- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.173.112 Sat, 27 Apr 2024, 14:45:50

Rassegna bibliografica ragionata

Cypher versus Taxus: deboli appigli per una scelta complessa

Windecker S, Remondino A, Eberli FR, Juni P, Raber L, Wenaweser P, Togni M, Billinger M, Tuller D, Seiler C, Roffi M, Corti R, Sutsch G, Maier W, Luscher T, Hess OM, Egger M, Meier B. Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization. N Engl J Med 2005; 353: 653-62.

METODI. Studio randomizzato con ipotesi di superiorità condotto in due Centri in Svizzera su 1012 pazienti sottoposti a procedura coronarica percutanea, assegnati all'impianto di stent ad eluizione di sirolimus (SES, 503 pazienti) o di paclitaxel (PES, 509 pazienti). Non vi erano criteri angiografici o clinici principali di esclusione. Il clopidogrel veniva somministrato alla dose di carico di 300 mg, associato ad aspirina almeno 100 mg, prima o durante la procedura coronarica percutanea. Endpoint primario composito a 9 mesi: morte per causa cardiaca, infarto e rivascolarizzazione della lesione bersaglio (TLR) motivata da ischemia. Infarto era definito come nuova onda Q + aumento MB, oppure aumento di creatinchinasi > 2× limite massimo normale + aumento MB o troponina I. TLR motivata da ischemia era definita come rivascolarizzazione di stenosi all'interno dello stent o nei 5 mm ad esso adiacenti se la stenosi era ≥ 50% in presenza di ischemia o angina, o ≥ 70%. Erano prespecificate analisi stratificate dell'endpoint primario nei diabetici e nelle sindromi coronariche acute. Endpoint secondari angiografici erano la "late loss" sia nel segmento trattato che nello stent, e la restenosi binaria nel segmento. Gli endpoint venivano aggiudicati da un comitato indipendente, in cieco rispetto al trattamento assegnato.
RISULTATI. Le caratteristiche cliniche ed angiografiche erano simili nei due gruppi di pazienti con una quota globale di diabetici e di sindromi coronariche acute rispettivamente pari al 20 e 51% circa; 59% dei pazienti avevano malattia multivasale e inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa venivano usati nel 30%. La lunghezza media delle lesioni era circa 12 mm, il diametro di riferimento del vaso trattato era circa 2.8 mm, ed il numero di lesioni trattate per paziente era 1.4. I graft rappresentavano < 2% dei vasi trattati. L'endpoint primario nei SES vs PES si verificava in 6.2 vs 10.8% (hazard ratio [HR] = 0.56, intervallo di confidenza [IC] 95% 0.36-0.86, p = 0.009). Tale differenza era principalmente dovuta alla componente TLR, che si verificava in 4.8 vs 8.3% (HR = 0.56, IC 95% 0.34-0.93, p = 0.03), le altre due componenti essendo comunque più frequenti, anche se non significativamente, nei PES. Parallelamente, la coronarografia di follow-up eseguita nel 53% circa dei pazienti denunciava una restenosi angiografica binaria in 6.6 vs 11.7%. L'analisi stratificata dell'endpoint primario dimostrava, pur senza raggiungere la piena significatività, una tendenza ad un maggior vantaggio del SES vs PES nei 201 diabetici (HR = 0.31, IC 95% 0.12-0.78) e nei 492 pazienti senza sindrome coronarica acuta (HR = 0.34, IC 95% 0.17-0.68).
CONCLUSIONI. I pazienti trattati con SES vs PES hanno meno eventi clinici avversi e ciò si deve sostanzialmente ad una minore incidenza di restenosi clinica ed angiografica.

Dibra A, Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Schuhlen H, von Beckerath N, Ulm K, Wessely R, Dirschinger J, Schomig A, for the ISAR-DIABETES Study Investigators. Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. N Engl J Med 2005; 353: 663-70.

METODI. Studio randomizzato, con ipotesi di non inferiorità, condotto in due Centri in Germania su 250 pazienti diabetici sottoposti a procedura coronarica percutanea, assegnati all'impianto di stent ad eluizione di sirolimus (SES, 125 pazienti) o paclitaxel (PES, 125 pazienti). Erano esclusi i pazienti dove la procedura coronarica percutanea riguardava lesioni recidive intrastent o del tronco comune o di vasi non nativi, ed i pazienti con infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST. Il clopidogrel veniva somministrato alla dose di carico di 600 mg, associato ad aspirina almeno 100 mg, almeno 2 ore prima della procedura coronarica percutanea. L'abciximab veniva usato solo nei pazienti con sindromi coronariche acute (ovvero 20% circa dei casi). Endpoint primario a 6-8 mesi era la "late loss" nel segmento trattato (stent + 5 mm adiacenti). Endpoint secondari erano la restenosi binaria nel segmento trattato e la rivascolarizzazione della lesione bersaglio (TLR) in presenza di angina o ischemia nei 9 mesi successivi alla procedura coronarica percutanea.
RISULTATI. Le caratteristiche cliniche ed angiografiche erano simili nei due gruppi di pazienti, con una quota di diabetici insulino-trattati lievemente superiore nei SES vs PES (36.8 vs 28.8%), come di sindromi coronariche acute (44.8 vs 34.4%); 59% dei pazienti avevano malattia multivasale e inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa venivano usati nel 30%. La lunghezza media delle lesioni era circa 13 mm, il diametro di riferimento del vaso trattato era circa 2.72 mm, ed in 12% dei pazienti il numero di lesioni trattate era > 1. La coronarografia di follow-up veniva eseguita a 196 giorni (mediana) in 82% circa dei pazienti di en-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.173.112 Sat, 27 Apr 2024, 14:45:50

trambi i gruppi. La "late loss" nel segmento trattato era 0.24 mm (intervallo di confidenza 95% 0.09-0.39, p = 0.002) maggiore nei PES che nei SES, la restenosi binaria aveva una incidenza rispettivamente del 16.5 e 6.9% (p = 0.03) e la TLR avveniva nel 12 e 6.4% dei pazienti (p = 0.13). Il follow-up clinico era completo a 9 mesi. Morte ed infarto si verificavano rispettivamente in 4.8 vs 3.2% ed in 2.4 vs 4% nei pazienti trattati con PES vs SES.
CONCLUSIONI. Nei pazienti diabetici l'uso dei SES vs PES si associa ad una minore "late loss" nel segmento trattato, ciò che suggerisce un minor rischio di restenosi.

Kastrati A, Dibra A, Eberle S, Mehilli J, Suarez de Lezo J, Goy JJ, Ulm K, Schomig A. Sirolimus-eluting stents vs paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease: meta-analysis of randomized trials. JAMA 2005; 294: 819-25.

METODI. Metanalisi di trial randomizzati di confronto tra stent ad eluizione di sirolimus (SES) e paclitaxel (PES) con report, pubblicati in varia forma tra il 2003 e il 2005, dei principali outcome (rivascolarizzazione della lesione bersaglio, restenosi angiografica, trombosi, infarto e composito di morte e infarto) su un follow-up di almeno 6 mesi.
RISULTATI. Sei studi (CORPAL[1], ISAR-DESIRE[2], TAXi[3], e REALITY, ISAR-DIABETES e SIRTAX, dati presentati all'American College of Cardiology Annual Scientific Session 2005) comprensivi di 3669 pazienti, soddisfacevano i criteri di ricerca; due di essi (ISAR-DIABETES e SIRTAX, dati presentati all'American College of Cardiology Annual Scientific Session 2005) sono stati successivamente pubblicati per esteso e rappresentano, rispettivamente, gli articoli di Dibra et al. e di Windecker et al. di questa breve rassegna. Non risultavano eterogeneità statisticamente significative tra i trial considerati. Nei pazienti trattati con SES vs PES, la rivascolarizzazione della lesione bersaglio era meno frequente (5.1 vs 7.8%, odds ratio = 0.64, intervallo di confidenza 95% 0.49-0.84, p = 0.001), come la restenosi angiografica (9.3 vs 13.1%, odds ratio = 0.68, intervallo di confidenza 95% 0.55-0.86, p = 0.001); quanto a trombosi subacuta (0.9 vs 1.1%), morte (1.4 vs 1.6%) e composito di morte o infarto (4.9 vs 5.8%) non vi erano differenze significative.
CONCLUSIONI. I pazienti trattati con SES hanno un rischio di restenosi e di necessità di nuova rivascolarizzazione inferiore ai pazienti trattati con PES; il rischio di trombosi dello stent, morte e morte o infarto è tuttavia pari.

Moliterno DJ. Healing Achilles - sirolimus versus paclitaxel. N Engl J Med 2005; 353: 724-7.

Questo commento editoriale fa riferimento a tutti e tre gli articoli di cui sopra. Esso esamina la relazione tra "late loss" (endpoint angiografico) e incidenza di rivascolarizzazione della lesione bersaglio (TLR) (endpoint clinico), e sottolinea che con gli stent medicati entrambi i parametri si spostano verso valori molto bassi e la correlazione tra essi tende a diventare più debole. L'editoriale accoglie l'ipotesi di una tendenza ad un certo vantaggio degli stent ad eluizione di sirolimus (SES) vs paclitaxel (PES) in termini di "late loss" e di TLR, che giudica consistente con i risultati della metanalisi di Kastrati et al. di cui sopra e con quelli dell'ampio registro T-SEARCH[4]. Possibili spiegazioni sono considerate: a) la differenza è reale ed è da attribuire alle differenti caratteristiche del dispositivo, per quanto riguarda sia la piattaforma metallica, sia la dinamica del farmaco eluito; b) la differenza apparente può spiegarsi con i limiti degli studi considerati, ovvero l'incompletezza del follow-up angiografico ed il carattere relativamente "soft" dell'endpoint "TLR motivata da ischemia" adottato nel lavoro di Windecker et al. sopra illustrato. L'editoriale sottolinea infine come tutti gli studi considerati non abbiano evidenziato differenze significative tra SES e PES in termini di morte, infarto e trombosi subacuta.

Commento

La premessa comune a questi lavori è l'interesse della comunità cardiologica mondiale a capire se vi siano rilevanti differenze di sicurezza e di efficacia tra i due tipi di stent medicati (ad eluizione di sirolimus [SES] o paclitaxel [PES]) maggiormente in uso oggi, nella popolazione generale ed in sottogruppi particolari di pazienti/lesioni. Una precedente metanalisi[5] su 17 studi di confronto tra stent medicati e stent convenzionali aveva proposto un confronto indiretto tra pazienti trattati con SES (n = 1007) e con PES (n = 959), evidenziando una differenza non significativa per quanto riguarda la rivascolarizzazione della lesione bersaglio (TLR) (odds ratio = 0.8, intervallo di confidenza [IC] 95% 0.5-1.4, p = 0.45), pur in presenza di una restenosi angiografica significativamente inferiore nei SES (odds ratio = 0.3, IC 95% 0.1-0.6, p < 0.001). L'analisi pesata dei dati del registro T-SEARCH, aggiustata per le differenze tra i due gruppi di pazienti, concludeva per l'assenza di differenze significative tra SES e PES in termini di endpoint clinici, inclusivi di TLR guidata da motivi clinici[4]. Altrettanto vale per l'analisi degli outcome a 1 mese e 12 mesi dei 293 pazienti diabetici trattati con SES o con PES nei registri RESEARCH e T-SEARCH[6]. Questi registri forniscono dati di particolare valore sugli outcome della pratica corrente, in relazione alla loro rigorosità scientifica. Ulteriori dati provengono dal recente trial randomizzato BASKET[7]. In questo studio 826 pazienti (36% con angina instabile, 21% con infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST, 19% con diabete) venivano randomizzati a ricevere uno di tre tipi di stent (SES, 264 pazienti; PES, 281 pazienti; Guidant Vision, 281 pazienti): le differenze a 6 mesi non erano significative tra SES e PES in termini di morte (1.1 vs 2.1%), infarto (2.3 vs 2.1%), rivascolarizzazione del vaso bersaglio (3 vs 6%) ed eventi clinici avversi complessivi (5.7 vs 8.5%), mentre per quest'ultimo indice lo erano globalmente per gli stent medicati vs quelli convenzionali (7.2 vs 12.1%, odds ratio = 0.56, IC 95% 0.35-0.91, p = 0.02).

La conclusione che io suggerisco è la seguente: è probabile che i SES abbiano un margine di superiorità rispetto ai PES in termini di "late loss" e di restenosi angiografica. Questa caratteristica si può più facilmente tradurre in una minore TLR quando la proliferazione tardiva nel segmento trattato si avvicina ad ostruzioni funzionalmente rilevanti del segmento trattato, mentre è possibile che essa non influenzi l'outcome clinico nella maggior parte delle lesioni trattate. Una risposta rigorosa al quesito richiederebbe nuovi studi randomizzati di

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.173.112 Sat, 27 Apr 2024, 14:45:50

adeguate dimensioni. Essa difficilmente arriverà in tempo utile: per la sostanziale non praticabilità di questi studi, per ragioni di costi e di impegno di risorse, per l'evoluzione delle piattaforme dei SES e PES stessi, e per la presenza di nuovi concorrenti sul campo. Infatti, vi sono novità sia sul terreno degli stent medicati[8], sia su altri terreni più sofisticati quali gli stent ingegnerizzati con anticorpi che accelerano l'endotelizzazione e potrebbero limitare la restenosi[9]. Quanto sia difficile proporre ai cardiologi interventisti una linea di comportamento per la scelta degli stent basata su prove più o meno pesanti di efficacia lo vediamo anche per quanto riguarda gli stent convenzionali, per i quali la fascia di prezzo è diventata relativamente omogenea: in poche gare pubbliche di acquisto il dato relativo alla performance documentata dello stent (restenosi angiografica o clinica), disponibili per una varietà di stent convenzionali, rientra ufficialmente nei criteri qualitativi di scelta. A maggior ragione per gli stent medicati, dove differenze di prezzo perlopiù assai marcate tra SES e PES, o altri tipi di pressioni commerciali, continueranno verosimilmente ad avere un ruolo prioritario nell'orientare la scelta.

Giuseppe Steffenino
Laboratorio di Emodinamica
A.O. S. Croce e Carle di Cuneo

Bibliografia

1. Suarez de Lezo J, Medina A, Pan M, et al. Drug-eluting stents for complex lesions: randomized rapamycin versus paclitaxel CORPAL study. (abstr) J Am Coll Cardiol 2005; 45 (Suppl A): 75A.
2. Kastrati A, Mehilli J, von Beckerath N, et al, for the ISAR-DESIRE Study Investigators. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial. JAMA 2005; 293: 165-71.
3. Goy JJ, Stauffer JC, Siegenthaler M, Benoit A, Seydoux C. A prospective randomized comparison between paclitaxel and sirolimus stents in the real world of interventional cardiology: the TAXi trial. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 308-11.
4. Ong AT, Serruys PW, Aoki J, et al. The unrestricted use of paclitaxel- versus sirolimus-eluting stents for coronary artery disease in an unselected population: one-year results of the Taxus-Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital (T-SEARCH) registry. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 1135-41.
5. Biondi-Zoccai GG, Agostoni P, Abbate A, et al. Adjusted indirect comparison of intracoronary drug-eluting stents: evidence from a metaanalysis of randomized bare-metal-stent-controlled trials. Int J Cardiol 2005; 100: 119-23.
6. Ong AT, Aoki J, van Mieghem CA, et al. Comparison of short- (one-month) and long- (twelve months) term outcomes of sirolimus- versus paclitaxel-eluting stents in 293 consecutive patients with diabetes mellitus (from the RESEARCH and T-SEARCH registries). Am J Cardiol 2005; 96: 358-62.
7. Kaiser C, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, et al. Incremental cost-effectiveness of drug-eluting stents compared with a third-generation bare-metal stent in a real-world setting: randomised Basel Stent Kosten Effektivitats Trial (BASKET). Lancet 2005; 366: 921-9.
8. Costa RA, Lansky AJ, Mintz GS, et al. Angiographic results of the first human experience with everolimus-eluting stents for the treatment of coronary lesions (the FUTURE I trial). Am J Cardiol 2005; 95: 113-6.
9. Aoki J, Serruys PW, van Beusekom H, et al. Endothelial progenitor cell capture by stents coated with antibody against CD34: the HEALING-FIM (Healthy Endothelial Accelerated Lining Inhibits Neointimal Growth-First In Man) Registry. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 1574-9.