

Protidestičková léčba po implantaci vstřebatelných stentů

Martin Malý

Interní klinika 1. LF UK a Ústřední vojenské nemocnice – Vojenské fakultní nemocnice, Praha

Doporučení pro antiagregační léčbu po implantaci vstřebatelných stentů nelze jednoduše převzít z doporučení po implantaci kovových lékových stentů. Je to dáno odlišnostmi jak technologickými, tak měnícími se mechanickými vlastnostmi během procesu resorpce, což není případ kovových stentů. V tomto přehledu se zaměříme na interpretaci limitovaných dat ze studií k této problematice a pokusíme se formulovat doporučení pro protidestičkovou léčbu po implantaci vstřebatelných stentů.

Klíčová slova: vstřebatelné stenty, duální protidestičková léčba, aspirin, ticagrelor, prasugrel.

Antiplatelet therapy after BVS implantation

It is not possible to simply adopt the guidelines' for the length of dual antiplatelet therapy after metal stent implantation and apply them for the bioresorbable scaffold implantation. It is due to the differences in the technology and also the mechanical properties of scaffolds are changing during the process of resorption. In this report we focus on the interpretation of the limited data from the trials and we will try to formulate the recommendation for the antiplatelet treatment after the scaffold implantation.

Key words: bioresorbable scaffolds, dual antiplatelet therapy, aspirin, ticagrelor, prasugrel.

Úvod

Po implantaci lékových koronárních stentů (DES) je duální protidestičková léčba (DAPT) kombinací kyseliny acetylsalicylové a inhibitoru receptoru P2Y₁₂ základem prevence ischemických příhod, včetně prevence trombózy stentu. V současnosti jsou dostupné tři inhibitory P2Y₁₂ receptoru: clopidogrel, ticagrelor a prasugrel. Clopidogrel je doporučen pro pacienty se stabilní ischemickou chorobou srdeční léčenou perkutánní koronární intervencí s implantací DES, zatímco všechny tři jsou doporučeny u pacientů s akutními koronárními syndromy (AKS) (1, 2).

S technologickým pokrokem ve vývoji nových generací stentů s tenkými struty a biokompatibilním nebo biodegradabilním polymerem se, ve srovnání s prvními generacemi DES, snižuje jejich trombogenicita a tím i riziko trombózy. Paralelně s tímto vývojem se mění i doporučení

pro délku a intenzitu DAPT. Nicméně nástup nové technologie – vstřebatelných stentů (BVS – Bioresorbable Vascular Scaffolds) – nastolil zcela novou otázku: jsou pro tuto novou technologii aplikovatelná doporučení týkající se DAPT, která jsou odvozená od doporučení pro DES? V tomto přehledu se zaměříme na technické aspekty BVS ovlivňující jejich trombogenicitu a výskyt trombózy těchto stentů se zaměřením na doporučení ohledně DAPT po jejich implantaci.

Současná doporučení pro dobu trvání DAPT

Aktualizovaná verze amerických doporučení doby trvání DAPT z roku 2016 doporučují u pacientů po elektivní implantaci DES DAPT minimálně po dobu 6 měsíců (Class I) s možností prodloužení při nízkém riziku krvácení na 12 měsíců (Class IIb) (2). U pacientů, kterým je DES implantován v rámci léčby AKS, je doporu-

čená doba trvání DAPT 12 měsíců (Class I); když riziko krvácení převyšuje protektivní benefit, lze dobu DAPT zkrátit. Pokud pacienti neměli žádné komplikace během jednoho roku DAPT a nemají zvýšené riziko krvácení, je možno léčbu prodloužit za hranici jednoho roku (Class IIb) (3). Doporučené postupy Evropské kardiologické společnosti (ESC) z roku 2014 doporučují léčbu DAPT 6 měsíců od elektivní implantace DES, s možností prodloužení u pacientů s vysokým rizikem trombotických příhod a nízkým rizikem krvácení, popřípadě zkrácením pod 6 měsíců u pacientů s vysokým krvácivým rizikem (Class IIb) (1). U pacientů s AKS je doporučená doba 12 měsíců bez ohledu na to, zda byl pacient léčen implantací DES či nikoliv, s možností prodloužení DAPT při individualizaci rozhodnutí na základě zvážení ischemického a krvácivého rizika. U pacientů, kteří mají vysoké riziko krvácení, je možné dobu DAPT zkrátit na 6, případně 3

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Martin Malý, PhD., Martin.Maly@uvn.cz

Interní klinika 1. LF UK a ÚVN, U Vojenské nemocnice 1 200, 169 02 Praha 6

Cit. zkr: Interv Akut Kardiolog 2017; 16(3): 103–105

Článek přijat redakcí: 4. 9. 2017

Článek přijat k publikaci: 10. 10. 2017

Tab. 1. Souhrn současných doporučení pro DAPT dle ESC a ACC/AHA po implantaci DES

	ESC 2014	ACC/AHA 2016
AKS	Maximum 12 měsíců (I-A) Kratší nebo delší doba (IIb-A)	Alespoň 12 měsíců (I-B-R) Kratší (IIb-C-LD) nebo delší doba (IIb-A)
Stabilní ICHS	6 měsíců (I-B)	Alespoň 6 měsíců (I-B-NR) > 6 měsíců při nízkém riziku krvácení (IIb-A) vysoké riziko krvácení: 3 měsíce (IIb-C-LD)
Sekundární prevence	U vybraných pacientů s vysokým ischemickým rizikem	Předchozí IM (1–3 roky) bez rizika krvácení: může být přínosná (IIb-A)

DAPT – dual antithrombotic therapy; ESC – European Society of Cardiology; ACC – American College of Cardiology; AHA – American Heart Association; DES – drug eluting stent; AKS – akutní koronární syndrom; ICHS – ischemická choroba srdeční; IM – infarkt myokardu; NR – non randomized; LD – limited data; R – randomized
Třída (Class): Class I – doporučený postup: výhody >>> riziko; Class IIa – doporučený postup: výhody >> riziko; Class IIb – doporučený postup: výhody ≥ riziko; Class III – žádná výhoda (pro A,B): výhody = riziko; Class III – nedoporučený postup: riziko > výhody; Úroveň síly dat (Level of Evidence – LAO); A – data z > 1 randomizované studie; B-R – data z ≥ 1 randomizované studie; B-NR – data z ≥ 1 nerandomizované studie; C-LD – data z randomizovaného či nerandomizovaného registru či observační studie

měsíce (Class IIb) (4). Obecně lze tedy shrnout, že léčba musí být individuální. Základním doporučením je doba trvání DAPT po elektivní intervenci s implantací DES 6 měsíců a po AKS 12 měsíců s možností zkrácení či prodloužení podle individuálního rizika rekurence ischemie či rizika krvácení (tabulka 1).

BVS: vlastnosti a vyplývající důsledky

Absorb BVS je vyroben z poly-L-lactidu (kyselina mléčná) a uvolňuje everolimus. Všechny komponenty BVS jsou v průběhu cca 5 let od implantace plně resorbovatelné. Vzhledem k vlastnostem polylactidu ve srovnání s kovem metalických stentů musí být k udržení radiální síly a cévní podpory struty BVS silnější (150 μm) a tlustší (188–213 μm). Zároveň vlastnosti polylactidu limitují velikost, o kterou lze zvětšit nominální rozměr (max. 0,5–0,7 mm), jinak dochází k frakturám a deformitám. Zlomeniny stentu a inkompletní apozice vedou k pozdní endotelizaci jako významnému trombogennímu faktoru. Ztráta integrity stentu během procesu absorpce v kombinaci s inkompletní endotelizací v místech nedostatečné apozice je dalším faktorem zvyšujícím riziko trombózy. A nakonec, jak bylo v randomizovaných studiích potvrzeno, BVS dosahují v akutní fázi po implantaci menšího průměru a dlouhodobě mají větší ztrátu dosaženého lumina (tzv. late lumen loss), což patrně odráží větší recoil tepny než po implantaci DES a je dalším rizikovým faktorem trombózy.

Trombóza BVS

V metaanalýze Lipinskiho (5), která zahrnovala 8 183 pacientů ve 26 studiích, se prokázala nebo pravděpodobná akutní trombóza BVS

vyskytla v 0,3 % a subakutní v 0,6 % případů. Je to nižší výskyt, než v dřívějším evropském multicentrickém registru GHOST-EU, kde se vyskytla prokázaná nebo pravděpodobná trombóza stentu v 1,5 % během 30 dnů od implantace.

Metaanalýza Stona (6) zahrnující studie ABSORB II, ABSORB III, ABSORB CHINA a ABSORB JAPAN potvrzuje nižší výskyt trombózy (0,9 % během 30 dnů od implantace), tedy výskyt spíše odpovídající analýze Lipinskiho (5).

Největší systematický přehled a metaanalýza Colleta (7), zahrnující 16 380 pacientů a 256 potvrzených nebo pravděpodobných trombóz z 59 studií, prokázal lehce zvýšený výskyt jak akutní (0,5 %), tak subakutní (1,0 %) trombózy BVS. Navíc z uvedených dat vyplývá, že riziko trombózy pravděpodobně trvá minimálně do doby, než je BVS plně vstřebán a velmi pozdní trombóza, zatím definovaná 1–2 lety od implantace, stále zůstává přibližně na úrovni 1 % (7).

Výsledky 3letého sledování ve studii ABSORB II (8) prokázaly 1,3% absolutní zvýšení výskytu trombózy též mezi druhým a třetím rokem ve srovnání s DES.

Srovnání s DES

Všechny dostupné metaanalýzy srovnávající výskyt trombózy BVS oproti DES druhé generace prokazují, že celkové riziko prokázané nebo pravděpodobné trombózy BVS je během prvního roku přibližně dvojnásobné. Navíc mezi prvním a druhým rokem sledování ve studiích ABSORB II a ABSORB JAPAN se ve skupině léčené DES žádná trombóza stentu nevyskytla. Výskyt trombózy BVS naopak pokračoval i ve třetím roce sledování ve studii ABSORB II (8), kde byl signifikantně zvýšen oproti DES (3 % vs. 0 %).

Duální antiagregační léčba (DAPT) po implantaci BVS

Jak vyplývá z výše uvedeného, kromě neovlivnitelných (konstrukce BVS) a ovlivnitelných (technika implantace, tzv. PSP protokol) faktorů hraje klíčovou roli ve výskytu trombózy BVS právě délka trvání DAPT. To potvrzuje subanalýza studie ABSORB II, kde pacienti s prokázanou velmi pozdní trombózou BVS byli již pouze na monoterapii, a naopak u pacientů (n = 63), kteří v době 3leté analýzy stále užívali DAPT, se žádná trombóza nevyskytla.

Tyto poznatky vedly k tomu, že v některých centrech je v DAPT po implantaci BVS jako druhé léčivo používán ticagrelor nebo prasugrel, byť se nejedná o pacienty s AKS, a po 30 dnech pacienti převádějí na clopidogrel (9).

Dle současného konsenzu expertů (10) je 6měsíční doba léčby DAPT po implantaci BVS nedostatečná. Riziko trombózy je během prvního roku od implantace přibližně dvojnásobné oproti druhé generaci DES, a proto počínaje studií ABSORB III je minimální doporučená doba DAPT 12 měsíců. Velmi pozdní trombóza BVS je popisovaná jak při 2letém sledování ve studii ABSORB JAPAN (11), tak při 2 a 3letém sledování ve studii ABSORB III (12, 8), tedy v době, kdy již dochází ke ztrátě integrity BVS. Tato zjištění vedou k úvahám změny doporučení doby trvání DAPT po implantaci BVS ve smyslu prodloužení léčby za horizont 12 měsíců, a to po dobu alespoň 24–30 měsíců.

Praktické výstupy

Prevence trombózy BVS začíná již selekcí vhodných pacientů a optimální technikou implantace (tzv. PSP protokol). Pacienti, u kterých není jistá spolupráce při léčbě DAPT, nebo mají zvýšené riziko krvácení (typicky pacienti vyžadující antikoagulační léčbu, např. při fibrilaci síní), by nikdy neměli být implantací BVS léčeni.

Budoucí směry vývoje

Všechny výše uvedené limitace se týkají první generace BVS, tedy prakticky výhradně vstřebatelného stentu Absorb. V tuto chvíli není zřejmé, nakolik se na zvýšeném výskytu trombózy podílí konstrukční charakteristika stentu. Technologický výzkum se nyní soustředí na další generace BVS, nejen druhou generaci stentu Absorb s tenčími struty, větším expanzním limitem a kratší dobou resorpce, ale i na další typy BVS (DESolve, Magmaris), u kterých

je předpoklad resorpce již za 12 měsíců, a tedy teoreticky významné snížení doby rizika trombózy BVS. V brzké době lze předpokládat další zpřesnění doporučení doby DAPT i s ohledem na typ BVS. V rámci studií přinesly velmi zajímavé nálezy výsledky intravaskulárních zobrazovacích metod, zvláště optické koherenční tomografie (OCT). V zásadě se potvrdilo, že proces endotelizace a bioresorpce je značně interindividuální. Nicméně rutinní invazivní vyšetřování mimo klinické studie je z medicínsko-ekonomických důvodů irelevantní. Též nejsou žádná dostupná data o významu testování reziduální aktivity

krevních destiček a i zde platí závěr doporučených postupů, že rutinní vyšetřování aktivity krevních destiček, kromě výzkumných aktivit, je kontraindikováno (1). Nicméně, jak je též uvedeno ve výše zmíněných doporučených postupech, toto vyšetření lze zvážit u specifických, vysoce rizikových situací pro trombotické komplikace, což by se dalo vztáhnout na určitou proporcii pacientů léčených BVS (13).

Závěr

Současná doporučení pro dobu trvání DAPT po implantaci DES nelze jednoduše pře-

nést na situaci po implantaci BVS, které mají zcela odlišné vlastnosti a rizikový profil. Zatím nebyla vydána žádná specifická doporučení, nicméně z dosavadních analýz vyplývá, že minimální doba DAPT po implantaci BVS je 12 měsíců a pokud to rizikový profil pro krvácení pacienta dovolí, lze zvážit extenzi za jeden rok DAPT (např. po implantaci více BVS, zvláště pak s překryvem). Tato doporučení mají úroveň evidence „C“ vzhledem k absenci randomizovaných dat a studií, které by byly speciálně zaměřeny na optimální dobu trvání DAPT po implantaci BVS.

LITERATURA

1. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EATS Guidelines on Myocardial Revascularization. *Eur Heart J* 2014; 35: 2541–2619.
2. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focus Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 1082–1115.
3. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: e319–228.
4. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment Elevation of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2016; 37: 267–315.
5. Lipinski MJ, Ecsarcega RD, Baxer NC, et al. Scaffold thrombosis after percutaneous coronary intervention with ABSORB bioresorbable Vascular scaffold: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol Intv* 2016; 9: 12–14.
6. Stone GW, Gao R, Kinura T, et al. 1-year outcomes with the Absorb bioresorbable scaffold in patients with coronary artery disease; a patient-level. Pooled meta-analysis. *Lancet* 2016; 387: 1277–1289.
7. Collet C, Asano T, Sotomi Y, et al. Early, late and very late incidence of bioresorbable scaffold thrombosis; a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and observational studies. *Minerva Cardioangiol* 2016; 65: 32–51.
8. Serruys PW, Chevalier B, Sotomi Y, et al. Comparison of an everolimus-eluting metallic stent for the treatment of coronary artery stenoses (ABSORB II); a 3 year, randomised, controlled, single-blind, multicentre clinical trial. *Lancet* 2016; 387: 537–544.
9. Tamburino C, Latib A, vanGeuns RJ, et al. Contemporary practice and technical aspects in coronary intervention with bioresorbable scaffolds: a European perspective. *Eurointervention* 2015; 11: 45–52.
10. Cortese B, Buccheri D, Stefanini GG, Mehran R. The contemporary pulse of bioresorbable-scaffold thrombosis among expert operators. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 2905–2906.
11. Onuma Y, Sotomi Y, Shiomi H, et al. Two-year clinical, angiographic, and serial optical coherence tomographic follow-up after implantation of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold and an everolimus-eluting metallic stent: insights from the randomised ABSORB Japan trial. *EuroIntervention* 2016; 12: 1090–101.
12. Chevalier B, Onuma Y, van Boven AJ, et al. Randomised comparison of a bioresorbable everolimus-eluting scaffold with a metallic everolimus-eluting stent for ischaemic heart disease caused by de novo native coronary artery lesions: the 2-year clinical outcomes of the ABSORB II trial. *EuroIntervention* 2016; 12: 1102–1107.
13. Capodanno D, Angiolillo DJ. Antiplatelet therapy after implantation of bioresorbable Vascular scaffolds. *J Am Coll Cardiol Intv* 2017; 5: 425–437.