

Drug Eluting Stent dan pemakaian Off-label

Otte J Rachman

Revaskulasiasi koroner dengan PCI (*Percutaneous Coronary Intervention*) merupakan suatu cara yang sudah diterima sebagai alternatif bedah dalam mengatasi Penyakit Jantung Koroner (PJK). Pemakaian Stent mempertinggi keberhasilan PCI namun tidak berhasil menghilangkan “the Achilles heel of PCI” berupa restenosis yang mengganjal keberhasilan jangka dekat dan panjang. Stent dengan penyalut obat (DES) berhasil mengurangi insidens restenosis menjadi amat kecil sehingga meningkatkan keberhasilan PCI dalam mengatasi PJK.

Pemakaian DES kemudian amat meningkat dan menimbulkan kejadian fatal yang disebabkan karena kematian karena terjadinya trombosis. Sejak FDA di Amerika sekitar bulan Februari 2003 mengizinkan pemakaian DES dengan obat Sirolimus dan Paclitaxel, pemakaian DES diindikasikan hanya pada penderita² tertentu dengan lesi *de novo* dengan panjang < 30 mm dan diameter antara 2.5 sampai 3.5 mm sesuai dengan data² yang didapat pada penelitian awal.

Kenyataannya pemakaian stent dalam hal ini Bare Metal Stent (BMS) pada lesi yang kompleks menyebabkan kejadian revaskularisasi target vessel (TVR) dan revaskularisasi target lesi (TRL) yang

tinggi sehingga amatlah logis bagi para klinisi untuk memakai DES untuk lesi-lesi ini. Dan ini dibuktikan pada penelitian TAXUS V dimana pemakaian DES dengan paclitaxel pada lesi yang kompleks mengurangi kejadian restenosis klinis maupun angiografis dibandingkan dengan BMS.¹

Dalam edisi JKI kali ini, Aribowo dkk² menampilkan penelitiannya mengenai pemakaian DES atas indikasi *off-label* yang memberikan gambaran pemakaian DES secara *off label* yang cukup tinggi dalam hal ini di RSJPD Harapan Kita. Hal ini memberikan gambaran pula bahwa lesi yang dihadapi sehari hari (*real world*) cukup banyak mencakup lesi-lesi yang diluar ketentuan dalam labeling seperti ketentuan FDA (*off-label*) yaitu lesi *left main* yang tidak terproteksi, lesi panjang, lesi percabangan, oklusi total kronik, lesi restenosis, lesi ostial, pembuluh diameter besar, pembuluh diameter kecil, pemasangan pada saat infark dan lesi pada graf vena saphena.

Dari hasil penelitian ini, menarik bahwa kejadian TVR pada grup *off-label* lebih tinggi dibandingkan pada grup *on-label* yang mencerminkan masih adanya kejadian restenosis terutama pada grup *on-label* meskipun kurva waktu kejadiannya tidak dijelaskan.

Hal sama terlihat dari hasil yang mencakup stent trombosis dan kematian dimana kejadian pada grup *off-label* juga lebih tinggi dibandingkan grup *on-label* yang mencerminkan adanya trombosis pada grup *on-label*. Sayang bahwa pemakaian obat-obat antiplatelet tidak diuraikan dalam tulisan ini.

Pada tulisan dari Appelgate dkk³ tidak ditemukan adanya stent trombosis pada pemakaian *on-label* dari DES maupun *on-label* BMS. Pada penelitian

Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular, FKUI. Pusat Jantung Nasional Harapan Kita, Jakarta

Alamat korespondensi:

Otte J Rachman, Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular, FKUI. Pusat Jantung Nasional Harapan Kita, Jakarta
E-mail: jretto@yahoo.com

BASKET-LATE⁴ dimana subyek dengan DES dan BMS yang bebas KKM diikuti sampai 12 bulan, setelah 6 bulan diberikan clopidogrel (dan aspirin seumur hidup) dan ternyata bahwa kejadian kematian kardiak atau infark non fatal lebih tinggi pada grup DES dibandingkan dengan grup BMS (4,9% vs 1,3 % p = 0,01) sedangkan kejadian TVR tidak ada perbedaan bermakna diantara keduanya (4,5% vs 6,7%, p= 0,21). Penulisnya berkesimpulan bahwa dari 100 penderita yang mendapat DES potensial menimbulkan 3,3 kejadian kematian atau infark non fatal pada pengurangan dari 5 kejadian TVR jika pemberian clopidogrel dihentikan. Hal ini memberikan gambaran meskipun restenosis bukan sesuatu yang diinginkan, namun kejadian stent trombotik karena DES merupakan kejadian yang biasanya fatal. Stent trombotik dikaitkan dengan belum sempurnanya endotelialisasi yang berlangsung lebih lama pada DES dibandingkan dengan BMS dan pemberian clopidogrel yang biasanya hanya berlangsung 6 bulan pada paclitaxel atau 3 bulan pada sirolimus mungkin mempengaruhi kejadian stent trombotik lambat.⁵

Jadi penting diperhatikan hal-hal yang dapat menyebabkan penghentian pemakaian clopidogrel (dengan atau tanpa aspirin) dalam keseharian penderita misalnya karena adanya luka, prosedur gigi, tindakan pembedahan dsb.

Pada indikasi pemakaian DES *off-label* termasuk semua yang diluar indikasi *on-label* mencakup berbagai subset lesi yang sering juga disebut sebagai lesi kompleks atau lesi "*high risk*" dengan berbagai segi pengelolaan yang berbeda satu sama lain. Pada lesi oklusi total kronik misalnya diketahui mempunyai insidens restenosis yang tinggi sehingga keperluan pemakaian DES juga dianggap tinggi. Pada lesi percabangan juga sering diperlukan 2 stent yang dipasang dengan berbagai metode yang mengundang kemungkinan terjadinya trombotik atau restenosis. Penderita dengan infark miokard akut atau penderita dengan stenosis pada *graft* vena saphena juga dianggap mempunyai "beban trombotik" yang tinggi. Pemakaian DES pada contoh-contoh keadaan diatas merupakan hal yang

amat logis oleh para klinisi atau intervensionis yang melakukannya, dan keadaan satu dengan lainnya tidak selalu dapat disatukan hanya dalam satu kelompok besar grup *off-label* saja.

Penelitian-penelitian yang lebih besar (jika mungkin) dan terarah masih harus ditunggu untuk menyelesaikan isu-isu yang ada dalam pemakaian DES ini untuk mencari cara pengelolaan terbaik dalam memanfaatkan DES ini.

Penambahan cilostazol disamping aspirin dan clopidogrel sebagai suatu "*Triple Antiplatelet*" memberikan perpektif baru sehubungan dengan penurunan trombotik akut (dalam 1 bulan pasca implantasi) dibandingkan dengan "*Dual Antiplatelet*" terutama pada penderita-penderita dengan risiko trombotik tinggi (misalnya infark akut dsb).⁶

Daftar Pustaka

1. Stone GW, Ellis SG, Cannon L, dkk. Comparison of polymer-based paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent in patients with complex coronary artery disease. JAMA. 2005; 294: 1215-1223.
2. Aribowo DD, Tobing D, Sunanto Ng, Munawar M, Soerianata S. Implantasi drug-eluting stent atas indikasi off-label: Pengalaman dan luaran klinis di Pusat Jantung Nasional Harapan Kita. J Kardiologi Indones. 2008;
3. Applegate RJ, Sacrinty MT, Kutcher MA, dkk. Off-label stent therapy: 2-year comparison of drug eluting versus bare metal stents. J Am Coll Cardiol. 2008; 51: 607-614.
4. Pfisterer ME for the BASKET-LATE Investigators. Late clinical events related to late stent thrombotic after stopping clopidogrel: Prospective randomized comparison between drug-eluting versus bare metal stenting. Abstract 422-American College of Cardiology 55th Annual Scientific Meeting; March 11-14, 2006. Atlanta Georgia.
5. Joner M, Finn AV, Farb, dkk. Pathology of drug eluting stents in humans: Delayed healing and late thrombotic risk. J Am Coll Cardiol. 2006; 48: 193-202.
6. Lee SW, Park SW, Hong MK, dkk. Triple versus dual antiplatelet therapy after coronary stenting: Impact on stent thrombotic. J Am Coll Cardiol. 2005; 46: 1833-1837.