

Consensus Conference Italiana sui Drug Eluting Stents (DES)

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

& Società Italiana di Cardiologia Invasiva, * ANMCO, **SIC

Premessa

Vi è un grande e crescente interesse della comunità Cardiologica circa l'introduzione nella pratica clinica di stents "medicati". Gli stents medicati sembrano rappresentare una assoluta novità nel panorama della cardiologia interventistica e nel campo dei devices. L'introduzione di stents "medicati" (o "coated" o "eluting") probabilmente porterà ad importanti modifiche delle strategie terapeutiche e/o di economia sanitaria. L'introduzione nella pratica clinica di stents 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 - GISE, consapevole della grande rilevanza clinica degli stents a rilascio di farmaci, ha iniziato in data 11.01.2002 a Milano, insieme ad un rappresentante dell'ANMCO ed della SIC, i lavori per la stesura del seguente documento. Ai singoli operatori va ovviamente lasciata la decisione ultima sulla base della

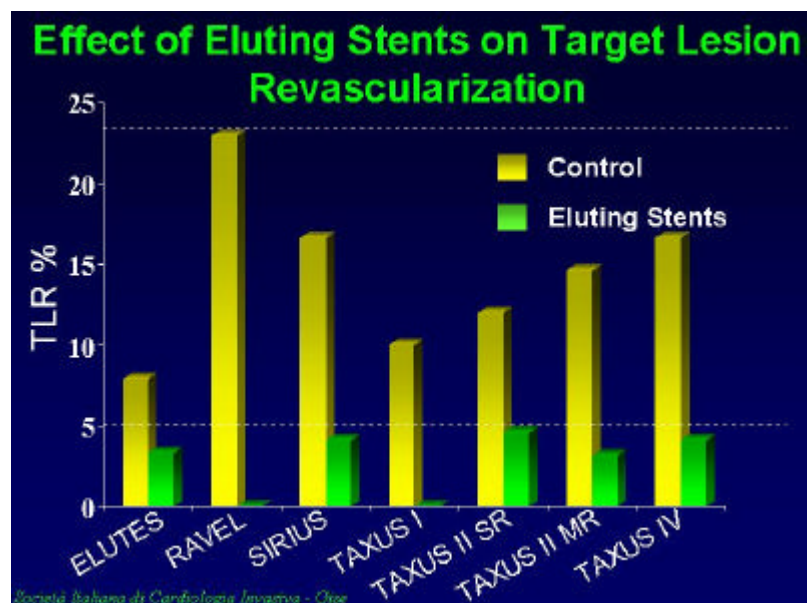
propria esperienza, delle condizioni cliniche del paziente e delle particolari condizioni del laboratorio. Il Consiglio Direttivo della Società Italiana di Cardiologia Invasiva, ha invitato una commissione di Esperti, la SIC e l'ANMCO per discutere insieme le grandi problematiche derivate dall'introduzione nella pratica clinica di questi nuovi devices che i Cardiologi Interventisti italiani si troveranno a fronteggiare nei prossimi mesi. Pertanto, sulla base di una riunione dell'11.01.02 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 stents 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 Europeo di Cardiologia, e in altri Meetings Internazionali¹⁻⁸ dai ricercatori degli studi o dall'Industria su diversi siti web. Lo studio RAVEL è stato pubblicato sul New England Journal of Medicine. (Figura 1).

SIROLIMUS

La rapamicina (o sirolimus) e i suoi derivati sono i farmaci che allo stato attuale 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 antiinfiammatoria. Ha avuto una prima fase di valutazione di sicurezza in 45 pazienti^{10,11} che hanno completato il follow up clinico, angiografico e con ultrasuoni intracoronarici a due anni dall'impianto. I dati disponibili hanno mostrato un buon profilo di safety.

LO STUDIO RAVEL.

A questo studio è seguito il primo trial clinico multicentrico, prospettico, randomizzato, in doppio cieco: lo studio RAVEL^{11,12}, 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'end-point primario è stata la "in-stent late loss" a sei mesi. End-points secondari sono stati l'incidenza di eventi avversi maggiori (MACE) e la ristenosi intrastent misurata con IVUS. 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

vengono impiantati stents 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'end point primario dello studio è stato quello di valutare la sicurezza e l'efficacia degli eluting-sirolimus stents nella riduzione della TVF (target vessel failure) (morte cardiaca, infarto miocardico o rivascularizzazione della lesione target) a nove mesi dalla procedura. I risultati finali dello studio sono stati pubblicati il 2 Ottobre 2003 sul New England Journal of Medicine¹³. Gli end-points 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). 553 pazienti sono stati randomizzati a sirolimus e 525 al consueto stent metallico. I pazienti inclusi presentavano angina stabile, angina instabile o ischemia silente. L'IVUS 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 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 (target vessel failure) è stata dell'8.6% nel gruppo sirolimus e del 21.0% nel gruppo controllo (end point primario).

-La percentuale di TLR (target lesion revascularization) è stata del 4.1% nel gruppo sirolimus e del 16.6% nel gruppo controllo.

-La percentuale di TVR (target vessel revascularization) 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 rispettivamente del 7.1% nel gruppo trattato con sirolimus e del 18.9% nel gruppo controllo.

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

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:

-Lesioni singole, de novo, di vasi coronarici nativi.

-Vasi da 2.5 a 3.5 mm di diametro.

-Stenosi di lunghezza non superiore a 30 mm.

Con esclusione dei pazienti con IMA, lesioni ostiali o del tronco comune, occlusioni totali, evidenza angiografica di trombo, lesioni calcifiche, FE < 25%, funzione renale compromessa, pre-trattamento con devices 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 e efficace). Alla luce della presentazione dei risultati finali del SIRIUS, uno studio randomizzato che ha arruolato un elevato numero di pazienti (1101), sembra opportuno modificare il peso delle evidenze in supporto a questa raccomandazione. Infatti, mentre nella precedente versione il livello di evidenza era di tipo B (dati derivati da un numero limitato di trials randomizzati che includono un numero di pazienti limitato o da una 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) (Figura 2).

nell'uomo, una chiara tossicità (elevata incidenza di trombosi)¹⁴. 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 %)^{15,16}. 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 dimostrata efficace nel prevenire la ristenosi

stent a rilascio di paclitaxel (QuaDS) per il trattamento della ISR14. Tale studio ha arruolato 15 pazienti consecutivi affetti da ISR; sono stati impiantati stents 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 poliaccrilato 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 antiplastrinica 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-proximale, ed un pattern diffuso di ISR pattern 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 due pazienti con lesioni lunghe sono stati impiantati due QuaDS-QP2 stents ciascuno.

Follow-up a sei mesi

Infarto miocardico acuto si è verificato in 1 paziente in cui lo stent QuaDS-QP2 si è chiuso due mesi dopo la procedura. Quello stent era stato in origine impiantato senza ricoprire completamente la lesione. La rivascolarizzazione del vaso trattato con eluting stent (TLR) si è resa necessaria in 3 pazienti. In un paziente si è verificata ristenosi tra i due stents adiacenti, ed un altro paziente è andato incontro a re-PTCA con impianto di stent metallico (DS=40%). Il terzo paziente è stato candidato a CABG 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 essere del 60% nel gruppo con paclitaxel. In

Initial Recommendation for Eluting Stents with Rapamycin

De Novo Coronary Lesions
Diameter: 2.5-3.5 mm
Length: 15-30 mm

RAVEL
(N Engl J Med 2002; 344:22-33)
SIRIUS Trial
(N Engl J Med 2002; 349:14-23)

SIRIUS - Exclusion Criteria

- Recent MI (≤ 24 hours)
- Unprotected left main disease
- Critical lesion location
- Total occlusion (TIMI 0 flow)
- Angiographic evidence of thrombus
- Calcified lesion which cannot be predilated
- LV ejection fraction $\leq 25\%$
- Impaired renal function
- Pretreatment with devices other than balloon angioplasty
- Allergy to aspirin or clopidogrel (bisphosphonate)
- Prior or planned intervention within 30 days

The conference employs the ACC/AHA style classification

Recommendation for the lesions included in the Sirius and Ravel:

CLASS I: Condition for which there is evidence for and/or general agreement that the procedure or treatment is useful and effective.

The weight of evidence in support of the recommendation:

LEVEL OF EVIDENCE A: data derived from multiple randomized clinical trials that involved large numbers of patients

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

(TAXUS I, 0% di ristenosi a 6 mesi con 0% di trombosi e/o MACE)¹⁷.

Il TAXUS III¹⁸ è un registro a singolo braccio per valutare la fattibilità di impiantare un massimo di due stents con paclitaxel per il trattamento della ristenosi intrastent. Questo studio è stato effettuato per valutare la sicurezza degli stents con paclitaxel. La ristenosi intra-stent 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

conclusione, la prima esperienza clinica di impianto di stent con QuaDS-QP2 nel trattamento della ISR ha rivelato una minima iperplasia neointimale al follow-up a sei mesi. Tuttavia, l'effetto antiproliferativo non è stato confermato al follow-up a 12 mesi.

E' terminato l'arruolamento di 537 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 Nazionale della Società Europea di Cardiologia, nel 2002 e successivamente pubblicati su *Circulation* nel mese di Agosto 2003¹⁹. Questo studio prospettico, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con IVUS in tutti i pazienti, si è articolato in 2 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 Slow Release (131 trattati, 136 controlli), 269 nel braccio Moderate Release (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 di 12 mm o meno di lunghezza in vasi di diametro compreso tra 3.0 e 3.5 mm. Tutti i pazienti sono stati trattati con ASA (minimo 75 mg) e clopidogrel (dose di carico di 300 mg, poi 75 mg/die per 6 mesi). End-point primario era l'entità della proliferazione intimale intrastent valutata a 6 mesi con IVUS. Gli end points secondari comprendevano i MACE (morte cardiaca, IMA Q e non Q e rivascolarizzazione della lesione target (TLR)) a 30 giorni, 6 mesi, 1 anno 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 sei 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 trenta giorni è stata del 2% nel gruppo TAXUS e del 4% nel gruppo controllo, a sei mesi rispettivamente del 8.5% e del 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 sei 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 in-stent a sei 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 trenta giorni è stata del 2% nei pazienti del gruppo TAXUS e del 4% nel gruppo controllo, a sei mesi rispettivamente del 7.8% e del 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 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 sei 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 ($p < 0.013$).

All'ultimo congresso TCT 2003 a Washington sono stati presentati in anteprima i dati del TAXUS IV⁸. Lo studio ha dimostrato che l'impianto dei DES 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 stents 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 predilatazione all'impianto o di uno stent TAXUS ($n = 638$) a rilascio di Taxolo (1 mg/mm² SR) 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 e 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 stents, la "target lesion revascularization", 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'end point primario dello studio è stato la necessità di effettuare la rivascolarizzazione

del vaso trattato (TVR) a 9 mesi. Anche questo parametro ha subito una importante riduzione del 61%: dal 12.0% nel gruppo di 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 di controllo e in 4 (0.6%) del gruppo TAXUS. In nessun paziente è stata registrata trombosi dello stent tra il 6° e il 9° mese di follow up.

I MACE a 9 mesi sono stati dell'8.5% nel gruppo TAXUS e del 15.0% nel 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 (<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 DES anche in pazienti a maggiore rischio e soprattutto in lesioni più complesse, come quelle del RAVEL e del SIRIUS per gli stents 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 e efficace). Peso dell'evidenza in supporto a queste raccomandazioni può essere

modificato da livello di evidenza B (dati derivati da un numero limitato di trials 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) (Figura 3).

lunghezza, in vasi di diametro compreso tra 2.5 e 3.5 mm (livello di evidenza A); i diabetici e le lesioni di lunghezza inferiore a 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

Recommendation for Eluting Stents with paclitaxel

TAXUS IV (ICI 2003)	TAXUS II MR & SL (Circ 2003;108(7):788-84)	EXCLUSION CRITERIA
<ul style="list-style-type: none"> • Single de novo lesion coverable by 1 stent • RVD >2.5 <3.75 mm • Stent diameters: 2.5, 3.0, 3.5 mm • Lesion length 10-29 mm • Stent lengths: 15, 24, 32 mm 	<ul style="list-style-type: none"> • Standard risk de novo • Length <12 mm • RVD >3.0 & <3.5 mm 	<ul style="list-style-type: none"> Prior or planned PCI in target vessel within 9 months MI within 72^h, or CK-MB $>2x$ ULN on day of procedure Planned use of atherectomy or cutting balloon Prior planned brachytherapy in target vessel Target lesion/vessel characteristics: <ul style="list-style-type: none"> - Distal (within 3 mm) - Bifurcation branch >2.0 mm diameter with $\geq 50\%$ DS - Initial TIMI flow = 0 or 1 - Prebleb or definite thrombus - Excessive prox. vessel or lesion tortuosity ($>60^\circ$)

The conference employs the ACC/AHA style classification

Recommendation for the type of lesions included in the TAXUS II Trial:

CLASS I: Condition for which there is evidence for and/or general agreement that the procedure or treatment is useful and effective.

The weight of evidence in support of the recommendation:

LEVEL OF EVIDENCE A: data derived from multiple randomized clinical trials that involved large numbers of patients

Recentemente è stato pubblicata, da O'Neill e Leon, su *Circulation*²⁰ una review sui Drug Eluting Stents che fornisce alcune linee guida generali per l'uso di questo tipo di devices. In queste raccomandazioni, le indicazioni per la Classe I sono state ottenute dai criteri di inclusione dei tre principali trials 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

dei tre rami principali (ramo discendente anteriore, circonflesso e coronaria destra) e del tronco comune protetto (in questo caso le evidenze derivano dall'analisi degli studi DELIVER II e SIRIUS, che verranno pubblicati nel 2003).

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 superiore a 30 mm in vasi di calibro compreso tra 2.5 e 3.5 mm e le ristese 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 grafts venosi o il tronco comune non protetto e le ristese intrastent diffuse.

La sicurezza di nuovi farmaci o devices 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 ci 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 nel 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 clinica²¹.

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 (es. lesioni lunghe tipo "C", stenosi del tronco comune o di grafts 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 stents. 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 sei mesi. Se tali risultati saranno confermati da ampi studi, l'impatto economico (aumento dei costi dei devices) potrebbe essere giustificato sia sul piano clinico (ridotta morbilità) che da una riduzione della spesa derivante dalla mancata re-ospedalizzazione 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 per le prossime riunioni un rappresentante del Ministero della Sanità 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 internet www.gise.it.

BIBLIOGRAFIA

1. XXIII Congresso della Società Europea di Cardiologia (ESC), Stoccolma, Settembre 2001
2. Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT), Washington, 2001
3. 74° congresso dell'American Heart Association (AHA), Anaheim, Novembre 2001
4. Congresso Annuale della American College of Cardiology (ACC) 2002
5. Congresso internazionale EUROPCR 2002
6. Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT), Washington, 2002
7. XXV Congresso della Società Europea di Cardiologia (ESC), 2003
8. Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT), Washington, 2003
9. Serruys PW, M. Degertekin M, Tanabe K, Abizaid A, Sousa JE, Colombo A, Guagliumi G, Wijns W, Lindeboom WK, Ligthart J, de Feyter PJ, Morice MC, for the RAVEL Study Group. Intravascular Ultrasound Findings in the Multicenter, Randomized, Double-Blind RAVEL (RAnomized 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
10. Morice MC, Serruys PW, Sousa E, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnàr F, Falotico R for the RAVEL Study Group. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *New England Journal of Medicine* 2002; 346:1773-1780.
 11. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, Abizaid AS, Feres F, Pinto IM, Seixas AC, Staico R, Mattos LA, Sousa AG, Falotico R, Jaeger J, Popma JJ, Serruys PW. 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;103:192-195
 12. Degertekin M, Serruys PW, Foley DP, Tanabe K, Regar E, Vos J, Smits PC, van der Giessen WJ, van den Brand M, de Feyter P, Popma JJ. 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; 106:1610-1613.
 13. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, Caputo RP, Kereiakes DJ, Williams DO, Teirstein PS, Jaeger JL, Kuntz RE for the SIRIUS Investigators. Sirolimus-Eluting Stents versus Standard Stents in Patients with Stenosis in a Native Coronary Artery. *New England Journal of Medicine* 2003 349(14);1315-1323.
 14. Liistro F, Stankovic G, Di mario C, Takagi T, Chieffo A, Moshiri S, Montorfano M, Carlino M, Briguori C, Pagnotta P, Albiero R, Corvaja N, Colombo A. 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;105:1883-1886.
 15. Gershlick AH. ELUTES: European Evaluation of Paclitaxel Eluting Stent. *American Heart Association* 2001.
 16. Park SJ, Shim WH, Ho DS, Raizner AE, Park SW, Hong MK, Lee CW, Choi D, Jang Y, Lam R, Weissman NJ, Mintz GS. A Paclitaxel-Eluting Stent for the Prevention of Coronary Restenosis (ASPECT). *N Engl J Med* 2003;348:1537-45
 17. Grube E, Silber S, Hauptmann KE, Mueller R, Buellesfeld L, Gerckens U, Russell ME. TAXUS I. 6- and 12-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.
 18. Tanabe K, Serruys PW, Grube E, Smits PC, Selbach G, van der Giessen WJ, Staberock M, de Feyter P, Müller R, Regar E, Degertekin M, Ligthart JM, Disco C, Backx B, Russell ME. TAXUS III Trial: In-Stent Restenosis Treated With Stent-Based Delivery of Paclitaxel Incorporated in a Slow-Release Polymer Formulation. *Circulation* 2003;107:559-5.
 19. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, Grube E, Hau-ptmann K, Silber S, Dudek D, Fort S, Schiele F, Zmudka K, Guagliumi G, Russell ME. 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.
 20. O'Neill WW, Leon MB. Drug-Eluting Stents: Costs Versus Clinical Benefit. *Circulation* 2003; 107:3008-11.
 21. Indolfi C, Mongiardo A, Curcio A, Torella D. Molecular mechanisms of in-stent restenosis and approach to therapy with eluting stents. *Trends in Cardio-vasc Med* 2003;13:142-8.

Indirizzo per la corrispondenza:
 Prof. *Ciro Indolfi*
 Cattedra di *Cardiologia*
 Università "Magna Græcia"
 Via T. Campanella, 115
 88100 Catanzaro
 e-mail: *indolfi@unicz.it*