

# SORT OUT II – en randomiseret undersøgelse af medicinafgivende koronare stents – Sekundærpublikation

1. reservelæge Niels Bligaard, overlæge Peter Riis Hansen & overlæge Anders Michael Galløe på vegne af SORT OUT-gruppen

Gentofte Hospital, Kardiologisk Afdeling P

## Resume

Den kliniske konsekvens af at implantere en af de to første kommercielt tilgængelige medicinafgivende intrakoronare stents blev evalueret i en randomiseret og landsdækkende dansk undersøgelse. I alt 2.098 patienter (med 2.889 koronarläsioner) med iskæmisk hjertesygdom blev randomiseret og fulgt i 18 måneder. Det primære endepunkt var forekomst af *major adverse cardiac events* (MACE). De sekundære endepunkter var de individuelle elementer i MACE samt totalmortalitet og forekomst af stenttromboser. De primære og sekundære endepunkter i de to grupper adskilte sig ikke signifikant fra hinanden.

Perkutan koronarintervention (PCI) hos patienter med iskæmisk hjertesygdom blev oprindeligt udført alene som ballonudvidelse og havde en restenoserate på ca. 40%. Senere gik man over til samtidig implantation af nøgne metalstents (*bare metal stents*, BMS), hvilket reducerede restenoseraten til ca. 20%. Ved introduktion i 2002 af antiproliferativ medicinafgivende stents (*drug-eluting stents*, DES), som frigiver antiproliferativ medicin, blev restenoseraten yderligere reduceret til ca. 10%.

Formålet med the *Danish organisation on randomised trials with clinical outcome* (SORT OUT) II-undersøgelsen var at sammenligne de kliniske konsekvenser af at anvende de første to kommercielt tilgængelige DES, dvs. Cypher (en sirolimus-afgivende stent fra Cordis/Johnson & Johnson) og Taxus (en paclitaxelafgivende stent fra Boston Scientific Corp.) [1].

Undersøgelsen var landsdækkende og var verdens hidtil største randomiserede stentundersøgelse med inklusion af i alt 2.098 patienter, dvs. 55% flere patienter end i det hidtil største randomiserede stentstudie [2]. Undersøgelsen var tillige karakteriseret ved at inkludere uselekerede patienter og ved udelukkende at anvende kliniske endepunkter. Dette var i modsætning til tidligere undersøgelser på området, som fortrinsvist brugte endepunkter fra surrogatparametre, som blev udmålt ved planlagt efterfølgende koronarangiografi i undersøgelser af selekerede patienter.

## Materiale og metoder

### Organisation

Undersøgelsen blev gennemført af SORT OUT-organisa-

tionen, som er et industriuafhængigt klinisk forskningssamarbejde mellem de fem danske universitetshospitaler, der foretager næsten alle PCI-procedurer i Danmark. Inklusionsperioden strakte sig fra august 2004 til januar 2006. Der blev planlagt fem års opfølgning af patienterne. Alle MACE og alle dødsfald blev bedømt af en uafhængig endepunktskomite. To forfattere gennemså alle koronarangiografier fra indeksprocedurerne og klassificerede koronarläsionerne i overensstemmelse med definitionerne i de seneste amerikanske vejledninger [3, 4].

### Patienter

Man tilstræbte konsekutiv inklusion af uselekerede patienter, hvorved alle slags patienter med manifestationer af iskæmisk hjertesygdom, kunne inkluderes, blot de skulle behandles med DES. Patienter, som var inkluderet i andre undersøgelser eller boede i udlandet, blev ekskluderet. Patientinklusion var PCI-operatørbestemt, med inklusionsrater pr. PCI-operatør mellem 0% og 65% af alle patienter inkl. BMS-behandlede.

### Behandling

PCI-operatøren afgjorde behandlingsindikation for DES. Operatøren afgjorde desuden indikation for eventuel behandling med glykoprotein IIb/IIIa-trombocythæmmer. Alle patienter blev anbefalet tostopfstrombocythæmmende behandling med acetylsalicylsyre 75 mg daglig og clopidogrel 75 mg daglig i et år efterfulgt af livsvarig behandling med acetyl-

### Forkortelser

MACE:	<i>Major adverse cardiac events</i>
PCI:	Perkutan koronarintervention
BMS:	<i>Bare metal stents</i>
DES:	<i>Drug-eluting stents</i>
AMI:	Akut myokardieinfarkt
SORT OUT:	<i>Danish organisation on randomised trials with clinical outcome</i>
TLR:	<i>Target lesion revascularisation</i>
TVR:	<i>Target vessel revascularisation</i>

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

salisylyse. Undersøgelsen blev udført i overensstemmelse med den anden Helsinkideklaration, og alle patienter gav informeret samtykke.

### Endepunkter

Det primære endepunkt var *major adverse cardiac events* (MACE), som var sammensat af kardial død, akut myokardieinfarkt (AMI), ny revaskularisering af den behandlede koronarlesion (*target lesion revascularisation*, TLR) samt ny revaskularisering af det behandlede kar (*target vessel revascularisation*, TVR). Sekundære endepunkter omfattede kardial mortalitet, AMI, TLR, TVR, totalmortalitet, samt stenttrombose defineret i henhold til den nyeste klassifikation [5].

### Statistik

Alle analyser blev foretaget efter *intention to treat*-princippet. MACE blev analyseret efter tidspunktet for det første endepunkt for hver patient og blev afbilledet i et Kaplan-Meier-plot. Observationstid og endepunktsopsporing fortsatte ud over tidspunktet for evt. MACE mhp. hierarkisk analyse af de sekundære endepunkter.

### Resultater

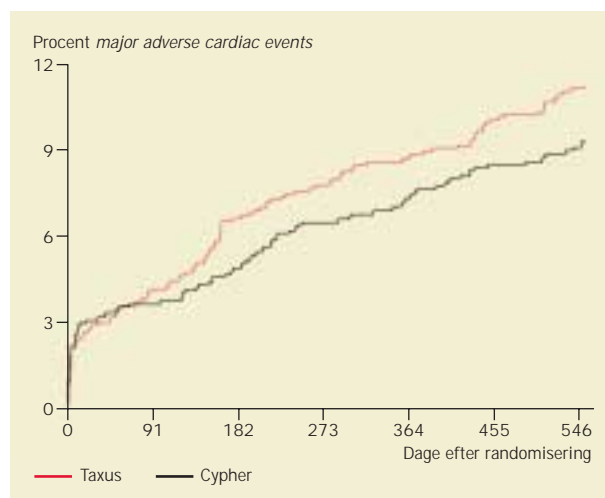
I randomiseringsperioden fik 11.766 patienter foretaget PCI mindst en gang, heraf blev 7.556 patienter behandlet med DES, hvoraf 2.098 patienter blev randomiseret. Klinisk og angiografisk var de randomiserede og de ikke-randomiserede patienter nogenlunde sammenlignelige, bortset fra at ikke-randomiserede patienter havde en meget højere forekomst af ST-segment elevationsmyokardieinfarkt (3.177 (32,9%) versus 364 (17,5%);  $p < 0,001$ ), samt en højere tredivedages totalmortalitet (367 (3,8%) versus 18 (0,9%);  $p < 0,001$ ) [1].

Klinisk og angiografisk adskilte patienterne i de to DES-grupper sig ikke signifikant fra hinanden. Alle patienter blev observeret fra randomiseringstidspunkt til død, emigration eller i mindst 18 måneder. Primære og sekundære endepunkter i de to grupper adskilte sig ikke signifikant fra hinanden.

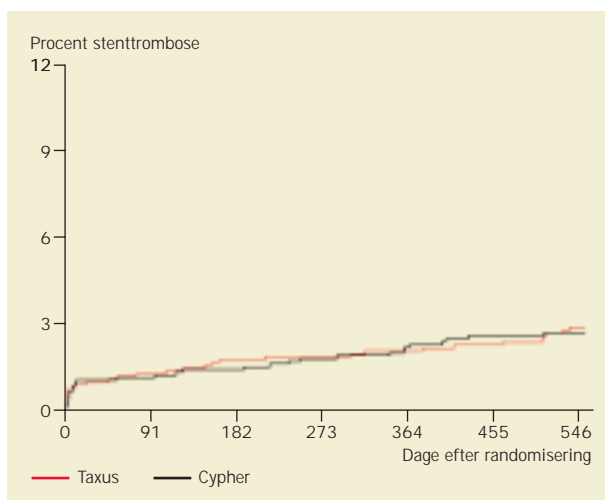
**Figur 1** viser den kumulerede forekomst af MACE i løbet af 18 måneder. (Cypher  $n = 98$  (9,3%); Taxus  $n = 114$  (11,2%); *hazard ratio* 0,83; 95% konfidensinterval 0,63-1,08;  $p = 0,16$ ). **Figur 2** viser den kumulerede forekomst af stenttromboser (Cypher  $n = 27$  (2,5%); Taxus  $n = 30$  (2,9%); *hazard ratio* 0,87; 95% konfidensinterval 0,52-1,46;  $p = 0,60$ ) [1, 5].

### Diskussion

Via den landsdækkende SORT OUT-organisation, er det i Danmark lykkedes at gennemføre verdens hidtil største randomiserede undersøgelse af intrakoronare stents. Resultaterne viste, at de to første kommercielt tilgængelige DES ikke adskilte sig signifikant fra hinanden mht. hverken det primære endepunkt eller de sekundære endepunkter. Det kan være udtryk for, at de to stents er lige effektive og sikre ved anvendelse blandt uselektede patienter. Det kan også



Figur 1. Den kumulerede forekomst af *major adverse cardiac events* i løbet af 18 måneder.



Figur 2. Den kumulerede forekomst af stenttromboser i løbet af 18 måneder.

være udtryk for, at forskellen imellem dem er så lille, at undersøgelsen havde utilstrækkelig statistisk teststyrke til at påvise denne forskel. Undersøgelsen blev planlagt med en teststyrke på 80% på baggrund af en forventet gennemsnitlig MACE-rate på 20,0% og forskel på de to behandlingsgrupper på 5,0%. Ved 18 måneders opfølgning var tallene henholdsvis 10,2% og 1,9%, hvortil bemærkes, at en undersøgelse med 2.098 patienter og disse MACE-rater *à priori* kun ville have en teststyrke på 28,7%. Hvis de fundne MACE-rater i SORT OUT II repræsenterer de virkelige MACE-rater for de to undersøgte medicinafgivende stenter, så er forskellen mellem disse imidlertid næppe af klinisk betydning. Denne forskel kan estimeres ved arealet mellem de to kurver i Figur 1 og den svarer til, at Cyphergruppen i gennemsnit opnår en MACE-rate på 10,2% 6,3 dage senere end patienter i Taxus-gruppen. Imidlertid er det kun 10,2% af patienterne, der får

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

et MACE i løbet af halvandet år. Hvis forskellen fordeles på disse patienter, svarer det til, at de i gennemsnit udskyder deres MACE i 62,0 dage med Cypher i forhold til Taxus. Denne gevinst kan opfattes som en klinisk relevant forskel i Cypherstentens favør.

To nylige metaanalyser har samlet alle tidligere undersøgelser af direkte sammenligninger af de to stents, som blev undersøgt i SORT OUT II, og resultaterne af metaanalyserne er sammenlignelige med vores data [6, 7]. En vigtig forskel er dog, at senere gentaget koronarangiografi i SORT OUT II ikke var protokolmæssigt planlagt, men alene klinisk drevet, f.eks. af angina pectoris eller AMI. Det er velkendt, at en forud planlagt gentaget koronarangiografi medfører bias i form af unødvendig revaskularisering. I SORT OUT II var forskellen mellem TLR i de to grupper ikke signifikant, hvilket kunne være en type 2-fejl, idet metaanalyserne her fandt en signifikant forskel i Cypherstentens favør. Yderligere var der i SORT OUT II ingen forskel på kardial død, AMI og forekomst af stenttromboser. Her fandt den ene metaanalyse signifikant øget forekomst af stenttromboser med Taxus, hvilket har bidraget til en generel bekymring om sikkerheden ved DES [7]. I SORT OUT II var forekomsten af kardial død og AMI i gennemsnit for de to behandlingsgrupper 6,2%, mens det f.eks. var 8,3% i den ene metaanalyse [8]. Imidlertid var koronararteriesygdomme betydeligt mere komplekse i SORT OUT II end i de tidligere undersøgelser. Vores resultater tyder således på, at det er sikkert at udvide indikationerne for anvendelse af DES i forhold til de mere selektive indikationer, som blev anvendt i registreringsstudierne for DES.

Der har været rejst særlig bekymring vedrørende risikoen for sene stenttromboser med DES. I den ene af de oven for anførte metaanalyser var forekomsten af stenttrombose efter 18 måneder 1,6%, mens den i SORT OUT II var 2,7%, hvilket kan forklares ved forskellene i patientpopulationerne [6, 7]. Det kunne dog også tyde på en øget forekomst af sene stenttromboser ved mere uselektiv anvendelse af DES. I SORT OUT II var incidensen af stenttromboser nærmest konstant efter den første måned, ca. en stenttrombose pr. måned pr. 1.000 patienter uden stigning ved ophør med clopidogrel efter 12 måneder (Figur 2). Den optimale varighed af antitrombotisk tostopbehandling med acetylsalicylsyre og clopidogrel er uafklaret, men rutinemæssig seponering af clopidogrel efter et års behandling synes således sikker.

### Konklusion

Vi fandt ingen statistisk signifikante forskelle i primære eller sekundære endepunkter efter 18 måneder mellem de to DES ved PCI hos uselekerede patienter med iskæmisk hjertesygdom. Efter 18 måneders observation var forekomsten af kardial mortalitet, AMI og stenttromboser lav, og DES forekommer sikre at anvende.

Antaget: 30. oktober 2008

Interessekonflikter: Boston Scientific Corp og Cordis, et firma under Johnson & Johnson, har ydet finansiel støtte til undersøgelsen.

This article is based on a study first reported in JAMA 2008;299:409-16.

### Litteratur

1. Galloe AM, Thuesen L, Kelbaek H et al. Comparison of paclitaxel- and sirolimus-eluting stents in everyday clinical practice: the SORT OUT II randomized trial. *JAMA* 2008;299:409-16.
2. 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;295:895-904.
3. Smith SC Jr., Feldman TE, Hirshfeld JW Jr et al. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline update for percutaneous coronary intervention-summary article: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to update the 2001 guidelines for percutaneous coronary intervention). *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:216-35.
4. Cannon CP, Battler A, Brindis RG et al. American College of Cardiology key data elements and definitions for measuring the clinical management and outcomes of patients with acute coronary syndromes. A report of the American College of Cardiology Task Force on clinical data standards (Acute Coronary Syndromes Writing Committee). *J Am Coll Cardiol* 2001;38:2114-30.
5. Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM et al. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2007;356:1020-9.
6. Kastrati A, Dibra A, Eberle S et al. Sirolimus-eluting stents vs paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease: meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005;294:819-25.
7. Schomig 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;50:1373-80.
8. Stettler C, Wandel S, Allemann S et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007; 370:937-48.