

Nowoczesne technologie w kardiologii interwencyjnej w świetle najnowszych badań

New technologies in interventional cardiology in the light of the latest research

Michał Plewka

Katedra i Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Od 29 października do 2 listopada 2016 roku, w Waszyngtonie, odbył się doroczny, już 28., kongres kardiologii inwazyjnej TCT. Jak zawsze na sesjach *hot-line* zaprezentowano wiele ważnych badań, opublikowanych równocześnie we wiodących czasopismach kardiologicznych.

Jednymi z najbardziej komentowanych były rozczarowujące wyniki trwającej 3 lata obserwacji badania bioabsorbowalnych rusztowań naczyniowych (BVS, *bioresorbable vascular scaffold*) generacji GT1 – ABSORB II [1] u pacjentów z chorobą wieńcową, którym zaimplementowano uwalniający ewerlimus BVS Absorb[®] lub metalowy stent uwalniający ewerolimus (EES, *everolimus eluting-stent*) Xience[®]. W randomizowanym (2:1) badaniu wzięło udział 501 pacjentów; stent Absorb[®] zastosowano u 335 osób, a stent Xience[®] – u 166. Idea stosowania BVS zakładała szczególne korzyści, zwłaszcza w obserwacji odległej, w której – po całkowitej resorpcji rusztowania – miały zostać zniwelowane późne działania niepożądane, takie jak przedłużone gojenie się, zapalenie czy też nawrót blaszki miażdżycowej lub późna zakrzepica w stencie.

Okazało się, że BVS Absorb[®] GT1 w porównaniu ze stentem Xience[®] nie poprawiał aktywności wazomotorycznej stentowanego naczynia, co było jednym z podnoszonych mechanizmów potencjalnej przewagi nad klasycznymi stentami (Absorb[®] 0,047 mm [odchylenie standardowe {SD, *standard deviation*} 0,109] v. Xience[®] 0,056 mm [SD 0,117]; *p superiority* = 0,49). Późna utrata światła w stencie była większa w przypadku wykorzystania BVS niż EES (0,37 mm [0,45] v. 0,25 mm [0,25]; *p non-inferiority* = 0,78), co potwierdzono również w danych z badania przeprowadzonego metodą ultrasonografii wewnątrznaczyniowej (IVUS, *intravascular ultrasound*) (4,32 mm² [SD 1,48] v. 5,38 mm² [1,51]; *p* < 0,0001).

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w zakresie drugorzędowego klinicznego punktu końcowego (*Seattle Angina Questionnaire score*), jak również w wynikach próby wysiłkowej. Wykazano natomiast istotnie gorsze wyniki dotyczące złożonego punktu końcowego (zgon, zawał serca, rewaskularyzacja) w odniesieniu do BVS (10% v. 5%, współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] 2,17 [95-proc. przedział ufności {CI, *confidence interval*} 1,01–4,70]; test log-rank *p* = 0,0425), na co składało się przede wszystkim wielokrotnie wyższe ryzyko zawału serca po implantacji BVS niż po implantacji klasycznego EES (6% v. 1%; *p* = 0,0108). Zwrócono również uwagę na wyższe ryzyko późnej zakrzepicy w BVS, mimo przedłużonej podwójnej terapii przeciwplatekowej (DAPT, *dual anti-platelet therapy*). Podsumowaniem wyników niech będzie komentarz głównego autora publikacji – Prof. Patricka Serruysa, który stwierdził, że nie takich wyników oczekiwano. Broniący idei rusztowań bioabsorbowalnych podkreślali konieczność właściwej techniki zabiegu (tzw. PSP), obejmującej przygotowanie naczynia, dobór średnicy rusztowania i postdylatację, optymalnie pod kontrolą IVUS/optycznej tomografii koherencyjnej (OCT, *optical coherence tomography*). Nadzieje wiąże się także z zastosowaniem nowszych generacji BVS.

Interesującą nowością mogą być tak zwane stenty wypełnione lekiem (DFS, *drug-filled stents*), pozbawione niektórych ograniczeń związanych z obecnym na powierzchni polimerem. Z technicznego punktu widzenia DFS składają się z trzech warstw tworzących sieć stentu. Wewnętrzna warstwa jest zbudowana z tantalu, co podwyższa widoczność w promieniach RTG. Z kolei zewnętrzna warstwa – kobaltowo-chromowa – odpowiada za siłę radialną stentu. Istotą DFS jest wewnętrzny kanał w strukturze stentu na całej długości, pokryty od wewnątrz lekiem (sirolimusem

w przypadku obecnie badanego stentu). Lek wydostaje się poprzez wykonane laserowo otwory od strony ściany naczyniowej stentu, o średnicy około 20 µm, w ilości około 1800 w typowym 18-milimetrowym stencie. Pozwala to na równomierne przechodzenie leku bezpośrednio do ściany naczynia.

Przedstawiono pierwsze wyniki (*first in human*) badania *RevElution* [2], do którego włączono 101 pacjentów. Obserwacja trwała 9 i 24 miesiące. U pierwszych 50 pacjentów włączonych do analizy pierwszorzędowego punktu końcowego utrata światła w stencie DFS wynosiła 0,26 mm, co oznaczało spełnienie kryteriów *non-inferiority* w porównaniu z wcześniejszymi danymi dotyczącymi DES (*Resolute*[®]; $p < 0,001$). Dodatkowo w przypadku DFS stwierdzono niski odsetek zdarzeń niepożądanych (TLF, *target lesion failure*), definiowanych jako zgon, zawał serca i rewaskularyzacja związana z docelowym zwężeniem (2,1%), oraz brak zakrzepicy w stencie (0%) w okresie 9 miesięcy. W badaniu metodą OCT wykazano szybkie gojenie w miejscu implantacji z pokryciem stentu przez śródbłonek w 91% po miesiącu, w ponad 95% po 3 miesiącach oraz w 99% po 9 miesiącach.

Równocześnie przedstawiono wyniki badania *BIO-RESORT-TWENTE III* [3], służącego porównaniu dwóch stentów z biodegradowalnym polimerem (uwalniającego sirolimus *Orsiro*[®] i uwalniającego ewerolimus *Synergy*[®]) oraz stentu z klasycznym polimerem (uwalniającego zotarolimus *Resolute Integrity*[®]).

Badanie przeprowadzono w czterech ośrodkach w Holandii; zrekrutowano kolejnych 3514 pacjentów (70% z ostrym zespołem wieńcowym). Po randomizacji 1:1:1 chorych przydzielano do trzech grup: 1) w której implantowano stent uwalniający ewerolimus, 2) w której implantowano stent uwalniający sirolimus, 3) w której implantowano stent uwalniający zotarolimus. W badaniu potwierdzono hipotezę o równoważności trzech badanych stentów (p dla *non-inferiority* $< 0,0001$).

Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy dotyczący stentowanego naczynia (TVF, *target vessel failure*) po 1 roku wystąpił w 5% przypadków we wszystkich trzech

grupach badania. Zakrzepica w stencie wystąpiła u 4 (0,3%) z 1172 pacjentów ze stentem uwalniającym ewerolimus, u 4 (0,3%) z 1169 pacjentów ze stentem uwalniającym sirolimus i u 3 (0,3%) spośród 1173 pacjentów ze stentem uwalniającym zotarolimus ($p = 0,7$). Interesujące z praktycznego punktu widzenia mogą być dane dotyczące samej procedury implantacji stentów — nie zanotowano różnic istotnych statystycznie w zakresie odsetka stentów implantowanych bezpośrednio, bez predylatacji (17%), jak również odsetka postdylatacji (81%). Podwójną terapię przeciwplatekowaną otrzymywało 97% pacjentów przy wypisaniu oraz 86% na koniec trwającej rok obserwacji, bez różnic między poszczególnymi inhibitorami P2Y₁₂ w badanych grupach. W dyskusji autorzy podkreślają, że badanie *BIO-RESORT* jest pierwszym badaniem służącym porównaniu efektów leczenia z zastosowaniem nowej generacji stentów zbudowanych z bardzo cienkich pręseł pokrytych biodegradowalnym polimerem w porównaniu z klasycznym stentem z trwałym polimerem. Wyniki trwającej rok obserwacji były bardzo dobre i porównywalne we wszystkich badanych grupach.

Piśmiennictwo

1. Serruys PW, Chevalier B, Sotomi Y, et al. Comparison of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold with an everolimus-eluting metallic stent for the treatment of coronary artery stenosis (ABSORB II): a 3 year, randomised, controlled, single-blind, multicentre clinical trial. *Lancet*. 2016; 388(10059): 2479–2491, doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)32050-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32050-5), indexed in Pubmed: 27806897.
2. Worthley SG, Abizaid A, Kirtane AJ, et al. RevElution Investigators. First-in-Human Evaluation of a Novel Polymer-Free Drug-Filled Stent: Angiographic, IVUS, OCT, and Clinical Outcomes From the RevElution Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017; 10(2): 147–156, doi: [10.1016/j.jcin.2016.10.020](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.10.020), indexed in Pubmed: 28104208.
3. Birgelen Cv, Kok M, Heijden Lv, et al. Very thin strut biodegradable polymer everolimus-eluting and sirolimus-eluting stents versus durable polymer zotarolimus-eluting stents in allcomers with coronary artery disease (BIO-RESORT): a three-arm, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016; 388(10060): 2607–2617, doi: [10.1016/s0140-6736\(16\)31920-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31920-1).