

DOKTORGRADSAVHANDLING:

# TROMBEASPIRASJON VED PCI-BEHANDLING AV STEMI (PRIMARY PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION AND THE ROLE OF THROMBUS ASPIRATION)

*Tone Svilaas, Universitetet i Groningen, Nederland*

## Sammendrag av avhandling for ph.d.-graden 13. desember 2010.

*Tone Svilaas er bl.a. annet første-forfatter av artikkelen i the New England Journal of Medicine der den kjente og meget siterte Tapas-studien ble publisert i 2008.*

*Redaktørens kommentar.*

Myokardinfarkt med elevasjon av ST-segmentet (STEMI) blir vanligvis forårsaket av en ruptur av et aterosklerotisk plakk, fulgt av aggregering av blodplater og tromboseddannelse, som gir en akutt okklusjon av en koronararterie. Primær perkutan koronar intervensjon (PCI) er den foretrukne behandling ved STEMI.<sup>1,2</sup>

Denne avhandling beskriver rollen til fjernelse av aterotrombotisk materiale ved hjelp av aspirasjon ved primær PCI. I tillegg undersøkes de generelle aspekter ved invasiv og farmakologisk behandling av STEMI-pasienter.

I avhandlingens første del gjennomgås kort den historiske utviklingen av patofysiologi og behandling ved STEMI. Annen del dreier seg om metodeutvikling av primær PCI, stenter og adjuvant farmakologisk behandling. En artikkel av David Massel omtales, der det blir gjort en evaluering av effekten av PCI ved akutt myokardinfarkt versus ingen behandling.<sup>3</sup> Denne sammenligning er aldri undersøkt i randomiserte studier, siden primær PCI ble utviklet etter at trombolyse ble en akseptert behandlingsform. Forfatteren brukte data fra 30 studier

og fant en odds ratio for mortalitet med primær PCI sammenlignet med ubehandlede kontroller på 0,56, som tilsvarer en teoretisk reduksjon av korttidsrisiko for død på 44 %.

Bruk av stent ved primær

PCI er begrunnet med mindre behov for senere revaskularisering, men reduserer ikke mortaliteten sammenlignet med PCI uten stenting. Reokklusjon blir ansett som en bedre prediktor på redusert venstre ventrikkelfunksjon og kardiovaskulær mortalitet enn antall revaskulariseringer.<sup>4,5</sup> Effekten av en "ren (bar) metallstent" (BMS) på reokklusjon, restenose og subakutt trombose

beskrives. I en meta-analyse ble resultatene samlet fra i alt 6192 pasienter i 10 randomiserte studier som sammenlignet BMS-implantering med ballongdilatasjon. Det var en imponerende reduksjon i antall reokklusjoner (6,7 % vs 10,1 %,  $p=0,03$ ) og restenoser (23,9 % vs 39,3 %,  $p<0,001$ ), men ikke reduksjon i antall subakutt trombose (1,7 % i begge grupper). Disse funn støtter bruk av BMS ved STEMI.

Ved siden av den mekaniske reperfusjon hos pasienter med STEMI, er adjuvant farmakologisk behandling av tromben, blant annet glykoprotein (GP) IIb/IIIa-hemmere, viktig.<sup>6,7</sup> I avhandlingen diskuteres en artikkel av Montalescot og medarbeidere som gir tre-års-resultater av *Abciximab Before Direct Angioplasty and Stenting in Myocardial Infarction Regarding Acute and Long-term Follow-up (ADMIRAL)*-studien. Denne studien med 288 pasienter er den første som demonstrerer fordelene med GP IIb/



IIIa-hemmeren abciximab ved oppfølging på mer enn ett år.<sup>8</sup> Studien viste en trend mot redusert mortalitet og det kombinerte endepunkt død, residiv av myokardinfarkt og akutt revaskularisering ved infarkt ("major adverse cardiac events", MACE).

Selv om resultatene ved primær PCI er bedret med stenting og adjuvant medikasjon, blir reperfusjonen i myokardet ofte begrenset av mikrovaskulær obstruksjon på grunn av embolisering og okklusjon av distale kar som bidrar til økt infarktstørrelse og redusert overlevelse.<sup>9</sup> I de seneste år er trombektomi-katetre evaluert for deres rolle i å forhindre distal embolisering. I avhandlingens hoveddel beskrives design og primære og sekundære endepunkter til den prospektive og randomiserte studien *Thrombus Aspiration in Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS)*. Denne studien med 1071 pasienter med STEMI undersøkte om manuell trombeaspirasjon ved primær PCI gir bedre mikrovaskulær reperfusjon enn konvensjonell PCI med ballongdilatasjon. Pasientene ble randomisert til trombeaspirasjon med 6 F Export aspirasjonskateter (Medtronic Corporation, USA) eller ballongdilatasjon før plassering av en intrakoronar stent. Farmakologisk behandling var i henhold til de aktuelle internasjonale retningslinjer og besto av GP IIb/IIIa-hemmere fulgt av PCI. Randomisering ble gjort før koronar angiografi. Det primære endepunkt var den angiografiske myokardiale "blush" grad (MBG) på 0 eller 1, som uttrykk for redusert myokardial perfusjon. Sekundære endepunkter var enzymatisk infarktstørrelse, resolusjon av ST-segment-elevasjon, distal embolisering etter prosedyre og andel MACE etter 30 dager og etter ett år.

De primære resultatene i studien viser at trombeaspirasjon bedret den myokardiale reperfusjon.<sup>10</sup> I pasientgruppen som fikk trombeaspirasjon, hadde 17,1 % MBG på 0 eller 1, mot 26,3 % hos gruppen med konvensjonell PCI ( $p < 0,001$ ). Komplet resolusjon av ST-segment-elevasjon var på henholdsvis 56,6 % og 44,2 % ( $p < 0,001$ ). Denne gunstige effekt av aspirasjon var uavhengig av kliniske eller angiografiske karakteristika som alder, kjønn, total iskemitid, infarktrelatert koronarark, "thrombolysis in myocardial infarction (TIMI)-flow"

før prosedyren eller synlig trombe på angiogrammet. Det var også en bedring av kliniske utfallsparametre etter 30 dager, dog ikke signifikant. Antall døde blant pasienter med MBG på 0 eller 1, 2 og 3 var henholdsvis 5,2 %, 2,9 % og 1,0 % ( $p = 0,003$ ), og andel MACE var 14,1 %, 8,8 % og 4,2 % ( $p < 0,001$ ). Histopatologisk undersøkelse bekreftet vellykket aspirasjon hos 72,9 % av pasientene. Trombeaspirasjon er således anvendelig hos de fleste pasienter med akutt myokardinfarkt, og metoden resulterer i både bedre perfusjon av myokard og klinisk utfall enn med konvensjonell PCI.

Den forbedrede myokardperfusjon har formodentlig en positiv effekt på remodelering av venstre ventrikel,<sup>11</sup> og derved på senere klinisk utfall.<sup>12</sup> Ett års mortalitet og data på reinfarkt viser faktisk en positiv effekt av trombeaspirasjon.<sup>13</sup> Kardial død etter ett år var på 3,6 % (19 av 535) i gruppen med trombeaspirasjon og 6,7 % (36 av 536) i gruppen med konvensjonell PCI (hasard ratio [HR] 1,93; 95 % konfidensintervall [KI] 1,11-3,37;  $p = 0,020$ ). Kardial død eller ikke-fatalt reinfarkt så vi hos henholdsvis 5,6 % (30 av 535) og 9,9 % (53 av 536) (HR 1,81; 95 % KI 1,16-2,84;  $p = 0,009$ ). Vi fant at PCI ved STEMI med trombeaspirasjon forbedret ett års klinisk resultat sammenlignet med konvensjonell PCI, i tråd med en nylig publisert metaanalyse med individuelle pasientdata.<sup>14</sup> Katetre for trombektomi brukes i økende grad i forebygging av distal embolisering.<sup>15-17</sup> Trombeaspirasjon blir nå i de europeiske retningslinjene klassifisert som behandlingsindikasjon IIa A.<sup>18</sup>

Fordi TAPAS-studien gir viktig støtte til bruk av trombeaspirasjon som første steg i PCI i en vanlig STEMI-populasjon, handler siste del i avhandlingen om denne metodens rolle i klinisk praksis og den relative rolle andre behandlingskomponenter i PCI har. Fem pasientkasuistikker med total koronarokklusjon beskrives, der trombeaspirasjon blir brukt som eneste behandling for STEMI. Etter inngrepet var den koronare blodstrøm fullstendig gjenopprettet. Ved oppfølging mellom seks måneder og ett år hadde ingen av pasientene hatt noen kardiovaskulær hendelse. Dette viser at trombeaspirasjon som eneste behandling uten ekstra angioplastikk med ballong eller stenting var trygt og effektivt hos disse fem pasientene.

Prediktorer for kardiale langtidshendelser hos STEMI-pasienter behandlet med PCI og trombeaspirasjon i TAPAS-studien viste seg å være alder, diabetes mellitus og angiografisk synlig trombe før prosedyren. Uthenting av aterotrombotisk materiale var relatert til reduksjon av mortalitet ved langtidsoppfølging. Disse funn støtter bruk av trombeaspirasjon i primær PCI og konseptet at reduksjon av mengde trombemateriale er en viktig mekanisme for den gunstige effekt av trombeaspirasjon.

Med vel over 1000 inkluderte pasienter i TAPAS-studien ble allikevel et primært surrogatendepunkt (MBG) og også en kombinasjon av alvorlige kliniske hendelser brukt til evaluering av en behandlingseffekt. Studien bekrefter en sterk sammenheng mellom MBG 0 eller 1 og resolusjon av ST-segmentelevation som markører for reperfusion og et gunstig klinisk utfall.<sup>19</sup> Fremtidige studier kunne mulig bruke slike surrogatendepunkter selektivt for evaluering av effekt.

Selv ved bruk av trombeaspirasjon skjer distal embolisering av aterotrombotisk materiale. Trombeaspirasjon kan ikke hindre at mikrovaskulær obstruksjon opptrer før PCI eller blir indusert av inngrepet.<sup>20</sup> Adjuvant farmakologisk behandling av tromben er nødvendig for å forhindre mikrovaskulær obstruksjon.

Oppsamling av trombemateriale gir mulighet for undersøkelse av patofysiologi ved aterosklerose, trombeforming og mekanismen bak plakkruptur.<sup>21</sup> Studier av den rolle genetiske markører spiller er dessuten interessant.<sup>22</sup> Finnes sammenhenger mellom sammensetningen av en trombe og utfallsvariabler som koronararteriens tilstand etter intervensjon og myokardperfusjon, kan trombekarakteristika bli viktige i den kliniske risikobedømmelse<sup>21,23</sup> og reperfusjonsbehandling ved akutt STEMI.

## Konklusjon

Prognosen for STEMI-pasienter er i de siste decennier forbedret gjennom invasive og farmakologiske strategier rettet mot den okkluderte trombe, for derved å forbedre den epikardiale blodstrøm i koronararterien. Epikardial reperfusion fører ikke alltid til en adekvat reperfusion av myokard, noe som

for en stor del skyldes distal embolisering av aterotrombotisk materiale. Selv om problemet med distal embolisering ikke er løst ennå, viser avhandlingen at trombeaspirasjon bedrer både myokardperfusjon og på lengre sikt den kliniske tilstand. Trombeaspirasjon gir også grunnlag for patofysiologiske studier og klinisk risikobedømmelse som kan bidra til videreutvikling av farmakologiske og mekaniske behandlingsformer.

## Referanser

1. Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ, Reiffers S, Miedema K, Ottervanger JP, van 't Hof AW, Suryapranata H. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999;341:1413-1419.
2. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361:13-20.
3. Massel D. Primary angioplasty in acute myocardial infarction: Hypothetical estimate of superiority over aspirin or untreated controls. *Am J Med* 2005;118:113-122.
4. Nijland F, Kamp O, Verheugt FW, Veen G, Visser CA. Long-term implications of reocclusion on left ventricular size and function after successful thrombolysis for first anterior myocardial infarction. *Circulation* 1997;95:111-117.
5. Bauters C, Delomez M, van Belle E, McFadden E, Lablanche JM, Bertrand ME. Angiographically documented late reocclusion after successful coronary angioplasty of an infarct-related lesion is a powerful predictor of long-term mortality. *Circulation* 1999;99:2243-2250.
6. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, et al. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction. A meta analysis of randomized trials. *JAMA* 2005;293:1759-1765.
7. Montalescot G, Antoniucci D, Kastrati A, Neumann FJ, Borentain M, Migliorini A, Boutron C, Collet JP, Vicaute E. Abciximab in primary coronary stenting of ST-elevation myocardial infarction: A European meta-analysis on individual patients' data with long-term follow-up. *Eur Heart J* 2007; 28:443-449.
8. Three-year duration of benefit from abciximab in patients receiving stents for acute myocardial infarction in the randomized double-blind ADMIRAL study - by The Admiral Investigators. *Eur Heart J* 2005;26:2520-2523.
9. Henriques JP, Zijlstra F, Ottervanger JP, de Boer MJ, van 't Hof AW, Hoorntje JC, Suryapranata H. Incidence and clinical significance of distal embolization during primary

- angioplasty for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002;23:1112-1117.
10. Svilaas T, Vlaar PJ, van der Horst IC, Diercks GF, de Smet BJ, van den Heuvel AF, Anthonio RL, Jessurun GA, Tan ES, Suurmeijer AJ, Zijlstra F. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2008;358:557-567.
  11. Liistro F, Grotti S, Angioli P, Falsini G, Ducci K, Baldassarre S, Sabini A, Brandini R, Capati E, Bolognese L. Impact of thrombus aspiration on myocardial tissue reperfusion and left ventricular functional recovery and remodeling after primary angioplasty. *Circ Cardiovasc Interv* 2009;2:376-383.
  12. Svilaas T, Zijlstra F. Thrombus aspiration in myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2640-2641. Author reply.
  13. Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC, Diercks GF, Fokkema ML, de Smet BJ, van den Heuvel AF, Anthonio RL, Jessurun GA, Tan ES, Suurmeijer AJ, Zijlstra F. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet* 2008;371:1915-1920.
  14. Burzotta F, De Vita M, Gu YL, Isshiki T, Lefèvre T, Kaltoft A, Dudek D, Sardella G, Orrego PS, Antonucci D, De Luca L, Biondi-Zoccai GG, Crea F, Zijlstra F. Clinical impact of thrombectomy in acute ST-elevation myocardial infarction: an individual patient-data pooled analysis of 11 trials. *Eur Heart J* 2009;30:2193-2203.
  15. Haeck JD, Koch KT, Bilodeau L, Van der Schaaf RJ, Henriques JP, Vis MM, Baan J Jr, Van der Wal AC, Piek JJ, Tijssen JG, Krucoff MW, De Winter RJ. Randomized comparison of primary percutaneous coronary intervention with combined proximal embolic protection and thrombus aspiration versus primary percutaneous coronary intervention alone in ST-segment elevation myocardial infarction: the PREPARE (PRoximal Embolic Protection in Acute myocardial infarction and Resolution of ST-Elevation) study. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2:934-943.
  16. Sardella G, Mancone M, Bucciarelli-Ducci C, Agati L, Scardala R, Carbone I, Francone M, Di Roma A, Benedetti G, Conti G, Fedele F: Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention improves myocardial reperfusion and reduces infarct size: The EXPIRA (thrombectomy with export catheter in infarct-related artery during primary percutaneous coronary intervention) prospective, randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:309-315.
  17. Yan HB, Li SY, Song L, Wang J, Wu Z, Chi YP, Zheng B, Zhao HJ, Li QX, Zhang XJ, Li WZ. Thrombus aspiration plus intra-infarct-related artery administration of tirofiban improves myocardial perfusion during primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Chin Med J* 2010;123:877-883.
  18. <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/>
  19. van 't Hof AW, Liem A, Suryapranata H, Hoorntje JC, de Boer MJ, Zijlstra F. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. Zwolle Myocardial Infarction Study Group. *Circulation* 1998;97:2302-2306.
  20. Lin MS, Wu LS, Cheng NJ, Lin PC, Chang CJ. Thrombus aspiration complicated by systemic embolization in patients with acute myocardial infarction. *Circ J* 2009;73:1356-1358.
  21. Kramer MCA, van der Wal AC, Koch KT, Ploegmakers JP, van der Schaaf RJ, Henriques JPS, Baan J, Rittersma SZH, Vis MM, Piek JJ, Tijssen JGP, de Winter RJ. Presence of older thrombus is an independent predictor of long-term mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2008;118:1810-1816.
  22. Ouweland WH. Bloodomics and Cardionomics Consortia. The discovery of genes implicated in myocardial infarction. *J Thromb Haemost* 2009;7 Suppl 1:305-307.
  23. Arakawa K, Yasuda S, Hao H, Kataoka Y, Morii I, Kasahara Y, Kawamura A, Ishibashi-Ueda H, Miyazaki S. Significant association between neutrophil aggregation in aspirated thrombus and myocardial damage in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Circ J* 2009;73:139-144. ■