

Verslag van het Second Belgian Congress on Acute Cardiac Care. Deel 2

Nieuwe perspectieven bij stenttrombose en antitrombotica

Sofie Gevaert

Op 11 juni organiseerde BIWAC haar tweede congres dat bijgewoond werd door meer dan 200 cardiologen, enkele urgentieartsen, intensivisten en verpleegkundigen.

Drie topics werden behandeld: cardiogene shock, stenttrombose + nieuwe anticoagulantia en plotse dood.

Iedere topic werd ingeleid door een casus uit de dagelijkse praktijk die voorgesteld werd door leden van de werkgroep. In het eerste deel brachten we verslag uit van de 'State of the art lecture: Cardiogenic shock' (*Tijdschr Cardiol*, 2010, 22 (5), 253-257). In dit tweede deel komen 'Stent Thrombosis, from genes to practice' en 'New antithrombotics, less thrombus, less bleeding?' aan bod.

Dr. Wijns, interventiecardioloog van het O.L.Vrouwziekenhuis Aalst, actief op Europees niveau als chairman van de EuroPCR en chairman van de recentelijk verschenen 'Guidelines on revascularisation' van de European Society of Cardiology, begon met goed nieuws: de incidentie van stenttrombose verminderde aanzienlijk: van 24 % in het begin van de jaren 90 (voor de komst van ticlopidine) tot actuele cijfers van ongeveer 0,5 %.¹

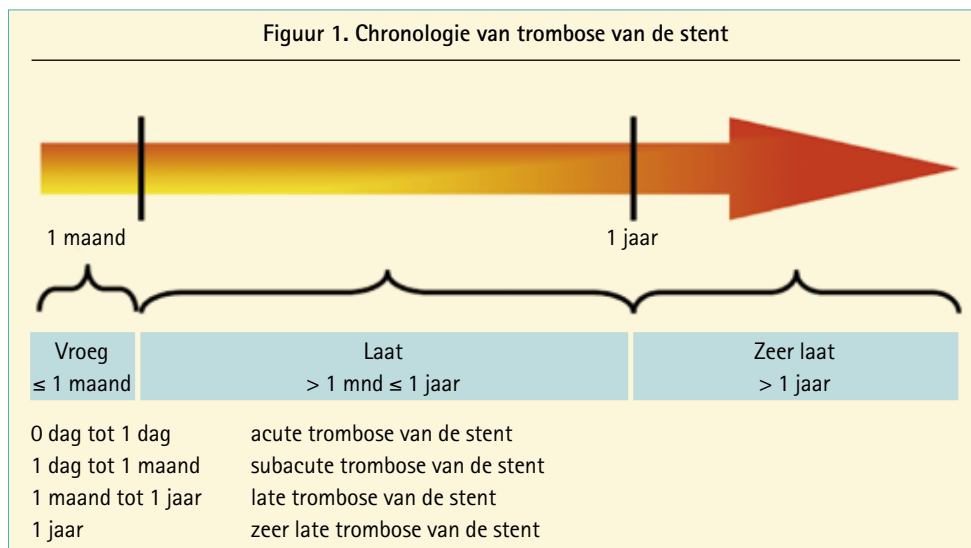
Hij illustreerde het onderscheid tussen vroege (< 1 maand; acute: < 1 dag en

subacute: > 1 dag-1 maand), late (> 1 maand, < 12 maand) en zeer late stenttrombose (> 12 maand). Zeer vroege stenttrombose is vooral proceduregerelateerd, met als belangrijkste risicofactoren: residuele dissecties, inadequate stentexpansie of het excessief gebruik van stentmateriaal. Het risico op vroege stenttrombose wordt groter naarmate het coronairlijden acuter wordt. Een gedaalde respons op antiplaatjetherapie is een andere belangrijke oorzaak van vroege stenttrombose, dit zowel bij bare-metal stents (BMS), als bij drug-eluting stents (DES). Late stenttromboses en zeer late

S. Gevaert
UZ Gent
Hartcentrum

Correspondentie
Dr. S. Gevaert
UZ Gent
Hartcentrum
De Pintelaan 185
9000 Gent

*De relatie tussen verminderde
 plaatjesinhibitie en
 toegenomen trombotische
 events staat onomstotelijk
 vast.*



stenttromboses zijn gelukkig zeer zeldzaam ('it's rare but it's there', ongeveer 0,4 % per jaar) en treden frequenter op bij DES.² Dit vertaalde zich niet in een hogere mortaliteit bij DES.³

Om stenttrombose te voorkomen moeten enerzijds de risicofactoren (vooral diabetes) optimaal gecontroleerd worden en anderzijds moet de medische therapie geoptimaliseerd worden. Verder willen we ook weten hoe lang er behoefte is aan dual antiplatelet therapy.

De relatie tussen verminderde plaatjesinhibitie en toegenomen trombotische events staat onomstotelijk vast.⁴ Het systematisch testen van plaatjesinhibitie of genetisch onderzoek naar de CYP2C19-variant (bij patiënten met deze variant is er verminderde plaatjesinhibitie onder clopidogrel) heeft maar zin als men daar ook een evidencebased therapeutische interventie kan aan koppelen. Dit wordt momenteel volop bestudeerd in enkele trials.

Dr. Wijns was niet zo onder de indruk van de resultaten van de CURRENT-OASIS VII trial waarbij gedurende de eerste 7 dagen na acuut coronair syndroom (ACS) (met en zonder revascu-

larisatie) een dubbele dosis clopidogrel gegeven werd aan patiënten met ACS; in een niet-geprespecificeerde subgroep van PCI-patiënten was er een significante risicoreductie van stenttrombose (42 % reductie van het relatieve risico, $p = 0,001$).⁵ Prasugrel, een nieuwe P2Y12-inhibitor, toonde een meer effectieve preventie van stenttrombose in de TRITON-TIMI 38-studie (58 % reductie van het relatieve risico, $p < 0,001$) ten koste van meer majeure bloedingen.⁶ Uit een subanalyse van deze studie bleek dat carriers van een afwijkend CYP2C19-allel meer stenttrombosen hadden onder clopidogrel versus prasugrel.⁷ Dr. Wijns positioneerde prasugrel dan ook voor patiënten met een laag bloedingsrisico en een hoog ischemisch risico. Clopidogrel blijft de eerste keuze voor patiënten met laag ischemisch risico. De vraag blijft wat de beste plaatjesinhibitor is voor patiënten met een hoog ischemisch risico + hoog bloedingsrisico. Dr. Wijns vermoedt dat plaatjesaggregatietesten en/of genetische screening ons in de toekomst zullen leiden bij deze keuze.

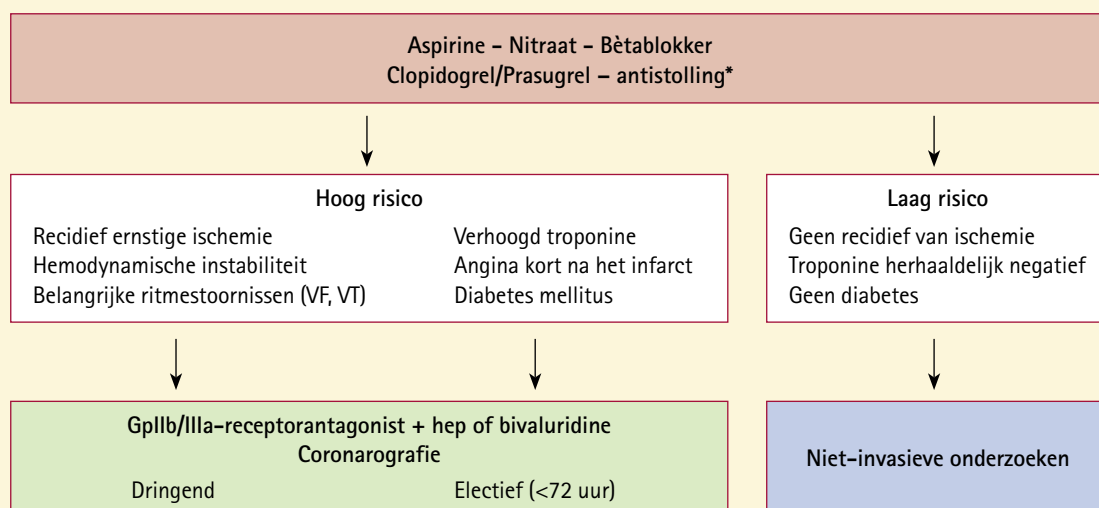
Over de optimale duur van dual antiplatelet therapy was dr. Wijns duidelijk: 'We hebben tot op heden geen enkele evidentie om dual antiplatelet therapy

*De vraag blijft wat de beste
 plaatjesinhibitor is voor
 patiënten met een hoog
 ischemisch risico + hoog
 bloedingsrisico.*

Figuur 2. Welke P2Y12-remmers in 2010?

Risico op ischemie	Hoog risico STEMI Diabetes mellitus Hoogrisico-ACS zonder ST-stijging (Tn+ en/of ST-veranderingen) Recidief onder clopidogrel Trombose van de stent	Laag risico Geen ST-veranderingen Geen stijging troponine (Patiënten niet in TRITON/PLATO)
Bloedingsrisico		
Hoog risico Vroeger CVA/TIA Leeftijd > 75 jaar Gewicht < 60 kg Chronisch orale anticoagulantia	???	Clopidogrel ± testen bloedplaatjes en/of genetisch onderzoek
Laag risico Geen vroeger CVA/TIA Leeftijd < 75 jaar Gewicht > 60 kg Geen chronische inname van orale anticoagulantia	Prasugrel ± testen bloedplaatjes en/of genetisch onderzoek	Clopidogrel ± testen bloedplaatjes en/of genetisch onderzoek

Figuur 3. ACS zonder ST-segmentelevatie

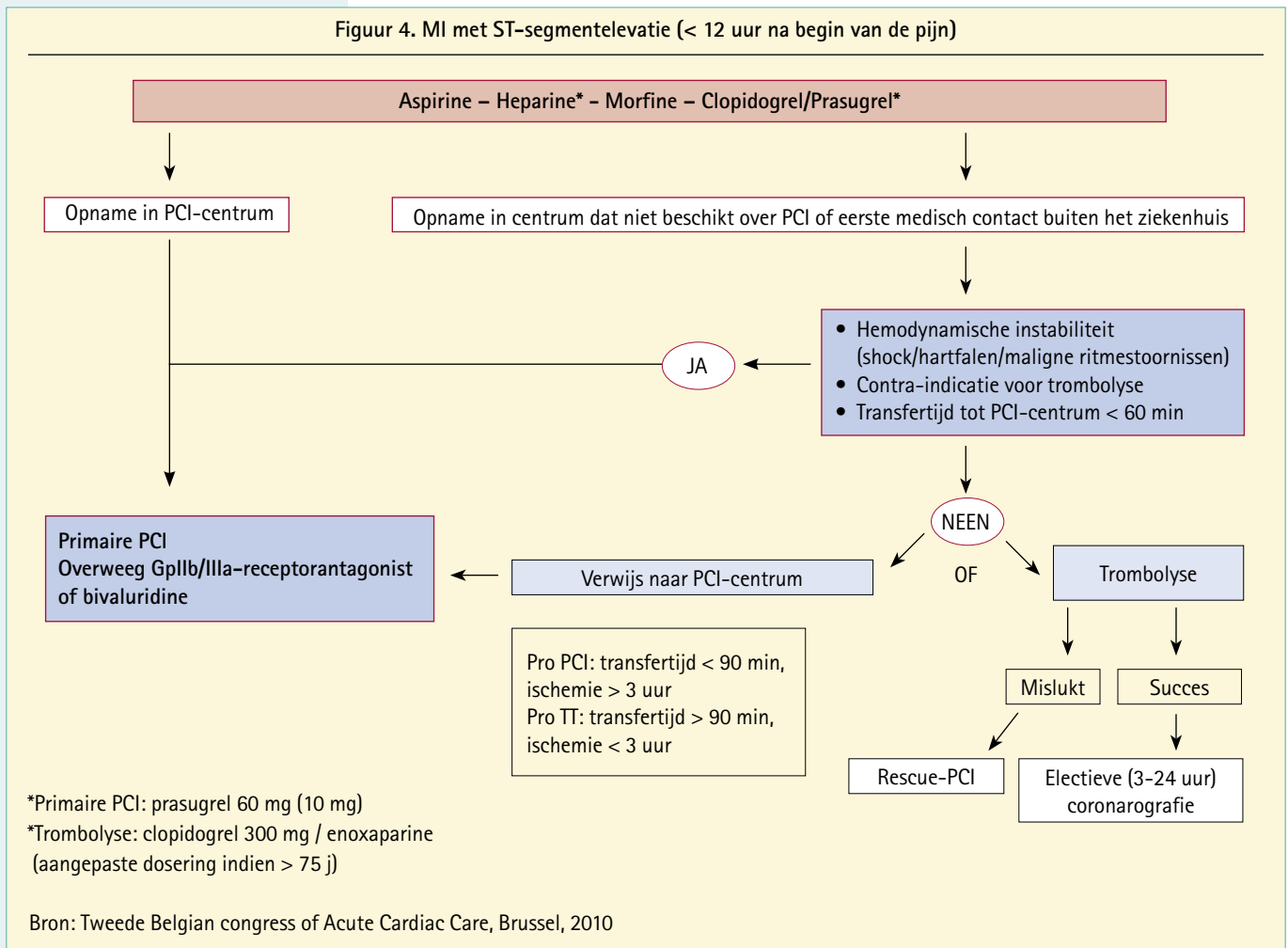


***Antistolling:**

- laagmoleculaire gewichtheparine: enoxaparine
- factor Xa-remmer: fondaparinux vooral bij patiënten met een hoog bloedingsrisico (oudere vrouwen, GFR < 60 ml/min)
- niet-gefractioneerde heparine: vooral bij dringende invasieve procedures

Bron: Tweede Belgian congress of Acute Cardiac Care, Brussel, 2010

Figuur 4. MI met ST-segmentelevatie (< 12 uur na begin van de pijn)



Over de optimale duur van dual antiplatelet therapy was dr. Wijns duidelijk: 'We hebben tot op heden geen enkele evidentie om dual antiplatelet therapy langer dan 1 jaar te geven.'

langer dan 1 jaar te geven.' Bovendien zijn er ook een aantal tegenargumenten zoals de hogere kost en een excès aan bloedingen. Momenteel lopen er studies zoals de DES US DAPT (n = 20 165, resultaat verwacht in 2014) die daar in de toekomst op zullen antwoorden. Resultaten van enkele kleinere studies worden tegen het einde van 2010 verwacht.

Dr. Wijns eindigde met enkele toekomstperspectieven: pathofysiologische studies van zeer late stenttromboses toonden een late overgevoeligheidsreactie aan. We moeten dus streven naar een betere biocompatibiliteit van de stents: 'Is de stent van de toekomst fully bio-erodable?'

New antithrombotics: less thrombus, less bleeding?

Prof. dr. Neumann, diensthoofd van het

Herzzentrum Bad Krözingen in Duitsland, probeerde ons te helpen bij de keuze van P2Y12-inhibitoren, glycoproteïne IIb/IIIa-antagonisten en alternatieven voor heparine voor de behandeling van ACS.

P2Y12-antagonisten

Prof. dr. Neumann ging nog dieper in op de TRITON-TIMI 38-studie en illustreerde aan de hand van subanalyses dat prasugrel een goede keuze is voor ACS-patiënten behandeld met PCI, met uitzondering van patiënten met voorgeschiedenis van stroke, een patiëntengroep waar het gebruik van prasugrel zeker vermeden moet worden. Het voordeel van prasugrel werd duidelijk aangetoond in twee patiënten subgroepen nl patiënten met diabetes en patiënten met ST elevatie myocardinfarct en dit zonder significante toename van bloedingen.

Voor patiënten ouder dan 75 jaar en met een gewicht lager dan 60 kg was er geen voordeel meer van prasugrel versus clopidogrel. Hij besprak ook een tweede nieuwkomer: ticagrelor, een direct werkende P2Y12-inhibitor. In de PLATO-studie werd ticagrelor vergeleken met clopidogrel bij patiënten met ACS: behandeling met ticagrelor resulteerde in een significante daling van het gecombineerde eindpunt van cardiovasculaire dood, myocardinfarct en stroke zonder toename van majeure bloedingen maar met wel meer spontane bloedingen, waaronder vooral fatale, intracraniale bloedingen.⁸

Iib/IIIa-antagonisten

Prof. dr. Neumann begon nogal controversieel met de vraag: 'Do we still need them?' om vervolgens aan de hand van een aantal recente en mindere recente studies (ISAR REACT II, Early ACS, BRAVE III, HORIZONS) aan te tonen dat hoogrisicopatiënten zeker nog baat hebben bij de toediening van Iib/IIIa-antagonisten.

Alternatieven voor heparine

Een derde stukje handelde over alternatieven voor heparine, met onder andere LMWH, fondaparinux en bivalirudine. In studies kon geen superioriteit aangetoond worden van LMWH ten opzichte van klassieke, ongefractioneerde heparine. In de OASIS V-studie ging het gebruik van fondaparinux gepaard met een belangrijke daling van bloeding met een daaraan gekoppelde daling van mortaliteit. Prof. dr. Neumann benadrukte echter het niet zo geringe risico van 'wire-trombose' bij patiënten behandeld met fondaparinux. Dit zou preproceduureel opgevangen worden door toediening van ongefractioneerde heparine, maar dat werd slechts in een beperkte (155) patiëntengroep aangetoond en moet dus met enige reserve geïnterpreteerd worden. Een derde alternatief voor heparine betreft bivalirudine, een directe thrombine-inhi-

tor. In de ACUITY-PCI- (NSTEMI-patiënten) en HORIZONS AMI (STEMI-patiënten) studie waren er significant minder bloedingen bij patiënten in de bivalirudinegroep versus combinatie heparine of enoxaparine +Iib/IIIa-antagonisten, in de HORIZONS AMI-studie (bivalirudine vs heparine + Iib/IIIa-antagonisten) ging dit bovendien gepaard met een reductie in 30 dagen mortaliteit. Op basis van deze studies gaat de voorkeur van prof. dr. Neumann dan ook uit naar gebruik van bivalirudine als anticoagulant bij STEMI-patiënten.

Prof. dr. Claeys, interventiecardioloog in het UZA en medeorganisator van het congres, sloot het ochtendprogramma af met de geüpdate versie van de 'flowchart voor acute coronaire syndromen' die u eveneens kan terugvinden op www.biwac.be. ■

Referenties

- 1 Moreno, R., Fernandez C., Hernandez R., Alfonso F., Angiolillo, D.J., Sabaté, M. et al. Drug-eluting stent thrombosis. Results from a pooled analysis including 10 randomized studies. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45, 954-959.
- 2 Bavy, A., Bhatt, D.L. Appropriate use of drug-eluting stents: balancing the reduction in restenosis with the concern of late thrombosis. *Lancet*, 2008, 371, 2134-2143.
- 3 Stettler, C., Wandel, S., Allemann, S., Kastrati, A., Morice, M.C., Schömig, A. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet*, 2007, 370, 937-948.
- 4 Niet gepubliceerd: Brar ACC 2010: Meta-analysis of impact of measurement of platelet inhibition with Verify now on events.
- 5 Mehta, S.R., Tanguay, J-F., Eikelboom, J.W., Jolly, S.S., Joyner, C.D. et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomized factorial trial. *Lancet*, 2010, [E-pub ahead of print].
- 6 Wiviott, S., Braunwald, E., McCabe, C., Montalescot, G., Ruzyllo, W., Gottlieb, S. et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2007, 357, 2001-2015.
- 7 Mega, J., Close, S., Wiviott, S., Shen, L., Hockett, R., Brandt, J. et al. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med*, 2009, 360, 354-362.
- 8 Wallentin, L., Becker, R.C., Budaj, A., Cannon, C.P., Emanuelsson, H., Held C. et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2009, 361, 1045-1057.