

LÉKOVÉ STENTY – KRITICKÝ POHLED NA KRITIKU

Michael Želízko

Klinika kardiologie IKEM

Interv Akut Kardiol 2007;6:39–40

Lékové stenty (léky uvolňující koronární stenty, Drug Eluting Stents, DES) jsou používány od roku 2002 (v USA získal povolení FDA sirolimus uvolňující Cypher stent v roce 2003 paclitaxel uvolňující Taxus stent v roce 2004). Zcela konsistentně ve všech publikovaných studiích i registrech vedly DES k významnému snížení restenózy jak angiograficky (80 %), tak klinicky (o 50 % a více).

V roce 2005 zaujala debata o tom, který systém je účinnější, a již tato diskuze odhalila, jak mohou být některá data interpretována. Bez jakýchkoliv pochybností bylo prokázáno retrospektivně i ve 3 randomizovaných srovnáních (REALITY, SIRTAX, ISAR-DIABETES), že sirolimus vede k výrazně nižší proliferaci i angiografickému výskytu restenózy (vyjádřeno parametrem late loss, který je pro sirolimus 0,1–0,2 mm, pro paclitaxel 0,3–0,4 mm, pro běžné stenty kolem 0,8 mm), a to úměrně komplexnosti lézí. Klinické endpointy, zejména nutnost opakované revaskularizace intervenované tepny (TVR), se prakticky nelišily. Otázka, jakým parametrem máme hodnotit účinnost lékových stentů, zůstala bez odpovědi. Snad právě proto je možné za lékové stenty vydávat i takové, kde se parametr late loss blíží více běžným, nekrytým stentům (Bare Metal Stents – BMS) nežli prvním typům DES.

V březnu 2006 byla prezentována studie BASKET LATE – randomizované srovnání DES a BMS. Z původní studie BASKET, která hodnotila zejména cenovou efektivitu implantace DES, byl při dlouhodobém sledování spíše náhodně zjištěn vyšší výskyt pozdní trombózy lékových stentů, a to za více jak 6 měsíců od jejich implantace. V roce 2006 byla na Světovém kardiologickém kongresu v Barceloně publikována metaanalýza, která upozornila na problematiku pozdní trombózy lékových stentů. Poté se rozpoutala rozsáhlá diskuze na toto téma a 8. března 2007 byla publikována série článků v New England Journal of Medicine. Jaká jsou fakta?

Randomizované studie

Čtyři randomizované studie⁽¹⁾ srovnávající stenty vylučující sirolimus (SES) proti BMS (studie RAVEL, SIRIUS, evropská E-SIRIUS a kanadská C-SIRIUS) sledovaly celkem 1748 nemocných. Výskyt trombózy stentu po 4 letech byl 1,2 % ve skupině sirolimových stentů a 0,6 % ve skupině běžných stentů ($p=0,20$). Pět randomizovaných studií, srovnávající stenty vylučujícími paclitaxel (PES) proti BMS (studie TAXUS-I, TAXUS-II, TAXUS-IV, TAXUS-V a TAXUS-VI) sledovalo celkem 3513 nemocných po dobu 4 let. Výskyt trombózy stentu byl ve skupině paclitaxelových stentů 1,3 % a ve skupině běžných stentů 0,9 % ($p=0,3$). Lišil se časový výskyt trombózy stentu: ve skupině DES byla trombóza stentu méně častá v prvních 6 měsících, ale častější po tomto období ve srovnání s BMS. Po 4 letech nebyl zjištěn žádný rozdíl v mortalitě (SES vs. BMS 6,7 % vs. 5,3 %, $p=0,23$, PES vs. BMS 6,1 % vs. 6,6 %, $p=0,68$), výskytu infarktu myokardu (SES vs. BMS 6,4 % vs. 6,2 %, $p=0,86$, PES vs. BMS 7,0 % vs. 6,3 %, $p=0,66$). Nemocní s DES měli významně méně klinických restenóz, které vyžadovaly opakovanou intervenci (TLR): SES vs. BMS 7,8 % vs. 23,6 %, $p<0,001$, PES vs. BMS 10,1 % vs. 20,0 %, $p<0,001$.

Vzhledem k nejednotné definici trombózy stentu byla po konsenzu odborníků (Academic Research Consortium-ARC⁽²⁾) provedena nová definice trombózy stentu:

1. jistá trombóza stentu je definována jako přítomnost akutního koronárního syndromu spolu s angiografickým nebo autoptickým průkazem trombu nebo uzávěru stentu
2. pravděpodobná trombóza stentu je definována jako jakékoliv nevysvětlené úmrtí do 30 dnů po implantaci stentu nebo infarkt myokardu v oblasti stentované tepny bez angiografického průkazu
3. možná trombóza stentu je definována jako jakékoliv nevysvětlené úmrtí po 30 dnech od implantace stentu.

Z časového hlediska je trombóza stentu dělena na časnou (0–30 dní), pozdní (31–360 dní) a velmi pozdní (1 rok a déle) od implantace stentu. Ani opakovaná analýza výše popsaných randomizovaných studií s novou definicí trombózy stentu neprokázala rozdíl mezi DES a BMS (tabulka 1), a to i přes relativně krátkou protokolem doporučenou dobu duální antiagregační terapie (2–3 měsíce u studií s SES a 6 měsíců studií s PES).

Celkem 14 randomizovaných studií (abecedně: BASKET, C-SIRIUS, DECODE, DIABETES, E-SIRIUS, Pache et al., PRISON II, RAVEL, SCANDSTENT, SCORPIUS, SES-SMART, SESAMI, SIRIUS, STRATEGY, TYPHOON) srovnávalo stenty uvolňující sirolimus a BMS^(3,4). V těchto studiích byli zahrnuti selektovaní i neselektovaní pacienti, malé tepny, dlouhé léze, totální okluze, nemocní s diabetes mellitus či infarktem myokardu. Jejich metaanalýza prokázala po 5 letech srovnatelné riziko úmrtí i infarktu myokardu pro SES i BMS, zatímco nutnost opakované revaskularizace byla při implantaci SES významně snížena o 50 % (HR 0,43, 95 % CI 0,34–0,54, $p<0,001$). Trombóza stentu (dle definice jednotlivých studií) se vyskytla u 34 nemocných se SES a 31 nemocných s BMS. V období 1–4 roky od implantace bylo riziko trombózy stentu u SES 0,6 % a u BMS 0,05 % ($p=0,02$). Není bez zajímavosti, že ve skupině BMS se v pozdním období vyskytly 4 případy trombózy stentu po opakované PCI.

Tabulka 1. Kumulativní incidence trombózy stentu v závislosti na definici a čase

definice trombózy stentu	sirolimus	BMS	paclitaxel	BMS
dle protokolu	1,2 %	0,6 %	1,3 %	0,8 %
jistá dle ARC	1,2 %	0,8 %	1,3 %	1,1 %
jistá nebo pravděpodobná dle ARC	1,5 %	1,7 %	1,8 %	1,4 %
jakákoliv dle ARC	3,6 %	3,3 %	3,2 %	3,5 %
jakákoliv časná (do 30 dní)	0,5 %	0,3 %	0,5 %	0,5 %
jakákoliv pozdní (31–360 dní)	0,2 %	1,3 %	0,9 %	0,9 %
jakákoliv velmi pozdní (>1 rok)	2,9 %	1,7 %	1,8 %	2,1 %

MUDr. Michael Želízko, CSc.

Klinika kardiologie IKEM

e-mail: mize@medicon.cz

Registry

RESEARCH a T-SEARCH REGISTRY

Registry konsektivních pacientů, kterým byla provedena PCI ve dvou centrech – Rotterdamu a Bernu – zahrnují 8 146 nemocných (SES 3828 nemocných, PES 4323 nemocných). Obě centra používala DES ve 100 % případů v daném období. Kumulativní výskyt trombózy stentu byl 2,9 % (1,3 na 100 osob a rok), přičemž i po 6 měsících bylo riziko pozdní trombózy konstantní, a to 0,6 % ročně.

SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry)

Retrospektivní analýza 13 738 nemocných s implantovaným BMS a 6033 nemocných s implantovaným DES v letech 2003–2004⁽⁵⁾. Údaje o restenóze pocházejí z registru koronarografií, údaje o infarktu myokardu (podle Mezinárodní klasifikace nemocí, 10 revise, kódy I21 a I22) pocházejí z registru propuštěných nemocných a údaje o úmrtí z národního populačního registru za období nejdéle 3 roky. Kombinovaný endpoint úmrtí a infarkt myokardu se po 3 letech statisticky významně neliší. Analýza byla poté provedena odděleně pro období do 6 měsíců a pro období od 6–24 měsíců. V průběhu prvních 6 měsíců byl výskyt úmrtí a infarktu myokardu nižší ve skupině nemocných s DES o 13,4 příhod na 1000 nemocných, po tomto období bylo naopak více příhod o 12,7 na 1000 nemocných a rok. Vyjádřeno relativním rizikem (RR) při srovnání DES vs. BMS v prvních 6 měsících 0,94 (0,83–1,06) a po tomto období 1,20 (1,05–1,37). RR úmrtí v prvních 6 měsících 1,03 (0,84–1,26) a po tomto období 1,32 (1,11–1,57). RR infarktu myokardu v prvních 6 měsících 0,89 (0,77–1,03) a po tomto období 1,12 (0,95–1,32). Riziko restenózy bylo významně nižší ve skupině DES – RR 0,45 (0,31–0,51). Ačkoliv v analýze byla provedena korekce na základní charakteristiky (není uvedeno které), skupiny DES a BMS se vzájemně lišily zejména angiografickými charakteristikami: nemocní s DES měli implantováno více stentů, tepny měly menší kalibr a délka jednotlivých stentů byla větší. Nejvýznamnější rozdíl byl v intervenované tepně: levá sestupná větev (ramus interventricularis anterior-RIA) byla ve skupině DES v 62,1 %, zatímco ve skupině BMS 38,5 %. Přesto byl registr interpretován tak, že implantace DES vede k absolutnímu zvýšení rizika smrti o 0,5 % za rok po období prvních 6 měsíců.

DÁNSKÝ REGISTR⁽⁶⁾

Zahrnoval 8 847 nemocných s BMS a 3548 nemocných s DES po dobu 15 měsíců, nemocní byli léčeni duální antitrombotickou terapií po dobu 12 měsíců. Nenašel mezi oběma skupinami rozdíl v úmrtí (DES 4,4 %, BMS 6,2 %, RR 0,90, $p=0,29$), infarktu myokardu (DES 3,2 %, BMS 3,0 %, RR 1,14, $p=0,31$) či trombózy stentu (DES 1,8 %, BMS 2,15 %, RR 0,92, $p=ns$). Nutnost opakované revaskularizace (TLR) byla významně nižší ve skupině nemocných s DES (DES 4,6 %, BMS 7,1 %, RR 0,57, $p<0,001$).

MATRIX REGISTR⁽⁷⁾

Prospektivní registr nemocných s implantací stentů uvolňujících sirolimus (SES), který zahrnoval reálnou populaci 1522 konsektivních nemocných, kdy u 86 % nemocných byla indikace k výkonu tzv. „off-label“ (v randomizovaných studiích by byli vyloučeni pro komplexní angiografické poškození či vysoké klinické riziko – 33 % diabetes mellitus, v anamnéze IM – 34 %, CABG – 21 %, PCI – 45 %). Incidence trombózy stentu byla dle ARC definice následující: jistá trombóza 0,7 %, jistá nebo pravděpodobná 1,1 %. Nemocní s vyšším rizikem

(„off-label“ indikace) se proti „klasickým“ indikacím DES nelišili ve výskytu úmrtí (3,4 % vs. 2,7 %, $p=0,519$), trombózy stentu (1,1 % vs. 0,5 %, $p=0,649$), měli však vyšší výskyt infarktu myokardu (4,4 % vs. 0,9 %, $p=0,048$) a nutnost opakované revaskularizace (TVR: 11,6 % vs. 4,5 %, $p=0,04$).

ARTS II (Arterial Revascularization Therapy Study II)⁽⁸⁾

Tříleté výsledky studie srovnávající katetrizační a chirurgickou revaskularizaci myokardu. Kohorta nemocných léčených katetrizačně – 607 nemocných s mnohočetným poškozením větvitých tepen léčených implantací SES (54 % nemocných tří tepen, průměrně 3,2 lézí na pacienta, 3,7 stentů v délce 73 mm) byla srovnána s kohoutou nemocných léčených CABG v randomizované studii ARTS I. Tříleté sledování prokázalo srovnatelné výsledky SES s CABG z hlediska úmrtí, infarktu myokardu i nutnosti opakované revaskularizace: bez těchto příhod bylo 80,6 % nemocných ve skupině SES, 83,8 % nemocných ve skupině CABG a 66 % ve skupině BMS. Při hodnocení nejtvrdějších ukazatelů – úmrtí, infarkt myokardu a mozková příhoda – byl jejich výskyt ve skupině SES 8,0 %, ve skupině CABG 10,9 % a ve skupině BMS 12,8 %.

Celou problematiku lze v současnosti shrnout asi takto: lékové stenty velmi významně snižují výskyt restenózy, a to nezávisle na komplexnosti lézí, jejich lokalizaci či klinickou indikaci. Jejich efekt je nejvýraznější tam, kde je riziko restenózy zvýšené, lékové stenty jako technologie dostihly efektivitu kardiochirurgické revaskularizace myokardu. Dlouhodobé sledování ukazuje na trend ve vyšším výskytu pozdních trombóz lékových stentů, zatímco v časném období se tento výskyt neliší nebo je trend opačný. To je ve shodě s daty poukazujícími na opožděnou neoendotelizaci stentu, která je nepřímo úměrná výskytu restenózy. Dlouhodobá duální antiagregační léčba po dobu 1 roku je dnes obecně přijímána jako podmínka pro implantaci lékového stentu (i když evidence-based data chybí, jde o logický argument) a pokud ji není možné splnit, pak je vhodné implantovat běžný stent. Tak jako každá technologie v medicíně, mají i lékové stenty své „terapeutické rozmezí“, kdy je zhodnocen maximální efekt za cenu přijatelného rizika komplikací. Univerzální použití DES nepřináší klinický efekt, pouze riziko komplikací. Proto je vhodné lékové stenty používat cíleně, v tomto případě u nemocných s vysokým rizikem restenózy. Většina autorů se shoduje, že je tomu tak nejvýše ve 30 %. Indikace nelze kategoricky vymezit, pro správné rozhodnutí má však nejvíce informací intervenční kardiolog provádějící vlastní výkon.

Výše uvedené skutečnosti mají ještě jeden, neméně důležitý dopad: upozorňují na opatrnost při zavádění nových technologií, nelze automaticky předjímat, že všechny stenty uvolňující antiproliferativní léky budou mít stejný efekt a stejné riziko. Nutnost dlouhodobého sledování je podmínkou a současně impulzem pro vývoj nových generací, které budou zaměřeny na léky se širším terapeutickým spektrem (např. syntetická analoga), absenci polymerů (které způsobují opožděnou zánětlivou reakci, nejsou vždy stabilní – což je označováno termínem „delaminace“ polymeru) s jinou dynamikou či formou uvolňování (cílem je ablu-minální uvolňování do cévní stěny). V konstrukci vlastního stentu budou i nadále hrát roli jeho fyzikální vlastnosti (tloušťka stentu, flexibilita, radiální síla). Správná a pečlivá technika implantace je důležitá (je odhadováno, že v 50 % trombóz lékových stentů je na vině malapozice stentu při jeho poddilatování). Zajímá nás musí i preklinická data, neboť chybějící data z experimentu mohou poškodit celou technologii, je-li aplikována předčasně v klinické praxi.

Literatura

1. Stone GW, Moses JW, Ellis SG. Safety and efficacy of sirolimus and paclitaxel eluting coronary stents. *N Engl J Med* 2007;356:998-1008.
2. Mauri L, Hsieh W, Massaro JM. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug eluting stents. *N Engl J Med* 2007;356:1020-1029.
3. Spaulding CH, Daemen J, Boersma E. A pooled analysis of data comparing sirolimus eluting stents with bare metal stents. *N Engl J Med* 2007;356:989-997.

4. Kastrati A, Mehili J, Pache J. Analysis of 14 trials comparing sirolimus eluting stents with bare metal stents. *N Engl J Med* 2007;356:1030-1039.
5. Lagerquist B, James SK, Stenestrand U. Long term outcomes with drug eluting stents versus bare metal stents in Sweden. *N Engl J Med* 2007;356:1009-1019.
6. Maeng M. Western Denmark registry results. ACC 2007 Scientific Sessions, March 27, 2007.
7. Dangas GD. The MATRIX Registry. ACC 2007 Scientific Sessions, March 26, 2007.
8. Serrys PW. The ARTS II study. ACC 2007 Scientific Sessions, March 26, 2007.