

Efficacité des stents à élution médicamenteuse chez des patients effectifs

Debabrata Mukherjee, MD

David J. Moliterno, MD

LES STENTS A ELUTION MEDICAMENTEUSE CONSTITUENT UN PROGRES IMPORTANT DANS les angioplasties coronaires percutanées (PCI), car ils réduisent le besoin de multiples revascularisations de la lésion cible comparés aux stents métalliques nus. Les premiers essais cliniques randomisés examinant séparément les stents à élution de sirolimus^{1,2} et les stents à élution de paclitaxel^{3,4} par rapport à leurs contreparties métalliques nues ont démontré que les taux de revascularisation de la lésion cible avaient été réduits approximativement de 10% à 15% à approximativement 4% à 5%, tandis que les taux de décès, d'infarctus du myocarde, et de thrombose étaient semblables entre les stents métalliques nus et les stents à élution médicamenteuse. Ces études ayant été réalisées pour obtenir une autorisation de mise sur le marché de ces dispositifs, elles ont inclus des patients et des lésions ayant relativement un faible risque de resténose et d'événements défavorables. Les essais suivants de comparaison des stents à élution de sirolimus et de paclitaxel dans des cohortes ayant un profil de risque plus large ont fourni des résultats contradictoires ; quelques essais ont suggéré des taux équivalents de revascularisation de la lésion cible avec ces stents,^{5,6} tandis que d'autres ont rapporté une supériorité des stents à élution de sirolimus.⁷⁻⁹

Les essais cliniques initiaux dans n'importe quel secteur de la médecine sont principalement conçus pour examiner l'efficacité (le traitement ou le dispositif sont-ils bénéfiques dans des conditions idéales ?) plutôt que pour la pertinence clinique (le traitement ou le dispositif sont-ils bénéfiques en pratique quotidienne ?).¹⁰ On s'attend à ce que des études de phase IV (après mise sur le marché) soient entreprises pour aider à établir ce lien tout en surveillant la tolérance. Le stent à élution de sirolimus a été le premier à être disponible en clinique, et les premières données après mise sur le marché de la *Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital* (RESEARCH) ont prouvé que l'utilisation sans

restriction des stents à élution de sirolimus en pratique réelle était sûre et efficace pour réduire la répétition d'une revascularisation de la lésion cible de même que les événements cardiaques défavorables à 1 an comparés aux stents métalliques nus, similaire aux études effectuées durant le processus d'autorisation réglementaire.¹¹ Plus tard, les données d'observation de T-SEARCH (Taxis-Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital) ont suggéré que l'utilisation sans restriction de stents à élution de paclitaxel était sûre et associée à des résultats ajustés similaires, lors de la comparaison indirecte avec les stents à élution de sirolimus.¹²⁻¹⁴ Il y avait « une tendance inférieure » des résultats bruts observés avec les stents à élution de paclitaxel, bien que cette observation ait été attribuée à un haut risque chez les patients ayant reçu ces stents,¹² car la pratique est devenue aisée avec une application plus large avec le temps des stents à élution médicamenteuse.

Par ailleurs, un certain nombre de petits essais, de comparaison directe, ont été publiés, avec une observation la plupart individuellement de résultats similaires chez les patients recevant un stent à élution de sirolimus par rapport à un stent à élution de paclitaxel. D'autre part, une méta-analyse de 16 essais randomisés comparatifs a déterminé que les stents à élution de sirolimus étaient supérieurs aux stents à élution de paclitaxel sur la répétition de la revascularisation de la lésion cible et sur la thrombose du stent.¹⁵ De même, une méta-analyse d'un réseau collaboratif comportant 38 essais et 18 023 patients avec un suivi jusqu'à 4 ans a également suggéré que les stents à élution de sirolimus étaient bénéfiques cliniquement par rapport aux stents à élution de paclitaxel.¹⁶

Le désaccord dans les résultats des essais et dans les sous-groupes de patients (par exemple, ceux ayant du diabète) a été perturbant et stimulant à interpréter. Dans ce numéro du JAMA, Galløe et coll.¹⁷ visent à apporter un peu de clarté et de pertinence à cette question en comparant les résultats de patients randomisés pour recevoir un stent à élution de sirolimus ou un stent à élution de paclitaxel dans un schéma d'étude reflétant la pratique

Affiliations des auteurs : Gill Heart Institute and Division of Cardiovascular Medicine, University of Kentucky, Lexington.

Correspondance : David J. Moliterno, MD, Department of Cardiovascular Medicine, University of Kentucky, 900 S Limestone Ave, 317 Wethington Bldg, Lexington, KY 40536-0200 (moliterno@uky.edu).

Voir aussi p 409.

clinique quotidienne en incluant des patients non sélectionnés et en employant des critères cliniques ayant pour base les symptômes. Ils rapportent dans cet essai randomisé pratique à grande échelle qu'il n'y avait aucune différence significative des résultats cliniques entre les patients recevant un stent à élution de sirolimus et un stent à élution de paclitaxel.¹⁷ Leurs données préliminaires ont été incluses dans la méta-analyse récente^{15,16} et peuvent être maintenant examinées. Une caractéristique remarquable de l'étude de Galløe et coll. est qu'il s'agit de la plus grande comparaison directe randomisée de ces stents à élution médicamenteuse; pourtant avec des taux faibles d'événements et les défis que représentaient l'inscription des tout-venants, il existe plusieurs limitations à envisager.

D'abord, l'étude a randomisé moins d'un tiers (27.7%) des patients potentiellement éligibles, ce qui suggère que la cohorte peut ne pas être aussi « non sélectionnée » que les auteurs l'avaient prévue. Ceci soulève la possibilité d'un biais de sélection et de la généralisation des résultats et est encore aggravé par l'observation que les résultats cliniques étaient plus mauvais chez les patients éligibles pour inclusion mais non inclus dans l'étude—suggérant encore un biais potentiel de sélection et probablement réduisant la puissance nécessaire pour observer une différence significative entre les stents. Néanmoins, puisqu'il n'y avait aucun critère rigoureux d'inclusion et d'exclusion dans cette étude, les résultats devraient plus correspondre aux résultats de patients réels qu'à ceux d'essais cliniques.

En second lieu, l'observation des auteurs qu'il n'y avait aucune différence significative entre les stents à élution de sirolimus et à élution de paclitaxel mérite une inspection plus minutieuse. Comme Galløe et coll. le précisent, l'étude manquait de puissance en raison de la faible taille de l'échantillon ajoutée aux taux relativement bas d'événements; il y avait moins de 30% de chances de détecter une différence significative dans les événements cardiaques défavorables entre les 2 stents à élution médicamenteuse s'il existait une différence. Pour le critère secondaire, les auteurs ont observé un taux de 28% inférieur de revascularisation de la lésion de cible, statistiquement non significatif, avec les stents à élution de sirolimus (rapport de risque [HR], 0.72; intervalle de confiance à 95% [IC], 0.48-1.07; P=0.10). Le manque de signification statistique est plus probablement une erreur de type II qu'une absence de réelle différence entre les stents des taux de revascularisation de la lésion cible, car les résultats des auteurs sont compatibles aux données rapportées dans les méta-analyses récentes de Schömig et al¹⁵ (8695 patients; HR, 0.74; IC 95%, 0.63-0.87; P<0.001) et de Stettler et al¹⁶ (18 023 patients; HR, 0.70; IC 95%, 0.56-0.84; P=0.002).

Troisièmement, Galløe et coll. ne rapportent aucune différence dans les taux de thrombose du stent entre les stents à élution de sirolimus (2.5%) et les stents à élution de paclitaxel (2.9%) (HR, 0.87; IC 95%, 0.52-1.46; P=0.60). Ces taux absolus, cependant, semblent plus élevés que ce qui était prévu avec les stents métalliques nus (approximativement, 1.6%)¹⁸ ou les stents à élution médicamenteuse d'un important registre¹⁴ et renforcent la nécessité d'explorer d'autres façons de réduire cet événement souvent catastrophique, incluant une discussion patient-médecin avant la procédure sur la faisabilité d'administrer un traitement antiplaquettaire double pendant au moins une année. En bref, alors que cette seule étude ne peut pas mettre en évidence la supériorité d'un stent défini à élution médicamenteuse sur l'autre en pratique quotidienne, les données globales présentées sont en faveur de la sécurité et de l'efficacité de ces stents. Le taux plus élevé que prévu de thrombose du stent n'a pas semblé se traduire en un taux de mortalité plus élevé que prévu.

En 2008, les cliniciens auront d'autres choix de stents à élution médicamenteuse avec la mise à disposition de dispositifs de seconde génération, comme le stent à élution d'everolimus,¹⁹ qui a publié des événements cardiaques défavorables similaires ou moindres chez les patients par rapport au stent à élution de paclitaxel, et comme le stent à élution de zotarolimus,²⁰ qui s'est avéré non inférieur au stent à élution de paclitaxel. Le choix actuel d'un stent à élution médicamenteuse dépendra probablement de multiples facteurs dont la sûreté, l'efficacité, la possibilité d'administration, et, compte tenu des récentes coupures du remboursement de ces dispositifs, du coût de remboursement. La littérature actuelle sur les stents à élution médicamenteuse peut être difficile à interpréter en raison des différents critères utilisés pour les inclusions dans les études, des définitions de la thrombose aiguë du stent et des autres critères cliniques, et des divers temps de traitement double antiplaquettaire et de suivi après implantation du stent.²¹ De même, les registres actuels de pratique clinique sont habituellement limités par l'absence de groupes témoins valides et utilisent souvent des témoins historiques.²¹ Une large base de données longitudinale de patients ayant reçu ces différents stents à élution médicamenteuse avec une inclusion libre pour capturer entièrement toutes les procédures peut aider à déterminer la pratique la plus sûre et la plus efficace de revascularisation possible en pratique et devrait aider à guider les futures recommandations.²¹

Liens financiers : Le Dr Moliterno a déclaré avoir reçu dans le passé des honoraires en tant que membre de comités de suivi et de tolérance des données pour des fabricants de stent dont Boston Scientific et Guidant. Aucune autre déclaration n'a été faite.

REFERENCES

1. Ardissino D, Cavallini C, Bramucci E, et al. Sirolimus-eluting vs uncoated stents for prevention of restenosis in small coronary arteries: a randomized trial. *JAMA*. 2004;292(22):2727-2734.
2. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*. 2003;349(14):1315-1323.
3. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, et al. Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation*. 2003;108(7):788-794.
4. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2004;350(3):221-231.
5. Goy JJ, Stauffer JC, Siegenthaler M, Benoit A, Seydoux C. A prospective randomized comparison between paclitaxel and sirolimus stents in the real world of interventional cardiology: the TAXi trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(2):308-311.
6. Morice MC, Colombo A, Meier B, et al. Sirolimus- vs paclitaxel-eluting stents in de novo coronary artery lesions: the REALITY trial: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;295(8):895-904.
7. Kastrati A, Mehilli J, von Beckerath N, et al. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293(2):165-171.
8. Dibra A, Kastrati A, Mehilli J, et al. Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. *N Engl J Med*. 2005;353(7):663-670.
9. Windecker S, Remondino A, Eberli FR, et al. Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2005;353(7):653-662.
10. Bombardier C, Maetzel A. Pharmacoeconomic evaluation of new treatments: efficacy versus effectiveness studies? *Ann Rheum Dis*. 1999;58(suppl 1):I82-I85.
11. Lemos PA, Serruys PW, van Domburg RT, et al. Unrestricted utilization of sirolimus-eluting stents compared with conventional bare stent implantation in the "real world": the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. *Circulation*. 2004;109(2):190-195.
12. Ong AT, Serruys PW, Aoki J, et al. The unrestricted use of paclitaxel- versus sirolimus-eluting stents for coronary artery disease in an unselected population: one-year results of the Taxus-Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital (T-SEARCH) registry. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(7):1135-1141.
13. Valgimigli M, Malagutti P, Aoki J, et al. Sirolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stent implantation for the percutaneous treatment of left main coronary artery disease: a combined RESEARCH and T-SEARCH long-term analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(3):507-514.
14. Williams DO, Abbott JD, Kip KE. Outcomes of 6906 patients undergoing percutaneous coronary intervention in the era of drug-eluting stents: report of the DEScover Registry. *Circulation*. 2006;114(20):2154-2162.
15. Schömig A, Dibra A, Windecker S, et al. A meta-analysis of 16 randomized trials of sirolimus-eluting stents versus paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(14):1373-1380.
16. Stettler C, Wandel S, Allemann S, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet*. 2007;370(9591):937-948.
17. Galløe AM, Thuesen L, Kelbæk H, et al. Comparison of paclitaxel- and sirolimus-eluting stents in everyday clinical practice: the SORT OUT II randomized trial. *JAMA*. 2008;299(4):409-416.
18. Wenaweser P, Rey C, Eberli FR, et al. Stent thrombosis following bare-metal stent implantation: success of emergency percutaneous coronary intervention and predictors of adverse outcome. *Eur Heart J*. 2005;26(12):1180-1187.
19. Beijk MA, Piek JJ. XIENCE V everolimus-eluting coronary stent system: a novel second generation drug-eluting stent. *Expert Rev Med Devices*. 2007;4(1):11-21.
20. Jain AK, Meredith IT, Lotan C, Rothman MT, Pateraki S. Real-world safety and efficacy of the endeavor zotarolimus-eluting stent: early data from the E-Five Registry. *Am J Cardiol*. 2007;100(8B):77M-83M.
21. Dove JT, Moliterno DJ, Weaver WD, Shelton ME. President's page: drug-eluting stents in contemporary practice—a call for a real-world, open-entry, device-tracking registry. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(22):2223-2226.