

IMPATTO DEGLI STENT MEDICATI NELLA PRATICA CLINICA: STA CAMBIANDO LA GESTIONE DEL PAZIENTE COMPLESSO?

G. Guagliumi, G. Musumeci

**U.O. Cardiologia, Dipartimento Cardiovascolare,
Ospedali Riuniti, Bergamo.**

Introduzione

Gli stent a rilascio controllato di farmaci antiproliferativi (DES) rappresentano la prima terapia sostanziale documentata per la prevenzione della restenosi nelle lesioni de-novo, con una riduzione significativa della necessità di reinterventi. È una tecnologia sofisticata applicata a dimensioni minime che ha dovuto superare problemi di scelta, dose e cinetica del farmaco così come di uniformità, stabilità e resistenza del rivestimento. In poco meno di tre anni sono stati condotti più di 30 studi clinici multicentrici, prospettici, randomizzati, in doppio o triplo cieco allo scopo di dimostrare sicurezza ed efficacia di questi nuovi stent nel breve e lungo periodo. Ciascuno in un set specifico di pazienti e lesioni, con difficoltà tecnica e profilo di rischio progressivamente crescenti. Gli stent approvati ed in commercio sia in Europa che negli Stati Uniti d'America sono attualmente due: lo stent Cypher (Cordis, Johnson & Johnson, NJ) medicato con sirolimus e lo stent Taxus Express (Boston Scientific Inc, Boston, MA) medicato con paclitaxel. Recentemente in Europa è stato approvato l'utilizzo dello stent Endeavor (Medtronic, Minneapolis, MN) medicato con ABT-578.

DES e gestione clinica del paziente

Gli stent a rilascio controllato di farmaci hanno avuto un impatto rilevante sulla gestione del paziente coronarico. I DES hanno infatti ridotto in modo estremamente significativo la restenosi clinica ed angiografica rispetto agli stent metallici (BMS), drammaticamente accentuato il peso economico delle scelte dei materiali e dei farmaci antiaggreganti ed estremizzato le indicazioni d'impiego nella pratica clinica. L'uso dei DES limitato alle indicazioni di effi-

cacia e sicurezza provate dagli studi randomizzati è stato rapidamente superato dall'aumento di complessità delle procedure, delle lesioni (tronco comune) e dei pazienti trattati (diabetici multivaso, sindromi coronariche acute). Con l'introduzione dei DES è significativamente aumentato il numero degli stent impiantati, la lunghezza totale del segmento stentato ed il numero di pazienti con malattia multivasale trattati. In soli 2 anni, dal 2003 al 2005, le differenze osservate di percentuale di utilizzo nei paesi europei si sono enormemente dilatate, più per fattori di politica economica (rimborsi, assicurazioni) che per differenti linee guida, con la Germania ferma a meno del 40% di utilizzo, con un delta +2%, vs il 90% d'uso in Svizzera, con un delta in 2 anni di +50% (Fig. 1).

A dispetto di una grande quantità di dati disponibili sulle lesioni de novo più semplici, resta non del tutto chiaro in quali dei setting complessi i DES debbano essere preferenzialmente utilizzati e se la valutazione del successo clinico, con l'aumentare delle comorbidità e del profilo di rischio, debba basarsi solamente sull'efficacia o se la sicurezza debba essere tenuta in maggior considerazione.

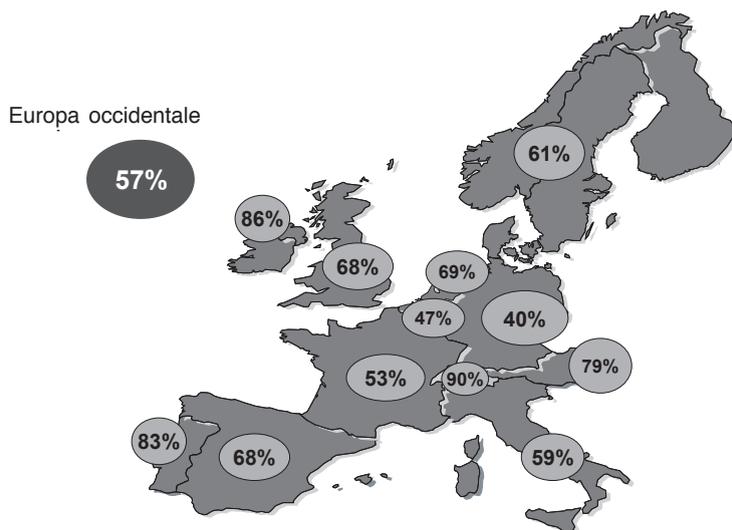


Fig. 1. Utilizzo dei DES in Europa: Il semestre 2006 (Source - MRG Synergy).

Stent Cypher™

Lo stent Cypher™, a rilascio di sirolimus, ha evidenze di sicurezza ed efficacia rappresentate dai risultati di numerosi trial clinici prospettici, multicentrici, randomizzati (RAVEL, SIRIUS-US, E-SIRIUS, C-SIRIUS, TROPICAL e TYPHOON), da registri osservazionali (FIM, SVELTE, RESEARCH e ARTS 2) e da un registro di monitoraggio post-marketing in tempo reale attraverso la raccolta di dati via web (e-Cypher™ Registry) che ha il vantaggio dei grandi numeri oltre a quello di poter raccogliere informazioni preziose riguardo indi-

cazioni scientificamente non ancora provate. Il trial RAVEL è stato il primo studio prospettico, multicentrico, randomizzato, di valutazione di efficacia e sicurezza dello stent a rilascio di sirolimus condotto nell'uomo. I risultati a sei mesi evidenziavano: 0% di restenosi binaria a 6 mesi nel gruppo (120 pazienti) trattato con stent a lento rilascio di sirolimus vs 26.6% di restenosi per i 118 pazienti trattati con stent non medicato¹. L'abolizione della iperplasia neointimale si traduceva clinicamente nell'assenza di reinterventi ad 1 anno ed in una sopravvivenza libera da eventi avversi cardiovascolari (MACE) del 94%, superiore ($p < 0.0001$) all'81% del gruppo controllo. Il beneficio in termini di nuovi interventi di rivascularizzazione della lesione trattata (TLR) era ancora evidente a tre anni (5.3 vs 24.8%; $p < 0.001$) mentre si assottigliava quello in termini di MACE (16.7 vs 34.5%; $p = 0.002$)²⁻³. I risultati favorevoli sono stati poi confermati anche in lesioni più complesse. Lo studio SIRIUS-US, condotto negli USA, ed i protocolli simili E-SIRIUS, condotto in Europa e C-SIRIUS realizzato in Canada, hanno valutato l'efficacia e la sicurezza dello stent con sirolimus in pazienti con lesioni più complesse rispetto a RAVEL⁴⁻⁷. Più alta percentuale di diabetici, lesioni più lunghe, stent in overlap. Questi tre studi (nel complesso 1508 pazienti arruolati) hanno confermato che il profilo di sicurezza di questo stent a rilascio di antimitotici è identico a quello degli stent convenzionali anche in pazienti e lesioni più complesse (identici MACE intraospedalieri ed uguale mortalità e infarto in follow-up) con un notevole guadagno sui reinterventi a due anni di follow-up⁸. Inoltre, gli studi europeo e canadese non hanno evidenziato una maggiore proliferazione neo-intimale ai margini degli stent rivestiti; risultati dunque confortanti rispetto a quelli dello studio SIRIUS-US, che avevano portato ad ipotizzare un possibile "effetto margine" simile a quello già evidenziato per la terapia radiante endovascolare e che invece sembra non interessare gli stent a rilascio controllato di farmaci. In questi trial tutti i sottogruppi clinici mostravano una minore incidenza di restenosi con lo stent a rilascio di sirolimus, con modesti incrementi dei limiti di confidenza per i soggetti diabetici (in cui il gruppo insulino-dipendente ha una risposta più sfumata). Per valutare la possibilità di ridurre ulteriormente l'incidenza della restenosi binaria e quindi di TLR nei pazienti diabetici fu disegnato e portato avanti il trial 3D, in cui 61 pazienti diabetici sono stati randomizzati al trattamento con stent Cypher o stent caricati con una doppia dose di sirolimus, che non ha mostrato alcun beneficio nei pazienti trattati con doppia dose di sirolimus⁹.

Risultati meno brillanti si erano registrati anche nel terzile dei piccoli vasi (RVD < 2.5 mm); per questa ragione è stato disegnato un registro (SVELTE) in cui sono stati inseriti 101 pazienti con lesioni su vasi di piccolo diametro (RVD medio 2.36 mm) in cui la tecnica di impianto degli stent Cypher facesse tesoro degli insegnamenti dello studio SIRIUS-US (predilatazione a basse atmosfere con palloni corti e copertura di tutta la lesione con lo stent eluito). I risultati sono stati incoraggianti: infatti la percentuale di stenosi binaria è stata del 6.3% con nessun intervento di TLR (valori più bassi rispetto a quelli ottenuti nei vasi piccoli dallo studio SIRIUS-US: restenosi 11.6%, TLR 4.6%)¹⁰.

Risultati favorevoli sono poi arrivati anche in un setting estremamente complesso: quello della restenosi intrastent; nello studio TROPICAL, in 162 pazienti la restenosi intrastent è stata trattata con il posizionamento di stent Cypher ottenendo a sei mesi dei risultati significativamente migliori rispetto a

quelli ottenuti in 221 pazienti con caratteristiche basali simili con l'ausilio della brachiterapia intracoronarica (late lumen loss 0.08 vs 0.68 mm; $p < 0.0001$, restenosi binaria 9.7 vs 40.3%; $p < 0.005$; TLR 2.5 vs 14%; $P < 0.005$)¹¹.

Dati recenti hanno mostrato un'efficacia significativa di questo stent anche nei pazienti colpiti da infarto miocardico acuto; lo studio TYPHOON ha arruolato 712 pazienti trattati con angioplastica primaria, randomizzati ad impianto di stent Cypher vs BMS. Al follow-up ad un anno i pazienti trattati con stent Cypher mostravano una significativa riduzione sia in termini di nuove rivascolarizzazioni che in termini di eventi avversi cardiovascolari (TLR 3.7 vs 12.6%; $P < 0.0001$, MACE 5.9 vs 14.6%; $p < 0.001$)¹².

Anche i dati provenienti dal mondo reale evidenziano risultati estremamente favorevoli in termini di nuovi interventi di rivascolarizzazione; nel registro RESEARCH 2281 Stent Cypher sono stati impiantati in un anno al Thoraxcenter di Rotterdam e nel 68% dei casi si trattava di lesioni che per caratteristiche di complessità non sarebbero state incluse nei trial. In questo registro i nuovi interventi di rivascolarizzazione ad un anno sono stati appena del 4.1%, con una riduzione del 64% rispetto a quelli che lo stesso Istituto aveva registrato l'anno precedente con l'impiego di stent convenzionali¹³. A proposito di mondo reale, sono stati di recente pubblicati i dati ad un anno del più grande registro mondiale completato sull'impiego dei DES: il registro e-Cypher relativo a più di 15.000 pazienti trattati con impianto di stent Cypher.

Con follow-up clinici a 30 giorni, 6 mesi e un anno, il registro ha incluso 15.524 pazienti, 15.157 dei quali sono stati trattati con uno o più stent Cypher. I pazienti provenienti da 41 paesi diversi dell'America Latina, Europa, Medio Oriente e Asia del Pacifico, sono stati trattati tra aprile 2002 e luglio 2004. In questo periodo, sono stati impiantati in totale 20.503 stent Cypher in 18.295 lesioni. Un comitato di revisione indipendente ha deciso in merito agli eventi avversi e agli endpoint. I risultati hanno sostanzialmente confermato lo stesso livello di sicurezza ed efficacia nella pratica clinica ottenuto negli studi clinici randomizzati e controllati.

In particolare, questo registro ha rilevato che il trattamento con lo stent Cypher di una vasta popolazione di pazienti nel mondo reale (compreso un elevato numero di pazienti diabetici: 28.6%) ha comportato basse incidenze di nuovi interventi di rivascolarizzazione della lesione trattata (TLR: 3.1%) e di eventi avversi cardiovascolari (MACE: 5.8%) a 12 mesi di follow-up¹⁴. Questo registro ha dato anche la possibilità di valutare l'efficacia degli stent Cypher in più di 4000 pazienti diabetici in cui l'incidenza di MACE si aggravava a 12 mesi intorno al 6.6% nei soggetti non insulino-dipendenti (2891 pazienti) e 10.8% tra gli insulino-dipendenti (1439 pazienti)¹⁵. Inoltre l'analisi dei sottogruppi dei pazienti complessi ha evidenziato risultati estremamente incoraggianti in termini di MACE (Fig. 2), fermo restando una maggiore incidenza di nuovi interventi di rivascolarizzazione in alcuni sottogruppi a rischio come evidenziato dall'analisi multivariata, che ci permette di fotografare quali sono i predittori indipendenti di nuovi interventi di rivascolarizzazione (Tabella I).

Infine, l'ultima scommessa degli stent a rilascio controllato di sirolimus è quella di colmare il gap esistente tra cardiologia interventistica e chirurgia coronarica nel trattamento della patologia coronarica multivasale; per questa ragione è stato portato a termine il registro ARTS II, in cui 606 pazienti con patologia multivasale sono stati trattati con stent Cypher (2.5 coronarie patologi-

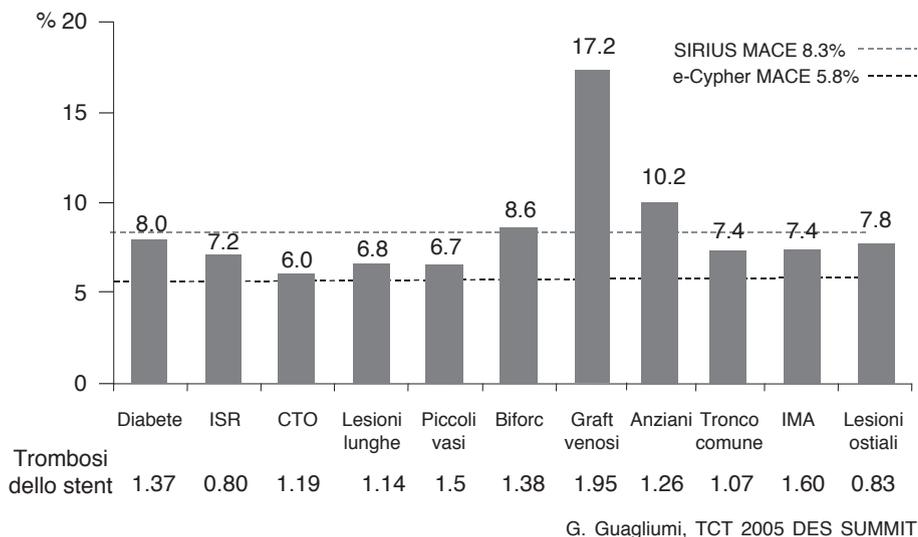


Fig. 2. e-Cypher Registry: follow-up a un anno; incidenza di MACE nei sottogruppi ad alto rischio.

Tabella I - E-Cypher Registry: predittori di TVR ad un anno di follow-up. Analisi multivariata, odds ratio (95% CI), 13.069 pts.

Clinici	storia di BPAC	1.88 (1.4-2.49)	p<0.0001
	diabete	1.39 (1.12-1.71)	p<0.002
Lesioni	lesioni Restenotiche	2.19 (1.17-2.79)	p<0.0001
	biforcazioni	1.44 (1.09-1.88)	p=0.007
	graft Venosi	1.89 (1.11-3.11)	p=0.01
Procedurali	malattia multivasale	3.39 (2.62-4.37)	p<0.0001
	altri stent (non Cypher)	3.07 (1.96-4.73)	p<0.0001

che per paziente, 3.6 stent per paziente); i risultati a un anno mostrano un'incidenza di MACE del 10.5%, che risulta significativamente più bassa rispetto a quella del gruppo PCI (26.3%) e sostanzialmente sovrapponibile a quella del gruppo CABG (11.5%) dello studio ARTS I¹⁶.

Stent Taxus™

Lo stent attualmente in commercio (Taxus™ Boston Scientific, US) è ricoperto da un polimero biocompatibile, una minima dose di 1 µg/cm² di paclitaxel, liberazione a due fasi, con picco nelle prime 48 ore ed un release successivo lento per circa 30 giorni. La prova del principio che bassi dosi di pa-

clitaxel possono interrompere la cascata della restenosi senza tossicità (non livelli plasmatici rilevabili di paclitaxel, non trombosi dello stent, eccellente outcome clinico, 0% di restenosi binaria a 6 mesi) è stata ottenuta con lo studio TAXUS I (pilota, randomizzato in doppio cieco, stent singolo di 16 mm, in vasi di circa 3 mm). Il vantaggio clinico dello stent polimerico a rilascio di paclitaxel persisteva a distanza di 18 mesi dall'impianto (MACE: 3% vs 18%)¹⁷.

Dati confermati dallo studio TAXUS II, studio randomizzato, multicentrico, in triplo cieco, condotto in 536 pazienti con lesioni "de novo", a rischio standard di restenosi (14% diabetici, lunghezza media della lesione 10.3 mm, diametro medio di riferimento del vaso 2.75 mm). A sei mesi era evidente una riduzione della restenosi binaria del segmento trattato che si associava ad una riduzione significativa degli eventi avversi a sei mesi (8 vs 19.8%; $p < 0.005$)¹⁹. Risultati favorevoli confermati a dodici mesi (10.4 vs 21.7%; $p < 0.005$) ma soprattutto riprodotti anche in pazienti con lesioni più complesse come quelli arruolati nello studio multicentrico randomizzato TAXUS IV, che ha valutato l'efficacia degli stent Taxus a lento rilascio (SR, attualmente in commercio) in 1326 pazienti con lesioni de-novo di lunghezza maggiore (media 13.4 mm) e minor diametro (media 2.75 mm). Lo studio ha rilevato un'incidenza di nuove rivascularizzazioni del vaso trattato (TVR) del 4.7% nel gruppo TAXUS, significativamente più basso rispetto al 12% registrato nel gruppo di controllo ($P < 0.0001$)¹⁹, risultati favorevoli confermati dal follow-up a due anni.

Anche in questo studio l'unico gruppo di pazienti che sembrano avere meno vantaggi in termini di TLR rispetto ai controlli era quello dei diabetici insulino-dipendenti. Anche se i risultati del sottogruppo di tutti i diabetici risultavano incoraggianti, infatti, questi rappresentano il 24% dei soggetti coinvolti nello studio (318 pazienti) ed il tasso di TLR del gruppo TAXUS è stato solo del 5.2%. Ancora più complessi i pazienti trattati nello studio TAXUS VI, che ha arruolato 448 pazienti con lesioni molto lunghe (lunghezza media 20.6 mm) e randomizzazione bilanciata per la covariata diabete mellito con utilizzo di stent Taxus con cinetica di rilascio di farmaco moderato. Lo studio ha rilevato un'incidenza di restenosi binaria nel segmento trattato a nove mesi del 12.4% nel gruppo TAXUS rispetto al 35.7% del gruppo di controllo ($P < 0.0001$). Questo si è tradotto clinicamente in un'incidenza di TVR del 9.1% nel gruppo TAXUS significativamente più basso rispetto al 19.4% registrato nel gruppo di controllo ($P < 0.005$), con un'incidenza di TLR pari al 6.8% nel gruppo TAXUS rispetto al 18.9% nel gruppo di controllo con stent metallici ($P < 0.0001$)²⁰. Nei pazienti con lesioni molto lunghe (≥ 26 mm) i risultati sono stati ancora più significativi, con una riduzione dei TLR dell'83% nel gruppo trattato con stent Taxus (4.4 vs 26.3%; $P < 0.01$). Inoltre questo studio ha dimostrato anche la sicurezza e l'efficacia del posizionamento di questi stent in overlap; infatti nel gruppo di pazienti con overlapping stent (124 pazienti) si è registrata una riduzione significativa della restenosi binaria (8.1 vs 50.9%; $P < 0.0001$) e di conseguenza dei TLR (1.6 vs 23%; $P < 0.0001$) nel gruppo trattato con stent Taxus. Inoltre, per quanto riguarda la sicurezza in quest'ultimo sottogruppo, non si sono verificati casi di trombosi intrastent acuta o sub-acuta.

In ultimo, i risultati del sottogruppo dei pazienti diabetici (89 pazienti) erano favorevoli, con una significativa riduzione del tasso di TLR nel gruppo TAXUS (2.6 vs 22%; $P < 0.05$); nei quindici pazienti insulino-dipendenti trattati con stent TAXUS non si sono registrati episodi di TLR rispetto al 20% dei

pazienti controllo, senza che ciò raggiungesse la significatività statistica. Significatività statistica che si raggiunge con un “artificio statistico” analizzando tutti i pazienti insulino-dipendenti dei diversi trial del programma TAXUS (4.2 vs 19.3%; $P<0.01$)²¹.

Lesioni estremamente complesse (lunghezza media 17.3 mm; 34% dei vasi trattati di diametro <2.5 mm) sono state trattate nello studio TAXUS V, in cui sono stati arruolati 1127 pazienti. Lo studio ha rilevato un’incidenza di restenosi binaria nel segmento trattato a nove mesi del 18.9% nel gruppo TAXUS rispetto al 33.9% del gruppo di controllo ($P<0.0001$); inoltre la perdita tardiva di lume in-stent è stata di 0.49 mm nel gruppo TAXUS rispetto allo 0.90 mm del gruppo di controllo, $P<0.0001$. Questo si è tradotto clinicamente in un’incidenza di TLR dell’8.6% nel gruppo TAXUS, significativamente più bassa rispetto al 15.7% registrato nel gruppo di controllo ($P<0.005$)²².

Per quanto riguarda i dati provenienti dal mondo reale è attualmente in corso un registro di monitoraggio post-marketing in tempo reale attraverso la raccolta di dati via web (WISDOM Registry) in 22 centri di nove nazioni nel mondo. In questo studio sono stati raccolti 778 pazienti trattati con l’impianto di almeno uno stent Taxus²³ senza criteri di esclusione in termini di indicazioni al trattamento (con l’inclusione quindi anche di lesioni complesse che non sarebbero rientrate nei trial); il follow-up a 12 mesi ha mostrato un’incidenza di TVR estremamente bassa (1.9%), simile a quella rilevata nei registri che prendevano in considerazione lo stent Cypher. Inoltre, anche in termini di sicurezza i risultati sono favorevoli con un’incidenza cumulativa di trombosi intra-stent acuta e sub-acuta molto bassa (0.6%). Dopo aver ricevuto l’approvazione della FDA è stato poi concepito negli USA un registro di sorveglianza via web (ARRIVE) degli stent Taxus in cui sono stati già inseriti più di 550 pazienti trattati con stent Taxus²⁴, che ha mostrato una bassa incidenza di trombosi intrastent acuta e sub-acuta (0.4%) in linea con i dati del registro WISDOM. In Europa attualmente è disponibile una nuova piattaforma per lo stent Taxus: il Taxus Liberté, più sottile e flessibile, la cui efficacia è stata provata nel trial ATLAS, dove 871 pazienti sono stati trattati con stent Taxus Liberté, che ha garantito un’efficacia (TLR 8% a nove mesi) sovrapponibile allo stent (Taxus Express) di vecchia generazione a fronte di una minore durata delle procedure²⁵.

Dati importanti per quanto riguarda l’impiego di questo stent sono quelli che riguardano il suo utilizzo in pazienti complessi (infarto miocardico acuto) e in lesioni complesse (malattia multivasale e del tronco comune).

Per quanto riguarda l’infarto miocardico acuto, risultati non molto incoraggianti sono venuti dal Trial PASSION, in cui sono stati arruolati 619 pazienti trattati con angioplastica primaria randomizzati ad impianto di stent Taxus vs BMS. Al follow-up ad un anno non c’erano differenze significative tra i due gruppi in termini di nuove rivascolarizzazioni ed eventi avversi cardiovascolari (TLR 6.2 vs 7.4%; $p=0.23$; MACE 8.7 vs 12.6%; $p=0.12$)²⁶. Questi sono però da considerarsi dati preliminari su piccoli numeri; sicuramente, infatti, avremo delle indicazioni più precise dal Trial HORIZONS (trial internazionale, multicentrico randomizzato, controllato dalla FDA), che sta randomizzando pazienti con IMA a stent Taxus vs BMS in un disegno 3:1 ed in cui sono stati attualmente arruolati circa 1500 pazienti a fronte dei 3400 previsti, che saranno arruolati verosimilmente entro il primo trimestre del 2007.

Per quanto riguarda il trattamento del tronco comune, dati molto incoraggianti sono quelli del registro francese, che ha raccolto 291 pazienti con malattia del tronco comune (distale nel 78%) trattati con stent Taxus, con una mortalità ad un anno del 3.8% (l'attesa era del 6.6%) ed un'incidenza di TVR del 5.6%²⁷. Anche per questi dati (molto favorevoli) si aspetta una conferma da un trial internazionale, multicentrico randomizzato controllato dalla FDA: il Trial SINTAX. In questo Trial pazienti con malattia del tronco comune e/o dei tre vasi coronarici vengono randomizzati a trattamento di rivascolarizzazione percutanea completa con stent Taxus o a trattamento chirurgico. Finora sono stati arruolati 1200 dei 1800 pazienti previsti. La fine dell'arruolamento è prevista entro il 2006 e le "interim" analisi finora effettuate dalla FDA hanno autorizzato il completamento dell'arruolamento.

Confronto diretto Cypher™ vs Taxus™

Ci sono diversi dati di confronto diretto tra questi due stent (Cypher vs Taxus) che risultano ancora non del tutto chiari. I più importanti sono quelli del trial multicentrico internazionale REALITY, in cui sono stati arruolati 1386 pazienti randomizzati a stent Cypher™ vs Taxus™. Sono stati inclusi pazienti con fino a due lesioni coronariche de novo in massimo due coronarie di diametro compreso tra 2.25 e 3.0 mm. In questo trial di equivalenza non sono emerse differenze significative tra i due stent né in termini di TLR (5 vs 5.4%), né in termini di MACE (9.2 vs 10.6%)²⁸.

Risultati diversi sono venuti da due studi monocentrici randomizzati: SIRTAX e ISAR-DIABETES. Nello studio SIRTAX, che ha arruolato 1012 pazienti, gli eventi MACE a 9 mesi sono risultati inferiori tra i pazienti trattati con Cypher rispetto al gruppo trattato con Taxus (6.2% vs 10.8%, 95% CI, 0.36-0.86; p=0.009). Se andiamo ad analizzare gli end-point presi singolarmente, si osserva che tale riduzione è legata principalmente alla minor percentuale di rivascolarizzazione della lesione target (TLR) nel gruppo Cypher (4.8% vs 8.3%; 95% CI, 0.34-0.93, p=0.03), con una riduzione del rischio relativo del 44%. Le analisi angiografiche condotte su un sottogruppo di 540 pazienti hanno inoltre evidenziato una differenza significativa nella perdita tardiva del lume in-segment, che è risultata minore tra i pazienti trattati con il Cypher (0.19±0.45mm vs 0.32±0.55mm; p=0.001). Non si sono osservate differenze significative nell'incidenza di morte cardiaca e di infarto miocardico, indici che sono risultati bassi in entrambi i gruppi²⁹.

L'ISAR-DIABETES ha arruolato una corte di 250 pazienti, affetti da diabete, categoria ad alto rischio di ristenosi. L'end-point primario dello studio, rappresentato dalla perdita tardiva del lume in-segment valutato a 9 mesi, è risultato minore nei pazienti trattati con Cypher, rispetto al gruppo Taxus (0.43±0.45mm vs 0.67±0.62mm; p=0.002). I corrispondenti indici di rivascolarizzazione della lesione target sono risultati del 6.4% e del 12% (p=0.13).

Dai risultati emersi dallo studio non è stato possibile dimostrare, nei pazienti diabetici, la non inferiorità del Taxus rispetto al Cypher³⁰. Una meta-analisi di 6 trial, pubblicata su JAMA il 17 agosto 2005, ha evidenziato un più elevato indice di rivascolarizzazione della lesione target associato all'impianto dello stent Taxus (p=0.001)³¹. Un risultato simile è emerso anche dal registro degli stent medicati condotto al Rotterdam Cardiology Hospital, nel quale ad

1 anno, tra i 1084 pazienti studiati, sono stati osservati TLR del 3.7% e del 5.4%, rispettivamente nel gruppo sirolimus e nel gruppo paclitaxel ³².

Infine, i dati più recenti sono quelli dello studio STENT registro multicentrico Statunitense che ha arruolato 1680 pazienti diabetici trattati con stent Cypher o Taxus. I risultati a nove mesi non hanno mostrato differenze significative in termini di MACE e TLR tra i due stent, con un leggero ma non significativo vantaggio in termini di MACE nel sottogruppo dei pazienti insulino-dipendenti trattati con stent Taxus ³³.

Stent Endeavor™

Lo stent Endeavor™, che ha ricevuto l'autorizzazione per il Marchio CE il 29 luglio 2005, è basato sullo stent coronarico Driver, stent in lega di cobalto con struttura modulare, rivestimento polimerico biostabile e rilascio controllato di farmaco ABT-578. Lo studio ENDEAVOR I (100 pazienti) ha evidenziato un tasso di rivascolarizzazione della lesione target a 24 mesi pari al 2%, la stessa percentuale riportata nello studio al follow-up ad un anno ³⁴. Inoltre, non si sono registrati casi di trombosi dello stent nei 97 pazienti dello studio sottoposti a controlli clinici nel secondo periodo di 12 mesi. I tassi di successo dell'impianto a livello di dispositivo e di lesione sono stati tutti superiori al 99%.

Lo studio ENDEAVOR II (1200 pazienti), che ha posto a confronto lo stent Endeavor con lo stent non medicato Medtronic Driver ³⁵, ha dimostrato un'efficacia sostenuta nel tempo, con un tasso di TLR a 12 mesi pari al 6% per i pazienti che hanno ricevuto lo stent Endeavor, contro il 13.2% del gruppo di controllo trattato con lo stent Driver; con risultati meno brillanti dal punto di vista strettamente angiografico, infatti, il "late lumen loss in stent" (LL) nei pazienti controllati a nove mesi (n=900) trattati con stent Endeavor era di 0.62 mm, quindi decisamente più alto rispetto a quello mediamente registrato nei trial che hanno preso in esame lo stent Cypher (LL medio 0.15 mm) e lo stent Taxus (LL medio 0.35 mm).

Infine lo studio ENDEAVOR III ha arruolato 436 pazienti randomizzati con disegno 3:1 a trattamento con stent Endeavor™ vs Cypher™. Al follow-up a nove mesi lo studio ha evidenziato un'incidenza di TLR tendenzialmente più alta ma non statisticamente significativa nei pazienti trattati con stent Endeavor (TLR: Endeavor 6.3% vs Cypher 3.5%; p=ns) ed un'incidenza di MACE sostanzialmente sovrapponibile (7.6% vs 7.1%), con una maggiore incidenza di IMA non q ad un mese nei pazienti trattati con stent Cypher (0.6% vs 3.5%). Inoltre il successo procedurale era maggiore per lo stent Endeavor (98.1% vs 91.2%), senza casi di trombosi acuta e tardiva nei due gruppi ³⁶. Ulteriori informazioni verranno sicuramente dallo studio ENDEAVOR IV, che sta terminando l'arruolamento di 1548 pazienti randomizzati a stent Endeavor vs stent Taxus in 80 centri Nord Americani.

Sicurezza a breve e lungo termine

In più di 2500 pazienti degli studi randomizzati RAVEL, SIRIUS US, E-SIRIUS, C-SIRIUS, TAXUS II, TAXUS IV, TAXUS VI, trattati con stent a rilascio controllato di sirolimus e paclitaxel (Cypher™ e TAXUS™), l'incidenza di

trombosi a 30 giorni è compresa tra 0 e 0.5%, inferiore od eguale a quella dei gruppi controllo, mentre l'occlusione tardiva (31-365 giorni) rimane un evento improbabile (0% nei 120 pazienti RAVEL, 1% nei 266 pazienti Taxus II, 0.2% nei 533 pazienti US-SIRIUS, 0.7% nei 663 pazienti TAXUS IV) senza differenze significative tra i due DES attualmente più utilizzati (Fig. 3) ³⁴.

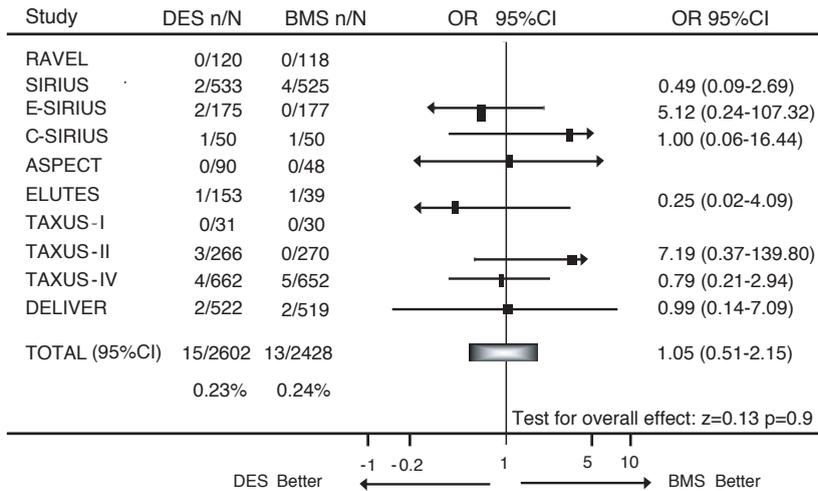


Fig. 3. Trombosi acuta dei DES nei trial randomizzati. (Moreno et al, JACC 2005; 45,954).

Negli stessi studi, l'incidenza di aneurismi è risultata identica a quella dei gruppi controllo (1.5% vs 1.6% TAXUS II e 0.6% vs 1.1% US-SIRIUS). Nessuno dei pazienti con presenza di aneurisma ha avuto eventi clinici maggiori in follow-up. Resta invece da chiarire il significato di una maggiore incidenza di apposizioni incomplete tardive dello stent ³⁸. All'incirca il 10% dei pazienti trattati (TAXUS II 8.5-9.6%; US-SIRIUS 9.7%) vs il 5% dei pazienti controllo ha almeno una maglia separata dalla superficie del vaso, non presente all'impianto ma evidente al follow-up con analisi ad ultrasuoni intravascolari. Si tratta verosimilmente di un effetto biologico (alta concentrazione locale di farmaco in assenza di crescita neointimale), che non sembra condizionare eventi avversi maggiori (0% MACE in US-SIRIUS). Infine, la compatibilità a lungo termine: i dati IVUS dello studio FIM mostrano una sostanziale stabilità dei valori di area vasale a 4 anni (da 15.2 mm² a 4 mesi a 15.3 mm² a 48 mesi p=NS), escludendo quindi una tendenza al rimodellamento positivo. Sebbene si conosca ancora molto poco sugli effetti a distanza di questi stent sulla parete vasale nell'uomo, recenti dati istologici e di scansione in microscopia elettronica sembrano confermare, almeno per lo stent a rilascio di sirolimus, l'assenza di risposte infiammatorie, la persistenza di depositi di fibrina, la presenza di cellule endoteliali ben connesse tra loro con rare aree non confluenti ³⁹.

Dati di angioscopia hanno però evidenziato un ritardo dell'endotelizzazione dei DES, che dilata la finestra temporale del rischio di trombosi e rende necessaria una duplice terapia antiaggregante piastrinica prolungata rispetto

agli stent metallici⁴⁰⁻⁴¹. Dati poco incoraggianti sono venuti dallo studio BASKET LATE, un piccolo studio indipendente che ha evidenziato come la sospensione del clopidogrel a sei mesi si accompagna ad un aumento del rischio di trombosi tardiva⁴².

In questo studio, 746 pazienti sono stati trattati con BMS vs stent Cypher vs stent Taxus. I pazienti sono stati seguiti per un follow-up a un anno. In tutti i casi, il clopidogrel è stato utilizzato per 6 mesi dopo l'impianto dello stent, e quindi sospeso. L'aspirina è stata proseguita per tutta la durata del follow-up. I risultati hanno mostrato un tasso di morte e IMA del 4.9% con gli stent medicati, rispetto all'1.3% con gli stent metallici ($p=0.01$). Le due componenti dell'endpoint, considerate separatamente, sono risultate entrambe aumentate nel gruppo assegnato agli stent medicati. Al contrario, il tasso di TLR per restenosi è risultato inferiore nel gruppo assegnato allo stent medicato. È stata documentata una trombosi angiografica nell'1.4% dei pazienti appartenenti al gruppo trattato con lo stent medicato, rispetto allo 0.8% dei pazienti appartenenti al gruppo trattato con lo stent metallico. Le modalità di presentazione nel caso di trombosi tardiva erano essenzialmente la morte improvvisa o l'IMA. All'analisi multivariata, l'impianto di uno stent medicato è risultato predittivo di trombosi tardiva. I dati dello studio hanno mostrato come per ogni 100 pazienti sottoposti all'impianto di uno stent medicato, si possano evitare 5 rivascularizzazioni a 6 mesi dall'impianto – ma al costo di 3.3 decessi e IMA provocati dalla trombosi tardiva dopo la sospensione del clopidogrel. Inoltre, durante il Congresso Mondiale di Cardiologia svoltosi recentemente a Barcellona (settembre 2006), sono state presentate due metanalisi indipendenti che confermano la riduzione a breve termine della restenosi, a prezzo di un aumento del rischio, dopo i primi 12 mesi, di trombosi e di infarto del miocardio e quindi di mortalità, nel complesso dei pazienti studiati. In particolare, i dati presentati da Camenzid hanno evidenziato una differenza significativa in termini di mortalità a 4 anni a svantaggio dei pazienti trattati con stent Cypher (6.3 vs 3.9%; $p=0.03$)⁴³.

Sulla base di questi dati potrebbe essere ragionevole lasciare i pazienti in clopidogrel il più a lungo possibile. Tuttavia, questa strategia presenta un problema di costi, di rischio emorragico e la necessità di sospendere il farmaco quando il paziente deve essere sottoposto a un trattamento chirurgico o in presenza di una complicanza.

Fortunatamente però, i dati dei principali trial e dei Registri sull'impiego dei DES sono molto confortanti. Il Registro e-Cypher ha rilevato che il tasso di trombosi dello stent Cypher è stato 0.87% dopo un anno, e non sembra sia stato influenzato della lunghezza dello stent o dalla discontinuazione della doppia terapia antiplastrinica (al follow-up a un anno, il 57% dei pazienti non era più in doppia terapia antiplastrinica); questo tasso, risultato molto simile a quello del Registro US-Cypher e J-Cypher (svoltisi in USA e Giappone) è comparabile al tasso di trombosi tardiva registrato in letteratura per uno stent metallico non ricoperto, ed ha confermato i dati di lungo periodo emersi da studi clinici randomizzati quali RAVEL, SIRIUS e E-SIRIUS. In ultimo, anche i dati clinici a lungo termine sembrano mostrare una buona tenuta in termini di sicurezza ed efficacia con libertà da tutti i MACE a 4 anni nei pazienti FIM del 87.2%, dati confermati recentemente dal follow-up a 4 anni dello studio E-SIRIUS (Fig. 4).

Dati favorevoli riguardano anche l'impiego dello stent Taxus: infatti il registro WISDOM ha evidenziato un'incidenza cumulativa di trombosi intrastent acuta e sub-acuta molto bassa (0.6%) in linea con quella del registro AR-RIVE (0.4%) e con i dati a lungo termine dei Trial Taxus. Anche i dati a tre anni dello studio TAXUS VI si sono rivelati estremamente confortanti (Fig. 5). Dati molto incoraggianti infine riguardano lo stent Endeavor lo studio EN-DEAVOR II infatti ha evidenziato l'assenza di casi di trombosi dello stent tra il 9° e il 12° mese in entrambi i gruppi dello studio. Ad oggi, non è stato riportato nessun caso di trombosi tardiva dello stent tra i 700 pazienti con stent Endeavor sottoposti a controlli clinici per almeno 12 mesi.

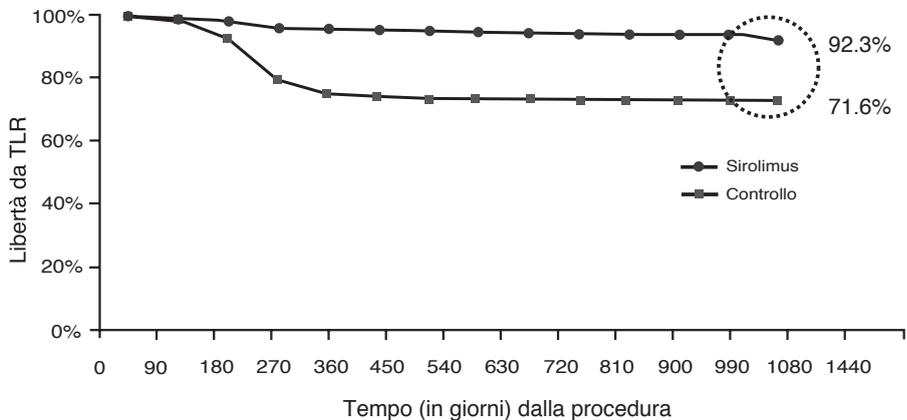
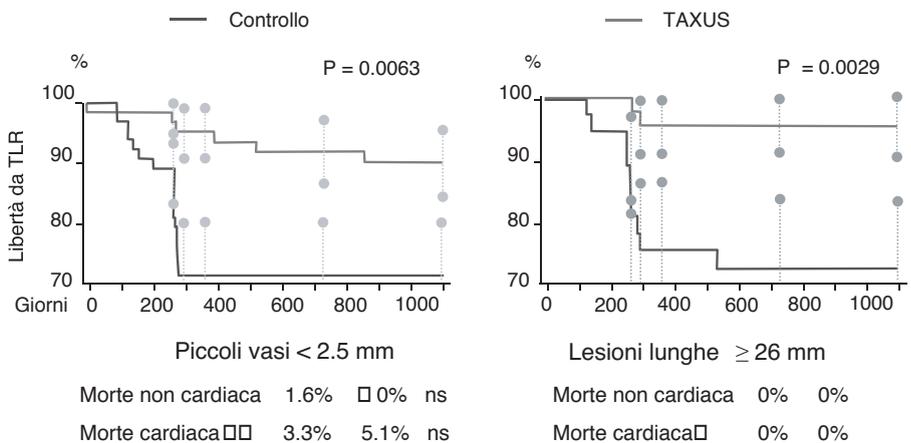


Fig. 4. E-SIRIUS: libertà da nuove rivascolarizzazioni a 4 anni (J. Schofer et al, WCC Sep 6, 2006; Barcelona).



K. Dawkins, E. Grube, G. Guagliumi, ESC Barcelona September 6 - 2006

Fig. 5. TAXUS VI Trial: prognosi a 3 anni nei sottogruppi ad alto rischio.

Conclusioni

Al momento attuale i DES sembrano rappresentare un'arma estremamente efficace nelle mani del Cardiologo Interventista nella lotta contro la restenosi coronarica.

A dispetto di una grande quantità di dati disponibili sulle lesioni de novo più semplici, l'impiego dei DES si è rapidamente esteso a pazienti con lesioni e situazioni cliniche complesse (diabetici multivaso, tronco comune, sindromi coronariche acute) spingendo l'interventista a portare a termine procedure sempre più complesse (maggior numero e maggior lunghezza degli stent impiantati). Resta non del tutto chiaro in quali dei setting complessi i DES debbano essere preferenzialmente utilizzati e se la valutazione del successo clinico debba basarsi solamente sull'efficacia o se la sicurezza debba essere tenuta in maggior considerazione.

La finestra temporale di rischio trombotico per i DES si estende infatti oltre quella degli stent metallici. Sebbene i meccanismi sottostanti la trombosi tardiva non siano del tutto compresi, nella maggioranza dei casi i polimeri o i farmaci antiproliferativi sono stati indirettamente implicati (incompleto rivestimento endoteliale, anomale caratteristiche di flusso).

Per i DES approvati (Cypher™, Taxus™, Endeavor™) si è preferito un rivestimento polimerico biostabile perché più semplice da produrre e perché ritenuto a minor impatto per la risposta vascolare locale. Rimangono tuttavia incertezze sulla possibilità che polimeri permanenti possano determinare ritardi di endotelizzazione e/o reazioni croniche allergiche all'impianto.

Rivestimenti polimerici biodegradabili (per idrolisi o metabolizzati) offrono il vantaggio potenziale di essere completamente riassorbiti durante il rilascio del farmaco, lasciando solo la struttura metallica di supporto al termine del processo di guarigione.

Nuove generazioni di DES sono state disegnate per avere un contenuto nettamente ridotto di polimeri (CoStar stent™, Janus™), limitato alla superficie di contatto con la parete del vaso (abluminale). La speranza è quella di avere nel prossimo futuro armi altrettanto efficaci rispetto a quelle attuali ma se possibile ancora più sicure.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al.* A randomized comparison of a Sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; 346:1773-80
- 2) *Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC, et al.* Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation* 2001; 104:2007-2011
- 3) *Fajadet J, Morice M, Bode C et al.* Maintenance of Long-Term Clinical Benefit With Sirolimus-Eluting Coronary Stents. Three-Year Results of the RAVEL Trial. *Circulation* 2005; 111:1040-44
- 4) *Moses JW, Leon MB, Popma JJ et al.* The SIRIUS Investigators. Sirolimus-Eluting Stents versus Standard Stents in Patients with Stenosis in a Native Coronary Artery. *N Engl J Med* 2003; 349:1315-23
- 5) *Schofer J, Schlüter M, Gershlick AH et al.* Sirolimus-eluting stents for treatment

- of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet* 2003; 362:1093-99
- 6) Hoffmann R, Guagliumi G, Musumeci G et al. Serial Vascular response to sirolimus-eluting stents delivered with a nonaggressive implantation technique: comparison of intravascular ultrasound results from the multicenter, randomized E-SIRIUS, and SIRIUS trials. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; 66:499-506
 - 7) Schampaert E, Cohen EA, Schluter M, et al. The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1110-5
 - 8) Schampaert E, Moses JW, Schofer J et al. Sirolimus-Eluting Stents at Two Years: A Pooled Analysis of SIRIUS, E-SIRIUS, and C-SIRIUS With Emphasis on Late Revascularizations and Stent Thromboses. *Am J Cardiol* 2006; 98:36-41
 - 9) Abizaid AC, Sousa JE, Guagliumi G. Sirolimus Double Dose in Diabetes (3D) Trial Results. TCT 2004 September Washington US
 - 10) Meier B, Sousa E, Guagliumi G et al. Sirolimus-eluting coronary stents in small vessels. *Am Heart J* 2006; 15:1019.e1-7
 - 11) Neumann FJ. Treatment of Patients with an In-Stent Restenotic Native Coronary Artery Lesion (TROPICAL) study. EuroPCR 2004; May 25-28, 2004; Paris, France
 - 12) Spaulding C. Trial to Assess the Use of the Cypher Stent in Acute Myocardial Infarction Treated with Balloon Angioplasty (TYPHOON). American College of Cardiology 2006 Scientific Sessions; March 12, 2006; Atlanta, GA
 - 13) Lemos PA, Hoye A, Goedhart D et al. Clinical, Angiographic, and Procedural Predictors of Angiographic Restenosis After Sirolimus-Eluting Stent Implantation in Complex Patients: An Evaluation From the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) Study. *Circulation* 2004; 109:1366-70
 - 14) Urban P, Gershlick AH, Guagliumi G et al. on behalf of the International e-Cypher Investigators. Safety of coronary sirolimus-eluting stents in daily clinical practice: one-year follow-up of the e-Cypher registry. *Circulation* 2006; 113:1434-41
 - 15) Guagliumi G et al. on behalf of the International e-Cypher Investigators. Properly conducted "real world" clinical registries indicate preserved efficacy even in complex lesions. TCT 2005 September, Washington
 - 16) Serruys PW. on behalf of the ARTS II investigators. Arterial Revascularization Therapies Study part II of the sirolimus-eluting Bx VELOCITY Balloon Expandable Stent in the treatment of patients with multivessel de novo coronary artery lesions. American College of Cardiology 2005 Scientific Sessions; March 6-9, 2005; Orlando, FL
 - 17) Grube E, Silber SM, Eugene K, et al. Taxus I: prospective, randomized, double-blind comparison of NIRx stents coated with paclitaxel in a polymer carrier in de novo coronary lesions compared with uncoated controls. *Circulation* 2001; 104 (suppl II):II-463
 - 18) 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; 108:788-794
 - 19) Stone GW, Ellis SG, Cox D et al. the TAXUS-IV Investigators. A Polymer-Based, Paclitaxel-Eluting Stent in Patients with Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2004; 350:221-231
 - 20) Dawkins K, Grube E, Guagliumi et al. on behalf of TAXUS VI Investigators. Clinical efficacy of polymer-based paclitaxel-eluting stents in the treatment of complex, long coronary artery lesions from a multicenter, randomized trial: support for the use of drug-eluting stents in contemporary clinical practice. *Circulation* 2005; 112:3306-13
 - 21) Grube E. on behalf of TAXUS VI Investigators. A Randomized Trial of Moderate Release Polymer-Based Paclitaxel-Eluting TAXUS Stent for the Treatment of Longer Lesions. Insight into Diabetics. EuroPCR 2004; May 25-28, 2004; Paris, France

- 22) Stone GW, Ellis SG, Cannon L, et al. TAXUS V Investigators. Comparison of a polymer-based paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent in patients with complex coronary artery disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294:1215-23
- 23) Abizaid A. on behalf of WISDOM investigators. "Real World" Evaluation of Slow-Release, Polymer-Based, Paclitaxel-Eluting TAXUSTM Stents in Native Coronary Arteries: The WISDOM International Registry. ACC 2004
- 24) Cox D. TAXUS Peri-Approval Registry: A Multicenter Safety Surveillance Program. ACC 2004
- 25) Turco M. ATLAS trial results show second-generation Taxus stent to match clinical performance of its predecessor. EuroPCR 2006 meeting; May 16-19, 2006; Paris, France
- 26) Dirksen MT. Paclitaxel-Eluting Stent versus Conventional Stent for STEMI (PASSION) American College of Cardiology 2006 Scientific Sessions; March 12, 2006; Atlanta, GA
- 27) Lefevre T, Darremont O, Silvestri M et al. Preliminary results of the left main TAXUS pilot study *Eur Heart J* 2005; ESC 2005 abst 2614
- 28) Morice MC, Colombo A, Meier B, Serruys P, Tamburino C, Guagliumi G, Sousa E, Stoll HP. REALITY Trial Investigators. Sirolimus vs paclitaxel-eluting stents in de novo coronary artery lesions: the REALITY trial: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295:895-904
- 29) Windecker S, et al. Sirolimus-eluting and Paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2005; 353:653-62
- 30) Dibra A, et al. Paclitaxel-eluting or Sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. *N Engl J Med* 2005; 353:663-7
- 31) Kastrati A, 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
- 32) Ong AT, 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; 45:1135-41
- 33) Simonton C. The Strategic Transcatheter Evaluation of New Therapies (STENT). American College of Cardiology 2006 Scientific Sessions; March 11-14, 2006; Atlanta, GA
- 34) Meredith IT, Ormiston J, Whitbourn R et al. First-in-human study of the Endeavor ABT-578-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent system in de novo native coronary artery lesions: Endeavor I Trial. *EuroIntervention* 2005; 1 (2):157-64
- 35) Wijns W. ENDEAVOR II Trial Results. American College of Cardiology 2005 Scientific Sessions; March 6-9, 2005; Orlando, FL
- 36) Kandzari D. ENDEAVOR-III. A prospective randomized comparison of zotarolimus-eluting and sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease. *TCT* 2005; October 16-21, 2005; Washington, DC.
- 37) Moreno R, Fernandez C, Hernandez R et al. Drug-eluting stent thrombosis: results from a pooled analysis including 10 randomized studies *J Am Coll Card* 2005; 45:954-9
- 38) Degertekin M, Regar E, Tanabe K, et al. Incidence of incomplete stent apposition at six-month follow-up in the multi center RAVEL trial. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39,823-5, Suppl. A
- 39) Guagliumi G, Farb A, Musumeci G et al. Sirolimus Eluting Stent Implanted in Human Coronary Artery for 16 Months: Pathologic Findings. *Circulation* 2003; 107:1340-1431
- 40) Kotani J, Awata M, Oshima F et al. Time Course of Neointimal Tissue Proliferation following Drug-Eluting and Bare-Metal Stents: An Angioscopic Study. *Circu-*

- lation 2005; AHA abst 3077
- 41) *Ueda Y, Mizote I, Ojabu J et al.* Angioscopic Evaluation of Neointima Formation Over Drug-Eluting Stent Circulation 2005; AHA abst 3433
 - 42) *Pfisterer ME.* Basel Stent. Cost-effectiveness Trial-Late Thrombotic Events (BASKET-LATE). American College of Cardiology 2006 Scientific Sessions; March 14, 2006; Atlanta, GA
 - 43) *Kaul S, Diamond GA.* Drug-eluting stents: An ounce of prevention for a pound of flesh? CardioSource, October 2006. Available at: www.cardiosource.com/editorials/index.asp