- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 03:58:02

Linee guida

Consensus Conference italiana sui "drug-eluting stents"

Ciro Indolfi, Franco Berardi, Leonardo Bolognese, Gian Battista Danzi, Alfredo R. Galassi, Erica Della Grazia, Antonio Montinaro, Leonardo Paloscia, Corrado Vassanelli, Antonio Bartorelli, Silvio Klugmann, Anna Sonia Petronio, Marino Scherillo*, Mario Marzilli**

*Società Italiana di Cardiologia Invasiva, *Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri, **Società Italiana di Cardiologia*

(Ital Heart J Suppl 2004; 5 (1): 64-70)

© 2004 CEPI Srl

Ricevuto il 21 ottobre 2003.

Per la corrispondenza:

Prof. Ciro Indolfi

Cattedra di Cardiologia
Università degli Studi "Magna Graecia"
Via T. Campanella, 115
88100 Catanzaro
E-mail: indolfi@unicz.it

Premessa

Vi è un grande e crescente interesse della comunità cardiologica circa l'introduzione nella pratica clinica di stent "medicati". Gli stent medicati sembrano rappresentare un'assoluta novità nel panorama della cardiologia interventistica e nel campo dei device. L'introduzione di stent medicati (o "coated" o "eluting") probabilmente porterà ad importanti modifiche delle strategie terapeutiche e/o di economia sanitaria. L'introduzione nella pratica clinica di stent medicati ha dato l'avvio ad una nuova era nella prevenzione della ristenosi, dimostrando sinora risultati senza precedenti, in un campo che ha visto il proliferare di numerosi studi sostanzialmente negativi nonostante le energie profuse. L'entusiasmo quindi è alto così come le aspettative da parte degli operatori, dei pazienti e non ultimo delle industrie.

Scopi del documento

Il compito delle Società Cardiologiche è quello di valutare i dati scientifici esistenti per dare informazioni quanto più oggettive possibili allo scopo di facilitare il compito dei singoli operatori nella loro pratica quotidiana. Pertanto, la Società Italiana di Cardiologia Invasiva, consapevole della grande rilevanza clinica degli stent a rilascio di farmaci, ha iniziato in data 11 gennaio 2002 a Milano, insieme ad un rappresentante dell'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) e della Società Italiana di Cardiologia (SIC), i lavori per la stesura del seguente documento. Ai singoli operatori va ovviamente lasciata la decisione ultima sulla base della propria esperienza, delle condizioni cliniche del paziente e delle particolari condizioni del laboratorio. Il Consiglio Direttivo della Società Italiana di Cardiologia Invasiva ha invitato una commissione di esperti, la SIC e l'ANMCO per discutere insieme le grandi problematiche derivate dall'introduzione nella pratica clinica di questi nuovi device che i cardiologi interventisti italiani si troveranno a fronteggiare nei prossimi mesi. Pertanto, sulla base di una riunione dell'11 gennaio 2002 e di numerose successive rielaborazioni, la Società Italiana di Cardiologia Invasiva ha stilato il seguente documento. Vi è un grande interesse della comunità scientifica e dei cardiologi interventisti per l'imminente disponibilità di stent medicati. Gli studi in corso che presentano un maggiore interesse si riferiscono alla rapamicina (sirolimus) e ai derivati del taxolo (paclitaxel).

I dati esistenti sono stati comunicati alla comunità scientifica nel corso del Congresso della Società Europea di Cardiologia, e in altri convegni internazionali dai ricercatori degli studi o dall'Industria su diversi siti web. Lo studio RAVEL è stato pubblicato sul *New England Journal of Medicine*[1] (Fig. 1).

Sirolimus

La rapamicina (o sirolimus) ed i suoi derivati sono i farmaci che allo stato attua-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 03:58:02

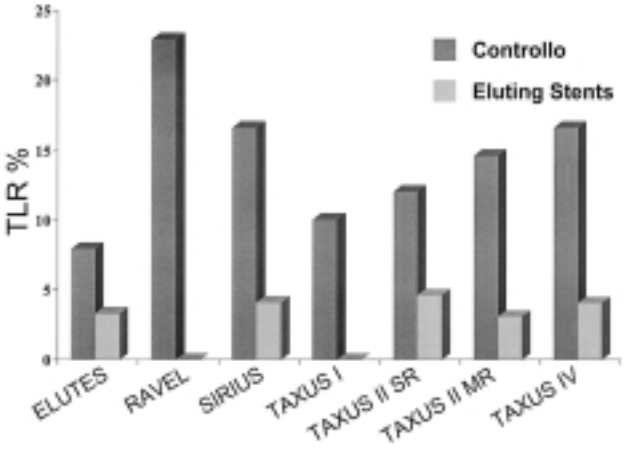

Figura 1. *Studi randomizzati sui "drug-eluting stents". TLR = rivascolarizzazione della lesione target.*

le sembrano essere i più promettenti in termini di efficacia e di disponibilità sul mercato.

La rapamicina ha una potente azione immunosoppressiva (utilizzata da tempo per via sistemica nei pazienti con trapianto di rene) combinata con un'efficace azione antinfiammatoria. Ha avuto una prima fase di valutazione di sicurezza in 45 pazienti[1,3,4] che hanno completato il follow-up clinico, angiografico e con ultrasuoni intracoronarici a 2 anni dall'impianto. I dati disponibili hanno mostrato un buon profilo di sicurezza.

Lo studio RAVEL

A questo studio è seguito il primo trial clinico multicentrico, prospettico, randomizzato, in doppio cieco: lo studio RAVEL[1,2], effettuato in 238 pazienti (Europa, 3 centri italiani e Sud America) con lesione singola *de novo* fino a 18 mm di lunghezza e diametro del vaso da 2.5 a 3.5 mm. I pazienti sono stati randomizzati in due gruppi: stent + sirolimus o stent metallico convenzionale. In aggiunta all'aspirina, la ticlopidina o il clopidogrel sono stati somministrati per 2 mesi. L'endpoint primario è stata la "in-stent late loss" a 6 mesi. Endpoint secondari sono stati l'incidenza di eventi avversi maggiori (MACE) e la ristenosi intrastent misurata con ecografia intravascolare. I risultati dello studio RAVEL hanno dimostrato una completa abolizione a 6 mesi della proliferazione neointimale nello stent (ristenosi 0%, assenza di "late lumen loss" -001 mm). È stata, inoltre, dimostrata un'assenza di reinterventi ed una sopravvivenza libera da eventi a 6 mesi superiore ($p < 0.00001$) a quella del gruppo di controllo. Per confermare la durata nel tempo dell'efficacia del trattamento tutti i pazienti arruolati nello studio verranno seguiti clinicamente, a cadenza annuale, per 5 anni.

Lo studio SIRIUS

È uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, effettuato negli Stati Uniti, in cui sono stati impiantati stent con sirolimus in lesioni *de novo* di coronarie native.

Sono stati arruolati 1058 pazienti in 53 centri di sperimentazione da febbraio 2002 ad agosto 2002. L'endpoint primario dello studio è stato quello di valutare la sicurezza e l'efficacia dei "sirolimus-eluting stents" nella riduzione della "target vessel failure" (TVF) (morte cardiaca, infarto miocardico o rivascolarizzazione della lesione target-TLR) a 9 mesi dalla procedura. I risultati finali dello studio sono stati pubblicati il 2 ottobre 2003 sul *New England Journal of Medicine*[5]. Gli endpoint secondari includevano MACE a 1, 3, 6, 9 e 12 mesi fino a 5 anni. In questo studio sono stati inclusi anche pazienti ad alto rischio: i vasi trattati avevano un diametro compreso tra 2.5 e 3.5 mm, la lunghezza della lesione era compresa tra 15 e 30 mm, i pazienti diabetici rappresentavano il 24.6% della popolazione, uno stato dislipidemico era presente nel 72.6% della popolazione, ipertensione arteriosa nel 67.2%, malattia multivasale nel 40.7% dei pazienti arruolati (a differenza dello studio RAVEL, in cui i pazienti inclusi presentavano lesioni focali e non complesse e solo il 29.2% dei pazienti era affetto da malattia multivasale). 533 pazienti sono stati randomizzati a sirolimus e 525 al consueto stent metallico. I pazienti inclusi presentavano angina stabile, angina instabile o ischemia silente. L'ecografia intravascolare e l'angiografia sono state effettuate dopo 8 mesi.

La ristenosi "in-segment" (definita come la ristenosi intrastent e la ristenosi entro i 5 mm prossimali e distali allo stent) si è verificata in una percentuale dell'8.9% nel gruppo in studio e del 36.3% nel gruppo controllo. La ristenosi intrastent è stata del 3.2% nel gruppo in studio e del 35.4% nel gruppo controllo. La ristenosi al bordo prossimale è stata del 5.8% nel gruppo trattato e dell'8.1% nel gruppo controllo. La ristenosi al bordo distale è stata del 2.0% nel gruppo in studio e del 7.2% nel gruppo controllo.

La percentuale di TVF è stata dell'8.6% nel gruppo sirolimus e del 21.0% nel gruppo controllo (endpoint primario). La percentuale di TLR è stata del 4.1% nel gruppo sirolimus e del 16.6% nel gruppo controllo. La percentuale di rivascolarizzazione del vaso target (TVR) è stata del 3.2% nel gruppo sirolimus e del 4.8% nel gruppo controllo.

Non sono state riscontrate differenze significative nel numero di morti intraospedaliere, infarto miocardico Q e non Q. I MACE sono stati rispettivamente del 7.1% nel gruppo trattato con sirolimus e del 18.9% nel gruppo controllo.

Non ci sono state differenze significative nel numero di pazienti che presentavano dilatazione aneurismatica (4 nel gruppo controllo e 2 nel gruppo sirolimus).

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 03:58:02

A differenza degli studi non effettuati negli Stati Uniti (FIM e RAVEL), lo studio SIRIUS ha randomizzato più frequentemente pazienti con più fattori di rischio e con lesioni più lunghe.

Pertanto, l'impianto di sirolimus-eluting stent è stato validato in: a) lesioni singole, *de novo*, di vasi coronarici nativi, b) vasi da 2.5 a 3.5 mm di diametro, c) stenosi di lunghezza non superiore a 30 mm.

Con esclusione dei pazienti con infarto miocardico acuto, lesioni ostiali o del tronco comune, occlusioni totali, evidenza angiografica di trombo, lesioni calcifiche, frazione di eiezione ≤ 25%, funzione renale compromessa, pre-trattamento con device differenti dal pallone da angioplastica, allergia all'aspirina o al clopidogrel, procedure precedenti o programmate entro i 30 giorni, le raccomandazioni per le lesioni incluse nello studio RAVEL e SIRIUS sono in classe I (condizioni per cui vi è evidenza che la procedura o il trattamento è utile ed efficace).

Alla luce della presentazione dei risultati finali del SIRIUS, uno studio randomizzato che ha arruolato un elevato numero di pazienti (n = 1101), sembra opportuno modificare il peso delle evidenze in supporto di questa raccomandazione. Infatti, mentre nella precedente versione il livello di evidenza era di tipo B (dati derivati da un numero limitato di trial randomizzati che includono un numero di pazienti limitato o da un'attenta analisi di diversi studi non randomizzati), attualmente è più corretto identificare un livello di evidenza A (dati derivanti da studi clinici randomizzati che coinvolgono un numero elevato o intermedio di pazienti) (Fig. 2).

Derivati del taxolo

Sono farmaci antiproliferativi molto potenti, che resistono bene alla sterilizzazione dello stent, con un meccanismo cellulare unico di irrigidimento dei microtubuli, la cui flessibilità è necessaria per la duplicazione cellulare. L'indice terapeutico non è ancora stato determinato, ed è legato al completamento dell'analisi clinica ed angiografica di diversi studi. Se utilizzati ad alte dosi (decine di mg/mm^2 di superficie dello stent) i derivati del taxolo hanno dimostrato, nell'animale e nell'uomo, una chiara tossicità (elevata incidenza di trombosi)[6]. Esiste inoltre una relazione quasi lineare tra dose di paclitaxel (mg/mm^2) e ristenosi: tanto maggiore la dose tanto minore la ristenosi. La minima dose clinica efficace in assenza di polimero (paclitaxel direttamente sulla superficie dello stent) è stimata in circa 3 mg per mm^2 di area di superficie dello stent (ELUTES, ASPECT, ristenosi binaria a 6 mesi rispettivamente del 3 e 4%)[7,8]. In presenza di polimero (che dovrebbe garantire la protezione del farmaco dal trauma meccanico dell'impianto ed una cinetica di rilascio più uniforme nel tempo) 1 mg/mm^2 di paclitaxel, in una formulazione a lento rilascio, si è dimostrato efficace nel prevenire la ristenosi (TAXUS I, 0% di ristenosi a 6 mesi con 0% di trombosi e/o MACE)[9].

Lo studio TAXUS III

Il TAXUS III[10] è un registro a singolo braccio per valutare la fattibilità di impiantare un massimo di due

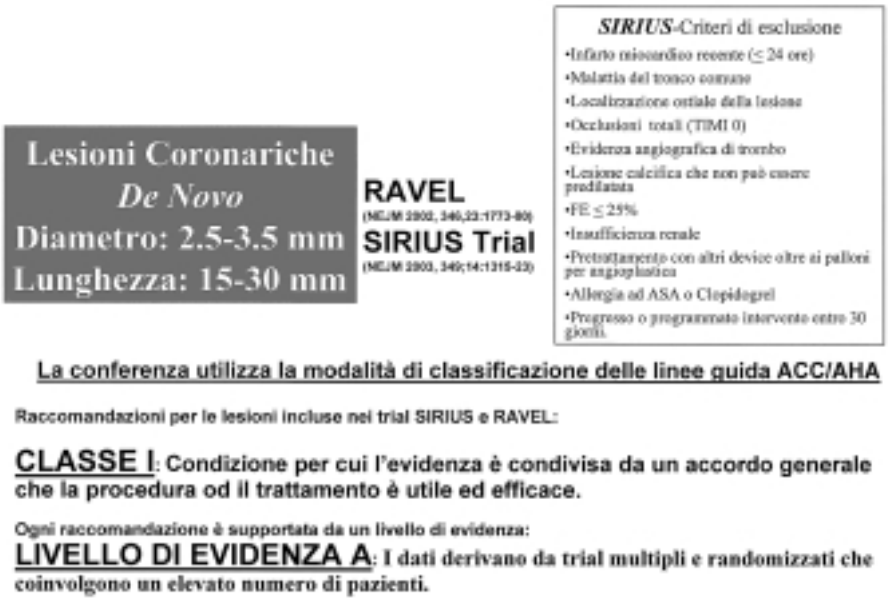

Figura 2. *Raccomandazioni iniziali (Società Italiana di Cardiologia Invasiva) per gli "eluting stents" con sirolimus. ACC = American College of Cardiology; AHA = American Heart Association; ASA = acido acetilsalicilico; FE = frazione di eiezione.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 03:58:02

stent con paclitaxel per il trattamento della ristenosi intrastent. Questo studio è stato effettuato per valutare la sicurezza degli stent con paclitaxel. La ristenosi intrastent è stata del 16% (4 su 25). Nel mese di aprile 2002 è stato pubblicato su *Circulation* il primo studio clinico che abbia utilizzato uno stent a rilascio di paclitaxel (QuaDS) per il trattamento della ristenosi intrastent[6]. Tale studio ha arruolato 15 pazienti consecutivi affetti da ristenosi intrastent; sono stati impiantati stent da 13 o 17 mm la cui superficie era ricoperta per il 50% da multipli strati di polimero a rilascio di QP2. Il farmaco era caricato su una piattaforma di poliacrilato alla dose di 800 μg di QP2 per 2.4 mm. Il numero di rivestimenti variava in base alla lunghezza dello stent, con un massimo di 4 rivestimenti sullo stent da 17 mm.

La terapia antipiastrinica combinata con aspirina (almeno 100 mg/die) e ticlopidina 500 mg/die (o clopidogrel 75 mg/die) è stata iniziata almeno 48 ore prima della procedura e proseguita per almeno 6 mesi. Il 60% delle lesioni aveva una localizzazione ostiale-prossimale, ed un pattern diffuso di ristenosi intrastent era presente nel 60% delle lesioni trattate. Circa il 30% dei pazienti aveva una malattia trivasale il che ha indotto procedure multivasali in 5 dei 15 pazienti. Di questi pazienti però lo stent QuaDS-QP2 è stato impiantato solo in uno dei vasi trattati. In 2 pazienti con lesioni lunghe sono stati impiantati due QuaDS-QP2 stent ciascuno.

Follow-up a 6 mesi. Infarto miocardico acuto si è verificato in un paziente in cui lo stent QuaDS-QP2 si è chiuso 2 mesi dopo la procedura. Quello stent era stato in origine impiantato senza ricoprire completamente la lesione. La rivascolarizzazione del vaso trattato con "eluting stent" si è resa necessaria in 3 pazienti. In un paziente si è verificata ristenosi tra i due stent adiacenti, ed un altro paziente è andato incontro a re-angioplastica con impianto di stent metallico (DS 40%). Il terzo paziente è stato candidato a bypass aortocoronarico per la presenza di una stenosi al tratto prossimale del ramo discendente anteriore, pur non essendoci ristenosi nel segmento stentato.

Follow-up a 12 mesi. L'incidenza totale di TVR a 12 mesi è risultata del 60% nel gruppo con paclitaxel. In conclusione, la prima esperienza clinica di impianto di stent con QuaDS-QP2 nel trattamento della ristenosi intrastent ha rivelato una minima iperplasia neointimale al follow-up a 6 mesi. Tuttavia, l'effetto antiproliferativo non è stato confermato al follow-up a 12 mesi.

Lo studio TAXUS II

È terminato l'arruolamento di 536 pazienti di un largo studio di confronto tra stent metallico e lo stesso stent a rilascio di paclitaxel (TAXUS II). I risultati finali dello studio sono stati prima presentati al Congresso della Società Europea di Cardiologia, nel 2002 e successivamente pubblicati su *Circulation* nel mese di agosto 2003[11]. Questo studio prospettico, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con ecografia intravascolare in tutti i pazienti, si è articolato in due fasi successive; nella fase 1 lo stent rivestito conteneva una formulazione a lento rilascio del farmaco, mentre nella fase 2 la formulazione prevedeva una cinetica di rilascio moderato del farmaco. Sono stati arruolati 536 pazienti divisi in due gruppi: 267 sono stati arruolati nel braccio a lento rilascio (131 trattati, 136 controlli), 269 nel braccio a moderato rilascio (135 trattati e 134 controlli). Le due formulazioni differiscono solo per le modalità di rilascio del paclitaxel. I criteri di inclusione sono stati: lesioni *de novo* ≤ 12 mm di lunghezza in vasi di diametro compreso tra 3.0 e 3.5 mm. Tutti i pazienti sono stati trattati con aspirina (minimo 75 mg) e clopidogrel (dose di carico di 300 mg, poi 75 mg/die per 6 mesi). Endpoint primario era l'entità della proliferazione intimale intrastent valutata a 6 mesi con ecografia intravascolare. Gli endpoint secondari comprendevano i MACE (morte cardiaca, infarto miocardico Q e non Q e TLR) a 30 giorni, 6 mesi, 1 e 5 anni. I risultati dello studio sono stati presentati ai recenti congressi internazionali.

Per il braccio a lento rilascio:
- la percentuale di ristenosi intrastent a 6 mesi è stata del 7.85% nei pazienti del gruppo TAXUS e del 23.17% nel gruppo controllo ($p < 0.0001$);
- la percentuale di MACE a 30 giorni è stata del 2% nel gruppo TAXUS e del 4% nel gruppo controllo, a 6 mesi rispettivamente dell'8.5 e 19.5% ($p < 0.013$);
- la percentuale di TLR è stata del 4.6% nei pazienti del gruppo TAXUS e del 12.0% nel gruppo controllo ($p < 0.043$);
- la percentuale di ristenosi binaria nel segmento stentato è stata del 2.3% nei pazienti del gruppo TAXUS e del 17.9% nel gruppo controllo ($p < 0.0002$);
- la percentuale di ristenosi a 6 mesi è stata del 2.4% nei pazienti del gruppo TAXUS e del 2.23% nel gruppo controllo ($p < 0.009$) al bordo prossimale; la ristenosi intrastent è stata del 2.23% nel gruppo TAXUS e dell'1.79% nel gruppo controllo ($p < 0.0001$); al bordo distale la ristenosi è stata del 2.19% nei pazienti del gruppo TAXUS e del 2.07% nel gruppo controllo ($p < 0.039$).

Per il braccio a moderato rilascio:
- la percentuale di ostruzione intrastent a 6 mesi è stata del 7.84% nei pazienti del gruppo TAXUS e del 20.54% nel gruppo controllo ($p < 0.0001$);
- la percentuale di MACE a 30 giorni è stata del 2% nei pazienti del gruppo TAXUS e del 4% nel gruppo controllo, a 6 mesi rispettivamente del 7.8 e 20.0% ($p < 0.006$);
- la percentuale di TLR è stata del 6.2% nei pazienti del gruppo TAXUS e del 17.7% nel gruppo controllo ($p < 0.007$);
- la percentuale della ristenosi binaria nel segmento

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 03:58:02

stentato è stata del 4.7% nei pazienti del gruppo TAXUS e del 20.2% nel gruppo controllo ($p < 0.0001$); - la percentuale di ristenosi al bordo prossimale a 6 mesi è stata del 2.37% nei pazienti del gruppo TAXUS e del 2.19% nel gruppo controllo ($p < 0.005$); la ristenosi intrastent è stata del 2.24% nei pazienti del gruppo TAXUS e dell'1.76% nel gruppo controllo ($p < 0.0001$); la ristenosi al bordo distale è stata del 2.22% nei pazienti del gruppo TAXUS e del 2.06% nel gruppo controllo ($p < 0.013$).

Lo studio TAXUS IV

I dati del TAXUS IV, presentati in anteprima a Washington durante il Congresso TCT 2003, sono stati recentemente pubblicati sul *New England Journal of Medicine*[12]. Lo studio ha dimostrato che l'impianto dei "drug-eluting stents" a rilascio di taxolo è sicuro, riduce drammaticamente la TVR ed è efficace in numerosi sottotipi di lesioni e in un'ampia gamma di pazienti, compresi quelli diabetici. Sono stati arruolati 1326 pazienti con stenosi coronariche singole, *de novo*, di lunghezza compresa tra 10 e 28 mm, in vasi di calibro variabile da 2.5 a 3.75 mm (sono stati impiantati stent di 2.5, 3.0 e 3.5 mm di diametro e 16, 24 e 32 mm di lunghezza). Il 25% dei pazienti arruolati nel gruppo controllo e il 23.4% assegnati al gruppo TAXUS erano affetti da diabete ($p = NS$), dei quali l'8.3 e il 7.7%, rispettivamente, in terapia con insulina.

I pazienti sono stati randomizzati, immediatamente prima della pre-dilatazione all'impianto o di uno stent TAXUS ($n = 638$) a rilascio di taxolo (1 $\mu g/mm^2$ a lento rilascio) o all'impianto di un normale stent metallico Express ($n = 632$). Sono stati esclusi i pazienti con infarto miocardico nelle 72 ore precedenti e le lesioni ostiali, le biforcazioni, le occlusioni con flusso TIMI 0 e/o I, le stenosi con trombi ed i vasi tortuosi.

Al follow-up clinico ed angiografico a 9 mesi è stato dimostrato che il parametro più importante, per valutare l'efficacia di un "drug-eluting stent", la TLR, è stata dell'11.3% nel gruppo controllo e del 3% nel gruppo in cui erano stati impiantati stent TAXUS (riduzione della TLR del 73%).

L'endpoint primario dello studio è stato la necessità di effettuare TVR a 9 mesi. Anche questo parametro ha subito un'importante riduzione del 61%: dal 12.0% nel gruppo controllo al 4.7% nel gruppo TAXUS.

Nessuna differenza è stata registrata tra i due gruppi per quanto concerne le percentuali di decessi per cause cardiache e dell'infarto miocardico a 9 mesi. La trombosi dello stent si è verificata in 5 pazienti (0.8%) del gruppo controllo e in 4 (0.6%) del gruppo TAXUS. In nessun paziente è stata registrata trombosi dello stent tra il sesto e il nono mese di follow-up.

I MACE a 9 mesi sono stati dell'8.5% nel gruppo TAXUS e del 15.0% nel gruppo controllo ($p = 0.0002$). Tale differenza è da imputare principalmente alla significativa riduzione della TVR, TLR e TVF (14.4 vs 7.6% nel gruppo trattato) determinate dall'impianto dello stent a rilascio di taxolo.

La riduzione del rischio di TLR osservata quando veniva impiantato uno stent a rilascio di taxolo è stata confermata in molti pazienti e in molti sottotipi di lesioni comprese le stenosi del ramo discendente anteriore, quelle dei vasi di piccolo calibro, e le lesioni più lunghe. Nei pazienti non diabetici, inoltre, è stata osservata una riduzione del 76% nel rischio relativo di TLR con l'impianto dello stent TAXUS ($p < 0.0001$). Nei diabetici in terapia insulinica c'è stata una riduzione del rischio del 55% ma tale riduzione non è risultata statisticamente significativa.

Il TAXUS IV ha perciò aggiunto informazioni circa l'efficacia di questo tipo di "drug-eluting stents" anche in pazienti a maggiore rischio e soprattutto in lesioni più complesse, come quelle del RAVEL e del SIRIUS per gli stent a rilascio di sirolimus.

Pertanto, alla luce dei dati del TAXUS IV, le raccomandazioni per le lesioni incluse nello studio sono in classe I (condizioni per cui vi è evidenza che la procedura o il trattamento è utile ed efficace). Peso dell'evidenza in supporto di queste raccomandazioni può essere modificato da livello di evidenza B (dati derivati da un numero limitato di trial randomizzati che hanno arruolato un piccolo numero di pazienti o dall'attenta analisi di molteplici studi non randomizzati) a livello di evidenza A (dati derivanti da studi clinici randomizzati che coinvolgono un numero elevato o intermedio di pazienti) (Fig. 3).

Caratteristiche dei pazienti versus benefici clinici

Recentemente è stata pubblicata da O'Neill e Leon su *Circulation*[13] una rassegna sui "drug-eluting stents" che fornisce alcune linee guida generali per l'uso di questo tipo di device. In queste raccomandazioni, le indicazioni per la classe I sono state ottenute dai criteri di inclusione dei tre principali trial clinici effettuati fino ad ora (RAVEL, SIRIUS, TAXUS II), mentre quelle per le classi II e III derivano dall'analisi dei sottogruppi dei medesimi studi e/o dai dati dei registri che saranno pubblicati a breve. Per quanto concerne, invece, i livelli di evidenza su cui si basano le indicazioni sono: A se le osservazioni derivano da molteplici studi randomizzati, B se derivano da un unico studio clinico randomizzato o dall'analisi dei registri.

In classe I, pertanto, sono comprese tutte le lesioni tipo RAVEL e SIRIUS (stenosi dal 50 al 99%, di 15-30 mm di lunghezza, in vasi di diametro compreso tra 2.5 e 3.5 mm) (livello di evidenza A); i diabetici e le lesioni di lunghezza < 15 mm (livello di evidenza B).

In classe IIA (condizioni in cui non esistono evidenze certe, ma la maggior parte delle opinioni è a favore dell'utilità/efficacia della terapia), invece, sono incluse le biforcazioni e le stenosi ostiali dei tre rami principali (ra-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 03:58:02

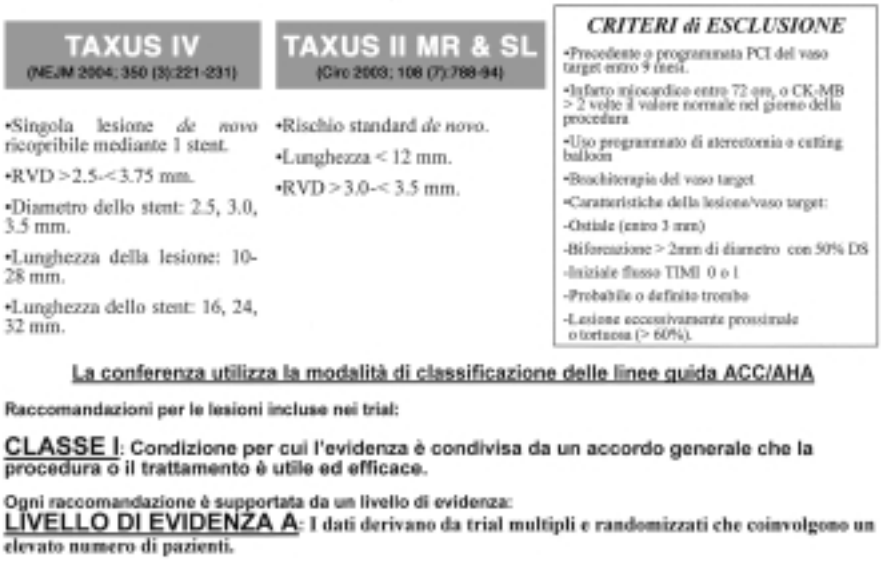

Figura 3. *Raccomandazioni iniziali (Società Italiana di Cardiologia Invasiva) per gli "eluting stents" con paclitaxel. ACC = American College of Cardiology; AHA = American Heart Association; CK = creatinchinasi; MR = moderato rilascio; PCI = intervento coronarico percutaneo; RVD = diametro di riferimento dei vasi; SL = lento rilascio.*

mo discendente anteriore, circonflesso e coronaria destra) e del tronco comune protetto.

La classe IIB (condizioni in cui non esistono evidenze certe, ma la maggior parte delle opinioni non è a favore dell'utilità/efficacia della terapia) comprende la ricanalizzazione delle occlusioni croniche totali, le lesioni di lunghezza > 30 mm in vasi di calibro compreso tra 2.5 e 3.5 mm e la ristenosi intrastent focale.

Infine, in classe III (condizione in cui il provvedimento terapeutico non è consigliato, ma addirittura controindicato) sono state collocate le lesioni coinvolgenti i graft venosi o il tronco comune non protetto e le ristenosi intrastent diffuse.

La sicurezza di nuovi farmaci o device è la prima preoccupazione degli operatori medici, soprattutto quando i dati disponibili derivano da studi di piccole dimensioni e gli effetti collaterali possono essere non evidenziabili a breve termine. Ciò ovviamente non deve impedire la sperimentazione controllata di nuove strategie terapeutiche soprattutto quando queste sembrano rappresentare, come gli "eluting stents", una reale innovazione terapeutica. Tuttavia, le possibili preoccupazioni riguardano l'incidenza di eventuale trombosi tardiva, le caratteristiche del processo di endotelizzazione del dispositivo e la ristenosi ai bordi (in modo particolare nel tratto prossimale) dello stent. Un problema nuovo che non era stato mai descritto prima con l'uso degli stent metallici è l'incidenza di incompleta apposizione tardiva dello stent che nello studio SIRIUS si è verificata nell'8.7% dei casi trattati, rispetto allo 0% dei controlli ($p < 0.05$). Pertanto non esistono dati definitivi sulla sicurezza, anche se nello studio SIRIUS non sono stati riportati casi di trombosi tardiva o maggiore incidenza di infarto a 9 mesi. La tossicità del dispositivo può essere legata al farmaco utilizzato o al polimero. È pur vero che i dati sulla sicurezza a nostra disposizione sono quanto mai incoraggianti, ma essi si riferiscono ad un numero veramente limitato di pazienti con un follow-up a breve termine.

Inoltre la ricerca nel campo degli stent medicati è particolarmente attiva e si prevede l'introduzione di nuove ed innovative tecnologiche che rapidamente saranno traslate nella pratica clinica[14].

Infine, è importante precisare che questa conferenza non potrà essere considerata conclusa fino a quando non si dimostrerà non solo l'efficacia degli "eluting stents", ma anche l'appropriatezza del loro uso.

Pazienti ad alto rischio

Ovviamente l'indicazione futura degli "eluting stents" sarà tanto maggiore quanto più alto sarà il rischio globale del singolo paziente. Pertanto, i pazienti ad alto rischio procedurale a causa dell'anatomia coronarica (ad esempio lesioni lunghe tipo "C", stenosi del tronco comune o di graft venosi, vasi di piccolo calibro) o del loro stato clinico (diabete, insufficienza renale cronica, sindromi coronariche acute) saranno verosimilmente i candidati naturali all'impianto di tali nuovi stent. Sebbene sia ipotizzabile un beneficio in tali categorie di pazienti (con ovvio vantaggio costo/beneficio), non sono ancora disponibili studi *ad hoc* in tali categorie.

Aumento della spesa

I dati disponibili hanno dimostrato una sostanziale riduzione della ristenosi a 6 mesi. Se tali risultati sa-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Fri, 04 Jul 2025, 03:58:02

ranno confermati da ampi studi, l'impatto economico (aumento dei costi dei device) potrebbe essere giustificato sia sul piano clinico (ridotta morbilità) che da una riduzione della spesa derivante dalla mancata riospedalizzazione per "l'evento ristenosi". Inoltre, il prezzo dei dispositivi è elevato con chiare conseguenze di ordine economico a diversi livelli: dal budget del singolo laboratorio di interventistica a quello regionale. Se è vero che i costi possono essere in realtà ridotti dal risparmio indotto dalla minore incidenza di ristenosi, in realtà il reale rapporto costo/efficacia non è noto. I membri di questa Consensus Conference sono estremamente attenti alle suddette valutazioni, e stanno esplorando la possibilità di invitare alle prossime riunioni un rappresentante del Ministero della Salute e degli Assessori Regionali della Sanità.

Aggiornamento

Vista la rapida disponibilità di nuovi dati, sarà premura dei Membri di questa conferenza mantenere un aggiornamento continuo di questo documento, appena nuove informazioni saranno disponibili, sul sito web www.gise.it.

Bibliografia

1. 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.
2. Serruys PW, Degertekin M, Tanabe K, et al, for the RAVEL Study Group. Intravascular ultrasound findings in the multicenter, randomized, double-blind RAVEL (Randomized study with the sirolimus-eluting Velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery Lesions) Trial. Circulation 2002; 106: 798-803.
3. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, et al. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. Circulation 2001; 103: 192-5.
4. Degertekin M, Serruys PW, Foley DP, et al. Persistent inhibition of neointimal hyperplasia after sirolimus-eluting stent implantation: long-term (up to 2 years) clinical, angiographic, and intravascular ultrasound follow-up. Circulation 2002; 106: 1610-3.
5. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al, for 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.
6. Liistro F, Stankovic G, Di Mario C, et al. First clinical experience with a paclitaxel derivate-eluting polymer stent system implantation for in-stent restenosis: immediate and long-term clinical and angiographic outcome. Circulation 2002; 105: 1883-6.
7. Gershlick AH. ELUTES European Evaluation of Paclitaxel Eluting Stent. Leicester: University Hospital, American Heart Association, 2001.
8. Park SJ, Shim WH, Ho DS, et al. A paclitaxel-eluting stent for the prevention of coronary restenosis. N Engl J Med 2003; 348: 1537-45.
9. Grube E, Silber S, Hauptmann KE, et al. TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. Circulation 2003; 107: 38-42.
10. Tanabe K, Serruys PW, Grube E, et al. TAXUS III trial: in-stent restenosis treated with stent-based delivery of paclitaxel incorporated in a slow-release polymer formulation. Circulation 2003; 107: 559-64.
11. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, et al, for the TAXUS II Study Group. Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. Circulation 2003; 108: 788-94.
12. 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.
13. O'Neill WW, Leon MB. Drug-eluting stents: costs versus clinical benefit. Circulation 2003; 107: 3008-11.
14. Indolfi C, Mongiardo A, Curcio A, Torella D. Molecular mechanisms of in-stent restenosis and approach to therapy with eluting stents. Trends Cardiovasc Med 2003; 13: 142-8.