

Off Label Indication of Drugs Eluting Stent: National Cardiovascular Center Harapan Kita's Experiences

David D. Ariwibowo, Daniel Tobing, Sunanto Ng, Muhammad Munawar, Sunarya A. Soerianata

Background. Food and Drug Administration (FDA) of United States set the indication of drug-eluting stent (DES) on the product label (on-label indication). In the clinical practice, many patients received DES implantation outside the indication (off-label indication). Several "real-world" register showed off-label implantation reach prevalence of 50-60% with wide-ranging clinical outcomes.

Objectives. To report the frequency, procedural complications, stent thrombosis (ST) and major cardiovascular events (MACE) of DES implantation with off-label indication in the National Cardiac Center Harapan Kita.

Methods. This retrospective cohort study included patients who underwent coronary intervention with one or more DES (sirolimus or paclitaxel) implantation at 2006. Subjects were grouped into on-label and off-label indication. Subjects were followed-up until mid 2008.

Results. 196(59%) of total patients who received DES implantation in 2006 in PJNHC are on off-label indications. The most frequent off-label indication was long-lesion intervention. There were more patients with previous myocardial infarction, PCI and CABG in off-label group. No significant difference of procedural complication rates between on-label and off-label group (2.2% vs. 2.6%, $P = 0.57$). There was no significant difference of stent thrombosis rate. There was higher incident of MACE in off-label than on-label group (17.9% vs. 8.6%, $P = 0.03$). This difference was most contributed by incident of cardiac death. The adjusted hazard ratio of off-label was 1.7 (95% CI 0.8 – 3.6; $P = 0.16$); with several confounding factors including previous cerebrovascular disease, creatinine clearance < 60 mL/min, non-elective PCI and double antiplatelet cessation.

Conclusion. Off-label indication was quite frequent but has non-significant difference of TVR and ST rate compared to on-label indication. There was higher incident of MACE in off-label group, but this may be influenced by several clinical confounders.

(J Kardiol Ind 2008;29:71-79)

Keywords: percutaneous coronary intervention, drug-eluting stent, off-label indication.

* Departement of Cardiology and Vascular Medicine, Faculty of Medicine, University of Indonesia National Cardiovascular Center "Harapan Kita", Jakarta, Indonesia

Implantasi *Drug-eluting Stent* atas Indikasi *Off-label*: Pengalaman dan Luaran Klinis di Pusat Jantung Nasional Harapan Kita

David D. Ariwibowo, Daniel Tobing, Sunanto Ng, Muhammad Munawar,
Sunarya A. Soerianata

Latar Belakang. *Food and drug administration* (FDA) Amerika Serikat menetapkan indikasi yang tertera pada label produksi *drug-eluting stent* (DES) (disebut indikasi *on-label*). Beberapa register "*real-world*" menunjukkan implantasi *off-label* mencapai 50-60% dari seluruh populasi, dengan luaran (*outcome*) klinis yang sangat bervariasi. Penelitian ini akan melihat karakteristik pasien yang dilakukan implantasi stent atas indikasi *off-label*.

Metode. Penelitian kohor retrospektif pada penderita penyakit jantung koroner yang menjalani intervensi koroner perkutan (IKP) dengan implantasi satu atau lebih DES (sirolimus atau paclitaxel) selama tahun 2006. Subjek dikelompokkan menjadi kelompok indikasi *on-label* dan *off-label*. Indikasi *on-label* didefinisikan sebagai lesi *de novo* yang tidak lebih panjang dari 30 mm pada arteri koroner *native* dengan diameter arteri 2,5 - 3,5 mm untuk sirolimus dan tidak lebih panjang dari 28 mm pada arteri koroner *native* dengan diameter arteri 2,5 - 3,75 mm untuk paclitaxel. Subjek diikuti sejak implantasi DES hingga pertengahan 2008. Sebagai luaran adalah kejadian komplikasi prosedur, kejadian *stent thrombosis* (ST), dan KKM yang meliputi *target vessel revascularization* (TVR), IMA dan kematian kardiak.

Hasil. Sebanyak 196 (59%) dari total pasien yang mendapatkan implantasi DES pada tahun 2006 di PJN HK adalah atas indikasi *off-label*. Implantasi *off-label* pada lesi panjang adalah yang tersering. Kelompok *off-label* lebih banyak dengan riwayat IMA, riwayat IKP atau riwayat BPK sebelumnya. Tidak didapatkan perbedaan bermakna pada angka kejadian komplikasi prosedur antara kelompok *on-label* dan *off-label* (2,2% vs 2,6%, $p=0,57$). Tidak didapatkan perbedaan signifikan pada kejadian ST antara kedua kelompok. Insidens KKM ditemukan lebih tinggi pada kelompok *off-label* daripada *on-label* (17,9% vs 8,6%, $p=0,03$). Perbedaan KKM ini terutama terlihat pada perbedaan insiden kematian kardiak antara kedua kelompok ($p = 0,02$). *Hazard ratio* indikasi *off-label* adalah 1,7 (KI 95% 0,8 - 3,6; $P = 0,16$); dengan beberapa faktor perancu yaitu riwayat penyakit serebrovaskular, bersihan kreatinin < 60 mL/menit, tipe IKP yang non-elektif dan penghentian antiplatelet ganda.

Kesimpulan. Implantasi DES atas indikasi *off-label* cukup sering dan memiliki luaran TVR dan ST yang tidak berbeda bermakna dibandingkan dengan indikasi *on-label*. Insidens KKM lebih tinggi pada indikasi *off-label*, namun hal ini masih dipengaruhi oleh beberapa faktor perancu klinis lain.

(J Kardiol Ind 2008;29:71-79)

Kata kunci: intervensi koroner perkutan, *drug-eluting stent*, indikasi *off-label*

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

Alamat korespondensi:

dr. David D. Ariwibowo, SpJP
Email: david_ari@yahoo.com

Food and Drug Administration (FDA) Amerika Serikat menyetujui implantasi *drug-eluting stent* (DES) berdasarkan hasil penelitian klinis terandomisasi yang mengeluarkan kriteria klinis dan angiografi yang berat. Sebagai konsekuensinya indikasi yang diterima adalah lesi *de novo* yang tidak lebih panjang dari 30 mm pada arteri koroner *native* dengan diameter arteri 2,5 mm sampai 3,5 mm untuk *sirolimus-eluting stents* (SES) dan lesi *de novo* yang tidak lebih panjang dari 28 mm pada arteri koroner *native* dengan diameter arteri 2,5 mm sampai 3,75 mm untuk *paclitaxel-eluting stents* (PES). Indikasi inilah yang tertera pada label produksi DES sehingga disebut indikasi *on-label*.^{1,2}

Pada praktek klinis cukup banyak pasien menerima implantasi DES di luar indikasi tersebut (disebut indikasi *off-label*). Beberapa register "real-world" menunjukkan implantasi *off-label* mencapai 50-60% dari seluruh populasi, dengan luaran (*outcome*) klinis yang sangat bervariasi. Implantasi atas indikasi *off-label* ini membentuk suatu kelompok pasien dengan risiko tinggi untuk timbulnya kejadian kardiovaskular mayor (KKM). Termasuk dalam kelompok ini adalah implantasi DES pada lesi *left main*, lesi ostium koroner, lesi pada percabangan arteri, oklusi total kronik, *in-stent restenosis* (ISR), *graft* bedah pintas koroner (BPK), lesi panjang, lesi pada pembuluh darah besar dan kecil, infark miokard akut (IMA), pasien dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri yang rendah, serta pasien dengan insufisiensi ginjal. Kelompok ini diidentifikasi sebagai prediktor terjadinya kejadian yang tidak diharapkan (*adverse event*) setelah intervensi koroner perkutan (IKP).³⁻⁵

Pada September 2006, FDA menegaskan kembali indikasi DES sesuai dengan indikasi *on-label* dan belum menerima implantasi DES atas indikasi *off-label*. Implantasi DES telah terbukti aman dan efektif dibandingkan *bare metal stents* (BMS) sampai lebih dari 4 tahun untuk penggunaan *on-label*, namun efektifitas dan keamanan penggunaan *off-label* jangka panjang masih belum terbukti dengan baik. Sejumlah penelitian telah melaporkan efektifitas penggunaan DES pada indikasi *off-label* tertentu, namun masih sedikit yang melaporkan perbandingan efektifitas dan keamanan antara penggunaan *on-label* dan *off-label*, serta masih memberikan hasil yang kontroversial.^{3,4,6}

Walaupun telah mencapai kemajuan yang cukup maju dalam hal intervensi koroner perkutan dengan implantasi stent, Indonesia masih belum memiliki data/register yang dapat memberikan gambaran implantasi DES atas indikasi *off-label* serta luaran

jangka panjangnya. Tujuan penelitian ini adalah melaporkan frekuensi implantasi DES (SES atau PES) atas indikasi *off-label* di RS Pusat Jantung Nasional Harapan Kita periode tahun 2006, kejadian komplikasi prosedur, kejadian *stent thrombosis* (ST), dan KKM. Selain itu, penelitian ini juga bertujuan mempelajari apakah implantasi DES atas indikasi *off-label* memiliki risiko KKM yang lebih tinggi dibandingkan dengan indikasi *on-label*.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian kohort retrospektif. Penelitian dilakukan di Divisi Kardiologi Invasif Pusat Jantung Nasional Harapan Kita, Jakarta. Penelitian ini secara konsekutif mencakupi penderita penyakit jantung koroner (PJK) yang menjalani IKP dengan implantasi satu atau lebih DES (SES atau PES) selama tahun 2006 dan diikuti (*follow up*) hingga Maret 2008.

Kriteria eksklusi adalah penderita yang menjalani implantasi dengan DES selain SES atau PES, penderita yang menjalani implantasi dengan DES dengan tambahan implantasi BMS, dan penderita yang menjalani implantasi dengan kombinasi SES dan PES.

Data klinis dicatat melalui rekam medis. Subjek dikelompokkan menjadi 2 kelompok berdasarkan indikasi *on-label* dan *off-label*. Indikasi *on-label* didefinisikan sebagai indikasi implantasi DES yang telah disetujui FDA yaitu lesi *de novo* yang tidak lebih panjang dari 30 mm pada arteri koroner *native* dengan diameter arteri 2,5 mm sampai 3,5 mm untuk SES dan lesi *de novo* yang tidak lebih panjang dari 28 mm pada arteri koroner *native* dengan diameter arteri 2,5 mm sampai 3,75 mm untuk PES. Indikasi *off-label* didefinisikan sebagai indikasi implantasi DES yang belum disetujui FDA yaitu implantasi DES pada lesi di luar indikasi *on-label* yang meliputi:

- a. Lesi *left main* tidak terproteksi.
Didefinisikan tidak terproteksi bila tidak ada *graft* BPK ke LAD atau LCX.⁷
- b. Lesi percabangan.
Implantasi DES pada cabang utama (main branch) disertai angioplasti atau implantasi stent kedua pada side branch, dapat berlokasi di LAD dan diagonal, LCX dan OM, RCA dan PDA atau PL, LM dan LCX dan LAD.⁸
- c. Lesi pada ostium koroner.

Didefinisikan sebagai penyempitan yang berlokasi dalam 3 mm dari pangkal pembuluh darah.⁹

- d. Oklusi total kronik.
Oklusi pada pembuluh arteri dengan aliran *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI) 0 sedikitnya dengan durasi 1 bulan yang ditentukan dari episode terakhir kejadian sindroma koroner akut atau secara angiografi tidak ada pengisian selain dari kolateral.^{10, 11}
- e. Restenosis *in-stent* pada BMS.
Stenosis 50% atau lebih dari diameter lumen di dalam stent maupun sampai 5 mm dari kedua ujung stent.¹²
- f. Lesi panjang.
Lesi dengan panjang implantasi SES lebih dari 30 mm, atau dengan panjang implantasi PES lebih dari 28 mm.
- g. Lesi pada pembuluh darah besar.
Lesi dengan diameter implantasi SES lebih dari 3,5 mm, atau dengan implantasi PES lebih dari 3,75 mm
- h. Lesi pada pembuluh darah kecil.
Lesi dengan diameter implantasi SES atau PES kurang dari 2,5 mm.
- i. *Graft* vena safena.
Implantasi DES pada *graft* BPK vena safena.
- j. Lesi pada pasien infark miokard akut.
Implantasi DES yang dilakukan pada penderita STEMI dengan onset kurang dari 12 jam, termasuk IKP *rescue*.

Pada penelitian ini indikasi ditentukan oleh operator di ruang kateterisasi saat dilakukan tindakan IKP. Tidak dilakukan analisis terhadap kemungkinan adanya variasi antar operator.

Data angiografi diambil dari rekaman film angiogram sampel penelitian. Seluruh cakram padat orisinal sampel penelitian dianalisis untuk melihat jumlah dan jenis lesi stenosis serta tindakan stenting yang dilakukan yang dikonfirmasi dengan laporan resmi hasil tindakan revaskularisasi atau operator IKP yang melakukan tindakan. Jenis dan ukuran stent yang di gunakan juga diambil dari laporan ini. Penilaian film dilakukan dalam “*real time moving*” melalui layar monitor komputer dibantu perangkat lunak AccomPC (Siemens).

Follow-up dan definisi luaran

Subjek diikuti sejak implantasi DES hingga pertengahan 2008. *Follow-up* dilakukan dengan menelusuri

rekam medis dan melakukan kontak telepon (verbal otopsi). Sebagai luaran, kami mencatat kejadian komplikasi prosedur, kejadian *stent thrombosis* (ST), dan kejadian kardiovaskular mayor (KKM). KKM meliputi *target vessel revascularization* (TVR), IMA dan kematian kardiak.

TVR didefinisikan sebagai IKP ulang atau BPK pada segmen manapun dari pembuluh darah yang diimplantasi dengan DES (*target vessel*), termasuk pembuluh darah koroner mayor proksimal dan distal dari implantasi termasuk cabang-cabangnya dan lesi pada implantasi itu sendiri.¹³

IMA didefinisikan sebagai kejadian gejala nyeri dada khas infark dengan perubahan ECG berupa elevasi segmen ST atau blok berkas cabang kiri baru atau timbulnya gelombang Q yang disertai: 1) kenaikan troponin atau CKMB lebih dari batas atas referensi (BAR) pada IMA spontan atau; 2) kenaikan troponin atau CKMB lebih dari 3 kali BAR (nilai dasar < BAR) pada IMA periprosedur atau; 3) nilai biomarker yang stabil atau menurun pada 2 sampel yang kemudian diikuti dengan peningkatan > 20% antara 3 - 6 jam setelah sampel kedua pada reinfark.¹³

Kematian kardiak didefinisikan sebagai semua kematian karena sebab penyakit jantung (misalnya IMA, gagal jantung, aritmia fatal).¹³

Stent trombosis (ST) didefinisikan berdasarkan konfirmasi angiografis berupa adanya trombus di dalam stent atau pada segmen 5 mm proksimal atau distal dari stent dan disertai ada sedikitnya 1 dari kriteria berikut ini dalam 48 jam: 1) gejala iskemik onset akut saat istirahat atau; 2) perubahan EKG iskemik baru yang mengarah pada iskemia akut atau; 3) peningkatan biomarker kardiak yang tipikal (merujuk pada definisi AMI spontan).¹³ Dokumentasi angiografis oklusi stent secara insidental tanpa disertai tanda dan gejala klinis tidak dianggap sebagai ST. Selanjutnya ST diklasifikasi berdasarkan waktu, menjadi: 1) ST akut 0 - 24 jam pasca implantasi stent; 2) ST subakut >24 jam sampai 30 hari pasca implantasi stent; 3) ST lambat (*late*) >30 hari sampai 1 tahun pasca implantasi stent; dan 3) ST sangat lambat (*very late*) > 1 tahun pasca implantasi stent.

Analisis Data

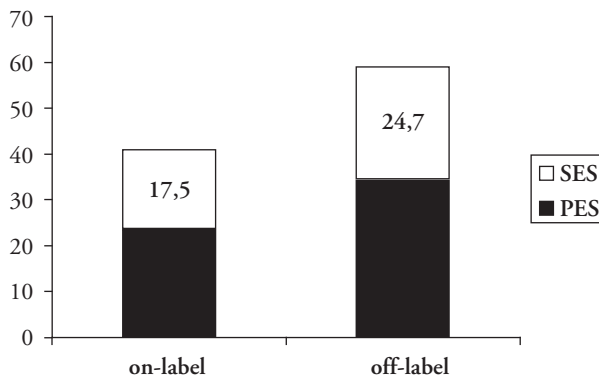
Variabel numerik disajikan dalam rerata ± simpang baku, variabel kategorik sebagai proporsi. Perbandingan antar kedua grup untuk variabel numerik dianalisis dengan *two tailed student's t-test*, sedangkan untuk

variabel kategorik dihitung dengan *chi square* atau *fisher exact test*. Untuk menganalisa hubungan antara indikasi *off-label* dengan KKM digunakan analisa regresi Cox. Nilai $p < 0,05$ dianggap signifikan secara statistik. Untuk kesintasan digunakan analisis dengan metode Kaplan Meier. Seluruh perhitungan statistik dikerjakan dengan perangkat program SPSS 15.0. (SPSS Inc, Chicago, Illinois).

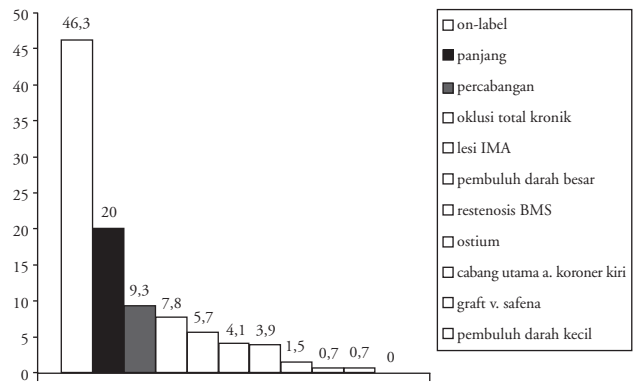
Hasil

Selama 1 Januari 2006 sampai 31 Desember 2006 didapatkan 1320 pasien menjalani IKP dengan hasil revaskularisasi lengkap di Divisi Kardiologi Invasif Pusat Jantung Nasional Harapan Kita, Jakarta. Terdiri dari 746 pasien dengan implantasi BMS, 156 pasien dengan kombinasi implantasi DES dan BMS, 41 pasien dengan implantasi DES bukan SES maupun PES dan 40 pasien dengan kombinasi implantasi SES dan PES. Sebagai sampel penelitian sesuai kriteria inklusi didapatkan 337 pasien dengan implantasi SES atau PES. Dalam masa pengamatan (median 637, minimal 0 maksimal 817 hari) 5 orang pasien tidak dapat di hubungi, sehingga didapatkan 332 pasien sebagai subyek penelitian.

Sebanyak 140 pasien (42,2%) menerima implantasi SES dan 192 (57,8%) menerima implantasi PES. Didapatkan 136 pasien (41%) menerima implantasi DES atas indikasi *on-label* dan 196 pasien (59%) atas indikasi *off-label* (Gambar 1). Seratus tiga puluh delapan pasien (70,4%) pada kelompok *off-label* menerima indikasi *off-label* tunggal dan 58 pasien (29,6%) menerima indikasi *off-label* multipel.



Gambar 1. Persentase implantasi DES berdasarkan label indikasi.



Gambar 2. Komposisi karakteristik lesi (dalam persentase). Keterangan tersaji sesuai urutan dalam legenda.

Tabel 1. Karakteristik dasar klinis dan prosedur.

Variabel	On-label n=136	Off-label n=196	Nilai p
Pria	122 (89,7)	178 (90,8)	0,44
Usia (tahun)	55,3 ± 9,4	54,8 ± 8,9	0,70
IMT	25,6 ± 3,1	25,2 ± 3,3	0,26
Fraksi ejeksi (%)	55,8 ± 11,5	54,0 ± 12,7	0,24
Bersihan kreatinin (CCT hitung)	82,2 ± 28,3	78,4 ± 30,4	0,25
Hipertensi	89 (65,4)	129 (65,8)	0,52
Dislipidemia	97 (71,3)	139 (70,9)	0,52
Diabetes mellitus	41 (30,1)	61 (31,1)	0,47
Perokok	70 (51,5)	111 (56,6)	0,20
Riwayat PJK keluarga	50 (36,8)	68 (34,7)	0,39
Penyakit arteri perifer	5 (3,7)	6 (3,1)	0,49
Penyakit serebrovaskular	7 (5,1)	11 (5,6)	0,53
Infark miokard lama	65 (47,8)	114 (58,2)	0,06
Riwayat IKP	17 (12,5)	40 (20,4)	0,04
Riwayat BPK	4 (2,9)	17 (8,7)	0,03
Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors	4 (2,9)	19 (9,7)	0,01
Jumlah stent per pasien	1,2 ± 0,5	1,4 ± 0,7	<0,01
Penghentian antiplatelet ganda	39 (28,7)	54 (27,6)	0,82
Lama rawat (hari)	4,2 ± 3,0	4,7 ± 5,3	0,26

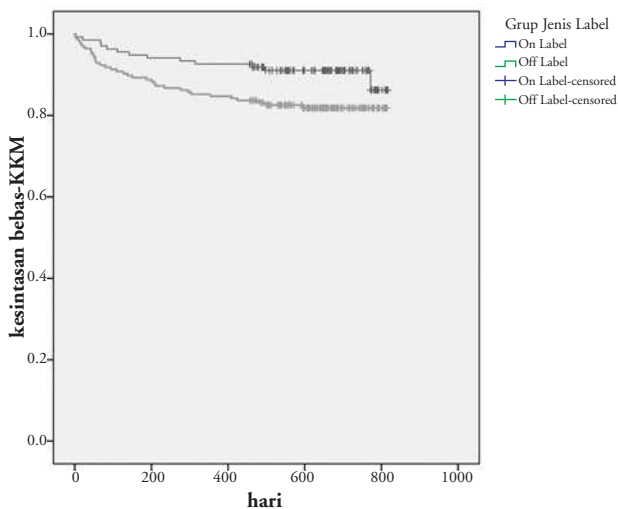
IMT = indeks massa tubuh, IKP = Intervensi koroner perkutan, BPK = bedah pintas koroner

Didapatkan sebanyak 460 lesi yang ditatalaksana dengan implantasi DES. Persentase karakteristik lesi disajikan pada Gambar 2. Implantasi *off-label* pada lesi panjang adalah yang tersering sedangkan implantasi pada pembuluh darah kecil tidak didapatkan pada penelitian ini.

Tabel 2. Luaran klinis dan angiografis selama perawatan dan masa pengamatan.

Variabel	On-label n=136	Off-label n=196	Nilai p
Komplikasi prosedur	3 (2,2)	5 (2,6)	0,57
Trombosis intrakoroner	2 (1,5)	5 (2,6)	0,40
Diseksi koroner	1 (0,7)	0 (0,0)	0,41
Kejadian ST	2 (1,4)	6 (3,1)	0,35
ST akut	0 (0,0)	0 (0,0)	-
ST subakut	1 (0,7)	1 (0,5)	0,65
ST lambat	1 (0,7)	5 (2,6)	0,22
ST sangat lambat	0 (0,0)	0 (0,0)	-
KKM	13 (8,6)	35 (17,9)	0,03
Infark miokard	6 (4,4)	16 (8,2)	0,18
TVR	7 (5,1)	16 (8,2)	0,29
Kematian kardiak	3 (2,2)	14 (7,1)	0,05
Kematian semua-sebab	3 (2,2)	16 (8,2)	0,02

KKM – kejadian kardiovaskular mayor yang didefinisikan (secara hirarki¹⁴) kematian semua-sebab, kematian kardiak, infark miokard dan target vessel revascularisation (TVR). ST – stent thrombosis



Gambar 3. Kurva kesintasan bebas-kejadian kardiovaskular mayor (KKM) antara kelompok on-label dan off-label.

Pada beberapa karakteristik dasar klinis didapatkan perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok (Tabel 1). Terlihat bahwa kelompok *off-label* lebih banyak dengan riwayat IMA, riwayat IKP atau riwayat BPK sebelumnya. Pada karakteristik dasar prosedur semua pasien pada kedua kelompok mendapatkan terapi awal aspirin, clopidogrel dan heparin namun jumlah stent per pasien dan penggunaan penyekat GPIIb/IIIa lebih tinggi pada kelompok *off-label*.

Komplikasi prosedur

Luaran prosedur dan selama masa pemantauan disajikan pada tabel 2. Tidak didapatkan perbedaan bermakna pada angka kejadian komplikasi prosedur antara kelompok *on-label* dan *off-label* (2,2% vs 2,6%, p=0,57).

Dua dari 5 pasien yang mengalami komplikasi trombosis intrakoroner pada kelompok *off-label* adalah pasien yang menjalani IKP primer dengan penyekat GPIIb/IIIa. Tiga pasien lain menjalani IKP elektif atas indikasi angina pektoris stabil; masing-masing pada lesi percabangan, lesi total oklusi kronik panjang, dan lesi pada pembuluh darah besar, hanya satu pasien yang mendapat penyekat GPIIbIIIa.

Tiga pasien pada indikasi *on-label* mengalami komplikasi prosedur; 1 pasien dengan diseksi koroner, dua pasien mengalami trombosis intrakoroner, salah satunya mendapat terapi penyekat GPIIb/IIIa. Tidak didapatkan manifestasi klinis selama perawatan karena komplikasi ini.

Stent thrombosis

Tidak didapatkan perbedaan signifikan pada kejadian ST antara kedua kelompok. Tidak didapatkan ST akut pada kedua kelompok. Didapatkan masing-masing satu kejadian ST subakut *definite* pada kedua kelompok. Satu pasien pada kelompok *off-label* yang mengalami ST subakut sebelumnya menjalani IKP primer pada lesi percabangan dan panjang. Satu pasien pada kelompok *on-label* mengalami ST subakut pada hari ke 21 pasca implantasi DES elektif atas indikasi angina pektoris stabil, pasien ini mengalami IM dan menjalani TVR dengan angioplasti perkutan. Didapatkan 5 pasien mengalami ST lambat *definite* pada kelompok *off-label* dan 1 pasien pada kelompok *on-label*. ST terjadi antara hari ke 42 sampai 355 pasca implantasi; semuanya masih dalam terapi anti platelet ganda. Keenam pasien ini mengalami IMA dan menjalani TVR. Satu pasien pada kelompok *off-label* mengalami kematian. Tidak didapatkan kejadian ST sangat lambat pada kedua kelompok.

Kejadian kardiovaskular mayor

Subjek diikuti selama 579 ± 200 hari sejak menjalani IKP. KKM ditemukan lebih tinggi pada kelompok *off-label* daripada *on-label* (17,9% vs 8,6%, p=0,03) (Tabel 2). Perbedaan KKM ini terutama terlihat pada perbedaan insiden kematian kardiak antara kedua

kelompok ($p = 0,02$).

Satu pasien pada kelompok *off-label* mengalami kejadian infark miokard ulang (*reinfarction*) pada hari ke tiga perawatan pasca tindakan IKP primer dengan penyekat GPIIb/IIIa. Pasien ini kemudian menjalani angiografi ulang dan didapatkan ST serta dilakukan TVR. Didapatkan 3 kematian selama perawatan pada kelompok indikasi *off-label*: 2 kematian terjadi pada pasien pasca IKP primer atas indikasi IMA anterior luas, 1 pasien meninggal pada perawatan karena sepsis. Satu pasien pada kelompok *on-label* meninggal setelah menjalani IKP dini (*early PCI*) pada NSTEMI.

Infark miokard pasca rawat tidak berbeda secara statistik; didapatkan 15 kejadian IMA pada kelompok *off-label* dan 6 kejadian pada kelompok *on-label*. Delapan pasien pada kelompok *off-label* dilakukan angiografi, 5 di antaranya didapatkan ST dan kesemuanya dilakukan TVR, tujuh pasien lainnya tidak dilakukan TVR kebanyakan karena tidak didapatkan elevasi segmen ST. Didapatkan 16 tindakan TVR pada kelompok *off-label* dan 7 tindakan pada kelompok *on-label* yang tidak berbeda bermakna secara statistik. Tujuh pasien pada kelompok *off-label* dan 4 pada kelompok *on-label* dilakukan TVR atas indikasi angina pektoris stabil.

Apakah indikasi *off-label* merupakan faktor risiko KKM?

Untuk mengevaluasi apakah indikasi *off-label* merupakan faktor risiko KKM, kami melakukan analisis regresi Cox secara bertahap yaitu pertama melakukan analisis univariat terhadap semua variabel yang diteliti (Tabel 3), dan kemudian semua variabel dengan nilai $p \leq 0,25$ dianalisa kembali secara multivariat untuk menentukan variabel yang mempengaruhi KKM (Tabel 4).

Analisis univariate mengidentifikasi beberapa variabel merupakan kandidat ($p < 0,25$) faktor risiko KKM, yaitu hipertensi, riwayat IKP, riwayat penyakit serebrovaskular, bersihan kreatinin < 60 , fraksi ejeksi $< 25\%$, tipe IKP non-elektif, dan penghentian antiplatelet ganda (Tabel 3).

Pada analisis *stepwise* untuk melihat adakah peranan faktor perancu dalam peranan indikasi *off-label* sebagai faktor risiko KKM, terlihat bahwa *hazard ratio* indikasi *off-label* dari 2,3 (KI 95% 1,2 – 4,8; $P = 0,02$) menjadi 1,7 (KI 95% 0,8 – 3,6; $P = 0,16$). Terlihat bahwa ada faktor perancu yaitu riwayat penyakit serebrovaskular, bersihan kreatinin < 60 mL/menit, tipe IKP yang non-elektif dan penghentian antiplatelet ganda.

Table 3. Analisis univariat prediktor kejadian kardiovaskular mayor.

Variabel	HR	KI 95%	Nilai p
Jenis kelamin pria	1,7	0,5-5,4	0,39
Usia ≥ 50 th	1,4	0,7-2,8	0,33
IMT > 23 kg/m ²	0,9	0,5-1,8	0,80
Hipertensi	1,6	0,9-3,1	0,14
Dislipidemia	0,9	0,5-1,6	0,67
Diabetes	1,2	0,6-2,1	0,62
Merokok	0,8	0,5-1,5	0,52
Riwayat PJK keluarga	1,0	0,6-1,8	0,94
Infark miokard lama	1,0	0,9-1,1	0,76
Riwayat IKP	1,6	0,9-3,2	0,14
Riwayat BPK	1,0	0,3-3,2	1,0
Riwayat penyakit arteri perifer	1,3	0,3-5,4	0,71
Riwayat penyakit Serebrovaskular	6,2	3,1-12,5	$<0,01$
Bersihan kreatinin < 60	1,9	1,1-3,4	0,03
Fraksi Ejeksi $< 25\%$	4,5	0,6-32,7	0,14
Tipe IKP non elektif	1,9	1,4-2,7	$<0,01$
Penghentian antiplatelet ganda	2,4	1,1-5,4	0,03

IMT = indeks massa tubuh, IKP = Intervensi koroner perkutan, BPK = bedah pintas koroner

Table 4. Analisis *stepwise* menguji peranan faktor perancu dalam peranan indikasi *off-label* sebagai faktor risiko kejadian kardiovaskular mayor.

Variabel	HR	KI 95%	Nilai p
UNIVARIAT			
Indikasi <i>Off-label</i>	2,3	1,2-4,8	0,02
MULTIVARIAT			
Indikasi <i>off-label</i>	1,7	0,8-3,6	0,16
Hipertensi	1,5	0,7-3,2	0,28
Riwayat IKP	1,3	0,6-2,7	0,46
Riwayat penyakit serebrovaskular	2,9	1,1-7,7	0,03
Bersihan kreatinin < 60 ml/mnt	1,8	1,0-3,4	0,07
Fraksi Ejeksi $< 25\%$	5,7	0,7-44,9	0,10
Tipe IKP non elektif	1,6	1,0-2,4	0,05
Penghentian antiplatelet ganda	2,7	1,1-6,6	0,03

IKP = Intervensi koroner perkutan,

Diskusi

Temuan dalam penelitian kami adalah: (1) Frekuensi implantasi DES atas indikasi *off-label* di PJNHK cukup sering yaitu sebesar 59%. (2) Implantasi *off-label* tidak meningkatkan risiko ST akut, ST subakut, ST lambat,

maupun ST sangat lambat. (3) kejadian infark miokard dan TVR selama masa pengamatan tidak berbeda signifikan antara kelompok *on-label* dan *off-label*, namun didapatkan angka kematian kardiak yang lebih besar dan bermakna; (4) Implantasi DES *off-label* memiliki insiden KKM yang lebih tinggi, namun pengamatan ini ternyata dipengaruhi oleh beberapa faktor perancu antara lain riwayat penyakit serebrovaskular, bersihan kreatinin < 60 mL/min, tipe IKP yang non-elektif dan penghentian antiplatelet ganda.

Selama periode 1 Januari 2006 sampai 31 Desember 2006 didapatkan 322 pasien menerima implantasi DES sebagai subyek penelitian, 59% di antaranya atas indikasi *off-label*. Hasil ini menunjukkan frekuensi implantasi DES secara *off-label* di Pusat Jantung Nasional Harapan Kita Jakarta sama dengan hasil dari register-register "real world" yang ada yaitu antara 50 - 60%.¹⁵⁻¹⁷ Di Amerika serikat sendiri, setelah persetujuan DES oleh FDA pada tahun 2003 dan 2004, implantasi dengan DES meningkat dari 19,7% menjadi 78,2 %. Peningkatan frekuensi ini juga disertai perluasan indikasi di luar indikasi yang telah disetujui FDA.

Implantasi DES atas indikasi *off-label* tidak meningkatkan risiko timbulnya komplikasi prosedur selama masa perawatan pasca implantasi. Hasil luaran berupa kejadian ST subakut angiografik tidak berbeda antara kedua kelompok. Bila definisi ARC diaplikasikan, tetap tidak didapatkan perbedaan ST subakut antara kedua kelompok ($p=0,17$). Hasil ini sama dengan hasil penelitian Qasim dkk yaitu tidak didapatkan perbedaan komplikasi prosedur atau ST akut (0% vs 0,3%, $p=0,55$), ST subakut (0% vs 0,6%, $p=0,3$).^{1, 3, 18}

Implantasi *off-label* tidak meningkatkan ST lambat, maupun ST sangat lambat, baik secara angiografik maupun dengan definisi ARC. Qasim dkk mendapatkan kejadian ST lambat yang tidak berbeda (1,4% vs 1,2%, $p=0,78$) pada kedua kelompok. Namun Win dkk melaporkan kejadian ST yang lebih tinggi pada satu tahun dalam kelompok *off-label* (1,6% vs 0,9%, $p = 0,01$).^{1, 3}

Kejadian TVR selama masa pengamatan tidak berbeda signifikan. Beohar dkk pada *follow up* 1 tahun mendapatkan kejadian revaskularisasi yang lebih tinggi pada kelompok *off-label* (HR 1,49; KI95% 1,13 – 1,98; $P=0,005$), namun kejadian absolut yang ada tetap rendah (*on-label*: 4,4% (n=113); *off-label*, 7,6% (n=95). Qasim dkk juga mendapatkan kejadian TVR yang tinggi (13,2% vs 24,1%, $p=0,0001$) pada

kelompok *off-label*. Perbedaan temuan ini dikarenakan pada penelitian kami tidak dilakukan angiografi *follow-up*, TVR hanya dilakukan bila didapatkan gejala iskemik (*ischemic driven*).^{3, 18}

Luaran KKM antara kedua kelompok berbeda bermakna karena didapatkan angka kematian kardiak yang lebih besar. Win dkk mendapatkan luaran klinis komposit (IMA, TVR dan kematian) yang lebih tinggi pada kelompok *off-label* pada 1 tahun pasca implantasi (HR 2,16; KI95% 1,74-2,67; $P=0,001$), namun didapatkan kejadian kematian yang tidak berbeda antara kedua kelompok. Beohar dkk juga mendapatkan luaran klinis yang lebih tinggi pada satu tahun pasca implantasi. Qasim dkk tidak mendapatkan perbedaan kematian (4,9% vs 4,1%, $p=0,53$), maupun MI (1,9% vs 2,4%, $p=0,83$), namun didapatkan kejadian KKM yang lebih tinggi (17,6% vs 28,2%, $p = 0,0001$) karena tingginya kejadian TVR.^{1, 3, 18}

Roy dkk yang membandingkan DES dengan BMS pada indikasi *off-label* melaporkan tidak adanya perbedaan kejadian kardiak pada masa perawatan pasca implantasi sampai 30 hari. Pada 12 bulan, KKM secara signifikan lebih rendah pada kelompok DES (23,6 vs 16,7%, $p=0,0004$) yang disebabkan karena penurunan revaskularisasi ulang (TVR 20,2% vs 13,1%, $p=0,0003$). Tidak didapatkan perbedaan kematian kardiak dan nonfatal MI diantara keduanya ($P=0,27$). Applegate dkk menunjukan pada indikasi *off-label* DES lebih superior dibandingkan BMS dalam menurunkan kematian (HR 0,72) dan kombinasi kematian dan nonfatal MI (HR 0,78). Marroquin dkk mendapatkan pada satu tahun pasca implantasi tidak didapatkan perbedaan bermakna kejadian kematian dan MI, dengan kejadian revaskularisasi ulang lebih rendah secara signifikan pada kelompok DES.^{15, 19, 20}

Keterbatasan penelitian

Penelitian ini dibatasi oleh semua keterbatasan suatu studi retrospektif di mana kelengkapan data sampel menjadi kendala utama. Walaupun data sampel diambil dengan suatu formulir laporan kasus yang dirancang sebelumnya namun data yang didapat dari rekam medis sering kali tidak lengkap. Pasien diikuti secara retrospektif dari rekam medis dan dengan kontak telepon; hal ini dapat menimbulkan ketidak-pastian munculnya suatu KKM, terutama kejadian IM, TVR dan penggunaan antiplatelet ganda. Serta jumlah sampel penelitian yang relatif kecil dibandingkan register-

register yang ada di perpustakaan yang melibatkan banyak senter. Banyaknya faktor-faktor perancu yang tidak dapat dikendalikan.

Kesimpulan

Frekuensi penggunaan DES (SES dan PES) atas indikasi *off-label* adalah 59% pada tahun 2006 di PJNHK. Pengalaman di PJNHK menunjukkan implantasi DES atas indikasi *off-label* memiliki luaran TVR dan ST yang tidak berbeda bermakna dibandingkan dengan indikasi *on-label*. Terdapat insidens KKM yang lebih tinggi pada indikasi *off-label*, namun hal ini masih dipengaruhi oleh beberapa faktor perancu klinis lain.

Daftar Pustaka

1. Win HK, Caldera AE, Maresh K, et al. Clinical outcomes and stent thrombosis following off-label use of drug-eluting stents. *Jama* 2007;297(18):2001-9.
2. Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, Lindback J, Nilsson T, Wallentin L. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *The New England journal of medicine* 2007;356(10):1009-19.
3. Qasim A, Cosgrave J, Latib A, Colombo A. Long-term follow-up of drug-eluting stents when inserted for on- and off-label indications. *The American journal of cardiology* 2007;100(11):1619-24.
4. Buttner HJ, Neumann FJ. Peeling-off labels mounting evidence for benefit of drug-eluting stents with off-label use. *Journal of the American College of Cardiology* 2007;50(21):2037-8.
5. Rao SV, Shaw RE, Brindis RG, Klein LW, Weintraub WS, Peterson ED. On- versus off-label use of drug-eluting coronary stents in clinical practice (report from the American College of Cardiology National Cardiovascular Data Registry [NCDR]). *The American journal of cardiology* 2006;97(10):1478-81.
6. Daemen J, Serruys PW. Drug-eluting stent update 2007: part II: Unsettled issues. *Circulation* 2007;116(8):961-8.
7. Lee MS, Kapoor N, Jamal F, et al. Comparison of coronary artery bypass surgery with percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents for unprotected left main coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2006;47(4):864-70.
8. Steigen TK, Maeng M, Wiseth R, et al. Randomized study on simple versus complex stenting of coronary artery bifurcation lesions: the Nordic bifurcation study. *Circulation* 2006;114(18):1955-61.
9. Seung K-B, Kim Y-H, Park D-W, Lee B-K. Effectiveness of Sirolimus-Eluting Stent Implantation for the Treatment of Ostial Left Anterior Descending Artery Stenosis With Intravascular Ultrasound Guidance. *Journal of the American College of Cardiology* 2005;46:787-92.
10. Braden G. Chronic Total Coronary Occlusions. *Cardiology clinics* 2006;24:247-54.
11. Hoye A, Tanabe K, Lemos PA, et al. Significant reduction in restenosis after the use of sirolimus-eluting stents in the treatment of chronic total occlusions. *Journal of the American College of Cardiology* 2004;43(11):1954-8.
12. Ruchin PE, Muller DW, Faddy SC, Baron DW, Roy PR, Wilson SH. Long-term clinical follow-up of sirolimus-eluting (CYPHER) coronary stents in the treatment of in-stent restenosis in an unselected population. *Heart, lung & circulation* 2007;16(6):440-6.
13. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007;115(17):2344-51.
14. Lubsen J, Kirwan BA. Combined endpoints: can we use them? *Statistics in medicine* 2002;21(19):2959-70.
15. Marroquin OC, Selzer F, Mulukutla SR, et al. A comparison of bare-metal and drug-eluting stents for off-label indications. *The New England journal of medicine* 2008;358(4): 342-52.
16. USFDA. Update to FDA Statement on Coronary Drug-Eluting Stents. Available at: <http://www.fda.gov/crdh> Accessed January 4 2007.
17. Grines CL. Off-label use of drug-eluting stents putting it in perspective. *Journal of the American College of Cardiology* 2008;51(6):615-7.
18. Beohar N, Davidson CJ, Kip KE, et al. Outcomes and complications associated with off-label and untested use of drug-eluting stents. *Jama* 2007;297(18):1992-2000.
19. Applegate RJ, Sacrinty MT, Kutcher MA, et al. "Off-label" stent therapy 2-year comparison of drug-eluting versus bare-metal stents. *Journal of the American College of Cardiology* 2008;51(6):607-14.
20. Roy P, Buch AN, Javaid A, et al. Impact of "off-label" utilization of drug-eluting stents on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *The American journal of cardiology* 2008;101(3):293-9.