- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.133.109.30 Sun, 28 Apr 2024, 14:04:43

Stent a rilascio di sirolimus nel trattamento della restenosi intrastent: esperienza di un singolo centro in una popolazione non selezionata di pazienti

Francesco Bellandi, Anna Toso, Mauro Maioli, Mario Leoncini, Roberto Piero Dabizzi

U.O. di Cardiologia, Ospedale Misericordia e Dolce, Prato

Key words:
Interventional procedures; Restenosis; Stents.

Background. **Sirolimus-eluting stents have already proved to be efficient in the prevention of restenosis in *de novo* lesions and have been already proposed as a potential treatment of in-stent restenosis. In the present study, we evaluated the effectiveness of sirolimus-eluting stent implantation in unselected patients with in-stent restenosis.**

Methods. **Fifty consecutive patients (59 lesions) were treated with sirolimus-eluting stents for in-stent restenosis. The incidence of major adverse cardiovascular events and restenosis was evaluated at 1-year clinical and angiographic follow-up.**

Results. **At baseline, 54% of the lesions were complex (46% proliferative and 8% total occlusions). Small vessel size (≤ 2.5 mm) was present in 30%, a long lesion (> 20 mm) in 25%, and diabetes in 42% of the patients. The angiographic follow-up was obtained in 47 patients (55 lesions). Restenosis was observed in 13% of the lesions. At the 1-year follow-up, the incidence of major adverse cardiovascular events was 16% (4% acute myocardial infarction, 12% target lesion revascularization).**

Conclusions. **This study confirms the efficacy of sirolimus-eluting stents for the treatment of in-stent restenosis in an unselected population of consecutive patients at high risk of restenosis and with a broad range of morphological lesion patterns.**

(Ital Heart J Suppl 2005; 6 (9): 599-603)

© 2005 CEPI Srl

Ricevuto il 7 marzo 2005; nuova stesura il 7 giugno 2005; accettato il 9 giugno 2005.

Per la corrispondenza:
Dr. Francesco Bellandi
Via Aurelio Nicolodi, 5
50091 Prato
E-mail:
francesco.mail@tele2.it

Introduzione

Il trattamento della restenosi intrastent (ISR) rimane un'importante sfida terapeutica, poiché tutte le modalità farmacologiche e meccaniche di trattamento hanno portato a risultati perlopiù deludenti. La brachiterapia è stata considerata, fino ad oggi, il solo trattamento efficace, ma non è esente da inconvenienti ed è gravata da un non trascurabile numero di insuccessi[1-5]. In lesioni coronariche *de novo*, lo stent a rilascio di sirolimus (SES) si è dimostrato efficace nella prevenzione della restenosi[6,7] ed è stato proposto come potenziale trattamento dell'ISR. Studi preliminari hanno dimostrato che il SES è efficace e sicuro nel trattamento dell'ISR[8,9]. In questo studio, abbiamo valutato gli outcome clinici ed angiografici di una popolazione non selezionata di 50 pazienti consecutivi trattati con impianto di SES per ISR con un'ampia gamma di lesioni.

Materiali e metodi

Popolazione di pazienti. Dal gennaio al dicembre 2003, tutti i pazienti con ISR ed evidenza obiettiva di ischemia sono stati trattati con SES indipendentemente dall'età, tipo di restenosi e presentazione clinica. Nessun paziente aveva precedentemente eseguito brachiterapia. Tutti i pazienti hanno fornito il loro consenso informato.

Procedura. Prima della procedura, tutti i pazienti ricevevano *per os* 325 mg di aspirina e 300 mg di clopidogrel; veniva registrato un elettrocardiogramma basale e controllati i valori di creatinchinasi (CK) e CK-MB. Tutte le lesioni restenotiche sono state trattate con stent SES Cypher (Cordis Europa, Roden, Olanda) disponibile nelle lunghezze di 8, 13, 18, 23, 28 e 33 mm e nei diametri di 2.25, 2.5, 2.75, 3 e 3.5 mm. Le procedure sono state eseguite con tecniche standard e la strategia di rivascolarizzazione lasciata alla discrezione dell'operatore. Dopo la procedura, veniva ricontrollato l'elettrocardiogramma ed i livelli degli enzimi cardiaci (creatinfosfochinasi e creatinfosfochinasi-MB) ogni 8 ore per 24 ore. I pazienti ricevevano aspirina 100 mg/die indefinitamente e clopidogrel 75 mg/die per almeno 3 mesi dopo la procedura.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.133.109.30 Sun, 28 Apr 2024, 14:04:43

Definizioni, follow-up ed endpoint. L'ISR è definita come stenosi > 50% del diametro del segmento vasale precedentemente trattato con stent all'angiografia coronarica quantitativa (QCA) (Siemens Acom Quantcor QCA, Erlangen, Germania) e classificata come: I, focale (< 10 mm); II, diffusa (> 10 mm); III, proliferativa (> 10 mm con estensione oltre ai bordi dello stent) e IV, occlusione totale[10]. Successo procedurale è definito come stenosi residua < 30% alla QCA con flusso TIMI 3 del vaso trattato. Tutti i pazienti trattati con successo venivano programmati per un'angiografia coronarica di controllo dopo 1 anno dalla procedura. Una restenosi binaria del SES al follow-up veniva definita come stenosi > 50% all'interno o entro 5 mm prossimali o distali al SES alla QCA. La differenza angiografica tra il diametro minimo luminale al termine della procedura e quello al controllo angiografico rappresenta la perdita luminale tardiva. L'analisi angiografica veniva eseguita da un operatore esperto inconsapevole del tipo di trattamento. Tutti i pazienti sono stati seguiti prospetticamente per valutare la frequenza di eventi cardiaci avversi come morte, infarto miocardico o rivascolarizzazione della lesione target. L'infarto miocardico dopo l'intervento era definito dalla comparsa di nuova onda Q ≥ 0.4 s in almeno due derivazioni contigue associato ad un aumento dei livelli di CK-MB o, in assenza di onde Q patologiche, da un incremento dei valori di CK di almeno 2 volte il limite normale con concomitante aumento dei livelli di CK-MB[11].

Risultati

Caratteristiche cliniche e procedurali. La tabella I mostra le caratteristiche cliniche dei 50 pazienti arruolati. Per la maggior parte si tratta di soggetti ad alto rischio.

Le caratteristiche angiografiche e procedurali sono mostrate nella tabella II. Globalmente sono state trattate 59 lesioni restenostiche. Il 54% delle ISR erano lesioni complesse (proliferative e occlusioni totali). L'incidenza di posizionamento di stent su più vasi era del 14%. La procedura è stata completata con successo in 48 pazienti (96%): in un paziente, con occlusione totale dello stent metallico, precedentemente posizionato sull'arteria circonflessa al tratto medio, non è stato possibile attraversare l'ostruzione mediante filo guida ed è stato escluso dal follow-up clinico ed angiografico; un altro paziente con restenosi proliferativa dell'arteria coronaria destra prossimale ha presentato dissezione intimale occlusiva distale al SES, coperta con ulteriore impianto di SES in sovrapposizione al primo, con flusso finale TIMI 2.

Sette lesioni (12%) sono state predilatate con "cutting balloon" e 11 lesioni (19%) postdilatate con pallone non compliante. Il rapporto tra lunghezza del SES e quello della lesione era di 1.7 ± 0.6. Dieci pazienti (20%) sono stati trattati con impianto diretto di stent. In 9 pazienti (18%) è stata eseguita ecografia intravascolare per l'ottimizzazione della procedura.

Tabella I. Caratteristiche cliniche basali.

N. pazienti	50
Maschi	38 (76%)
Età (anni)	66 ± 11
Diabete mellito	21 (42%)
Fumo	13 (26%)
Ipertensione arteriosa	33 (66%)
Dislipidemia	34 (68%)
Presentazione clinica	
Ischemia silente	4 (8%)
Angina stabile	22 (44%)
Angina instabile	22 (44%)
Infarto miocardico acuto	2 (4%)
Coronaropatia multivasale	19 (38%)
Pregresso infarto miocardico	8 (16%)
Precedente bypass aortocoronarico	2 (4%)
Episodi ricorrenti di restenosi intrastent	6 (12%)

Tabella II. Caratteristiche angiografiche e procedurali.

N. lesioni trattate	59
Arteria coronaria interessata	
Discendente anteriore	39 (66%)
Coronaria destra	17 (29%)
Circonflessa	3 (5%)
Tipo di restenosi intrastent	
I (focale)	16 (27%)
II (diffusa)	11 (19%)
III (proliferativa)	27 (46%)
IV (occlusione totale)	5 (8%)
Lesioni ostiali	7 (12%)
Piccoli vasi (≤ 2.5 mm)	18 (30%)
Lesioni lunghe (> 20 mm)	15 (25%)
Inibitori IIb/IIIa	22 (44%)
Lunghezza della lesione (mm)	16 ± 6
Lunghezza degli stent metallici precedentemente impiantati (mm)	20 ± 10
Numero di SES per lesione	1.3 ± 0.4
Lunghezza SES (mm)	28 ± 11
Diametro SES (mm)	2.9 ± 0.5
Rapporto lunghezza SES/lesione	1.7 ± 0.6
Pressione massima gonfiaggio (atm)	16.4 ± 3.7

SES = stent a rilascio di sirolimus.

Risultati angiografici. Il controllo angiografico è stato eseguito in 47 dei 50 pazienti arruolati (94%) per un totale di 55 lesioni, 2 pazienti hanno rifiutato il controllo (Tab. III). Il diametro minimo luminale dopo la procedura era 2.93 ± 0.2 mm e 2.53 ± 0.8 mm al follow-up, con perdita luminale tardiva di 0.32 ± 0.63 mm. Globalmente, la restenosi binaria del SES è stata osservata in 7 lesioni (13%) (Tab. IV); in nessuna lesione tipo I, nel 18% delle lesioni tipo II, nel 16% delle lesioni tipo III e nel 25% delle lesioni del tipo IV. Cinque pazienti (71%) erano diabetici e 4 (57%) erano stati trattati per restenosi dopo impianto di due (3 pazienti) o tre (1 paziente) stent metallici nello stesso

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.133.109.30 Sun, 28 Apr 2024, 14:04:43

Tabella III. Analisi angiografica quantitativa*.

	Preprocedura	Postprocedura	Follow-up
Diametro di riferimento (mm)	2.92 ± 0.3	2.95 ± 0.2	2.93 ± 0.3
Diametro minimo luminale (mm)	0.4 ± 0.4	2.93 ± 0.2	2.53 ± 0.8
Stenosi (%)	87 ± 12	0.6 ± 1.2	14.5 ± 23
Perdita luminale tardiva (mm)			0.32 ± 0.63

* analisi relativa ai 47 pazienti (55 lesioni) con follow-up angiografico.

Tabella IV. Restenosi al follow-up delle lesioni controllate angiograficamente.

	Lesioni controllate	Restenosi
Lesioni totali	55	7 (13%)
Diabetici	24	5 (21%)
Lesioni lunghe (> 20 mm)	14	4 (29%)
Piccoli vasi (≤ 2.5 mm)	18	3 (17%)
Tipo di lesioni restenotiche		
Focale	15	0
Diffusa	11	2 (18%)
Proliferativa	25	4 (16%)
Occlusione totale	4	1 (25%)

vaso. Le restenosi del SES erano localizzate all'interno dello stent in 4 lesioni, al bordo prossimale in 2 ed a quello distale in 1.

Follow-up clinico. Il follow-up clinico ad 1 anno dei 49 pazienti ha rilevato un'incidenza cumulativa di eventi cardiovascolari maggiori del 16%. Non abbiamo osservato alcun decesso. Due pazienti (4%) hanno presentato infarto miocardico acuto (periprocedurale in 1 paziente e non correlato al vaso trattato nell'altro caso). La lesione target è stata rivascolarizzata per restenosi in 6 pazienti (12%): chirurgicamente in 2 e con ulteriore impianto di SES in 4 pazienti; 2 soggetti erano clinicamente asintomatici, 3 con angina da sforzo ed 1 paziente presentava angina instabile. L'incidenza di restenosi clinica era quindi dell'8%. In tutti i casi, la rivascolarizzazione della lesione target è avvenuta entro 10 mesi dalla procedura. Due pazienti, peraltro asintomatici, hanno rifiutato il controllo angiografico ad 1 anno. Non abbiamo osservato alcun caso di trombosi acuta o subacuta del SES.

Discussione

Questo studio osservazionale riporta l'esperienza di un singolo centro nel trattamento dell'ISR mediante l'utilizzo di SES in una popolazione non selezionata di pazienti, arruolati consecutivamente in 1 anno, ad alto rischio di restenosi e con un'ampia gamma di lesioni restenotiche, perlopiù complesse. I risultati confermano l'efficacia e la sicurezza del SES per il trattamento dell'ISR con un'incidenza di restenosi del 13% ed una frequenza di eventi cardiovascolari maggiori del 16% ad 1 anno di follow-up.

L'ISR è oramai diventata una delle maggiori sfide per il cardiologo interventista. Indipendentemente dal tipo di approccio percutaneo utilizzato per il trattamento dell'ISR (angioplastica con palloncino, stent, aterectomia rotazionale o angioplastica laser), una percentuale variabile tra il 30 e l'80% svilupperà restenosi[10,12]. Attualmente, la brachiterapia è il solo trattamento di provata efficacia; tuttavia, questa terapia abbastanza complessa comporta una serie di problemi legati all'uso delle radiazioni ionizzanti come la ritardata endotelizzazione della lesione trattata e la possibilità di trombosi vasale tardiva[13], oltre a limitazioni logistiche e di costo. Ciò restringe notevolmente l'utilizzo estensivo di tale metodica che presenta una percentuale di restenosi a lungo termine tra il 17 e il 32%[1-5].

Il SES si è dimostrato straordinariamente efficace nell'inibizione dell'iperplasia intimale e nella prevenzione della restenosi nelle lesioni coronariche *de novo*[6,7]; la logica e attrattiva conseguenza di ciò è vedere se tali risultati possano essere confermati anche in quello che viene attualmente considerato il più importante problema clinico conseguente all'impianto di stent metallico che è l'ISR, sebbene il device non sia approvato per tale uso. Due studi preliminari di piccole dimensioni hanno valutato la sicurezza del SES per l'ISR[8,9].

La nostra popolazione è costituita principalmente da pazienti ad alto rischio di restenosi (il 42% erano pazienti diabetici, il 54% delle lesioni erano complesse, su piccoli vasi nel 30% e lunghe nel 25%); i risultati al follow-up sono comparabili a quelli riportati da centri ad alto volume di interventistica coronarica e grande esperienza nell'uso di stent medicati[14-19].

I recenti risultati del RESEARCH registry[14], che ha arruolato 44 pazienti consecutivi per un totale di 53 lesioni restenotiche trattate con SES, mostrano che, nei 33 pazienti (41 lesioni) con controllo angiografico a 6 mesi, la frequenza di restenosi è stata del 14.6% e l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori è stata del 20.9% ad 1 anno, con il 16.3% di rivascolarizzazione della lesione target. In uno studio[15] retrospettivo di comparazione tra SES e "cutting balloon" nel trattamento dell'ISR (nessun paziente con occlusione totale), la frequenza di restenosi a 6 mesi era del 12.8% nei 47 pazienti sui 60 arruolati; gli eventi cardiovascolari maggiori, ad un follow-up medio di 8 mesi, erano rap-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.133.109.30 Sun, 28 Apr 2024, 14:04:43

presentati esclusivamente dalla rivascolarizzazione delle lesioni target nel 10.9%. Un recente trial[16] ha confrontato l'efficacia dei due stent medicati attualmente in commercio (SES e stent con paclitaxel) in confronto all'angioplastica tradizionale nel trattamento dell'ISR; questo studio riporta una frequenza di restenosi del 14.3% a 6 mesi ed una percentuale di rivascolarizzazione della lesione target dell'8% nei pazienti randomizzati al SES.

Nei vari lavori pubblicati vi è una grande disomogeneità riguardante la casistica arruolata e la complessità delle lesioni trattate, per cui i risultati non sono confrontabili tra loro e tali da poter trarre conclusioni.

La nostra popolazione di pazienti consecutivi ci sembra sufficientemente rappresentativa della pratica clinica quotidiana con risultati confrontabili a quelli di un lavoro analogo, il RESEARCH registry, su 44 pazienti consecutivi[14].

Se si eccettua il pattern focale che presenta un'incidenza estremamente bassa di restenosi post-SES, il rischio di restenosi dopo impianto di SES non sembra essere correlato alla complessità della lesione trattata[10]: non vi sono, infatti, sostanziali differenze nella frequenza di restenosi nei pattern II, III e IV, anche se il basso numero di lesioni non permette di trarre conclusioni[14].

La restenosi è stata osservata prevalentemente in soggetti diabetici (21%), nelle lesioni lunghe (29%) e nei piccoli vasi (17%); confermando l'importanza prognostica di queste caratteristiche[20-22].

Questo studio presenta alcune importanti limitazioni. La mancanza del gruppo di controllo preclude chiaramente una validazione scientifica dei buoni risultati osservati. L'analisi con ecografia intravascolare delle lesioni trattate è stata eseguita in un numero esiguo di pazienti tale da non consentire alcuna correlazione tra variabili di ordine procedurale e restenosi.

Riassunto

Razionale. Lo stent a rilascio di sirolimus si è dimostrato efficace nella prevenzione della restenosi in lesioni coronariche *de novo* ed è stato proposto come potenziale trattamento della restenosi intrastent. Abbiamo valutato l'efficacia dello stent a rilascio di sirolimus nel trattamento della restenosi intrastent in una popolazione non selezionata di pazienti.

Materiali e metodi. Cinquanta pazienti consecutivi con 59 lesioni restenotiche sono stati trattati con stent a rilascio di sirolimus. La frequenza di eventi cardiovascolari maggiori e di restenosi è stata valutata con follow-up clinico ed angiografico di 1 anno.

Risultati. Le lesioni trattate erano complesse nel 54% dei casi (proliferativa nel 46% ed occlusione totale nell'8%), lunghe (> 20 mm) nel 25% ed in piccoli vasi (≤ 2.5 mm) nel 30%. Il 42% dei pazienti erano diabetici. Al follow-up angiografico delle 55 lesioni (47 pazienti) ricontrollate, la frequenza di restenosi era del 13% e la perdita luminale tardiva di 0.32 ± 0.63 mm. La frequenza di eventi cardiovascolari maggiori ad 1 anno era del 16% (rivascolarizzazione della lesione target nel 12% ed infarto miocardico acuto nel 4%).

Conclusioni. Questo studio, condotto su una popolazione non selezionata di pazienti consecutivi ad alto rischio di restenosi e con lesioni perlopiù complesse, conferma l'efficacia e la sicurezza dello stent a rilascio di sirolimus nel trattamento della restenosi intrastent.

Parole chiave: Procedura interventistica; Restenosi; Stent.

Bibliografia

1. Leon MB, Teirstein PS, Moses JW, et al. Localized intracoronary gamma-radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after stenting. N Engl J Med 2001; 344: 250-6.
2. Teirstein PS, Massullo V, Jani S, et al. Catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting. N Engl J Med 1997; 336: 1697-703.
3. Waksman R, White RL, Chan RC, et al. Intracoronary gamma-radiation therapy after angioplasty inhibits recurrence in patients with in-stent restenosis. Circulation 2000; 101: 2165-71.
4. Waksman R, Bhargava B, White L, et al. Intracoronary beta-radiation therapy inhibits recurrence of in-stent restenosis. Circulation 2000; 101: 1895-8.
5. Waksman R, Raizner AE, Yeung AC, Lansky AJ, Vandertie L. Use of localised intracoronary beta radiation in the treatment of in-stent restenosis: the INHIBIT randomised controlled trial. Lancet 2002; 359: 551-7.
6. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al, for the RAVEL Study Group. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. N Engl J Med 2002; 346: 1773-80.
7. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al, for the SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stent versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. N Engl J Med 2003; 349: 1315-23.
8. Degertekin M, Regar E, Tanabe K, et al. Sirolimus-eluting stent for treatment of complex in-stent restenosis: the first clinical experience. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 184-9.
9. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, et al. Sirolimus-eluting stent for the treatment of in-stent restenosis: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. Circulation 2003; 107: 24-7.
10. Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. Circulation 1999; 100: 1872-8.
11. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al, for the TAXUS-IV Investigators. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. N Engl J Med 2004; 350: 221-31.
12. Lowe HC, Oesterle SN, Khachigian LM. Coronary in-stent restenosis: current status and future strategies. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 183-93.
13. Costa MA, Sabate M, van der Giessen WJ, et al. Late coronary occlusion after intracoronary brachytherapy. Circulation 1999; 100: 789-92.
14. Saia F, Lemos PA, Arampatzis CA, et al. Routine sirolimus eluting stent implantation for unselected in-stent restenosis: insights from the Rapamycin Eluting Stent Evaluated at

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.133.109.30 Sun, 28 Apr 2024, 14:04:43

Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. Heart 2004; 90: 1183-8.
15. Airoldi F, Rogacka R, Briguori C, et al. Comparison of clinical and angiographic outcome of sirolimus-eluting stent implantation versus cutting balloon angioplasty for coronary in-stent restenosis. Am J Cardiol 2004; 94: 1297-300.
16. Kastrati A, Mehilli J, von Beckerath N, et al, for the ISAR-DESIRE Study Investigators. 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: 165-71.
17. Werner GS, Emig U, Krack A, Schwarz G, Figulla HR. Sirolimus-eluting stents for the prevention of restenosis in a worst-case scenario of diffuse and recurrent in-stent restenosis. Catheter Cardiovasc Interv 2004; 63: 259-64.
18. Goy JJ, Urban P, Seydoux C, Couke P, De Benedetti E, Stauffer JC. Vascular brachytherapy versus sirolimus eluting stents for the treatment of in-stent restenosis: a prospective registry. Heart 2004; 90: 1491-2.
19. Iofina E, Haager PK, Radke PW, et al. Sirolimus- and paclitaxel-eluting stents in comparison with balloon angioplasty for treatment of in-stent restenosis. Catheter Cardiovasc Interv 2005; 64: 28-34.
20. Hoffmann R, Mintz GS, Dussaillant GR, et al. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study. Circulation 1996; 94: 1247-54.
21. Kastrati A, Schömig A, Elezi S, et al. Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 1428-36.
22. Bauters C, Hubert E, Prat A, et al. Predictors of restenosis after coronary stent implantation. J Am Coll Cardiol 1998; 31: 1291-8.