;103(15):1967-71.
- McFadden EP, Stabile E, Regar E, Cheneau E, Ong AT, Kinnaird T, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet*. 2004;364(9444):1519-21.
- Carlsson J, Reinius P, Muhr T, von Wangenheim B, Månsson A. Is late stent thrombosis in drug-eluting stents a real clinical issue? *Clin Res Cardiol*. 2006;95:suppl. 5.
- Ong AT, McFadden EP, Regar E, de Jaegere PP, van Domburg RT, Seruys PW. Late angiographic stent thrombosis (LAST) events with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(12):2088-92.
- Pfisterer ME. Presentation of the results of the Basel stent cost-effectiveness trial – Late thrombotic events (BASKET-LATE). 55th Annual Scientific Sessions of the American College of Cardiology. 2006. <http://www.theheart.org/article/669659.do>
- Schwartz RS, Chronos NA, Virmani R. Preclinical restenosis models and drug-eluting stents: still important, still much to learn. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(7):1373-85.
- Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*. 2005;293(17):2126-30.
- Kuchulakanti PK, Chu WW, Torguson R, Ohlmann P, Rha SW, Clavijo LC, et al. Correlates and long-term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *Circulation*. 2006;113(8):1108-13.
- Nilsson T, Albertsson P, James S, Olsson H, Lagerqvist B. SCAAR Årsrapport; 2004.
- Hong MK, Mintz GS, Lee CW, Park DW, Park KM, Lee BK, et al. Late stent malapposition after drug-eluting stent implantation: an intravascular ultrasound analysis with long-term follow-up. *Circulation*. 2006;113(3):414-9.

halvsides annons,
stående