



**Universiteit
Leiden**
The Netherlands

Innovative therapies for optimizing outcomes of coronary artery disease

Ahmed, T.A.H.N.

Citation

Ahmed, T. A. H. N. (2011, December 15). *Innovative therapies for optimizing outcomes of coronary artery disease*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/18249>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/18249>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).



Chapter 9

Samenvatting, conclusies en
toekomstperspectief

SAMENVATTING, CONCLUSIES EN TOEKOMSTPERSPECTIEF

Het doel van dit proefschrift is om te evalueren wat de relevantie is van gecombineerde farmacologische en aanvullende mechanische therapieën ter verbetering van de uitkomst van primaire percutane interventies (PPCI) voor de behandeling van het ST-segment elevatie myocardinfarct (STEMI). Ook worden de voorspellende factoren van de hoeveelheid stolsel (thrombus graad) bij STEMI patiënten in kaart gebracht en is beschreven hoe de relatie is met de uitkomst en het effect op de pre-hospitale behandeling van deze patiënten. Daarnaast wordt speciale aandacht geschonken aan de klinische resultaten van biodegradable-polymer drug-eluting stents (DES = medicijnafgevend stents) met betrekking tot het risico op stent thrombose en hernieuwde revascularisatie procedures van het behandelde vaatsegment. Daarbij wordt er een vergelijking gemaakt tussen a) biodegradable-polymer biolimus-, sirolimus- en paclitaxel-eluting stents en tussen b) biodegradable-polymer eluting en permanente polymer eluting stents. Vervolgens worden enkele nieuw verschenen geneesmiddelen voor de behandeling van coronairlijden besproken, met speciale aandacht voor middelen die de bloedplaatjes remmen, antistollingsmiddelen en middelen voor de behandeling van dyslipidemieën. Tenslotte geven we een overzicht van problemen die na het plaatsen van een stent kunnen optreden, in het bijzonder in-stent restenose en stent malappositie.

SAMENVATTING

De introductie van dit proefschrift (**Hoofdstuk 1**) begint met een beschrijving van de huidige inzichten in de toepassing van stolselverwijdering door middel van aspiratie en abciximab als aanvullende behandelingen rondom de PPCI om de hoeveelheid stolsel te verminderen. Daarna worden de nieuwe biodegradable-polymer DES beschreven. Tenslotte wordt er een overzicht gegeven van in-stent restenose en thrombose definities en classificaties, en van stent malappositie en de recente innovaties die het optreden hiervan kunnen voorkomen.

In **Hoofdstuk 2** wordt de aanvullende rol van mechanische thrombus verwijdering door middel van aspiratie gedurende de PPCI voor STEMI patiënten onderzocht die in de ambulance abciximab hebben gekregen volgens het Leidse MISSION! protocol. Daarbij werden 158 patiënten onderzocht die voor aankomst in het ziekenhuis al abciximab hadden gekregen: 79 patiënten ondergingen PPCI met thrombusaspiratie en 79 zonder thrombusaspiratie. De groepen waren vergelijkbaar qua pre-procedurele klinische en angiografische karakteristieken. Het voorkomen van compleet ST-segment herstel na 90 minuten was hoger in de groep behandeld met thrombusaspiratie ($p=0.002$), en multivariate logistische regressieanalyse identificeerde alleen thrombusaspiratie als een onafhankelijke voorspeller van ST-segment herstel (odds ratio= 9.4, 95% CI = 2.6-33.5, $p=0.001$). Er werd geen verschil gezien tussen

de groepen in enzymatische infarctgrootte zoals bepaald met de piek-CK ($p=0.7$) en piek troponine-T ($p=0.4$) waarden. Ook de LV ejectiefractie na 3 maanden was vergelijkbaar tussen de groepen ($p=0.9$). Na 12 maanden klinische follow-up, liet de thrombusaspiratie groep een lagere sterfte zien (log-rank $p=0.03$). Op basis van deze studie lijkt een selectieve benadering van thrombusaspiratie een aanvullende waarde te hebben, ook wanneer abciximab is toegediend.

De hypothese van de studie zoals beschreven in **Hoofdstuk 3** was dat vroege voorspelling van de hoeveelheid stolsel mogelijk is, en dat dit effect zou kunnen hebben op de pre-hospitale triage van STEMI patiënten. 153 opeenvolgende patiënten die zich presenteerden met een STEMI werden geïncludeerd. De aanwezigheid van thrombus werd vastgesteld door middel van angiografie en gecategoriseerd volgens de TIMI Study Group score. Vervolgens werden patiënten ingedeeld in twee groepen: hoge thrombus graad (HTG: score 4-5) of lage thrombus graad (LTG: score 1-3). Naar voorspellers voor angiografische thrombus graad werd gezocht onder klinische, angiografische en laboratorium parameters. De infarctgrootte en scintigrafische LV ejectiefractie na 3 maanden werd in beide groepen bepaald. 94 patiënten (58 ± 11 jaar, 75% man) presenteerden zich met HTG en 59 patiënten (58 ± 12 jaar, 79% man) met LTG. Pre-infarct angina pectoris werd vaker gezien in de LTG groep (25% vs. 10%, $p=0.009$). De pre-procedurele TIMI flow was lager in de HTG groep ($p<0.001$). Thrombusaspiratie werd vaker verricht in de HTG groep ($p<0.001$). De afwezigheid van pre-infarct angina pectoris (OR=0.29, 95% CI=0.11-0.75, $p=0.01$) en proximale lokalisatie van de culprit laesie (OR=2.10, 95% CI=1.02-4.36, $p=0.04$) waren de enige onafhankelijke voorspellers van HTG. HTG was een onafhankelijke voorspeller van hogere piek-CK ($p<0.001$) en -troponine-T ($p<0.001$) waarden en een lagere LV ejectiefractie ($p=0.05$), naast mannelijk geslacht en het niet gebruiken van een statine. Geconcludeerd werd dat pre-infarct angina pectoris is geassocieerd met minder thrombus en proximale lokalisatie van de culprit laesie geassocieerd is met meer thrombus. Meer thrombus is geassocieerd met grotere infarctgrootte en iets lagere LV ejectiefractie. Deze studie kan klinische implicaties hebben voor de behandelstrategie, vooral in de toepassing van farmacotherapie met als doel de hoeveelheid thrombus te verminderen voorafgaand aan stent implantatie.

In **Hoofdstuk 4** wordt een meta-analyse en systematisch overzicht beschreven van biodegradable-polymer (BioPol) DES om 1) het risico van hernieuwde revascularisatie van het behandelde vaatsegment en het risico op stent thrombose onder verschillende groepen BioPol DES vast te stellen, en 2) dit te vergelijken met permanente polymer sirolimus-eluting stents. Op PubMed werden alle relevante artikelen tussen januari 2005 en oktober 2010 opgezocht. Inclusiecriteria waren (a) implantatie van een DES met biodegradable polymer, (b) beschikbare follow-up data van klinische eindpunten van minimaal 30 dagen en/of middellange follow-up (tot 1 jaar). In totaal werden 22 gerandomiseerde en observationele studies

gevonden met daarin 8264 patiënten, die voldeden aan de selectiecriteria: 9 studies met 2042 patiënten waarin biodegradable polymer sirolimus-eluting stents (BioPol-SES) werden geïmplant; 8 studies met 1731 patiënten waarin biodegradable-polymer paclitaxel-eluting stents (BioPol-PES) werden gebruikt; en 7 studies met 4491 patiënten waarin biodegradable-polymer biolimus A9-eluting stents (BioPol-BES) werden geïmplant. Na 30 dagen was er een hoger risico op revascularisatie van het behandelde vaatsegment in de BioPol-BES groep vergeleken met de BioPol-SES groep (OR = 3.4, 95% CI = 1.3-9.6, $p=0.006$), dat vooral veroorzaakt werd door het hogere risico op stent thrombose in de BioPol-BES groep (OR = 3.9, 95% CI = 1.1-14.0, $p=0.04$). Er waren geen significante verschillen tussen de andere stents op de korte termijn. Na een jaar was er een bijna 3x zo hoger risico op revascularisatie van het behandelde vaatsegment in de BioPol-PES (OR = 2.8, 95% CI = 1.3-6.0, $p=0.01$), en een meer dan 2x zo hoog risico in de BioPol-SES groep (OR = 2.2, 95% CI = 0.2-10, $p=0.04$), vergeleken met de BioPol-BES. Er was geen significant verschil tussen de BioPol-SES en BioPol-PES. Het risico op stent thrombose na 1 jaar was niet significant verschillend tussen de verschillende studiegroepen ($p=0.2$), hoewel er numeriek 3x zo vaak stent thrombose in de BioPol-PES groep optrad in vergelijking met de BioPol-SES groep (1% vs. 0.3%). In een andere analyse waarin alle gerandomiseerde studies (7 studies) met BioPol-DES (3778 patiënten) en PermPol-DES (3291 patiënten) werden opgenomen was het risico op hernieuwde revascularisatie van het behandelde vaatsegment en het risico op stent thrombose niet significant verschillend tussen de groepen (OR = 0.8, 95% CI = 0.5-1.4, $p=0.5$ en OR = 0.7, 95% CI = 0.2-2.4, $p=0.5$, respectievelijk). De conclusie was dat de verschillende BioPol-DES van elkaar verschillen. De korte en middellange succespercentages zijn niet vergelijkbaar. Ook bleken BioPol-DES niet noodzakelijk beter dan PermPol-DES).

Hoofdstuk 5 bevat een review artikel waarin een vrijwel volledig overzicht wordt gegeven van recent verschenen nieuwe geneesmiddelen ter behandeling van coronairlijden. De besproken geneesmiddelen zijn: geneesmiddelen ter behandeling van dyslipidemie, geneesmiddelen die de atherosclerotische plaque stabiliseren en hun progressie stoppen, anti-angineuze middelen, renine-angiotensine-aldosteron-systeem remmers, anti-bloedplaatjes middelen en anticoagulantia.

Hoofdstuk 6 is een review artikel met betrekking tot in-stent restenose (ISR). Hierin geven we 1) een overzicht van recente innovaties voor het optimaliseren van de uitkomsten van coronaire stenting procedures, en 2) up-to-date informatie over preventie van ISR. Dit omvat het verbeteren van stent ontwerpen, nieuwe stent coatings, nanodeeltjes op basis van drug delivery en genterapie. We belichten ook de huidige behandel opties voor de ISR.

In Hoofdstuk 7 presenteren we een overzicht over late stent malappositie (LSM) in het bare-metal stent (BMS) en het DES tijdperk. In dit hoofdstuk worden verschillende aspecten van

stent malapposities besproken: de definitie en classificatie, de pathofysiologie, de risicofactoren, de incidentie in BMS en DES, de nieuwe diagnostische middelen om het vast te stellen en tenslotte de huidige mogelijkheden voor de behandeling ervan en een toekomstperspectief.

CONCLUSIES

- In STEMI patiënten die behandeld worden met PPCI en vroeg (in de ambulance) abciximab toegediend krijgen, lijkt manuele thrombusaspiratie de post-procedurele ST-segment resolutie te verbeteren en te leiden tot een betere klinische uitkomst. Daarom lijkt een selectieve strategie van thrombusaspiratie, ook na toediening van abciximab, waarde te hebben, ondanks het feit dat er enzymatisch geen verschillen waren in infarctgrootte en er geen verschillen in LV functie waren bij Gated-SPECT.
- Pre-infarct angina pectoris is geassocieerd met een lagere angiografische thrombus graad, in tegenstelling tot proximale locatie van de culprit lesie. Hogere thrombus graad is geassocieerd met grotere infarctgrootte en slechtere LV functie. Dit kan klinische implicaties hebben bij de keuze van de behandelstrategie, vooral de farmacotherapie met als doel de thrombus graad te doen afnemen voor stent implantatie. Dit geldt vooral bij patiënten zonder pre-infarct angina pectoris.
- De uitkomst van de diverse BioPol-DES is verschillend. Het korte- en middellange termijn succes is niet uitwisselbaar en vragen om een zorgvuldige beoordeling van nieuwe BioPol-DES die verschijnen voordat ze een nieuwe standaard van zorg kunnen worden. De uitkomst van BioPol-DES is niet noodzakelijk beter dan de uitkomst van PermPol-DES.
- Er is veel geïnvesteerd om tot een betere klinische effectiviteit en veiligheid te komen van nieuwe geneesmiddelen ten opzichte van de reguliere behandeling van coronairlijden. Een beter begrip van de verschillende moleculaire en cellulaire mechanismen die aan coronairlijden ten grondslag liggen, hebben geleid tot innovaties en nieuwe geneesmiddelen voor de behandeling ervan. De komende jaren kunnen meer geneesmiddelen worden verwacht.
- Gedurende de laatste jaren zijn veel voorspellende factoren voor in-stent restenose geïdentificeerd. Deze factoren zijn niet alleen zinvol voor de risicostratificatie van patiënten, maar hebben ook geleid tot een beter begrip van de oorzaak van deze complexe aandoening. Vele innovatieve therapieën zijn ontwikkeld om tot een optimale anti-restenose therapie te komen.
- Stent malapposities is een relatief veelvoorkomende bevinding na stent implantatie. Hoewel stent malapposities is geassocieerd met stent thrombose, blijft het laatste een zeldzame complicatie. Omdat de incidentie van stent malapposities veel groter is dan die van stent thrombose, is stent malapposities waarschijnlijk een van de vele factoren die het risico op stent thrombose verhogen.

TOEKOMSTPERSPECTIEF

1. Primaire percutane coronaire interventie

- Primaire PCI is de gevestigde behandeling om reperfusie van de coronairen te verkrijgen tijdens de behandeling van het acute myocardinfarct (AMI). In aanvulling op farmacologische behandelingen, zijn verschillende thrombusaspiratie methoden onderzocht om het risico van embolisatie te verminderen. Tot dusver is het niet bekend welke groep patiënten de meeste baat heeft bij thrombusaspiratie en of een selectieve strategie voor thrombusaspiratie op basis van thrombusgraad, tijd tot behandeling of andere factoren, niet beter is. Gerandomiseerde studies die voldoende 'gepowered' zijn op klinische uitkomsten zijn nodig om de vele vragen over de effectiviteit van thrombusaspiratie te beantwoorden en om de huidige klasse 2 indicatie (redelijk om de procedure uit te voeren) te verhogen naar klasse 1 (procedure dient te worden uitgevoerd).
- Pre-hospitale triage van STEMI patiënten wordt steeds breder toegepast. Echter, voor PPCI centra is dit niet mogelijk zonder belangrijke logistieke obstakels te overwinnen. In deze studie worden de ervaringen van het Leidse Universitair Medisch Centrum (LUMC) beschreven waarbij een sterk gestandaardiseerd protocol wordt gehanteerd voor de behandeling van STEMI patiënten (MISSION! protocol). Dit protocol omvat een geïntegreerde benadering van vroege farmacotherapie en mechanische reperfusie om een optimale uitkomst te bereiken.
- Er is veel geïnvesteerd in de ontwikkeling van nieuwe antithrombotische medicatie die oraal of intraveneus kan worden toegediend en, in tegenstelling tot de huidige thiënopyridines, resulteren in een directe werking en een reversibel effect hebben op de remming van de thrombocyt P2YP12 receptor. Het concept van snelwerkende en reversibele thrombocyten remming zal leiden tot verder onderzoek om de pre-hospitale farmacotherapeutische behandeling te optimaliseren bij patiënten met een hoge thrombus graad.
- In dit proefschrift concluderen we dat de afwezigheid van pre-infarct angina pectoris geassocieerd is met een hoge thrombus graad. Het kan nuttig zijn om een score te ontwikkelen waarin diverse klinische en snel beschikbare laboratoriumwaarden, eventueel in combinatie met andere scores (bijvoorbeeld TIMI risk score) kunnen worden geïntegreerd om te voorspellen welke patiënten de meeste baat hebben bij vroege pre-hospitale behandeling.

2. In-stent restenose

- Restenose is een complexe aandoening waarvan nog niet alle pathofysiologische mechanismen die eraan ten grondslag liggen, worden begrepen. Vooral genetische markers helpen ons bij het ontrafelen van het proces van restenose. Hierdoor kunnen meer gerichte behandelingen worden ontwikkeld en toegepast.

- De huidige ontwikkelingen in het veld van gen-therapie behoren wellicht tot de toekomstige behandelopties van restenose. Ontwikkelingen op het gebied van stent design en nanodeeltjes-gebaseerde toedieningsmethoden (nano-vehicles) hebben inmiddels geleid tot conceptuele veranderingen in de preventie en behandeling van restenose.
- De nieuwe biodegradable polymer DES zouden weleens een belangrijke stap voorwaarts kunnen zijn op weg naar de ideale stent. Zoals de meta-analyse laat zien zijn ze niet duidelijk beter dan de permanente polymer DES. Echter, met de biolimus-biodegradable stents zijn veelbelovende resultaten geboekt, vooral bij de lange-termijn follow-up. De integratie van nieuwe inzichten in de anti-proliferatieve drugs en de farmacokinetica ervan (biolimus/novolimus), de polymer (biodegradable-polymer/polymer-free) en het stent platform (biodegradable stents), zal naar verwachting leiden tot een oplossing van het probleem van in-stent thrombose en restenose.

