

# 28<sup>TH</sup> ANNUAL TRANSCATHETER CARDIOVASCULAR THERAPEUTICS (TCT) SCIENTIFIC SYMPOSIUM

*Dennis W. T. Nilsen, Hjereteavdelingen, Stavanger universitetssjukehus*

## EXCEL- og NOBLE- studiene (PCI versus bypasskirurgi ved hovedstammestenoze)

Ved årets TCT-kongress i Washington ble det presentert to randomiserte, klinisk sentrale studier på pasienter med ubeskyttet venstre hovedstammestenoze og lav/intermediær SYNTAX-skår, hvor utkomme etter PCI ble sammenlignet med utkomme etter aortokoronar bypasskirurgi (CABG). EXCEL-studien ble ledet av Gregg Stone (New York - Prebyterian Hospital/Columbia University Medical Center) og publisert i *New England Journal of Medicine*. I denne randomiserte *non-inferiority*-studien ble det benyttet en everolimusavgivende stent av type Xience (Abbott Vascular) hos 948 pasienter, og 958 pasienter ble aortokoronar bypassoperert (CABG). Ved 3-års oppfølgingen var det kliniske utkomme som bestod av det kombinerte endepunktet død, hjerneslag og hjerteinfarkt, lik i de to gruppene (15,4 % vs. 14,7 %,  $p = 0,02$  for *non-inferioritet*). Det ble registrert flere prosedyrerelaterte infarkter i CABG-gruppen ved 30 dagers oppfølging (3,9 % vs. 6,2 %; HR 0,63; 95 % KI 0,42-0,95) og signifikant flere STEMI hos de CABG-opererte. Prosedyre-relaterte hjerteinfarkter ble definert som CK-MB > 10 ganger høyere enn øvre grense eller 5 ganger høyere ved andre forhold som støttet diagnosen.

I NOBLE-studien (publisert i *Lancet*) ble det randomisert 1201 pasienter til enten PCI eller CABG. Studien ble ledet av Timo Mäkikallio (Oulu University Hospital, Finland). Det ble benyttet en biolimusfrigjørende sent (Biomatrix Flex fra Biosensors) i PCI-gruppen. Ved 5 års oppfølgingen ble det kombinerte endepunktet som bestod av totalmortalitet, prosedyre-uavhengige hjerteinfarkter, gjentatte revaskulariseringer og hjerneslag, registrert hos 29 % i PCI-gruppen og hos 19 % av de CABG-opererte ( $p = 0,007$  for *superiority*). Det ble påvist en høyere forekomst av ikke-prosedyrerelaterte hjerteinfarkter i PCI-gruppen (6,9 % vs. 1,9 %; HR 2,88; 95 % KI 1,40-5,90), og hyppigheten av gjentatte revaskulariseringer var også høyere med PCI sammenlignet med hjertekirurgi (16,2 % vs. 10,4 %; HR 1,50; 95 % KI 1,04-2,17), mens totalmortaliteten var tilsvarende. Hjerneslagraten var numerisk høyere (ikke signifikant) i PCI-gruppen ved 5-års oppfølgingen.

De to studiene endte opp med ulike resultater i forhold til kardiale og cerebrovaskulære hendelser, mens totalmortaliteten ikke var knyttet til valg av behandlingsstrategi. Det er imidlertid viktig å være oppmerksom på forskjellen i oppfølgingstid. I EXCEL-studien er pasientene foreløpig kun fulgt opp over 3 år sammenlignet med 5 år i NOBLE. Man vil derfor måtte ta forbehold om at EXCEL studien over de neste 2 årene vil vise tilsvarende trender, men det er

langt fra sikkert ut fra kurveforløpet etter 18 måneder. Videre er det viktig å notere seg av NOBLE ikke har inkludert prosedyre-relaterte hjerteinfarkter. Videre hadde man en noe høyere forekomst av stent-trombose med biolimus-stenten i NOBLE enn med Xience-stenten i EXCEL-studien, men her bør man merke seg at de første 10 % av pasientene i NOBLE fikk en førstegenerasjonsstent.

Foreløpig bør man kunne konkludere med at valg av behandlingsstrategi bør kunne individualiseres og vurderes ut fra praktiske hensyn. Ved CABG vil prosedyre-relaterte hendelser i form av hjerteinfarkter, blødninger, arytmier, nyreproblematikk etc. gi økt liggetid og lengre sykdomsfravær i forhold til jobb. Helseøkonomi og individuelle ønsker må tas i betraktning.

## ABSORB II-studien

Ved TCT 2016 ble 3-års oppfølgingen i ABSORB II-studien presentert. Absorb har en everolimusavgivende bioresorberbar stentplattform som oppløses i sin helhet i løpet av 2-3 år. ABSORB II er en prospektiv, randomisert studie som sammenligner denne bioresorberbare stenten med en vanlig everolimusavgivende metallstent (*drug eluting* stent (DES)). Resultater fra 3-års oppfølgingen ble presentert av Patrick Serruys.

501 pasienter ble inkludert i denne studien og randomisert i forholdet 2:1 til enten Absorb (n = 258) eller Xience (n = 130). Karstørrelsen ble evaluert med QCA Dmax. Før stenting ble det utført predilatasjon med et 0,5 mm «undersized» ballongkateter. 61 % av Absorb-pasientene vs 59 % av Xience-pasientene fikk utført etterdilatasjon.

Forventet gjennomsnittlig endring av kardiameter, målt med QCA før og etter intrakoronar nitroinjeksjon ved 3-års oppfølgingen, ble antatt å være 0,07 mm for Absorb og 0,0 mm for Xience.

Ved implantasjonen var minste lumendiameter lik for begge stenttyper, mens «acute gain» målt svarende til minste lumendiameter var 1,16 for Absorb og 1,45 for Xience (p = 0,0001). Postprosedyre-diameteren ble målt til henholdsvis 2,22 og 2,5 mm (p = 0,0001). På oppfølgingstidspunktet ble tap i minste indre diameter

(«late loss») målt til henholdsvis 0,37 og 0,25 mm (p = 0,0003). Diameteren på oppfølgingstidspunktet ble målt til henholdsvis 1,86 og 2,25 mm (p < 0,0001). Gjenvunnet diameter («net gain») ble målt til henv. 0,80 og 1,20 mm (p < 0,0001). Arealøkningen var også signifikant større for Xience-stenten.

Hos Absorb-pasientene ble det registrert 2,5 % stent-trombose, derav 1 akutt (< 1 døgn), 1 subakutt (< 30 dager), 0 «late» (31-365 dager) og 6 (1,8 %) «very late» (365 dager) mot 0 % i Xience-gruppen.

Spontan «target vessel»-infarkt ble registrert hos 3,1 % av Absorb-pasientene mot 0 % hos Xience-pasientene (p = 0,06). Klinisk «target lesion»-revaskularisering (TLR) ble registrert hos henholdsvis 6,2 % og 1,9 %, p = 0,036.

## Konklusjon

Xience-stenten viste seg å gi bedre vasomotoriske egenskaper og var mindre beheftet med trombose sammenlignet med Absorb-stenten. Resultatene er publisert i *Lancet*.

## Andregenerasjons bioresorberbare stenter

Flere nye kliniske studier med andre generasjons bioresorberbare PLLA (Poly-L-Lactic Acid)-baserte sirolimus-avgivende stentplattformer med tynnere strutter ble presentert ved TCT, deriblant MeRes 1, Fortitude og Future 1. Dette er foreløpig «safety»- og «feasibility»-studier.

Første generasjons stenter med bioresorberbare plattformer er relativt lite brukervennlige, har tykke strutter, høy profil, usikker radial styrke og begrenset ekspansjonsegenskaper, er lite egnet for behandling av bifurkaturlesjoner og er beheftet med økt frekvens av stenttrombose.

Stentegenskaper er bedret i andre generasjons bioresorbare PLA-stenter, og struttdimensjoner er nå nede på 100 µm.

Det er dessuten utviklet en bioresorberbar stentplattform av magnesiumlegering med noe bedre radial styrke og noe mindre lokal inflammasjonstendens (IMBIBE).

## REVELUTION-studien

En ny medikamentavgivende stent uten polymerdekke viser tilsvarende 9 måneders angioresultater som ved polymer-basert medikamentavgivning.

Den nye utprøvningsstenten fra Medtronic som ble anvendt i REVELUTION, er en polymerfri «drug-filled stent» (DFS). Den gir en kontrollert medikamentavgivning og har en 3-laget strut som består av et ytre kobolt-krom-lag, et midtre lag bestående av tantalum og en indre kjernedel med sirolimus som frigjøres kontrollert via små (20 µm) abluminale kanaler. Strutdiameteren er 81 µm og på en 18 mm lang stent er det ca. 1800 elusjonskanaler.

Studien inkluderte 100 pasienter med *de novo*-lesjoner, kardiameter 2,25-3,5 mm og lengde ≤ 27 mm. En kohort på 50 pasienter er fulgt med kvantitativ koronarangiografi etter 9 måneder og neste kohort på 50 pasienter følges med angiografisk kontroll etter 24 måneder. Det er inkludert klinisk evaluering og intravaskulær ultralyd (IVUS) i begge oppfølgingsperioder. Historiske kontroller fra en tidligere studie med zotarolimus-frigjørende stent av type Resolute fra Medtronic er benyttet. Presenterte data er basert på 9 måneders oppfølgingen av den første pasientkohorten på 50 pasienter. *Optical Coherence Tomography* (OCT) er utført på flere tidspunkter i en subgruppe bestående av 30 pasienter. Det primære endepunktet består av angiografisk *in-stent lumen loss*. Resultatene er sammenlignet med de historiske kontrollene som har noe kortere angiografisk oppfølgingstidspunkt på 8 måneder.

### Resultater

50 pasienter med 56 lesjoner ble behandlet med DFS. *In-stent late lumen loss* var 0,26 ± 0,28 mm for DFS og 0,36 ± 0,52 mm hos de historiske kontrollene behandlet med Resolute ( $p < 0,001$ ). Binær angiografisk restenose kunne ikke påvises. Median stentstrut-dekning ble med OCT bedømt til henholdsvis 91,4 %, 95,6 %, og 99,1 % ved hhv. 1, 3 og 9 måneder. Én av pasientene utviklet et NSTEMI, og *target lesion failure* var 2,1 %. Det ble ikke registrert stenttrombose. Studieresultatene er publisert i *Journal*

*of American College of Cardiology: Cardiovascular Interventions*.

### Konklusjon

Den nye medikamentavgivende, polymerfrie stenten fra Medtronic gir tidlig endoteldekning av struttene. Denne stenten kan gi anledning til kortere behandlingstid med dobbelt blodplatehemmende terapi, men dette må først bekreftes i større kliniske studier.

## ILUMIEN III (OPTIMIZE PCI)-studien

I denne studien ble *Optical Coherence Tomography* (OCT)-veiledet optimalisering av PCI-behandling sammenlignet med angiografi og IVUS. Det er per i dag mest vanlig å anvende det angiografiske resultatet som utgangspunkt for vurdering av implantasjonsresultatet. Det er etter hvert blitt publisert data som taler for at IVUS-veiledet stentplassering og stentekspansjon gir bedre langtidsresultater i form av færre kardiale hendelser sammenlignet med en sluttangiografisk vurdering. OCT gir en høyere bilderesolusjon enn IVUS. ILUMIEN III tok sikte på å undersøke om OCT-veiledning ville gi tilsvarende informasjon som IVUS sammenlignet med angiografi, i forhold til stentlengde og optimal stentekspansjon..

ILUMIEN III inkluderte 450 PCI-pasienter og er en multisenter, prospektiv, randomisert, kontrollert studie utført ved 29 sentra i 8 land, gjennomført mellom mai 2015 og april 2016. Pasientene ble randomisert i forholdet 1:1 til OCT-veiledet, IVUS-veiledet og angiografi-veiledet stentimplantasjon. OCT ble utført i henhold til en prespesifisert protokoll med måling av lamina elastica externa (ELL) som referansesegment. OCT ble utført hos alle pasienter, og denne undersøkelsen ble foretatt blindet i IVUS- og angiografi-armene.

### Resultater

415 OCT-opptak ble analysert ved et uavhengig kjernelaboratorium. Minimum stentareal (MSA) (median (25%, 75%) var 5,79 (4,54, 7,34) mm<sup>2</sup> med OCT-veiledning, 5,89 (4,67, 7,80) mm<sup>2</sup> med IVUS-veiledning og 5,49 (4,39, 6,59) mm<sup>2</sup> med angiografisk veiledning. MSA -resultatene med OCT-

veiledning var ikke ringere enn dem som ble oppnådd ved IVUS-veiledning, men det ble ikke påvist statistisk overlegenhet ( $p=0,42$ ). Det var kun en ikke-signifikant trend til høyere MSA med OCT-veiledning sammenlignet med angiografi-veiledning ( $p=0,12$ ), men parametrisk metodikk ga statistisk signifikans.

Det ble påvist flere ubehandlede disseksjoner med IVUS- sammenlignet med OCT-veiledning (26,1 % vs. 13,6 %,  $P=0,0091$ ) og angiografi-veiledning 18,6 % ( $p=0,25$ ). Malapposisjon etter PCI var hyppigere med IVUS-veiledning (20,7 %

vs. 10,7 %,  $p=0,0221$ ) og med angiografi-veiledning (31,4 % vs. 10,7 %,  $p<0.0001$ ) sammenlignet med OCT-veiledning. Det var få kliniske hendelser, med seks (1,3 %) prosedyrerelaterte og syv (1,6 %) 30-dagers MACE, men forskjellen mellom gruppene var her ikke signifikant.

### Konklusjon

OCT-veiledning var ikke dårligere enn IVUS-veiledning ved stentimplantasjon, men gir mer informasjon enn angiografi-styrt stentplassering, foreløpig uten klinisk dokumentert nytte.