

# Długoterminowe rezultaty kliniczne biodegradowalnych stentów polimerowych uwalniających biolimus v. trwałych stentów polimerowych uwalniających sirolimus u pacjentów z chorobą wieńcową (LEADERS): 4-letnie badanie kontrolne randomizowanego badania równoważności

## Summary of the article:

Stefanini G, Kalesan B, Serruys P et al. Long-term clinical outcomes of biodegradable polymer biolimus-eluting stents versus durable polymer sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease (LEADERS): 4 year follow-up of a randomised non-inferiority trial. *Lancet*, 2011; 378: 1940–1948

## Mikołaj Achremczyk

I Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

Trwałe polimerowe stenty uwalniające leki, co prawda zmniejszają ryzyko rewaskularyzacji w porównaniu ze stentami metalowymi, jednak ich starsza generacja wiąże się ze zwiększonym ryzykiem późnej (> 1 roku) zakrzepicy w stenocie (ST). Obecność materiału polimerowego po zakończeniu uwalniania leku wydaje się być czynnikiem wyzwalającym trwałą odpowiedź zapalną sprzyjającą ST. Dlatego też autorzy badania chcieli porównać efekty kliniczne zastosowania trwałych i biodegradowalnych stentów w długiej obserwacji.

LEADERS było wieloośrodkowym, zamaskowanym, randomizowanym badaniem równoważności przeprowadzonym w 10 ośrodkach na świecie. Użyto szerokich kryteriów włączenia, odpowiadającym praktyce klinicznej. Włączono 1707 pacjentów ze stabilną przewlekłą chorobą wieńcową, w wieku powyżej 18 lat oraz z  $\geq 50\%$  zwężeniem i referencyjną średnicą naczyń 2,25–3,5 mm. Nie ustalono limitów dla liczby zmian i naczyń. Kryteriami wyłączenia były m.in.: znana alergia na kwas acetylosalicylowy (ASA), kłopidogrel, heparynę, stal nierdzewną, sirolimus, biolimus lub materiał kon-

trastowy. Randomizację przeprowadzono centralnie po angiografii diagnostycznej i przed przezskórną interwencją wieńcową za pomocą usługi alokacji telefonicznej. Sekwencja alokacji została wygenerowana komputerowo. Lokowanie z randomizacją zastosowano w przypadku leczenia ze stentem uwalniającym biolimus A9 (BES) (BioMatrix Flex, Biosensors Inc, Newport Beach, CA, USA) i leczenia ze stentem uwalniającym sirolimus (SES) (Cypher SELECT, Cordis, Miami Lakes, FL, USA) z częstością jeden do jednego. Pacjenci i osoby zaangażowane w ocenę badania kontrolnego były zamaskowane co do typu stentu. Filmy angiograficzne oceniali centralnie eksperci nieświadomi rodzaju zastosowanego leczenia.

Stenty BES były dostępne w średnicach: 2,25; 2,5; 3,0 i 3,5 mm oraz w długościach: 8; 11; 14; 18; 24 i 28 mm. Stenty SES były dostępne w średnicach: 2,25; 2,5; 2,75; 3,0 i 3,5 mm oraz w długościach: 8; 13; 18; 23; 28; 33 mm. Angioplastykę i terapię antykoagulacyjną przeprowadzano standardowo. Przy przyjęciu pacjenci przyjmowali 75 mg ASA i przynajmniej 300 mg kłopidogrelu. Wszystkich pacjentów

## Adres do korespondencji:

stud. Mikołaj Achremczyk, I Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Żwirki i Wigury 61, 02–091 Warszawa, e-mail: achremczyk@gmail.com

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

wypisano z zaleceniem przyjmowania ASA i kłopidogrelu przez 12 miesięcy po zabiegu.

Działania niepożądane oceniono w szpitalu, a kliniczne badanie kontrolne przeprowadzono w 1, 6 i 9 miesiącu. Rozszerzone badanie kontrolne miało miejsce w 12, 24, 36 i 48 miesiącu. Zaplanowano jeszcze jedno badanie po 60 miesiącach. Wstępnymi punktami końcowymi były: śmierć sercowa, zawał serca i klinicznie wskazana rewaskularyzacja naczyniowa. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: jakąkolwiek rewaskularyzację (planowaną lub nie), zdefiniowaną jako procedura związana ze stenozą w miejscu stentu lub w zasięgu 5 mm od niego; jakąkolwiek rewaskularyzację naczyniową, śmierć sercową, zawał serca i ST.

Zmienne ciągle przedstawiono jako średnie i odchylenia standardowe, a dane kategoryczne w postaci procentów. Wszystkich pacjentów poddano analizie w grupach, do których zostali pierwotnie włączeni, z wyłączeniem osób, które przerwały kontakt. Użyto metody Mantel-Cox do policzenia częstotliwości zdarzeń (RR) i 95% CI dla porównania wyników klinicznych między grupami.

Od 27.11.2006 do 15.05.2007 r. 1707 pacjentów z 2472 zwężeniami włączono do badania za pomocą randomizacji do grupy otrzymującej biodegradowalny polimerowy BES (857 osób, 1257 uszkodzeń) lub grupy otrzymującej trwały polimerowy SES (850 osób, 1215 uszkodzeń). Czteroletni okres badania kontrolnego odbyło 824 (96%) pacjentów zakwalifikowanych do BES i 817 (96%) zakwalifikowanych do SES. Wyjściowe cechy kliniczne i angiograficzne były zbliżone w obu grupach. Pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił u 160 (19%) osób z BES i 192 (23%) z SES, absolutna różnica ryzyka wyniosła  $-0,039$ , górna granica jednostronnego 95% CI  $-0,007$ , a jednostronna wartość  $p$  dla nie-niższości  $< 0,0001$ . Wartość RR była równa  $0,81$  (95% CI  $0,66-1,00$ ,  $p$  dla wyższości  $0,050$ ). Nie zaobserwowano interakcji między efektem leczniczym a czasem; RR dla ST wynosiła  $0,62$  (95% CI  $0,35-1,08$ ;  $p = 0,09$ ). Niższe ryzyko dla bardzo póź-

nej ST po implantacji wykazano dla BES w porównaniu z SES (RR  $0,20$ ;  $0,06-0,67$ ;  $p = 0,004$ ); RR w pierwszym roku była równa  $0,99$  ( $0,51-1,95$ ;  $p = 0,98$ ). Częstość bardzo późnej ST wynosiła  $0,12\%$  na rok dla BES i  $0,6\%$  na rok dla SES. Dla zdarzeń niezwiązanych z ST skuteczność obu stentów po roku i w późniejszym okresie była zbliżona. Natomiast, jeżeli chodzi o zdarzenia związane z ST, wydaje się, iż więcej interakcji między efektem terapeutycznym a czasem w latach 1–4 miało miejsce u pacjentów z grupy BES, mającymi korzystniejszy wynik, w porównaniu z osobami z grupy SES. Obserwacja ta nie obejmuje okresu do roku czasu. W analizie stratyfikującej rezultaty były podobne, jednak BES wydawał się lepszy u pacjentów z uniesieniem odcinka ST przy przyjęciu (RR  $0,45$ ; 95% CI  $0,24-0,83$ ) w porównaniu z osobami bez uniesienia odcinka ST (RR  $0,45$ ; 95% CI  $0,70-1,10$ ;  $p = 0,043$ ).

Badanie pokazuje, że BES w porównaniu z SES nie są gorsze i mogą poprawić długoterminowy wynik kliniczny. Ponadto wiążą się z 80-procentową redukcją ryzyka ST w porównaniu z SES w czasie ponad roku od zabiegu, bez różnic w czasie do roku po zabiegu. Autorzy uważają, że długoterminowe wyniki i związek między efektem leczniczym a czasem stanowią podstawę do udowodnienia, że BES poprawia rezultaty kliniczne w porównaniu z SES poprzez redukcję późnej ST, co może wpływać na zalecany czas trwania leczenia przeciwplatekowego. Ze względu na widoczną 80-procentową redukcję RR dotyczącą ST producenci trwałych SES zdecydowali się zakończyć ich produkcję do 2011 r. Biorąc pod uwagę także inne wyniki badań, nowsze generacje stentów z biodegradowalnych polimerów poprawiają wynik kliniczny w porównaniu z wcześniej uznanymi za referencyjne trwałymi polimerowymi SES. Ze względu na małą liczbę pacjentów z zawałem z uniesieniem odcinka ST w badaniu korzystna rola BES w tej grupie pozostaje hipotezą.

Podsumowując, najbardziej widoczną korzyścią BES jest wg autorów niższe ryzyko zdarzeń sercowych związanych z zakrzepicą w stencie między 1. a 4. rokiem od implantacji.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono