- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.217.116.183 Sun, 28 Apr 2024, 22:26:45



# L'angioplastica coronarica nel mondo reale: il registro RESTEM. Impatto degli stent a base di sirolimus sull'outcome dei pazienti

Luigi Campolo[1], Paolo Pantaleo[1], Maria Cristina Barattoni[1], Arianna Berardo[1], Luca Ghetti[1], Danilo Fusco[2], a nome dei Ricercatori RESTEM

[1]*Gruppo e Fondazione Villa Maria, Lugo di Romagna (RA),* [2]*Dipartimento di Epidemiologia, ASL RM-E, Roma*

*Key words:*
**Coronary angioplasty; Drug-eluting stents; Revascularization.**

*Background.* **RESTEM, a prospective multicenter registry collecting all percutaneous coronary interventions made over 20 months and monitored up to 2 years, had been performed to assess, in the real world, the impact of sirolimus-eluting stents (SES) versus bare metal stents (BMS) on patients' outcomes.**

*Methods.* **The registry includes 5524 consecutive patients treated with BMS (72%), SES (15%), BMS+SES (4%) or other techniques (9%). The combination of death, acute myocardial infarction, unstable angina and revascularization had been chosen as primary endpoint.**

*Results.* **The 2-year adjusted results confirm a significant advantage of SES in target vessel revascularization (8.3 vs 13.7%, odds ratio [OR] 0.66), a benefit for overall revascularizations (18.3 vs 25.6%, OR 0.76) without reducing mortality, other clinical events and primary endpoint, therefore denying the benefit on primary endpoint observed at 12 months (18.5 vs 25.0%, OR 0.68 at 1 year and 25.8 vs 32.4%, OR 0.84 at 2 years).**

*Conclusions.* **RESTEM results confirm the SES capacity to reduce target vessel revascularization without decreasing other clinical events, suggest that this advantage is limited to the first 6 months after percutaneous coronary intervention, and show no evidence of excess of deaths, acute myocardial infarction and late thrombosis following SES implantation described in recent meta-analyses.**

(G Ital Cardiol 2008; 9 (4): 270-279)

© 2008 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 3 settembre 2007; nuova stesura il 25 ottobre 2007; accettato il 30 ottobre 2007.

*Per la corrispondenza:*

Dr. Luigi Campolo

*Piazza F. Guardi, 11*
*20133 Milano*
*E-mail:*
*luigicampolo@alice.it*

## Introduzione

Numerosi studi randomizzati hanno dimostrato che gli stent medicati, in particolare quelli con sirolimus (SES), sono molto più efficaci degli stent metallici tradizionali (BMS) nel ridurre la restenosi del vaso trattato e di conseguenza la necessità di nuove rivascolarizzazioni del vaso target (TVR)[1-5].

Questi studi randomizzati, nei quali operatori di notevole esperienza hanno trattato con procedura di angioplastica coronarica (PCI) casi elettivi semplici con lesioni singole, non restenotiche, di rami coronarici di medio calibro (2.5-3.5 mm), non sono certo rappresentativi della complessità della pratica quotidiana di PCI, eppure i loro risultati sono stati considerati dimostrativi di effetti analoghi su casistiche tendenzialmente più complesse come quelle del "mondo reale".

In effetti, anche se l'uso degli stent medicati si è ormai espanso a dismisura (il 90% delle procedure negli Stati Uniti), i veri risultati degli stent medicati su popolazioni non selezionate sono ancora poco conosciuti: di conseguenza, così come sono bastati i primi risultati entusiastici del RAVEL nel 2003, aiutati da un'intensa campagna mediatica dei produttori, a scatenare l'euforia per i SES, i primi rilievi critici sui risultati a distanza dei trial storici, comunicati nel 2006 al Congresso dell'American College of Cardiology e a quello europeo, hanno gettato nello sconcerto l'intera comunità scientifica internazionale, che oggi fa pressioni per ottenere stent di seconda generazione più sicuri, e probabilmente più costosi dei precedenti, con soddisfazione delle aziende produttrici.

Per dare un contributo alla conoscenza degli effetti e dei rischi di un trattamento con stent medicati su una popolazione non preselezionata giunta alla PCI perché necessitante di rivascolarizzazione coronarica, è stato ideato il RESTEM (Registro delle PCI in Era di Stent Medicati): un registro multicentrico non sponsorizzato che ha raccolto i dati di tutte le PCI eseguite, tra ottobre 2002 e giugno 2004, in 7 Cliniche del Gruppo Villa Maria, un gruppo sanitario accreditato nazionale, particolarmente attivo in campo cardiologico e cardiochirurgico, con strutture situate in diverse regioni italiane.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.217.116.183 Sun, 28 Apr 2024, 22:26:45



La casistica e i risultati principali del registro sono stati pubblicati sulla rivista *Coronary Artery Disease*[6], in questa stesura sono stati esplicitati diversi aspetti metodologici non contenuti nel lavoro in inglese, è stata modificata l'analisi statistica multivariata e, infine, è mutata l'analisi dei risultati, che considera qui separatamente gli eventi dei 4 semestri di follow-up.

## Materiali e metodi

I metodi sono stati analizzati in un precedente lavoro[6], al quale si rimanda per i particolari. Qui si riassumono solo i dati principali, specificando però alcuni aspetti non esposti altrove, come i criteri di definizione della tecnica impiegata, i motivi della scelta dell'endpoint primario dell'analisi multivariata, le ragioni di un follow-up solo clinico e, infine, l'uso aggiuntivo di un'analisi secondo il modello di regressione multipla degli eventi ripetibili.

Il registro ha previsto l'arruolamento consecutivo di tutti i pazienti trattati con PCI elettiva o d'urgenza, in tutte le fasi cliniche della cardiopatia ischemica, compreso l'infarto miocardico acuto (IMA). Nell'impostazione del registro si è deciso che, in assenza di dati certi della letteratura su quale tipo di paziente trattare con SES piuttosto che con BMS, la scelta tra BMS e SES dovesse essere lasciata alla discrezione dell'operatore.

***Definizione della tecnica impiegata***

Nell'attribuzione della tecnica utilizzata per la singola lesione è stato usato il seguente algoritmo:

1) POBA: dilatazione con catetere a palloncino, senza uso di altri dispositivi;
2) DBK: utilizzo di una delle tecniche di "debulking" (aterectomia direzionale, rotazionale o "cutting balloon") sola o associata a palloncino, ma senza uso di stent;
3) BMS: uso di stent metallico non medicato, senza predilatazione con palloncino (BMS primario) oppure accompagnato da palloncino o "debulking", ma non da stent medicato (BMS non primario);
4) SES: uso di stent medicato con sirolimus, senza predilatazione con palloncino (SES primario), oppure accompagnato da palloncino o "debulking", ma non da stent non medicato (SES non primario);
5) BMS+SES: uso contemporaneo di stent medicato e non medicato da soli, o accompagnati da altre tecniche.

Nell'attribuzione della tecnica utilizzata a procedure su più lesioni, è stato usato il criterio della tecnica numericamente prevalente, con privilegio di BMS e SES in caso di parità.

***Endpoint***

*Analisi descrittive*

Per le analisi descrittive dei risultati ottenuti con le diverse tecniche a 1, 6, 12, 18 e 24 mesi dalla procedura di arruolamento, sono stati confrontati i seguenti parametri:

1) l'incidenza totale di eventi, espressa come percentuale di pazienti con almeno un evento cardio- e cerebrovascolare maggiore (MACCE), comprendendo nella definizione: morte, IMA Q, ictus, ospedalizzazione per IMA non Q o angina instabile, rivascolarizzazione con PCI o bypass aortocoronarico (CABG);
2) l'incidenza di singoli eventi: tutti i precedenti, con l'aggiunta delle TVR e delle rivascolarizzazioni della lesione target (TLR) e delle trombosi acute del vaso target definendo così tutti gli infarti miocardici seguiti, entro 7 giorni, dalla dimostrazione angiografica di occlusione totale del vaso trattato nella PCI di arruolamento.

*Analisi multivariata*

Il ricorso ad analisi multivariata è stato necessario per la disomogenea distribuzione della casistica tra i diversi sottogruppi per tecnica, conseguente all'autonomia dell'operatore nella scelta della tecnica da impiegare nel singolo caso.

È stato scelto come endpoint primario del registro un endpoint composito includente i seguenti eventi: morte per qualsiasi causa, IMA Q, ricoveri per IMA non Q o angina instabile e tutte le rivascolarizzazioni interventistiche o chirurgiche.

La scelta di questo endpoint primario, che tiene conto di tutte le rivascolarizzazioni e non solo di quelle TVR o addirittura della TLR come nella maggior parte degli studi storici, corrisponde alla *mission* del registro, che mette al centro dell'analisi il paziente piuttosto che la lesione e non vuol tanto dimostrare che il SES risparmia TVR, cosa già nota, quanto piuttosto se questo risparmio influisca in modo sensibile sull'outcome complessivo del paziente, e quindi giustifichi l'aumento di costo della prestazione per il Servizio Sanitario Nazionale.

Gli endpoint secondari sono stati: 1) un endpoint clinico combinato di morte, IMA, sindrome coronarica acuta e ictus; 2) le rivascolarizzazioni complessive con PCI o CABG; 3) le sole rivascolarizzazioni del/i vaso/i trattati nella prima procedura (TVR).

***Impostazione e contenuto del follow-up***

Quello previsto dal registro è stato un follow-up clinico senza controlli angiografici pianificati. Tale scelta è stata dettata non solo da motivi etici (non sottoporre i pazienti al rischio di ripetute coronarografie non giustificate dal quadro clinico solo per testare gli effetti di una nuova tecnica) ma anche dal desiderio scientifico di evitare provvedimenti terapeutici clinicamente immotivati (riflesso oculo-stenotico), riducendo quindi le nuove rivascolarizzazioni alla quota effettivamente necessaria.

Il follow-up clinico è stato realizzato attraverso un call center centralizzato, strettamente supportato da cardiologi clinici ed interventisti, e specificamente addestrato per raccogliere per via telefonica informazioni cliniche dai pazienti e dai loro familiari. Il call center, mediante telefonate semestrali e una verifica finale a 2

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.217.116.183 Sun, 28 Apr 2024, 22:26:45



anni per evitare sovrapposizioni di dati, ha ottenuto informazioni sugli eventi occorsi nei primi 30 giorni dopo la PCI di arruolamento, sulle condizioni cliniche nei primi mesi dopo la procedura (ripresa di angina, qualità di vita, compliance alla terapia antipiastrinica), infine sulle nuove ospedalizzazioni e sugli eventi occorsi nei 2 anni.

Una unità di statistica clinica ha completato i dati di ogni paziente arruolato estraendo dal database del Gruppo Villa Maria informazioni clinico-angiografiche e relative ai trattamenti interventistici e chirurgici praticati presso tutte le Cliniche del Gruppo nel periodo di follow-up; ha poi proceduto alla validazione delle informazioni raccolte mediante un campionamento casuale di arruolati RESTEM per i quali erano disponibili le schede di dimissione ospedaliera (regionali) dei 2 anni precedenti e successivi.

### *Analisi statistica*

Le statistiche descrittive sono state espresse come medie ± DS per le variabili continue, come numeri e percentuali per quelle discrete. Per confronti tra percentuali è stato usato il $\chi^2$, mentre per confronti tra medie è stato usato il test *t* di Student. Quando opportuno, è stato calcolato l'odds ratio (OR) con intervalli di confidenza (IC) al 95%.

Data l'eterogenea composizione dei sottogruppi di procedure suddivise per tecnica, è stato necessario applicare una regressione logistica multivariata per confrontare le tecniche al netto dei fattori di confondimento. Si è proceduto in due fasi successive:

1) in prima analisi sono state testate tutte le possibili variabili di confondimento per i diversi endpoint considerati. I predittori multivariati sono stati individuati con una procedura "stepwise"; un valore di $p < 0.05$ è stato considerato indicativo di significatività statistica;

2) in un secondo momento, sono stati stimati modelli di regressione logistica per gli esiti dicotomici in funzione dell'esposizione alla tecnica e dei predittori selezionati nella fase precedente.

L'analisi multivariata degli eventi ripetibili è stata condotta mediante l'applicazione di un modello di regressione multipla di Cox. Tale modello permette la stima di errori standard che tengano conto della dipendenza intraindividuale dei pazienti in studio.

## Risultati

### *Arruolamento dei pazienti e tecniche impiegate*

L'arruolamento è iniziato nell'ottobre 2002 ed è proseguito fino al giugno 2004; sono stati raccolti i dati di 5524 pazienti consecutivi dell'età media di 64.8 anni, per il 79% maschi, nei quali sono state praticate in totale 6259 procedure di PCI (in media 1.13 procedure/paziente): in 4864 pazienti (88%) è stata eseguita una sola PCI, in 26 (0.5%) più procedure nello stesso ricovero e in 634 (11.5%) più procedure in ricoveri diversi.

Solo 5524 PCI, le prime per ogni paziente, sono state prese in considerazione per il registro, con trattamento complessivo di 7138 vasi, mentre le restanti 735, con trattamento di 960 vasi, sono state registrate come eventi occorsi in follow-up.

Le tecniche utilizzate, per vaso e per procedura, sono riassunte nella Tabella 1. Non è stata reperita nel database il tipo di tecnica usata su 103 vasi e in 81 procedure totali: il sottogruppo in questione, costituito in sostanza da procedure inefficaci nelle quali un'occlusione totale cronica non è stata sondata con la guida o con il catetere dilatatore, è stato eliminato dal follow-up.

È degno di nota il fatto che, nonostante i suggerimenti restrittivi della ditta produttrice, il 38% delle procedure con SES e il 44% delle procedure con BMS sono stati praticati con impianto diretto dello stent, senza predilatazione (stenting primario).

### *Caratteristiche di base della casistica*

Il nostro lavoro già citato[6] analizza in dettaglio le caratteristiche di base della casistica RESTEM, suddivisa nei sottogruppi trattati con le diverse tecniche. Da quell'analisi è evidente che la libertà dell'operatore nello scegliere la tecnica di dilatazione da utilizzare si è tradotta in una disomogenea composizione dei sottogruppi per tecnica. In sostanza:

- sul piano clinico, i SES sono stati preferiti in pazienti relativamente giovani, con diabete o precedente rivascolarizzazione interventistica o chirurgica, in condizioni cliniche stabili, al contrario i BMS sono stati più utilizzati in fase instabile di malattia o in pazienti con ridotta frazione di eiezione del ventricolo sinistro;
- sul piano anatomico, si sono utilizzati i SES in vasi principali di calibro ridotto per lesioni più lunghe o più complesse (tipo C) per trattare il tronco comune o i tratti prossimali dei vasi principali, i graft, le restenosi,

**Tabella 1.** Tecniche utilizzate per vaso e per procedura.

| | |
|---|---|
| Totale vasi | 7138 (100%) |
| BMS totale | 4947 (69.3%) |
| Primario | 2193 (30.7%) |
| Non primario | 2754 (38.6%) |
| SES totale | 1007 (14.1%) |
| Primario | 382 (5.4%) |
| Non primario | 625 (8.7%) |
| BMS+SES | 43 (0.6%) |
| POBA | 849 (11.9%) |
| DBK | 189 (2.6%) |
| Nessuna tecnica | 103 (1.4%) |
| Totale procedure | 5524 (100%) |
| BMS | 3973 (71.9%) |
| SES | 807 (14.6%) |
| BMS+SES | 209 (3.8%) |
| POBA | 344 (6.2%) |
| DBK | 110 (2.0%) |
| Nessuna tecnica | 81 (1.5%) |

BMS = stent metallico; DBK = debulking; POBA = dilatazione con catetere a palloncino; SES = stent con sirolimus.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.217.116.183 Sun, 28 Apr 2024, 22:26:45



mentre si sono preferiti i BMS per trattare lesioni distali o di rami secondari, e lesioni *de novo*;
• il sottogruppo BMS+SES è costituito quasi interamente da PCI multilesione in pazienti con coronaropatia multivasale.

Le differenze tra sottogruppi hanno richiesto l'applicazione di modelli di aggiustamento dei dati, realizzati con analisi multivariata, per confrontare i risultati del follow-up fino a 2 anni.

Altre caratteristiche importanti della casistica RESTEM, che saranno riprese nel paragrafo dei limiti dello studio sono:
• che la frequenza media di utilizzazione dei SES nel periodo RESTEM è stata solo del 18.4% delle procedure, cioè assai meno dell'uso attuale nel Gruppo Villa Maria, che si attesta, come in tutta Europa, tra il 40 e il 50% delle procedure. Essa è risultata anche molto diversa nelle diverse Cliniche del Gruppo (dal 2 al 31%), in modo molto più dipendente dalle scelte culturali del singolo operatore più che dal carico di lavoro interventistico del laboratorio;
• che mentre la patologia coronarica dei pazienti RESTEM era per il 45% multivasale, una PCI multivasale è stata praticata solo nel 25% dell'intera casistica. La maggior parte delle procedure intenzionalmente incomplete era costituita da PCI praticate in fasi molto instabili della malattia, oppure in pazienti anziani con copatologie: tutte condizioni in cui, nel mondo reale, si preferisce trattare solo la lesione colpevole o comunque trattare l'indispensabile, lasciando il completamento a future procedure da praticare solo se clinicamente necessarie.

Circa le motivazioni dichiarate per l'uso dei SES, questi sono stati utilizzati quasi sempre per trattare vasi principali. I motivi più frequenti della scelta sono stati: il piccolo calibro del vaso (<2.6 mm) nel 22% dei casi, la lunghezza della lesione (>20 mm) nel 18%, la localizzazione ostiale nel 14%, l'ampiezza del territorio di distribuzione del vaso da trattare e la restenosi nell'8%, la patologia di graft venosi nel 4%, il tronco comune della coronaria sinistra non protetto e la situazione di ultimo vaso pervio nell'1%. Nel 28% dei casi non sono state date motivazioni anatomiche alla scelta del SES: in questa categoria di pazienti un'età relativamente giovane, una precedente rivascolarizzazione e una storia di diabete mellito sono stati il contesto clinico più frequente.

***Risultati immediati e complicanze in degenza***

Sulle 5524 PCI totali, 5368 (97.1%) sono risultate efficaci, 131 (2.4%) inefficaci senza complicazioni, comprese le già citate procedure con tecnica non selezionata, 18 pazienti (0.3%) hanno avuto complicazioni non mortali e 7 sono morti durante la procedura (0.1%).

Nel breve periodo di ospedalizzazione post-PCI, 180 pazienti (3.2%) hanno presentato complicazioni e 30 di questi sono morti (0.5%), senza differenze statistiche tra i sottogruppi.

***Risultati cumulativi a 30 giorni***

I risultati cumulativi a 30 giorni sono molto più affidabili di quelli in degenza perché la breve durata di quest'ultima e i difetti di comunicazione tra emodinamisti e cardiologi clinici addetti alle degenze fanno abitualmente perdere importanti informazioni.

Tali risultati sono stati ottenuti in 5259/5439 pazienti passibili di controllo (96.7%) e hanno documentato sull'intera casistica un'incidenza di MACCE del 4.6%, con mortalità dell'1%, incidenza di IMA Q o non Q dell'1.8%, di rivascolarizzazioni precoci del 2.6% e di TVR dell'1.2%.

Non si sono trovate differenze significative di risultati tra i diversi sottogruppi per tecnica, in particolare tra BMS e SES, nemmeno in termini di trombosi precoce del vaso target (BMS 0.7%, SES 0.4%).

Il problema della trombosi precoce dello stent, così come successivamente quello della trombosi tardiva, è stato affrontato con atteggiamento molto "restrittivo", definendo "trombosi sicura" la TVR immediatamente successiva ad un IMA nel territorio corrispondente al vaso trattato nella PCI di arruolamento, trovato completamente occluso al controllo coronarografico, mentre non sono state prese in considerazione le "trombosi possibili" rappresentate, ad esempio, dalle morti cardiache improvvise, come fa gran parte della letteratura, incurante della molteplicità di patogenesi correlate con questa forma di morte.

***Risultati del follow-up***

I risultati grezzi ad 1 e 2 anni di follow-up, limitatamente ai sottogruppi BMS, SES e BMS+SES sono riportati nella Tabella 2.

Dati ad 1 anno sono stati ottenuti nel 96% dei pazienti da controllare: hanno dimostrato un significativo vantaggio dei SES sui BMS in termini di MACCE totali, di nuove rivascolarizzazioni, di TVR e TLR senza alcuna differenza in termini di mortalità né di eventi clinici totali.

I nuovi ricoveri per IMA non Q e angina instabile, che nei primi 6 mesi erano meno frequenti nei SES rispetto ai BMS, come quasi tutti gli altri eventi, successivamente modificano il loro andamento, dimostrando una frequenza progressivamente crescente nel sottogruppo SES, che non raggiunge però livelli di significatività (6.4 vs 5.7% ad 1 anno e 9.5 vs 7.6% a 2 anni).

I risultati a 2 anni, completati in oltre il 91% dei pazienti, hanno documentato una prevalenza dei MACCE totali del 26% per i SES e del 33% per i BMS ($p < 0.001$) e hanno confermato un vantaggio persistente dei SES sia per le rivascolarizzazioni totali ($p < 0.001$), sia per le TVR ($p < 0.001$) e le TLR ($p = 0.008$), senza differenze in termini di eventi clinici "hard".

La mortalità cumulativa a 2 anni è stata del 6.1% dopo procedure BMS, del 4.5% dopo SES e del 6.7% dopo BMS+SES, senza differenze significative ($p = 0.107$); quella cardiovascolare ha inciso, rispettivamente, per il 56.1, 66.6 e 53.9% della mortalità totale (p =

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.217.116.183 Sun, 28 Apr 2024, 22:26:45



**Tabella 2.** Risultati grezzi cumulativi ad 1 e 2 anni.

| | BMS | SES | p (BMS vs SES) | BMS+SES |
|---|---|---|---|---|
| Eventi cumulativi a 1 anno | | | | |
| Completezza follow-up | 96.1% | 96.1% | | 96.7% |
| Pazienti controllati | 3812 (100%) | 775 (100%) | | 202 (100%) |
| MACCE totali | 970 (25.4%) | 144 (18.6%) | <0.001 | 48 (23.8%) |
| Morti | 143 (3.8%) | 21 (2.7%) | 0.196 | 8 (4.0%) |
| IMA Q | 103 (2.7%) | 16 (2.1%) | 0.384 | 11 (5.4%) |
| Ricoveri per IMA non Q o angina instabile | 216 (5.7%) | 49 (6.4%) | 0.511 | 15 (7.4%) |
| Ictus | 22 (0.6%) | 1 (0.1%) | 0.210 | |
| RePCI o CABG | 756 (19.8%) | 103 (13.4%) | <0.001 | 36 (17.8%) |
| TVR* | 386 (10.1%) | 41 (5.3%) | <0.001 | 25 (12.4%) |
| TLR* | 240 (6.3%) | 27 (3.5%) | 0.004 | 15 (7.4%) |
| TVT subacuta o tardiva§ | 42 (1.1%) | 4 (0.5%) | 0.199 | 4 (2.0%) |
| Eventi cumulativi a 2 anni | | | | |
| Completezza follow-up | 91.2% | 91.2% | | 92.8% |
| Pazienti controllati | 3622 (100%) | 736 (100%) | | 194 (100%) |
| MACCE totali | 1195 (33%) | 191 (26.0%) | <0.001 | 55 (28.4%) |
| Morti | 221 (6.1%) | 33 (4.5%) | 0.107 | 13 (6.7%) |
| IMA Q | 142 (3.9%) | 23 (3.2%) | 0.360 | 13 (6.7%) |
| Ricoveri per IMA non Q o angina instabile | 276 (7.6%) | 69 (9.5%) | 0.133 | 15 (7.8%) |
| Ictus | 30 (0.8%) | 1 (0.1%) | 0.077 | |
| RePCI o CABG | 884 (24.5%) | 129 (17.6%) | <0.001 | 39 (20.2%) |
| TVR* | 464 (12.8%) | 58 (8.0%) | <0.001 | 27 (14.0%) |
| TLR* | 293 (8.1%) | 38 (5.2%) | 0.008 | 17 (8.8%) |
| TVT subacuta o tardiva§ | 51 (1.4%) | 6 (0.8%) | 0.271 | 4 (2.1%) |

BMS = stent metallico; CABG = bypass aortocoronarico; IMA = infarto miocardico acuto; MACCE = evento cardio- e cerebrovascolare maggiore; PCI = intervento coronarico percutaneo; SES = stent con sirolimus; TLR = rivascolarizzazione della lesione target; TVR = rivascolarizzazione del vaso target; TVT = trombosi del vaso target. * nelle procedure multivasali presenza dell'evento su almeno un vaso; § IMA Q seguito entro 7 giorni da documentazione angiografica di occlusione del vaso trattato nella prima PCI.

0.631), le morti cardiache improvvise sono state, rispettivamente, il 24.9, 24.2 e 23.1% (p = 0.472). Tra le morti sicuramente non cardiache, quelle per tumori maligni sono state, rispettivamente, del 14.0, 12.1 e 7.7% (p = 0.526), ma circa il 10% delle morti sono state classificate come di eziologia imprecisabile.

Prendendo in considerazione il problema delle trombosi tardive post-PCI, quelle definibili come "certe e non fatali" sembrano riguardare più le procedure BMS che quelle SES sia ad 1 sia a 2 anni, senza differenze statistiche significative (p = 0.199 e p = 0.271).

### *Analisi multivariate*

Dopo la correzione dei dati con regressione logistica multivariata, per bilanciare le differenze di composizione dei sottogruppi per tecnica, e con il modello di regressione multipla di Cox, per tener conto anche della ripetibilità degli eventi non fatali, abbiamo analizzato l'outcome a 2 anni dei sottogruppi SES, BMS+SES e POBA+DBK rispetto al sottogruppo BMS in rapporto all'endpoint primario, agli endpoint secondari e all'endpoint aggiuntivo "nuovi ricoveri per angina instabile" suggerito dall'analisi dei dati grezzi (Tabella 3).

Per quanto riguarda l'endpoint primario, che è quello che rappresenta in modo più immediato l'outcome complessivo del paziente trattato con le diverse tecniche, i dati della regressione logistica a 2 anni negano un vantaggio significativo dei SES rispetto ai BMS (OR 0.84, IC 95% 0.68-1.03), al contrario un vantaggio prognostico sicuro (OR 0.66, IC 95% 0.65-0.95) si ha nel sottogruppo BMS+SES, principalmente composto da pazienti multivasali trattati su più lesioni, suggerendo l'ipotesi che specifici sottogruppi di pazienti ad alto rischio di eventi e rivascolarizzazioni possano essere avvantaggiati da un trattamento con SES.

Poiché l'endpoint primario comprende molti eventi teoricamente ripetibili nello stesso paziente (l'IMA, i ricoveri per angina instabile, le rivascolarizzazioni), l'analisi condotta con il modello di regressione multipla di Cox, che dà un risultato positivo anche per i SES (hazard ratio [HR] 0.83, IC 95% 0.69-0.98), oltre che per i BMS+SES, attenua il significato critico del dato precedente.

Circa gli endpoint secondari, i dati della regressione logistica e dell'analisi di Cox sono molto simili: netto vantaggio dei SES sulle TVR (OR 0.66, HR 0.60), minor vantaggio sulle rivascolarizzazioni totali (OR 0.76, HR 0.77), nessun vantaggio sulla mortalità (OR 0.91, HR 0.91) e gli altri endpoint clinici (OR 0.96, HR 0.89).

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.217.116.183 Sun, 28 Apr 2024, 22:26:45



**Tabella 3**. Dati cumulativi a 2 anni: confronto tra tecniche. Analisi multivariate per i diversi endpoint.

| | N. | Regressione logistica | | Regressione multipla di Cox | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | OR | IC 95% | OR | IC 95% |
| Endpoint primario (31.0%) | | | | | |
| BMS | 3622 (32.40%) | 1.00 | – | 1.00 | – |
| SES | 736 (25.80%) | 0.84 | 0.68-1.03 | 0.83 | 0.69-0.98 |
| BMS+SES | 194 (28.40%) | 0.66 | 0.45-0.95 | 0.67 | 0.49-0.93 |
| POBA+DBK | 409 (29.10%) | 0.87 | 0.65-1.16 | 0.88 | 0.71-1.09 |
| Morti (5.8%) | | | | | |
| BMS | 3529 (6.30%) | 1.00 | – | 1.00 | – |
| SES | 727 (4.50%) | 0.91 | 0.56-1.47 | 0.91 | 0.57-1.46 |
| BMS+SES | 191 (6.80%) | 0.90 | 0.43-1.87 | 0.89 | 0.44-1.78 |
| POBA+DBK | 406 (3.40%) | 0.73 | 0.31-1.75 | 0.63 | 0.27-1.45 |
| Ricoveri per angina instabile (8.0%) | | | | | |
| BMS | 3528 (7.80%) | 1.00 | – | 1.00 | – |
| SES | 730 (9.50%) | 1.11 | 0.81-1.51 | 0.92 | 0.68-1.26 |
| BMS+SES | 188 (8.00%) | 0.63 | 0.32-1.23 | 0.69 | 0.37-1.29 |
| POBA+DBK | 413 (7.00%) | 0.87 | 0.54-1.41 | 0.61 | 0.36-1.03 |
| Endpoint clinico combinato (16.3%) | | | | | |
| BMS | 3565 (16.90%) | 1.00 | – | 1.00 | – |
| SES | 731 (15.50%) | 0.96 | 0.72-1.26 | 0.89 | 0.69-1.15 |
| BMS+SES | 191 (18.30%) | 0.70 | 0.42-1.16 | 0.74 | 0.47-1.16 |
| POBA+DBK | 407 (11.50%) | 0,67 | 0.39-1.14 | 0.61 | 0.38-0.97 |
| Rivascolarizzazioni totali (24.2%) | | | | | |
| BMS | 3450 (25.60%) | 1.00 | – | 1.00 | – |
| SES | 706 (18.30%) | 0.76 | 0.60-0.96 | 0.77 | 0.63-0.95 |
| BMS+SES | 185 (21.10%) | 0.65 | 0.42-0.99 | 0.71 | 0.49-1.03 |
| POBA+DBK | 396 (23.70%) | 0.85 | 0.65-1.25 | 0.87 | 0.68-1.11 |
| Rivascolarizzazione del vaso trattato (12.9%) | | | | | |
| BMS | 3393 (13.70%) | 1.00 | – | 1.00 | – |
| SES | 700 (8.30%) | 0.66 | 0.48-0.91 | 0.60 | 0.43-0.84 |
| BMS+SES | 183 (14.80%) | 0.75 | 0.45-1.26 | 0.62 | 0.36-1.06 |
| POBA+DBK | 396 (13.90%) | 1.11 | 0.75-1.63 | 1.24 | 0.89-1.74 |

BMS = stent metallico; DBK = debulking; IC = intervallo di confidenza; OR = odds ratio aggiustato; POBA = POBA = dilatazione con catetere a palloncino; SES = stent con sirolimus.

L'analisi dell'endpoint "nuovi ricoveri per angina instabile", rielaborata a posteriori per valutare il dato grezzo dell'aumento tardivo di questo evento nel sottogruppo SES rispetto ai BMS, non conferma, l'esistenza di correlazioni significative tra tipo di trattamento ed evento (OR 1.11 e HR 0.92, rispettivamente) sia con regressione logistica sia con analisi di Cox.

***Confronto dei risultati tra i quattro semestri di follow-up***

I confronti tra tecniche corretti con regressione logistica multivariata, che è stata l'unica forma di analisi multivariata utilizzata nel lavoro pubblicato su *Coronary Artery Disease*[6], hanno dimostrato una riduzione di efficacia dei SES rispetto ai BMS sull'endpoint primario, passando dal primo al secondo anno di follow-up (OR 0.78, IC 95% 0.62-0.98 vs OR 0.84, IC 95% 0.68-1.03). Questo dato, attenuato dalla successiva analisi secondo il modello di Cox, merita comunque una seria riflessione, perché l'apparente persistenza dei vantaggi dei SES sulla restenosi potrebbe essere solo la conseguenza di un "effetto di trascinamento" dovuto al cumulo dei dati. Per rimuovere questo effetto, che potrebbe mascherare il reale andamento del processo, sono stati analizzati separatamente gli eventi verificatisi nei 4 semestri di follow-up. I risultati di quest'analisi separata sono riportati nella Tabella 4.

Il primo semestre di follow-up è quello nel quale il sottogruppo SES esplica la totalità dei suoi vantaggi rispetto ai BMS, con significativo risparmio di MACCE totali ($p < 0.001$), di rivascolarizzazioni con PCI o CABG ($p < 0.001$), di TVR ($p < 0.001$) e di TLR ($p = 0.004$) senza differenze significative in termini di mortalità, endpoint clinici e trombosi tardive. Il sottogruppo BMS+SES presenta outcome non sostanzialmente diversi da quelli dei BMS.

Nel secondo semestre l'unica differenza significativa tra BMS e SES consiste in un eccesso di ricoveri per angina instabile nel gruppo SES (2.6 vs 1.4%, $p = 0.030$), che però è numericamente contenuto e perciò non si riflette in una differenza significativa di MACCE totali. Anche il sottogruppo BMS+SES presenta una percentuale più alta di ricoveri per angina instabile (4.5%) e di MACCE totali (7.4%).

Nel terzo semestre di follow-up gli outcome appaiono indipendenti dalla tecnica utilizzata, con differenze statistiche tutte non significative.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.217.116.183 Sun, 28 Apr 2024, 22:26:45



**Tabella 4.** Risultati dei sottogruppi stent metallico (BMS), stent con sirolimus (SES) e BMS+SES nei 4 semestri di follow-up.

| | BMS | SES | p (BMS vs SES) | BMS+SES |
|---|---|---|---|---|
| Primo semestre (compresi i primi 30 giorni) | | | | |
| Pazienti controllati | 3838 (100%) | 778 (100%) | | 203 (100%) |
| MACCE totali | 761 (19.8%) | 94 (12.1%) | <0.001 | 33 (16.3%) |
| Morti totali | 100 (2.6%) | 13 (1.7%) | 0.167 | 4 (2.0%) |
| IMA Q | 78 (2.0%) | 11 (1.4%) | 0.320 | 9 (4.4%) |
| IMA non Q/ricoveri per angina instabile | 162 (4.2%) | 29 (3.7%) | 0.596 | 6 (3.0%) |
| Ictus | 10 (0.3%) | | 0.319 | |
| Rivascolarizzazioni con PCI o CABG | 604 (15.7%) | 69 (8.9%) | <0.001 | 27 (13.3%) |
| TVR* | 280 (7.3%) | 22 (2.8%) | <0.001 | 17 (8.4%) |
| TLR* | 172 (4.5%) | 16 (2.1%) | 0.003 | 12 (5.9%) |
| TVT subacute o tardive§ | 36 (0.9%) | 3 (0.4%) | 0.191 | 3 (1.5%) |
| Secondo semestre | | | | |
| Pazienti controllati | 3812 (100%) | 775 (100%) | | 202 (100%) |
| MACCE totali | 209 (5.5%) | 50 (6.5%) | 0.331 | 15 (7.4%) |
| Morti totali | 43 (1.1%) | 8 (1.0%) | 0.967 | 4 (2.0%) |
| IMA Q | 25 (0.7%) | 5 (0.6%) | 0.841 | 2 (1.0%) |
| Ricoveri per angina instabile | 54 (1.4%) | 20 (2.6%) | 0.030 | 9 (4.5%) |
| Ictus | 12 (0.3%) | 1 (0.1%) | 0.607 | |
| Rivascolarizzazioni con PCI o CABG | 152 (4.0%) | 34 (4.4%) | 0.681 | 9 (4.5%) |
| TVR* | 106 (2.8%) | 19 (2.5%) | 0.696 | 8 (4.0%) |
| TLR* | 68 (1.8%) | 11 (1.4%) | 0.579 | 3 (1.5%) |
| TVT tardive§ | 6 (0.2%) | 1 (0.1%) | 0.754 | 1 (0.5%) |
| Terzo semestre | | | | |
| Pazienti controllati | 3725 (100%) | 759 (100%) | | 200 (100%) |
| MACCE totali | 157 (4.2%) | 28 (3.7%) | 0.576 | 5 (2.5%) |
| Morti totali | 46 (1.2%) | 7 (0.9%) | 0.590 | 2 (1.0%) |
| IMA Q | 27 (0.7%) | 6 (0.8%) | 0.970 | 2 (1.0%) |
| Ricoveri per angina instabile | 38 (1.0%) | 12 (1.6%) | 0.256 | |
| Ictus | 7 (0.2%) | | 0.894 | |
| Rivascolarizzazioni con PCI o CABG | 96 (2.6%) | 15 (2.0%) | 0.399 | 3 (1.5%) |
| TVR* | 54 (1.4%) | 9 (1.2%) | 0.694 | 2 (1.0%) |
| TLR* | 36 (1.0%) | 7 (0.9%) | 0.932 | 2 (1.0%) |
| TVT tardive§ | 7 (0.2) | 1 (0.1%) | 0.894 | |
| Quarto semestre | | | | |
| Pazienti controllati | 3622 (100%) | 736 (100%) | | 194 (100%) |
| MACCE totali | 68 (1.9%) | 19 (2.6%) | 0.276 | 3 (1.5%) |
| Morti totali | 32 (0.9%) | 5 (0.7%) | 0.747 | 3 (1.5%) |
| IMA Q | 12 (0.3%) | 1 (0.1%) | 0.607 | |
| Ricoveri per angina instabile | 22 (0.6%) | 8 (1.1%) | 0.240 | |
| Ictus | 1 (0.0%) | | 0.992 | |
| Rivascolarizzazioni con PCI o CABG | 32 (0.9%) | 11 (1.5%) | 0.189 | |
| TVR* | 24 (0.7%) | 8 (1.1%) | 0.324 | |
| TLR* | 17 (0.5%) | 4 (0.5%) | 0.979 | |
| TVT tardive§ | 2 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0.992 | |

BMS = stent metallico; CABG = bypass aortocoronarico; IMA = infarto miocardico acuto; MACCE = evento cardio- e cerebrovascolare maggiore; PCI = intervento coronarico percutaneo; SES = stent con sirolimus; TLR = rivascolarizzazione della lesione target; TVR = rivascolarizzazione del vaso target; TVT = trombosi del vaso target. * nelle procedure multivasali presenza dell'evento su almeno un vaso; § IMA Q seguito entro 7 giorni da documentazione angiografica di occlusione del vaso trattato nella prima PCI.

Infine, nel quarto semestre, pur senza differenze statistiche significative, il sottogruppo SES dimostra un lieve eccesso di MACCE totali, di ricoveri per angina instabile e di rivascolarizzazioni complessive.

## Discussione

Il registro RESTEM ha raccolto tutte le PCI consecutive praticate in un periodo di 20 mesi in pazienti appartenenti a tutte le categorie cliniche e anatomiche della malattia coronarica: quindi una popolazione che, a differenza di quella arruolata nei trial randomizzati, è ampiamente rappresentativa della pratica quotidiana di qualsiasi laboratorio di emodinamica.

Anche il confronto di outcome tra pazienti trattati con SES e BMS è assai diverso da quello dei trial, perché qui non si sono paragonati i SES con i BMS dello stesso produttore privi di farmaco, sovente di tecnologia non aggiornata, ma con BMS di ultima generazione

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.217.116.183 Sun, 28 Apr 2024, 22:26:45



di diverse marche sicuramente capaci di prestazioni migliori.

La composizione dell'endpoint primario del RESTEM è stata costruita in modo da rappresentare l'outcome clinico complessivo del paziente, costituito da eventi "hard" (come la morte, l'infarto e l'ictus) e da eventi meno severi (le nuove ospedalizzazioni per angina instabile, le rivascolarizzazioni totali), ma comunque significativi per il paziente e per il sistema sanitario.

I motivi per cui nel protocollo del RESTEM è stato previsto un follow-up della durata di 2 anni sono: da un lato, la precisazione dell'efficacia a lungo termine dei SES, per capire se si trattava di una vera riduzione della restenosi o semplicemente di un suo spostamento temporale, dall'altro, la verifica della sicurezza di questa terapia, perché il ritardo di endotelizzazione, promosso dal sirolimus per prevenire la restenosi, avrebbe potuto comportare effetti secondari negativi.

Per quanto riguarda l'efficacia a lungo termine, i dati del RESTEM confermano che:

• i SES, in accordo con altri studi[5,7,8], garantiscono una notevole riduzione delle TVR rispetto ai BMS anche in pazienti più complessi rispetto a quelli trattati negli studi clinici randomizzati. Il vantaggio è significativo fino a 2 anni (OR 0.66 con regressione logistica, HR 0.60 con analisi di Cox), confermando così di esercitare un effetto reale di riduzione della restenosi e non solo di ritardo temporale;

• i SES garantiscono anche una più contenuta riduzione delle rivascolarizzazioni totali (OR 0.76, HR 0.77);

• il vantaggio sull'endpoint primario, significativo ad 1 anno, si attenua a 2 anni (OR 0.84, IC 95% 0.68-1.03, con regressione logistica multivariata), ma l'analisi di Cox, che tiene conto degli eventi ripetuti, corregge l'informazione (HR 0.83, IC 95% 0.69-0.98);

• l'effetto protettivo di SES sulla restenosi, sulle TVR, sulle TLR e sulle rivascolarizzazioni totali, si esaurisce (come forse razionalmente prevedibile ma mai puntualizzato dai grandi trial) nel primo semestre di follow-up; tra 7 e 24 mesi non si registra più alcuna differenza di eventi tra SES e BMS (TVR 4.8 vs 4.9%; TLR 2.8 vs 3.3%; rivascolarizzazioni totali con PCI o CABG 7.9 vs 7.5%).

La sicurezza degli stent medicati è stata ed è ancora argomento di grande dibattito. Due metanalisi sui risultati a lungo termine dei trial storici degli stent medicati (Nordmann; Camenzind et al., dati non pubblicati), presentate nel 2006 al Congresso Europeo di Barcellona, hanno suscitato non poche preoccupazioni sulla possibilità di un aumento delle morti, degli infarti e delle trombosi tardive a partire dal primo anno dopo impianto di stent medicati, e soprattutto di SES.

Sebbene molte obiezioni metodologiche sono state sollevate contro tali metanalisi, realizzate sommando dati di studi disegnati per dimostrare la riduzione del "late loss" a 9 mesi e quindi della restenosi e non l'outcome clinico, l'atmosfera di sospetto verso gli stent medicati è andata crescendo, tanto da indurre la Food and Drug Administration a riunire a Washington, nel dicembre 2006, un Advisory Panel on Drug-Eluting Stent Safety. A questa riunione è seguita la pubblicazione di un Clinical Alert di una Task Force della Society for Cardiovascular Angiography and Interventions dal titolo "Late stent thrombosis: considerations and practical advice for the use of drug-eluting stents"[9].

I dati del RESTEM circa l'effetto di SES sugli eventi clinici indicano che:

• i SES non riducono significativamente né la mortalità né l'endpoint combinato comprendente tutti gli eventi clinici importanti (morte + IMA + ictus + ricoveri per angina instabile), rispetto ai BMS, fino a 2 anni. Considerando solo il secondo anno di osservazione (terzo e quarto semestre) i dati RESTEM sulla mortalità (1.6% SES vs 2.1% BMS) e sull'infarto non fatale (0.9% SES vs 1.0% BMS) non confermano i sospetti di un aumento tardivo di questi eventi nel sottogruppo SES. Anche le cause di morte, in particolare la frequenza di morte improvvisa, che qualcuno colloca *tout court* nel capitolo della trombosi dello stent, non è risultata diversa nei SES e nei BMS (vedi paragrafo sui dati grezzi del follow-up);

• l'ictus, un evento di bassa frequenza nello studio RESTEM, è risultato di esclusivo appannaggio dei BMS, pur senza differenze statisticamente significative;

• al contrario i nuovi ricoveri per angina instabile, salvo che nel primo semestre di follow-up, sono risultati sempre percentualmente più frequenti con SES più che con BMS (2.6 vs 1.4%, p = 0.03 nel secondo semestre; 1.6 vs 1.0%, p = 0.256 nel terzo semestre, 1.1 vs 0.6%, p = 0.240 nel quarto semestre). Queste differenze grezze a sfavore dei SES scompaiono però all'analisi multivariata, soprattutto con il modello di Cox (HR 0.92, IC 95% 0.68-1.26), dimostrando che le differenze rilevate sono imputabili alle differenze di composizione dei sottogruppi SES e BMS, sfavorevoli ai SES;

• infine il problema della trombosi precoce e tardiva dello stent[10-12] è stato analizzato, come specificato precedentemente, in termini molto restrittivi, considerando solo le trombosi sicure di pazienti vivi. La frequenza dell'evento è stata complessivamente <1% e non ha mai penalizzato i SES rispetto ai BMS in nessun semestre di follow-up. Anche se questo risultato è stato ottenuto in pazienti molto complianti alla doppia antiaggregazione (97%), la durata di tale trattamento ha ecceduto raramente i 6 mesi dalla PCI iniziale.

Tutti questi dati non sembrano giustificare gli allarmi attuali sulla sicurezza tardiva dei SES.

### *Limiti dello studio*

I limiti principali dello studio RESTEM sono l'utilizzazione relativamente bassa dei SES (soltanto 18.4% delle PCI) e la frequenza di procedure monovasali anche in pazienti con patologia multivascolare. Questa scelta di rivascolarizzazioni intenzionalmente incomplete è frequente nel mondo reale e spiega un'incidenza di nuove rivascolarizzazioni ad 1 anno del 15-20%.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.217.116.183 Sun, 28 Apr 2024, 22:26:45



Alcune considerazioni sulla completezza del follow-up: il tasso di pazienti persi al follow-up è stato del 3.3% a 30 giorni, del 4% ad 1 anno e dell'8.8% a 2 anni. Quest'ultima percentuale non è piccola, anche se inferiore a quella di altri grandi registri[8], e teoricamente capace di provocare "bias" significativi. Tuttavia, analizzato il gruppo dei persi, abbiamo accertato non solo che essi sono distribuiti uniformemente nei diversi sottogruppi per tecnica, ma anche che presentano caratteristiche di base sovrapponibili a quelle dell'intera popolazione arruolata: quindi, ci siamo convinti di una perdita casuale, ininfluente sui risultati.

Le informazioni ottenute circa le cause di morte durante il follow-up, diversamente da altri studi[8], sono generiche e non consentono valutazioni attendibili di possibili trombosi mortali tardive; per di più sono incomplete (10% di morti da causa non specificata): tuttavia, la percentuale di morti cardiovascolari improvvise, in molti studi sufficiente per identificare una possibile trombosi tardiva, è risultata simile per BMS e SES.

### *Conclusioni*

Il RESTEM è un registro del "mondo reale" che ha raccolto un gran numero di pazienti sottoposti a PCI (n = 5524), con profili clinici e caratteri anatomici più complessi di quelli dei pazienti arruolati nei grandi trial: aggiunge perciò informazioni complementari a quelle dei trial randomizzati riportando i risultati di più di 1000 procedure realizzate con SES e più di 4000 con BMS di qualità ottimale.

I risultati ottenuti con i SES nel registro RESTEM sono positivi solo per le TVR e solo nel primo semestre di follow-up, senza influenza sulla mortalità e altri eventi clinici. In compenso, tali risultati non sembrano minacciati dai rischi tardivi descritti da recenti metanalisi (morti, infarti e trombosi tardive).

## Riassunto

*Razionale.* Vari studi randomizzati hanno dimostrato l'efficacia degli stent medicati con sirolimus (SES) nel ridurre la restenosi del vaso trattato e la necessità di nuove rivascolarizzazioni. Questi risultati su casistiche selezionate sono però difficilmente applicabili alla complessità del mondo reale. Il RESTEM è un registro multicentrico che ha raccolto tutta l'interventistica coronarica elettiva o d'urgenza del Gruppo Villa Maria per valutare l'outcome dei pazienti trattati con questi stent in confronto ai pazienti trattati con stent convenzionali (BMS).

*Materiali e metodi.* Il RESTEM, in 20 mesi, ha raccolto 5524 pazienti consecutivi trattati con BMS (72%), SES (15%) e BMS+SES (4%) o altre tecniche (9%), per decisione autonoma dell'operatore e ne ha monitorato il follow-up fino a 2 anni. Come endpoint primario si è scelto un cumulativo di morte, infarto, ricoveri per angina instabile e successive rivascolarizzazioni interventistiche o chirurgiche.

*Risultati.* I risultati immediati e a 30 giorni non hanno dimostrato differenze tra le diverse tecniche. Quelli del follow-up, aggiustati con analisi multivariata, hanno evidenziato a 2 anni un chiaro vantaggio dei SES sui BMS nella rivascolarizzazione del vaso trattato (8.3 vs 13.7%, odds ratio 0.66) e nelle rivascolarizzazioni totali (18.3 vs 25.6%, odds ratio 0.76), senza differenze sull'endpoint primario, sulla mortalità e sugli altri eventi clinici principali. Analizzando separatamente gli eventi dei 4 semestri di follow-up, si è osservato che i risultati sono a netto favore dei SES nel primo semestre, mentre a partire dal secondo e fino al termine dell'osservazione l'incidenza di eventi è indipendente dalla tecnica utilizzata.

*Conclusioni.* Il RESTEM ha confermato che i SES riducono la necessità di nuove rivascolarizzazioni del vaso trattato, senza beneficio sugli eventi clinici e sull'outcome complessivo del paziente (endpoint primario); ha dimostrato che questo vantaggio è limitato al primo semestre dopo procedure interventistiche coronariche; non ha confermato invece l'ipotesi, avanzata da recenti metanalisi, di un'insicurezza tardiva di questi stent.

*Parole chiave:* Angioplastica coronarica; Rivascolarizzazione; Stent medicati.

## Ringraziamenti

Questo studio è stato sostenuto finanziariamente dal Gruppo e dalla Fondazione Villa Maria, senza alcuna sponsorizzazione da parte delle aziende produttrici di materiali. Gli autori, appartenenti in gran parte al Gruppo o alla Fondazione, non hanno da dichiarare alcun conflitto di interessi.

## Appendice

***Elenco dei Partecipanti al Registro RESTEM***

*Partecipanti del Gruppo Villa Maria*

Alberti A, Decio A, De Salvo S, Russo P (Ospedale Villa M. Pia, Torino)
Cremonesi A, Castriota F, Liso A, Manetti R, Ricci E, Borghesi A (Ospedale Villa M. Cecilia, Cotignola-RA)
Pernice V, Frasheri A, Rizzo M (Ospedale Villa M. Eleonora, Palermo)
Gliozheni E (Ospedale Villa M. Beatrice, Firenze)
Grattoni C, Contegiacomo G, Foggetti S, Cagnazzo S (Ospedale Città di Lecce, Lecce)
Marchese A, Iorio E (Ospedale Anthea, Bari)
Pantaleo P, Benedetto S, Cordone S (Ospedale Villa Azzurra, Rapallo)

*Partecipanti della Fondazione Villa Maria*

Campolo L, Biagi B, Barattoni MC, Berardo A, Ghetti L (Unità di Statistica Clinica)

*Partecipanti del Dipartimento di Epidemiologia ASL RM-E, Roma*

Fusco D, Perucci C

***Comitato Scientifico***

Indolfi C (Cattedra Cardiologia, Università degli Studi "Magna Graecia", Catanzaro)
L'Abbate A (Scuola Superiore Sant'Anna, IFC-CNR, Pisa)
Maggioni A (Centro Studi ANMCO, Firenze)

## Bibliografia

1. 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.
2. Schofer J, Schlüter M, Gershlick AH, et al, for the E-SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents for treatment of

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.217.116.183 Sun, 28 Apr 2024, 22:26:45



patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). Lancet 2003; 362: 1093-9.
3. Schampaert E, Cohen EA, Schlüter M, et al, for the C-SIRIUS Investigators. The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 1110-5.
4. Fajadet J, Morice MC, 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: 1040-4.
5. Daemen J, Ong AT, Stefanini GG, et al. Three-year clinical follow-up of the unrestricted use of sirolimus-eluting stents as part of the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital RESEARCH registry. Am J Cardiol 2006; 98: 895-901.
6. Campolo L, Pantaleo P, Barattoni MC, et al, for the RESTEM Investigators. RESTEM: a percutaneous coronary intervention "real world" registry in the drug-eluting stent era. Coron Artery Dis 2007; 18: 653-62.
7. Lemos PA, Serruys PW, van Domburg RT, et al. Unrestricted utilization of sirolimus-eluting stents compared with conventional bare stent implantation in the "real world": the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. Circulation 2004; 109: 190-5.
8. Urban P, Gershlick AH, Guagliumi G, et al, for the 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.
9. Hodgson JM, Stone GW, Lincoff AM, et al. Late stent thrombosis: considerations and practical advice for the use of drug-eluting stents: a report from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions Drug-Eluting Stent Task Force. Catheter Cardiovasc Interv 2007; 69: 327-33.
10. Moreno R, Fernandez C, Hernandez R, et al. Drug-eluting stent thrombosis: results from a pooled analysis including 10 randomized studies. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 954-9.
11. Ong AT, McFadden EP, Regar E, de Jaegere PP, van Domburg RT, Serruys PW. Late angiographic stent thrombosis (LAST) events with drug-eluting stents. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 2088-92.
12. McFadden EP, Stabile E, Regar E, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. Lancet 2004; 364: 1519-21.