- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.187.103 Sat, 27 Apr 2024, 20:12:22

Management e qualità

Stent a rilascio di farmaco: dai risultati degli studi clinici ai modelli di impatto economico-sanitario nella realtà italiana

Giuseppe Sangiorgi, Peppa Rodamni*, Flavio Airoldi, Antonio Colombo

*Cardiologia Interventistica, EMO Centro Cuore Columbus e Ospedale San Raffaele, Milano, *Boston Scientific Italia, Genova*

Key words:
Coronary artery bypass graft; Stent.

Several studies with drug-eluting stents (DES) have demonstrated dramatic reductions in restenosis rates compared with bare metal stents (BMS). Although the clinical benefits of DES are increasingly evident, important concerns about their costs have been raised. Most data regarding the impact of restenosis on long-term costs after percutaneous coronary intervention (PCI) are derived from clinical trials. These studies demonstrate that there is no single cost or economic burden of restenosis; these values vary substantially according to the specific patient population under investigation and to the healthcare system reality where they are applied. In the present study we propose an economic interactive decision model which was applied to the Italian healthcare system, considering the different reimbursement rates of the Italian regions for DES and for both PCI and coronary artery bypass surgical interventions (CABG). The aim of this model was to simulate the impact of DES introduction after potential complete reimbursement by the national healthcare system, hypothesizing the usage of 1.4 stent per patient in case of single vessel disease and 2.4 stents in case of multivessel disease, and utilizing the TAXUS IV rate of revascularization for reintervention costs calculation and the ARTS-I study for CABG costs. For a low risk patients' population, the mean cost of a procedure with DES was 6% greater than utilizing BMS (€ 8125 for DES vs € 7651 for BMS). However, this percentage was reduced in case of diabetic patients (+4%), long lesions (+2%) and was favourable for small vessels (-3%). In addition, in case of multivessel disease with conversion from CABG to DES, the 12 months cost per patients was reduced of around 30% (€ 10 170 for PCI vs € 14 584 for CABG). This model suggests that national helthcare system may save 2.1% of the total costs (€ 18.60 millions) if 60% of revascularization procedures converts to total DES utilization and 15% from CABG to PCI with DES.

(Ital Heart J Suppl 2005; 6 (3): 145-156)

© 2005 CEPI Srl

Ricevuto il 30 giugno 2004; nuova stesura il 16 febbraio 2005; accettato il 23 febbraio 2005.

Per la corrispondenza:

Dr. Antonio Colombo

Cardiologia Interventistica
EMO Centro Cuore Columbus
Via M. Buonarroti, 48
20145 Milano
E-mail:
info@emocolumbus.it

Introduzione

L'utilizzo esclusivo dell'angioplastica coronarica (PTCA) come tecnica di rivascolarizzazione meccanica coronarica è stato significativamente rallentato dal problema della restenosi nel segmento di vaso trattato, la cui incidenza, altamente variabile, si aggira dal 5 al 45% a seconda delle caratteristiche anatomiche e dei pazienti trattati (molto maggiore nelle lesioni lunghe, in vasi di piccolo calibro ed in pazienti diabetici)[1,2]. Il vantaggio offerto dagli stent coronarici nel limitare la restenosi è essenzialmente dovuto all'abilità nell'eliminare il ritorno elastico ed il rimodellamento vascolare negativo che avviene dopo la semplice dilatazione con il palloncino[3,4]. Comunque, la restenosi intrastent, comune con qualsiasi tipo di stent, porta ad una perdita media di area luminale > 50% del guadagno iniziale in vasi di 3 mm di calibro e di circa il 75% in vasi di 2 mm di calibro.

Il trattamento della restenosi attraverso la somministrazione sistemica di farmaci è stato oggetto nell'ultimo decennio di un enorme sforzo scientifico, purtroppo con risultati spesso deludenti e soprattutto contrastanti quando si è cercato di applicare i risultati ottenuti nei modelli animali alla pratica clinica nell'uomo[5-8]. L'idea di inibire la restenosi con stent medicati (DES) a rilascio controllato di farmaci offre diversi vantaggi potenziali: un'alta concentrazione locale di farmaco a dosaggi estremamente ridotti rispetto a quelli somministrati per via sistemica; la pressoché completa assenza di effetti tossici sistemici; ed in ultimo la possibilità di utilizzare come piattaforma per il farmaco lo stesso stent già ampiamente testato ed utilizzato dalla comunità interventistica.

L'anno 2002-2003, che ha visto la presentazione dello studio RAVEL[9] (Randomized Study with the Sirolimus-Coated Bx Velocity Balloon-Expandable Stent in the

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.187.103 Sat, 27 Apr 2024, 20:12:22

Treatment of Patients with *de Novo* Native Coronary Artery Lesions), dello studio SIRIUS[10] (Sirolimus-Coated Bx Velocity Balloon Expandable Stent in the Treatment of Patients with *de Novo* Coronary Artery Lesions), dello studio TAXUS I[11] e TAXUS II[12] verrà probabilmente ricordato come l'anno in cui la restenosi, "tallone d'Achille" di tutte le procedure interventistiche, è stata finalmente sconfitta. Ma dal momento in cui questi nuovi stent sono diventati disponibili sul mercato, molto poco è cambiato nel modo quotidiano di trattare i pazienti nei laboratori di emodinamica italiani od europei. Perché? Il motivo potrebbe essere esclusivamente economico. Infatti, il prezzo di mercato di uno stent con sirolimus è in media di € 2300 e quello di uno stent con paclitaxel intorno ai € 2000, circa 6 volte maggiore rispetto a quello di uno stent metallico tradizionale (BMS). Il costo elevato, in aggiunta alla mancanza di rimborso da parte del Sistema Sanitario Nazionale (SSN), ha notevolmente rallentato l'utilizzo dei DES. Inoltre sebbene i DES offrano un beneficio clinico potenziale, problemi metodologico-scientifici insiti nel disegno dei trial che rendono difficoltosa l'interpretazione degli stessi risultati, in aggiunta ad aspetti medico-legali ed alle problematiche economico-sanitarie legate all'utilizzo dei nuovi DES, impongono tutti una precisa identificazione di quali lesioni, ed al tempo stesso, su quali pazienti debbano essere utilizzati.

In questa rassegna cercheremo brevemente di rivedere i dati clinici disponibili sui diversi DES, per fornire una guida all'utilizzo razionale degli stessi nella pratica clinica, valutando il possibile impatto economico sul SSN legato all'introduzione di questa nuova tecnologia attraverso un modello di simulazione.

Stent medicati

I benefici basati sulle evidenze. Lo studio FIM[13] (First In Man) è stato il primo studio non randomizzato che ha valutato uno stent ricoperto con una sostanza antimitotica. Lo studio è stato condotto per valutare l'efficacia di uno stent a rilascio di sirolimus (SES) nell'inibire l'iperplasia neointimale dopo trattamento di lesioni singole, non complicate. Il sirolimus, farmaco antiproliferativo ed immunosoppressore, si lega al recettore FKB12 presente nel citosol cellulare e blocca un enzima denominato TOR-chinasi che iperregola i livelli di p27 inibendo la fosforilazione di proteine e bloccando la progressione del ciclo cellulare a livello della transizione G1-S[14]. Questo studio, inizialmente condotto in Brasile ed esteso poi a Rotterdam ed in cui sono state utilizzate due formulazioni di SES (a rilascio lento, n = 30; e a rilascio rapido, n = 15), ha dimostrato la completa assenza di proliferazione neointimale a differenti intervalli di tempo (4, 6, 12 e 24 mesi) sia angiograficamente che all'esame ecografico intravascolare in entrambi i gruppi di trattamento[15,16]. Un paziente ha avuto una trombosi intrastent a 14 mesi e l'incidenza di eventi cardiaci avversi maggiori (MACE) è stata dell'11.1% incluse le complicanze procedurali.

Questo studio pioneristico è stato il primo a mostrare una significativa riduzione della restenosi ed ha inoltre fornito dati unici sui risultati a lungo termine dello stent con sirolimus smorzando al tempo stesso molte delle preoccupazioni sulla potenziale "ripresa" della proliferazione neointimale o di effetti collaterali tardivi con l'utilizzo di questo dispositivo. Subito dopo, uno studio randomizzato in doppio cieco, lo studio RAVEL[9], che ha arruolato 238 pazienti con lesioni coronariche singole ad impianto di uno stent Bx Velocity a rilascio lento di sirolimus verso lo stesso stent senza farmaco, ha corroborato le precedenti osservazioni dimostrando una riduzione nella restenosi binaria a 6 mesi dal 26% nel gruppo di controllo allo 0% del gruppo trattato con SES. Nel gruppo SES la sopravvivenza libera da eventi cumulativa è stata del 94.2% ad 1 anno e dell'89.2% a 2 anni rispetto al 70.7 e 70.3% del gruppo di controllo.

Tuttavia la coorte di pazienti arruolata nello studio RAVEL presentava lesioni relativamente semplici da trattare con procedure di rivascolarizzazione percutanea, in particolare lesioni singole, focali in vasi da 2.5 a 3.5 mm di diametro, e che possono essere coperte con un unico stent. È quindi chiaro come i risultati di questo studio siano difficilmente estrapolabili nel mondo reale dei pazienti oggi indirizzati alle procedure interventistiche e che presentano lesioni anatomicamente più complesse quali lesioni ostiali, biforcazioni, placche ulcerate, occlusioni croniche totali, graft venosi degenerati o patologia ateromasica diffusa. Inoltre, molte critiche sono state fatte a questo studio per l'elevato tasso di restenosi osservato nel gruppo di controllo con stent tradizionale (26.6%), cosa che è stata interpretata come un eccesso di proliferazione neointimale dovuto ad una spessa maglia metallica dello stent utilizzato (0.0055 inch). Vi è però da precisare che una previsione della restenosi angiografica, in base alle dimensioni dei vasi di riferimento per le lesioni arruolate nello studio RAVEL, conferma che quanto si è visto nel gruppo di controllo coincide con le aspettative in caso di utilizzo di stent metallici[17].

Recentemente, sia un grosso studio multicentrico (53 centri) di fase III, in doppio cieco, il SIRIUS US e rispettivamente gli studi E-SIRIUS e C-SIRIUS svoltisi in Europa e Canada, hanno arruolato un totale di circa 1500 pazienti al trattamento con SES o BMS. Comparato con lo studio RAVEL, lo studio SIRIUS ha arruolato una più alta percentuale di diabetici (24.6 rispetto al 15.8%), lesioni lunghe (14.4 vs 9.6%) e di stent multipli sovrapposti (28 vs 0% con una media di 1.4 stent/paziente). La restenosi angiografica nel segmento trattato (stent + 5 mm prossimali e distali) ad 8 mesi si è ridotta del 75% in tutti i sottogruppi in cui è stato impiantato un SES (8.9% nel gruppo SES vs 36.3% nel gruppo di controllo, $p < 0.001$) (Fig. 1)[10]

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.187.103 Sat, 27 Apr 2024, 20:12:22

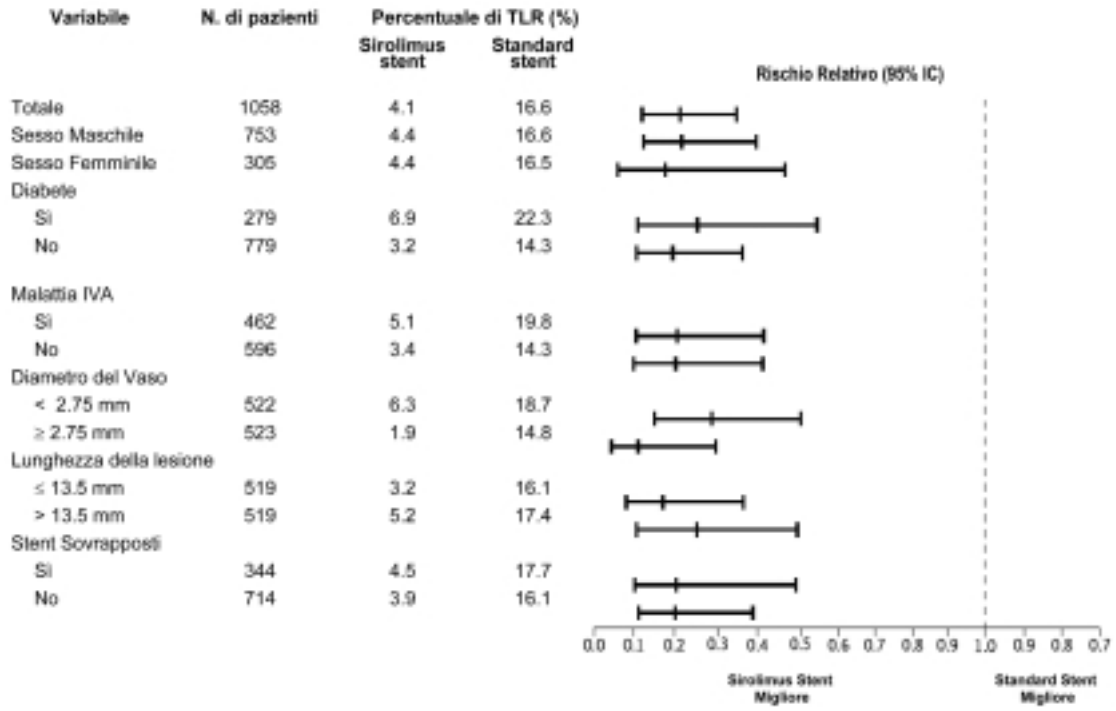

Figura 1. *Incidenza della rivascolarizzazione della lesione target (TLR) (sia con angioplastica che con bypass aortocoronarico) ed i rischi relativi ad un follow-up di 270 giorni in vari sottogruppi di trattamento nel trial SIRIUS. IC = intervallo di confidenza; IVA = arteria interventricolare. Da Moses et al.[10], modificata.*

così come l'endpoint primario (rivascolarizzazione del vaso trattato) rappresentato da un endpoint composito di morte per cause cardiache, infarto miocardico o rivascolarizzazione del vaso trattato è stato ridotto del 59% con l'utilizzo del SES[18]. È stata inoltre osservata una maggiore proliferazione neointimale al margine prossimale dello stent nei vasi di piccolo calibro (diametro di referenza 2.32 mm) che si pensa possa essere dovuta ad un'inadeguata diffusione del farmaco nella parete del vaso in una zona (l'entrata dello stent) dove sono maggiori i fenomeni di turbolenza di flusso. Nello studio europeo E-SIRIUS recentemente pubblicato[19], 350 pazienti con lesioni più lunghe (15-32 mm) in vasi più piccoli (diametro medio 2.55 mm) sono stati randomizzati all'impianto di SES e BMS. Un impianto multiplo di stent è stato effettuato nel 48% dei pazienti. La restenosi intrastent è stata del 5.9% nel gruppo SES vs 42.3% nel gruppo di controllo ($p < 0.0001$) con un'associata significativa riduzione di MACE a 9 mesi (8.0 vs 22.6%, $p < 0.0002$) legata soprattutto alla riduzione della rivascolarizzazione della lesione target (TLR) nel gruppo SES (4.0 vs 20.9%, $p < 0.0001$).

La valutazione di questo stent si è poi estesa a sottogruppi con lesioni più complesse. Lo studio SIRIUS Bifurcation (Di Mario C., dati non pubblicati) ha arruolato 86 pazienti affetti da lesioni in biforcazione al trattamento con SES in entrambe le branche (gruppo A) o solamente nella branca principale associata a "provisional stenting" della branca secondaria (gruppo B). I crossover erano consentiti se il risultato iniziale non fosse stato soddisfacente. Un terzo del gruppo A è stato composto dai crossover, provocando un errore di campionamento dei risultati per la presenza di casi più difficili in questo gruppo. Sono state quindi trattate più lesioni con due stent (n = 63) rispetto alle lesioni con stent/pallone (n = 22). A 6 mesi, il 27.5% dei casi nel gruppo A ed il 19.0% dei casi nel gruppo B presentava restenosi nel segmento trattato. La restenosi è stata maggiore all'ostio della branca secondaria (11.9% dei casi) rispetto alla branca principale (6.1%). Una TLR è stata necessaria nell'11.7% dei casi. Questo studio suggerisce quindi che l'impianto di SES nelle biforcazioni è associato ad una riduzione degli eventi rispetto ai dati storici della letteratura, con una marcata riduzione della restenosi nella branca principale ma con una restenosi focale all'ostio della branca secondaria.

Risultati incoraggianti provengono ancora dall'utilizzo dei SES per il trattamento di lesioni restenotiche. Il registro sulla restenosi con stent che ha arruolato 41 pazienti tra Brasile e Rotterdam ha mostrato una perdita tardiva media di 0.36 ± 0.46 mm nello stent e di 0.16 ± 0.42 mm nella lesione al controllo angiografico a 12 mesi[20,21]. Un solo paziente ha sviluppato nuovamente restenosi ad 1 anno dal follow-up. Nel gruppo trattato a Rotterdam, caratterizzato da lesioni più complesse si sono verificati due decessi, una trombosi intrastent e 2 pazienti hanno avuto una nuova evidenza angiografica di restenosi.

In questo contesto, i risultati a lungo termine del trial ARTS-II, che mette a confronto un gruppo di pa-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.187.103 Sat, 27 Apr 2024, 20:12:22

zienti più a rischio, multivasale, con un numero maggiore di lesioni per paziente e maggiore incidenza di diabete, ipertensione, dislipidemia, trattati con SES (n = 606) con quelli del braccio interventistico (n = 600) e chirurgico (n = 605) arruolati nello studio ARTS-I, sono attesi con estremo interesse. I risultati a 6 mesi, hanno mostrato un'incidenza di MACE del 6.4% rispetto al 9.0% del braccio chirurgico e del 20% del braccio PTCA dello studio ARTS-I (Serruys P., dati non pubblicati). Inoltre, sebbene la popolazione trattata con SES sia ad alto rischio, la percentuale di pazienti libera da reinterventi di rivascolarizzazione risulta del 97.3% nel gruppo SES del trial ARTS-II, rispetto al 94.5% del braccio bypass aortocoronarico (CABG) e dell'84.7% del braccio interventistico dell'ARTS-I, suggerendo una migliore efficacia del DES nel trattamento di pazienti/lesioni complesse rispetto alla chirurgia ed all'angioplastica tradizionale.

Recentemente sono stati presentati i dati preliminari del registro RESEARCH (Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital) in cui è stato valutato l'utilizzo del SES in un quadro più realistico caratterizzato da pazienti e da lesioni anatomicamente più complesse. In questo registro sono stati arruolati 1072 pazienti (2346 lesioni) trattati con stenting SES multivasale nel 32% dei casi, lesioni in biforcazione nel 20% ed una lunghezza complessiva di stent impiantati > 48 mm nel 31% dei casi. A 6 mesi di follow-up vi è stata una riduzione della necessità di rivascolarizzazione del vaso trattato nel gruppo SES rispetto al controllo (2.7 vs 7.1%, $p < 0.01$) così come di MACE (6.9 vs 11.4%, $p < 0.01$)[22]. Inoltre, i dati di 198 pazienti arruolati in questo registro che si sono presentati con una sindrome coronarica acuta sono stati raffrontati con un gruppo di controllo di 301 pazienti consecutivi trattati con stent tradizionali immediatamente prima l'inizio di questo studio[23]. L'incidenza di MACE a 30 giorni (valutata come morte, infarto miocardico non fatale o nuova rivascolarizzazione) è stata simile nei due gruppi (SES 6.1 vs 6.8% nel gruppo di controllo, $p = 0.2$). Una trombosi intrastent è avvenuta nello 0.5% dei casi con SES e nell'1.7% dei casi di controllo ($p = 0.4$). A 6 mesi (70% dei pazienti controllati) nessun paziente dimostrava restenosi angiografica e la perdita tardiva era di -0.04 ± 0.25.

Per testare l'efficacia del DES al paclitaxel (PES) sono stati disegnati una serie di trial clinici (TAXUS I-TAXUS VI) con stent a due differenti cinetiche di rilascio (lento-SR e moderato-MR). Nella formulazione moderata il farmaco (in quantità 8 volte maggiore) viene rilasciato nei primi 2 giorni dall'impianto mentre nella formulazione lenta vi è un rilascio continuo di farmaco per 15-20 giorni.

Il primo trial su larga scala recentemente pubblicato e che ha comparato lo stent TAXUS-SR ed MR con BMS (TAXUS II)[12] ha arruolato un totale di 536 pazienti in 38 centri randomizzandone 267 tra TAXUS-SR e stent metallico e 269 tra TAXUS-MR e stent metallico. Criteri di inclusione angiografica sono stati una percentuale di stenosi compresa tra 51 e 99%, calibro luminale tra 3.0 e 3.5 mm, e lunghezza di lesione < 12 mm. L'endpoint primario, rappresentato dalla percentuale di volume di ostruzione all'esame ecografico intravascolare tridimensionale al follow-up a 6 mesi ha mostrato una riduzione significativa sia con il TAXUS-SR (7.8 vs 23.2%) che con il TAXUS-MR (7.8 vs 20.5%) in comparazione con il gruppo di controllo ($p < 0.0001$). Inoltre l'incidenza di MACE (morte, infarto miocardico e TLR) a 6 mesi è stata significativamente minore nel gruppo TAXUS-SR (8.5%) e TAXUS-MR (7.8%) rispetto ai controlli (19.5 e 20.5%, $p < 0.005$). Il beneficio è stato mantenuto a 12 mesi con un'incidenza di TLR di 4.7% (SR) e di 3.8% (MR) significativamente minore rispetto ai controlli (12.9 e 16.0%, rispettivamente). Questo studio suggerisce quindi che vi è un'efficacia simile tra le due formulazioni e che un dosaggio SR sia probabilmente sufficiente a ridurre in maniera significativa la restenosi in lesioni non ad alto rischio. Non è chiaro se un simile dosaggio possa essere ugualmente efficace in pazienti più a rischio o con lesioni più complesse.

Nello studio TAXUS III sono stati trattati con stent TAXUS 28 pazienti affetti da restenosi intrastent[24]. A 12 mesi, è stata osservata una reocclusione totale ed in 3 altri pazienti una nuova restenosi intrastent (di cui uno in uno stent metallico impiantato per dissezione e due restenosi in un gap tra due DES).

Lo studio TAXUS IV[25] ha arruolato 1326 pazienti con lesioni da 10 a 28 mm di lunghezza randomizzandole a TAXUS-SR e BMS. A 9 mesi si è osservato una significativa riduzione della TLR (dall'11 al 3%) e della TLR (dal 12 al 4.7%) con il DES. Non sono state osservate differenze significative tra i due gruppi in termini di MACE a 30 giorni. L'incidenza di TLR nei pazienti diabetici è stata di 5.2% con il DES rispetto al 16% nel gruppo di controllo e nel sottogruppo dei pazienti con follow-up angiografico la restenosi binaria si è ridotta dal 26.6 al 7.9% (Fig. 2).

Il TAXUS VI (Dawkins K.D., dati non pubblicati) è la controparte europea del trial americano TAXUS V che si è proposto di verificare l'efficacia del DES nel trattamento delle lesioni lunghe (18-40 mm, media 21 mm), con vasi di più piccolo calibro (da 2.5 a 3.75 mm), più alta proporzione di diabetici e con la possibilità di effettuare sovrapposizione di stent multipli sul singolo vaso. I pazienti sono stati randomizzati all'impianto di TAXUS-MR (n = 219) o stent tradizionale (n = 227) e stratificati per la presenza o meno di diabete mellito. I risultati a 9 mesi hanno mostrato che la rivascolarizzazione del vaso trattato, endpoint primario dello studio, è stato del 9.1% nel gruppo trattato con PES rispetto al 19.4% nel gruppo di controllo. La TLR è stata del 6.8% nel gruppo PES rispetto al 18.9% del gruppo controllo, così come si è osservata una riduzione di MACE (16.4% nel PES vs 22.5% nel gruppo trattato con stent tradizionale, p = NS). La re-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.187.103 Sat, 27 Apr 2024, 20:12:22

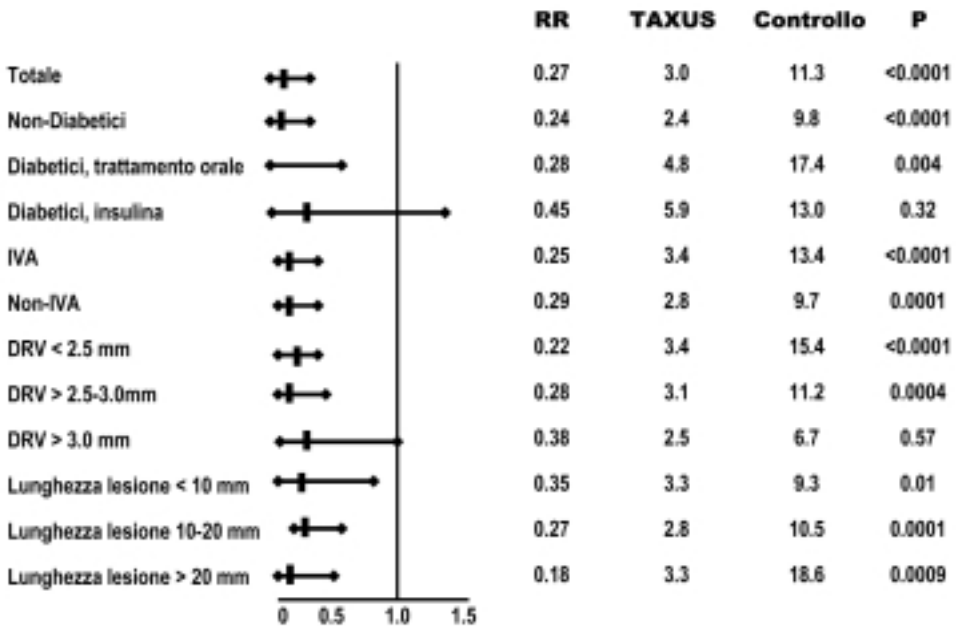

Figura 2. *Incidenza della rivascolarizzazione della lesione target (sia con angioplastica che con bypass aortocoronarico) ed i rischi relativi (RR) ad un follow-up di 9 mesi nel trial TAXUS IV. DRV = diametro di riferimento del vaso.*

stenosi binaria nel gruppo trattato con stent TAXUS è risultata del 9.1 in confronto con il 32.9 del gruppo trattato con stent tradizionale ($p < 0.0001$). Nei diabetici, la restenosi binaria è risultata 10.8 nel gruppo PES in confronto al 47.6 nel gruppo di controllo ($p < 0.0005$) con un'incidenza di TLR del 2.6% per il PES vs 22% per il BMS ($p < 0.001$), suggerendo che lo stent TAXUS-MR impiantato in questa popolazione ad alto rischio è estremamente efficace nel ridurre a distanza la necessità di rivascolarizzazione del vaso trattato.

Dati provenienti dall'utilizzo dei DES in un contesto clinico più reale saranno forniti da registri post-marketing attualmente in corso: il registro WISDOM[26] (Web Based Taxus Intercontinental Observational Data Transitional Registry Program) in cui sono stati sinora arruolati 778 pazienti con un'incidenza del 33.4% di diabetici e del 32% di stent multivasale. Inoltre il registro TRUE[27] (Taxus in Real Life Usage Evaluation) disegnato dal nostro gruppo ha arruolato 817 pazienti (23% di diabetici) con lesioni complesse (vasi piccoli, n = 337; lesioni lunghe, n = 185, biforcazioni, n = 184; tronco comune non protetto, n = 76; occlusioni croniche totali, n = 136) trattati con stent TAXUS (n = 1858) in cinque centri europei. I MACE compositi a 30 giorni (morte, infarto miocardico, CABG e re-PTCA) sono finora intorno al 7.5%. A 6 mesi, l'incidenza cumulativa di MACE nel gruppo di pazienti eleggibile (n = 519) è stata del 30.7% con una TLR clinica dell'11% in questo gruppo di lesioni complesse.

In definitiva tutti gli studi elencati dimostrano chiaramente che la restenosi post-angioplastica può essere significativamente ridotta con l'utilizzo dei DES (Fig. 3)[28]. I vantaggi dei DES sono inoltre particolarmente evidenti in sottogruppi ad alto rischio quali diabetici, piccoli vasi e lesioni lunghe[29] (Grube E., dati non pubblicati).

Ma nonostante alcuni DES quali il Cypher ed il TAXUS siano stati approvati dagli organismi competenti e siano ormai disponibili sul mercato europeo ed americano, vi è da dire che non tutti i DES sono uguali. Infatti, il processo di approvazione clinica si è interrotto per diversi DES che non hanno dimostrato una riduzione significativa della restenosi durante gli studi clinici iniziali. Inoltre, sebbene dopo 3 anni di follow-up del trial FIM, 2 anni dello studio RAVEL ed 1 anno dello studio SIRIUS molti dubbi legati all'utilizzo del DES siano svaniti (Tab. I), di converso abbiamo anche imparato che queste piattaforme non sono affatto inerti e possono causare danni alla parete vasale con un meccanismo di tossicità non dose-dipendente ed un effetto negativo legato a concentrazioni troppo alte o a rilascio prolungato[30,31]. I trial ACTION (Serruys P., dati non pubblicati) e SCORE[32] (Study to Compare Restenosis rate Between QueST and QuaDS-QP2) sono l'esempio palese di questi concetti.

L'impatto economico-sanitario degli stent medicati

Lo stretto controllo economico sui budget a cui siamo oramai abituati negli ospedali italiani fa sì che l'attuale utilizzo dei DES non avvenga in una percentuale > 21% delle procedure totali[33]. Un'attenta suddivisione dei pazienti in sottogruppi sulla base del rischio di restenosi – che implica l'uso eventuale del DES – risulta difficile per noi cardiologi perché sebbene i più recenti

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.187.103 Sat, 27 Apr 2024, 20:12:22

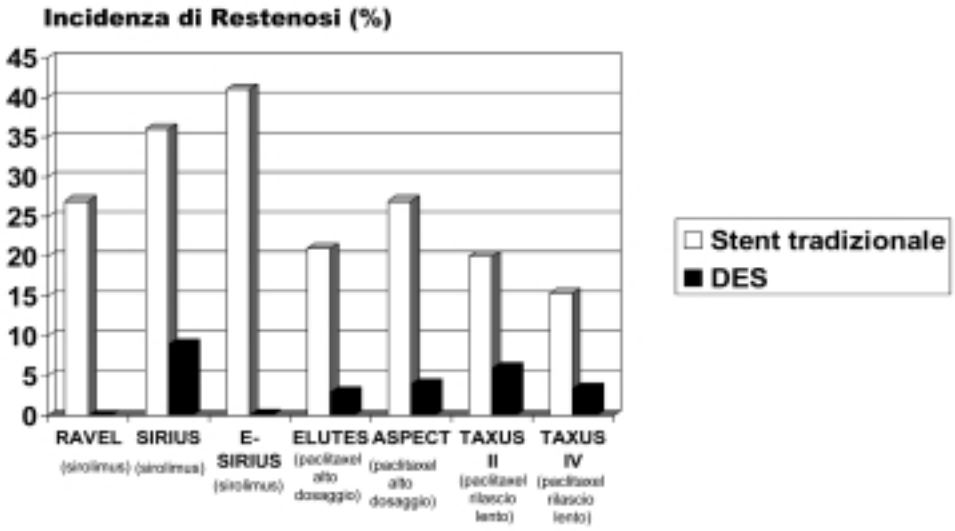

Figura 3. *Incidenza della restenosi nei diversi trial sinora pubblicati nei gruppi trattati con stent medicato (DES) in comparazione allo stent metallico tradizionale.*

Tabella I. Problemi legati all'utilizzo degli stent medicati (DES) nella totalità dei pazienti.

Efficacia
Impatto clinico
Riduzione di morte, infarto o semplice riduzione di rivascolarizzazione ripetuta del vaso trattato?
Incidenza alta di eventi nel gruppo di controllo
Trial con i DES
Pazienti non complicati con lesioni non complesse; risultati in lesioni/pazienti complessi?
Non tutte le lesioni e non tutti i pazienti beneficiano dell'impianto di DES
Sicurezza
Preoccupazione per i risultati a lungo termine
Apposizione incompleta dello stent con trombosi subacuta
Aneurismi
Alti dosaggi con stent più lunghi/larghi
Segmenti vasali coperti da due stent a contatto
Infiammazione tardiva
Tossicità sistemica
Interazioni con farmaci/brachiterapia
Costo
Costi elevati per benefici minori (riduzione solo della restenosi)

studi clinici quali il TAXUS VI abbiano fornito chiare indicazioni sui sottogruppi più soggetti a tale rischio (diabetici, lesioni lunghe, piccoli vasi)[29] (Grube E., dati non pubblicati), si pone comunque il problema etico del non poter offrire a tutti i pazienti il miglior trattamento oggi disponibile.

Per risolvere questo dilemma bisognerebbe riflettere sull'effettiva importanza clinica legata alla riduzione della restenosi generata dall'utilizzo dei DES[24]. Come è ben noto a chi effettua abitualmente PTCA, la restenosi può comportare un aumentato rischio di infarto del miocardio (nel caso ad esempio di una restenosi aggressiva che causi una trombosi intrastent), ma non necessariamente di mortalità[34]. Inoltre, come sottolineato già precedentemente da uno studio di Lemos et al.[23,35], non vi sono differenze nell'incidenza di MACE, definiti come morte, infarto miocardico non fatale e necessità di rivascolarizzazione tra pazienti affetti da sindromi coronariche acute e sottoposti ad impianto di SES rispetto a quelli trattati con BMS suggerendo che l'impianto di SES è sovrapponibile a quello di BMS in termini di sicurezza.

Gli unici endpoint modificati dal DES tra i MACE presi in esame dai maggiori trial sono quindi la restenosi (endpoint angiografico) e la rivascolarizzazione della lesione/vaso trattato (endpoint clinico). È chiaro come la prevenzione della restenosi può quindi rivelarsi più o meno sufficiente a compensare il costo aggiuntivo dello stent a rilascio di farmaco a seconda della popolazione che si prende in esame (soggetti ad alto od a basso rischio di sviluppare restenosi e di necessità di rivascolarizzazione del vaso trattato dopo impianto dello stent). D'altro canto vi è però da ammettere che una riduzione di quasi il 70% nell'incidenza di restenosi nella popolazione generale rappresenta un enorme progresso nel trattamento dei pazienti affetti da cardiopatia ischemica. Questo significa una riduzione della sintomatologia, una riduzione del bisogno di ripetere la procedura, una riduzione del numero di ospedalizzazioni, tutte cose che comportano da un lato un beneficio sulla qualità di vita dei nostri pazienti e dall'altro gettano una solida base perché le tecniche interventistiche si trasformino in una procedura duratura nel tempo e sovrapponibile quindi alle strategie di rivascolarizzazione chirurgica.

Una volta valutati i benefici clinici occorre analizzare l'impatto economico della nuova tecnologia. I modelli di costo-efficacia che si basano sul guadagno economico per vita salvata suggeriscono come sia da considerarsi costo-efficace una procedura interventistica che sia capace di portare, con una spesa inferiore € 50 000, un guadagno di 1 anno di vita e come procedure che aumentano questo guadagno con costi inferio-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.187.103 Sat, 27 Apr 2024, 20:12:22

ri a € 10 000 siano da considerarsi altamente efficaci. In assenza di vite salvate, come dimostra la mancanza di differenze significative negli "hard MACE" con l'utilizzo dei DES, l'analisi va effettuata sul miglioramento della qualità di vita o di produttività individuale con un impatto economico chiaramente molto minore a fronte di una spesa significativamente molto maggiore. I risultati degli studi effettuati con DES fanno pensare che i maggiori costi indotti dal prezzo dei DES e dall'aumento del numero di PTCA possano essere compensati o ridotti grazie ad una diminuzione di interventi di CABG e di reinterventi di PTCA a causa di restenosi. L'utilizzo dei DES comporterebbe una minore invasività (riduzione nel numero di CABG) e, se dimostrato, un risultato clinico equivalente. Un aumento di PTCA e diminuzione di CABG dovrebbe quindi portare ad un risparmio per il SSN. Marchetti et al.[36] hanno calcolato che nel primo anno di utilizzo in pazienti con lesioni singole o multivasali l'impianto di un DES potesse prevenire da 123 a 182 rivascolarizzazioni per 1000 pazienti rispetto al trattamento con BMS con un risparmio netto di € 1036-1800 per paziente trattato, con un risparmio annuale di € 39 milioni per anno per il SSN. La riduzione dei costi per il SSN non significa necessariamente però un risparmio per l'ospedale. Bisogna infatti distinguere con attenzione il "payor", lo stato/regione/autorità sanitaria locale e/o assicurazione dal "provider"-ospedale. Soprattutto nel caso di rimborso degli ospedali a DRG, minore il numero di DRG rimborsati (meno procedure a causa di diminuita restenosi e di una riduzione del numero di interventi di bypass) maggiore il risparmio per il "payor".

Di converso, vediamo che cosa questo possa significare per l'ospedale. I risultati riportati da D.J. Cohen (dati non pubblicati) non sono incoraggianti: basandosi su un modello di simulazione e considerando pari al 13% la necessità media di dovere ripetere un'angioplastica per restenosi dopo impianto di stent non medicato il costo della restenosi viene calcolato in € 2200. Questo costo potrebbe essere accettabile nell'eventualità che venga impiantato un solo stent. La realtà è ben diversa e, seppur con variazioni ampie, la media di utilizzo di stent per paziente va da un minimo di 1.4 a un valore di 3.6 (studio ARTS-II). Se si tiene conto di questi valori, si capisce che il solo vantaggio economico di € 2200 per paziente non può compensare gli aumenti di costo derivanti dall'utilizzo di DES multipli. Quindi senza un aggiornamento delle tariffe DRG, un ospedale che facesse un uso esteso di DES andrebbe immediatamente in perdita.

Le tariffe di rimborso insufficienti non sono l'unica ragione dei problemi legati all'introduzione dei DES nella pratica clinica. Le proiezioni economiche riportate da un recente lavoro di Kong et al.[37] dimostrano una perdita del margine operativo (indicatore della redditività aziendale: è calcolato come rapporto fra l'utile operativo e il valore dei ricavi nel periodo considerato) nel caso di un ospedale che utilizzasse i DES per la quasi totalità delle procedure, a causa della diminuzione di interventi remunerativi quali CABG e re-PTCA. Infatti utilizzando un modello computerizzato di transizione di malattia basata su dei costi reali di una struttura ospedaliera, Kong et al.[37] hanno simulato le conseguenze economiche e cliniche per gli ospedali statunitensi legate al passaggio dei DES nei 5 anni successivi alla loro introduzione. Con un numero di procedure che passava ad un utilizzo dei DES dell'85% nel primo anno di attività nel modello di simulazione, il numero medio di rivascolarizzazioni si riduceva del 60.4% a 5 anni rispetto al modello basale (senza utilizzo del DES). Quindi, in accordo a questo modello se non avvenivano delle modifiche nelle modalità di rimborso, il profitto di un ospedale con un laboratorio di emodinamica con un volume di 3112 pazienti/anno, passava da un profitto di $ 2.01 milioni/anno ad una perdita di $ 8.10 milioni/anno nel primo anno e di $ 8.7 milioni negli anni successivi. Questo rappresentava una riduzione degli introiti complessivi legata soprattutto alla riduzione delle procedure di CABG in seguito all'utilizzo estensivo dei DES di circa $ 55.71 milioni in 5 anni. Tale perdita poteva diminuire a 4.75 milioni nel primo anno ed a 5.6 milioni negli anni successivi in seguito all'introduzione di un rimborso incrementale che comunque, concludeva lo studio, non sarebbe stato in grado probabilmente di coprire le perdite a distanza nel tempo.

Quindi ad influenzare le nostre scelte non contribuisce solo l'elevato costo del DES. In un sistema di DRG, nell'eventualità che il rimborso non sia sufficiente o abbastanza remunerativo, la pratica clinica è limitata dalle scelte statali/regionali. Infatti, uno studio nordamericano[38] mostra che più del 40% delle cure mediche dei DRG riguardano i trattamenti e non le diagnosi, portando all'eccessivo utilizzo di alcuni trattamenti intensivi. Altri studi hanno invece mostrato che tariffe insufficienti associate ad alcuni trattamenti hanno effetto opposto, riducendone l'uso. Pertanto, per implementare con successo un sistema di DRG, è importante determinare una corretta scala di rimborsi, poiché tale sistema può essere un ottimo modo per allocare le risorse in modo efficace, se adattato alle particolari esigenze del singolo sistema sanitario locale.

Analisi della situazione italiana

Vista la differenza tra il sistema sanitario statunitense e quello italiano occorre costruire un modello di simulazione simile a quelli descritti nella letteratura, ma specifico per le esigenze della struttura sanitaria italiana. In Italia, nel 2002, sono state effettuate 75 779 PTCA con un aumento percentuale rispetto al 2001 del 15.8%. In queste procedure, l'aumento percentuale dell'utilizzo di stent è stato del 20.6% (da 53 411 nel 2001 a 64 405 nel 2002) con in media 1.2 stent impiantati per paziente per un totale di circa 77 286 stent[39] (si è scel-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.187.103 Sat, 27 Apr 2024, 20:12:22

to di utilizzare i dati GISE relativi alle procedure del 2002 per confrontarli con i dati relativi alle procedure di CABG forniti dal Ministero della Salute ed aggiornati anch'essi al 2002). Da un'attenta analisi delle schede di dimissione ospedaliera del Ministero della Salute dell'anno 2002 (accessibili dal sito www.minsan.it) e del tariffario DRG del 1997, fra le regioni emergono differenze cliniche ed economiche significative. Per la stessa procedura, in base alle modalità di "produzione" dei singoli ospedali, le regioni retribuiscono in modo diverso le strutture ospedaliere: per ciò che riguarda i DRG-PTCA si passa da un minimo di € 2649 per la Sardegna ad un massimo di € 7455 per il Friuli Venezia Giulia con uno scostamento dalla media delle tariffe regionali (€ 6233) rispettivamente del -57.5 e del 19.6%; analogamente per i DRG-CABG si passa da un minimo di € 12 489 per la Sardegna ad un massimo di € 18 765 per il Friuli Venezia Giulia con uno scostamento dalla media delle tariffe regionali (€ 15 534) rispettivamente del -19.6 e del 20.8%.

Dall'analisi della differenza di rimborso delle due procedure si è potuto osservare che il numero di procedure di CABG rispetto a quello di PTCA è tanto più basso laddove la differenza tra DRG-CABG e DRG-PTCA è superiore alla media delle tariffe regionali: per esempio nel caso del Friuli Venezia Giulia dove la differenza è pari a € 11 300 (ossia il 21.5% in più rispetto alla differenza media regionale che è di € 9301) il rapporto PTCA/CABG è uguale a 2.32, < 3.14 della Toscana dove la differenza fra i DRG (per la PTCA, € 6806; per il CABG, € 14 462) è il 17.8% più bassa rispetto a quella media regionale.

Oltre a questa differenza di rimborso fra le due procedure anche il rimborso dei DES varia da regione a regione: in Puglia per esempio esiste un rimborso totale dei DES, in Lombardia attualmente è previsto un rimborso del 45% del prezzo medio di mercato, in Campania è stato istituito un fondo regionale per il rimborso dei DES e in Sicilia è in corso un registro regionale che prevede nei centri partecipanti la copertura del costo dello stent[40].

Questa eterogeneità potrebbe comportare che i vari attori, a seconda delle responsabilità di budget, seguano logiche diverse sull'adozione dei DES:

• le regioni, come responsabili del budget sanitario, avrebbero forti motivazioni ed incentivi ad adottare tecnologie che permettono di risparmiare sui costi o con rapporto costo-efficacia positivo;

• le aziende ospedaliere, i presidi ospedalieri e le cliniche private accreditate potrebbero opporsi al cambiamento perché hanno forti vincoli di spesa. In particolare, per le aziende ospedaliere e le case di cura, i DES sostituirebbero trattamenti vantaggiosi (sono ancora remunerativi i DRG relativi al CABG), aumenterebbero i costi di procedure di PTCA e potrebbero ridurre le entrate a causa della riduzione del numero di reinterventi;

• i cardiologi percepiscono i DES come un'opportunità per curare in modo più definitivo determinate categorie di pazienti, ma condizionati dal budget hanno difficoltà ad inserirli nella pratica quotidiana.

In ogni caso, una valutazione dell'impatto economico sulle aziende sanitarie locali e sul SSN legato all'introduzione dei DES può individuare quattro significativi cambiamenti possibili:

• aumento del costo della singola PTCA, dovuto al prezzo superiore del DES rispetto agli stent tradizionali;

• aumento del numero di PTCA, dovuto all'ampliamento del numero di pazienti trattabili in alternativa al CABG;

• diminuzione conseguente dei CABG;

• diminuzione dei tassi di restenosi con conseguenti benefici relativi sia dei costi diretti (riduzione del numero di reinterventi, riduzione di CABG, riduzione degenza ospedaliera, aumento disponibilità posti letto per il trattamento di più pazienti, riduzione delle liste d'attesa e dei test diagnostici), sia dei costi indiretti (perdita di produttività) e dei benefici non economici (miglioramento della qualità di vita dei nostri pazienti).

Facendo riferimento allo studio clinico TAXUS IV[41], abbiamo sviluppato un modello decisionale interattivo per confrontare il costo medio iniziale e di follow-up del trattamento alternativo con BMS, PES o CABG. Sono molte le variabili da tenere in considerazione, ed in particolare quelle nell'eventualità di riuscita o non riuscita dell'intervento. Nel caso di intervento avvenuto con successo, infatti, l'ipotesi più ottimistica è quella della totale assenza di complicazioni; ipotesi contrapposta ad un evento di infarto o ictus, o addirittura di decesso, pur considerando l'eventualità di un nuovo intervento, ancora questa volta con la possibilità di scelta fra impianto di stent o di CABG. Tutte queste situazioni hanno costi che variano secondo la tecnica utilizzata e della probabilità che si renda necessaria una rivascolarizzazione.

Per semplificare il calcolo dei costi iniziali e di follow-up sono state fatte opportune ipotesi sui parametri del modello:

• per quanto riguarda l'aspetto dei costi di procedura, è importante sottolineare che, per il calcolo del costo delle PTCA con stent e del CABG, non sono stati utilizzati i costi reali dell'ospedale bensì le tariffe DRG ministeriali (Ministero della Salute 1997 e nel caso di CABG si è calcolata la media dei codici DRG 106 e 107). Si è assunto quindi che i costi sostenuti dall'ospedale coincidano o comunque vengano coperti dal rimborso DRG[42];

• per quanto riguarda il costo relativo al prezzo dello stent impiantato, il BMS non è considerato in quanto risulta compreso all'interno della tariffa DRG 112; per quanto riguarda invece il PES, si ipotizza un rimborso aggiuntivo del 60% (ossia la differenza di costo fra i prezzi medi di BMS e PES ad oggi valutata a circa € 1350).

Lo scopo di questo modello è simulare l'impatto di questa innovazione nel caso di un rimborso potenzialmente completo (ossia il 60% extra a cui si è fatto rife-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.187.103 Sat, 27 Apr 2024, 20:12:22

rimento poco sopra) da parte del SSN nel suo complesso (tutte le regioni). Si è inoltre ipotizzato un uso di 1.4 stent per paziente nella procedura standard e di 2.4 stent in caso di patologia multivasale. Per il calcolo del costo delle procedure di reintervento ci si è avvalsi del tasso di rivascolarizzazione e della ripartizione delle modalità di reintervento indicati nell'ultimo studio clinico TAXUS IV[41]; per quello del costo del CABG invece ci si è attenuti allo studio ARTS-I[43]. Secondo, lo studio TAXUS IV e ARTS-I passando dal BMS al DES si ha una riduzione della percentuale di reinterventi (da 15.5 a 4.2%), differenza che diventa ancora più rilevante nel caso di pazienti diabetici (20.2 vs 7.1%), piccoli vasi (22.2 vs 5.4%) e lesioni lunghe (22.7 vs 5.5%).

Le formule utilizzate nel modello sono state le seguenti:

• *costo PTCA con BMS = costo PTCA iniziale con BMS + costo rivascolarizzazione,*
dove costo PTCA iniziale con BMS = DRG-PTCA, costo rivascolarizzazione = %TLR * [(%POBA * DRG-PTCA) + (%stent * DRG-PTCA) + (%CABG * DRG-CABG)],

• *costo PTCA con PES = costo PTCA iniziale con PES + costo rivascolarizzazione,*
dove costo PTCA iniziale con PES = DRG-PTCA + (numero PES * 60% di prezzo PES), costo rivascolarizzazione = %TLR * [(%POBA * DRG-PTCA) + (%stent * DRG-PTCA) + (%CABG * DRG-CABG)],

• *costo CABG = costo CABG iniziale + costo rivascolarizzazione CABG,*
dove costo CABG iniziale = DRG-CABG + costo riabilitazione, costo rivascolarizzazione CABG = %TLR * [(%POBA * DRG-PTCA) + (%stent * DRG-PTCA) + (%CABG * DRG-CABG)].

Tenendo conto di tutte queste ipotesi si è quindi in grado di calcolare le differenze di costo per procedura/paziente in caso di utilizzo del PES vs BMS. Rispetto alla procedura con BMS il costo medio di quella con il PES è > 6% (€ 8125 vs € 7651) (Fig. 4); tale percentuale è ridimensionata in caso di pazienti ad alto rischio di restenosi (4% per diabetici, 2% per lesioni lunghe e nel caso dei piccoli vasi si ha addirittura un risparmio del 3%).

L'incremento dei costi iniziali viene immediatamente recuperato nella fase di follow-up, poiché i tassi di restenosi per i BMS nella pratica clinica sono più alti rispetto a quelli rilevati nello studio TAXUS IV, soprattutto per i pazienti ad alto rischio; in letteratura per i diabetici il TLR di BMS varia dal 17 al 28%[44,45], per i piccoli vasi[46,47] dal 13 al 31%, per le lesioni lunghe il TLR è pari al 18%[48].

Pertanto, tenendo conto dei due fattori di variabilità (il costo extra del PES vs BMS e il suo tasso di reintervento), se aumenta la TLR per BMS, il costo superiore del PES viene sempre più assorbito. Se nel caso di conversione da BMS a PES il vantaggio economico può non apparire così evidente, nel caso di migrazione da CABG a PTCA il costo-efficacia del PES risulterebbe tutt'altro che trascurabile: infatti, mantenendo valide le ipotesi fatte sopra e considerando solo il caso di patologia multivasale (e quindi ipotizzando l'utilizzo di 2.4 stent per procedura), il costo per paziente a 12 mesi risulterebbe ridotto del 30% (€ 10 170 in caso di PTCA con PES vs € 14 584 in caso di CABG) (Fig. 4).

Simulazione sulla popolazione italiana

Utilizzando i dati forniti dal GISE per il 2002 e quelli contenuti nelle schede di dimissione ospedaliera del Ministero della Salute (75 779 PTCA di cui 64 405 con stent e 28 267 CABG), ed ipotizzando una conversione totale per i pazienti diabetici, con piccoli vasi e lesioni lunghe [che secondo l'European Heart Survey on Revascularisation (Wijns W., dati non pubblicati) costituiscono il 60% della popolazione di PTCA] e del 15% da CABG a PTCA, il SSN può arrivare ad un risparmio dell'ordine del 2.1% pari a circa € 18.60 milioni pur garantendo un rimborso aggiuntivo per il PES pari a € 1110 per ogni PES (Fig. 5).

È importante sottolineare il fatto che i pazienti convertiti dalle vecchie procedure alla nuova sono tutti e solo quelli ad alto rischio. Nella realtà la conversione potrebbe riguardare tutti i pazienti, visto che i vantaggi

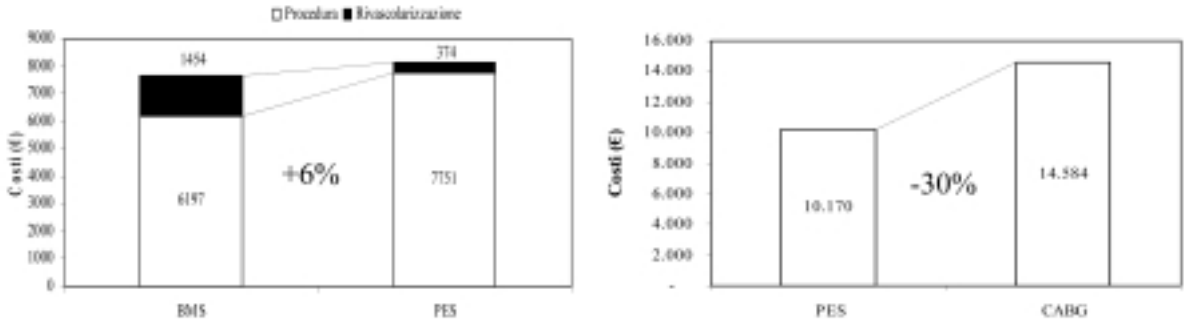

Figura 4. *Costo medio per paziente a 12 mesi dall'impianto di stent metallico tradizionale (BMS) rispetto a stent medicato al paclitaxel (PES) per patologia monovasale* (pannello a sinistra) *e di PES per patologia multivasale rispetto al bypass aortocoronarico (CABG)* (pannello a destra) *nel modello economico di simulazione. Si è ipotizzato un uso di 1.4 stent per paziente nella patologia monovasale e di 2.4 stent in caso di patologia multivasale.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.187.103 Sat, 27 Apr 2024, 20:12:22

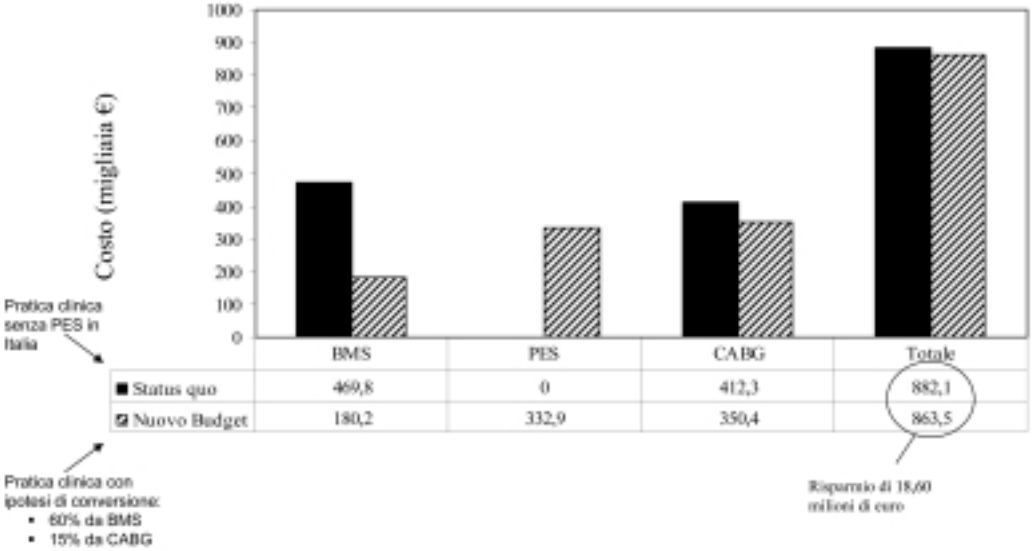

Figura 5. *Differenza di costi per il Sistema Sanitario Nazionale nel modello economico di simulazione fra pratica clinica senza stent medicati (DES) e pratica clinica con ipotesi di conversione da angioplastica coronarica-stent metallico tradizionale (PTCA-BMS) a PTCA-DES per il 60% e da bypass aortocoronarico (CABG) a PTCA-DES per il 15%. PES = stent medicato al paclitaxel.*

ottenuti con la nuova tecnologia potrebbero giustificare l'incremento dei costi. Inoltre, il tasso di conversione del CABG è ritenuto conservativo ed in uno studio di Ferreira et al.[49] è riportata un'attuale riduzione del numero di rivascolarizzazioni chirurgiche pari al 21%.

Bisogna tenere conto che tale modello fornisce un calcolo "macro" dei costi basato solo sul tariffario DRG, senza entrare nei dettagli dei costi attuali (come gli elevati costi di riabilitazione post-CABG, la riduzione dei giorni effettivi di degenza ospedaliera e dei test diagnostici) il cui contributo renderebbe l'impatto dei PES ancora più forte. Accanto all'aspetto economico, non bisogna in ogni caso trascurare i benefici clinici generati dalla riduzione di restenosi. Il risparmio calcolato sopra potrebbe essere utilizzato per aumentare il DRG a favore dell'angioplastica per incoraggiare un maggiore utilizzo di questa pratica rispetto al CABG. Fondamentale per quanto sopra è la dimostrazione di pari efficacia clinica della PTCA con DES rispetto al CABG. Al momento attuale i dati dello studio ARTS[43] e i dati preliminari dello studio ARTS-II il cui arruolamento si è appena concluso sembrano confermare tale ipotesi.

Infine, è importante ricordare che poche delle innovazioni mediche contribuiscono veramente a ridurre i costi, ma se (come sembra) l'eventuale aumento dei costi è bilanciato da un chiaro beneficio clinico e sociale, i DES hanno ottime potenzialità per raggiungere questo obiettivo.

Conclusioni

Riducendo in maniera significativa l'incidenza di restenosi, i DES rappresentano la nuova rivoluzione nel campo della cardiologia interventistica. A tutt'oggi, come suggerito da diversi autori[50-52], i costi elevati e la mancanza di un adeguato rimborso economico impongono una scelta attenta al tipo di lesione ed al tipo di paziente da trattare, in quanto lesioni complesse i pazienti diabetici rappresentano i due gruppi in cui vi sarebbe un sicuro costo-beneficio legato all'utilizzo del DES.

L'abbattimento dei costi dovuto alla competizione tra le diverse industrie produttrici insieme ad una maggiore comprensione del problema della restenosi legata soprattutto all'analisi dei risultati a lungo termine in differenti tipologie di lesioni e di pazienti favorirà probabilmente l'utilizzo sempre più ampio di questa piattaforma nei laboratori di emodinamica.

Per quanto riguarda la realtà italiana, le attuali tariffe DRG per l'angioplastica (DRG 112, 516, 517 e 518 in Lombardia) non consentono la diffusione dei DES, poiché non riconoscono i costi aggiuntivi del DES. Tale processo è necessario affinché le scelte più efficaci per il paziente non diventino economicamente penalizzanti per la realtà ospedaliera che le applica. Una revisione di tali tariffe, che tenga conto del maggior costo del DES e dei benefici clinici che accompagnano il suo utilizzo, non comporterebbe costi aggiuntivi e potrebbe allo stesso tempo produrre un miglioramento della qualità di vita dei pazienti. Dopo un'attenta analisi della realtà attuale occorrerebbe, quindi, definire un nuovo DRG e sviluppare linee guida ufficiali per l'utilizzo di questa nuova piattaforma, permettendo così un approccio equo ed omogeneo nel processo decisionale.

Per ora, in attesa del futuro, non resta che aspettare e continuare a discutere se vi sia un razionale nell'affrontare una spesa sanitaria maggiore, tenendo in mente il filosofo Bertrand Russel quando scriveva che "le più furiose polemiche si verificano su quelle questioni su cui non vi è una chiara evidenza da entrambi i lati".

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.187.103 Sat, 27 Apr 2024, 20:12:22

Riassunto

Numerosi studi con stent medicati (DES) hanno mostrato una significativa riduzione nell'incidenza di restenosi in comparazione con gli stent metallici tradizionali (BMS). Sebbene i benefici clinici del DES sono sempre più evidenti, sono stati sollevati numerosi dubbi sull'aumento dei costi legato al loro utilizzo estensivo. Nella presente rassegna abbiamo proposto un modello economico decisionale interattivo per confrontare il costo medio iniziale e di follow-up del trattamento alternativo con BMS, DES ed intervento chirurgico (bypass aortocoronarico-CABG), applicabile al Sistema Sanitario Nazionale (SSN), considerando il differente rimborso che le singole regioni applicano per il DES e per le procedure di angioplastica (PTCA) e di CABG. L'obiettivo di questo modello è stato quello di simulare l'impatto dell'introduzione del DES nel caso di un rimborso potenzialmente completo da parte del SSN. Si è ipotizzato un uso di 1.4 stent per paziente nella procedura standard e di 2.4 stent in caso di patologia multivasale. Per il calcolo del costo delle procedure di reintervento ci si è avvalsi del tasso di rivascolarizzazione e della ripartizione delle modalità di reintervento indicati nell'ultimo studio clinico TAXUS IV; per quello del costo del CABG invece ci si è attenuti allo studio ARTS-I. Dai risultati è emerso come rispetto alla procedura con BMS il costo medio di quella con lo stent medicato al paclitaxel (PES) è > 6% (€ 8125 vs € 7651); tale percentuale è ridimensionata in caso di pazienti ad alto rischio di restenosi (+4% per diabetici, +2% per lesioni lunghe e nel caso dei piccoli vasi si ha un risparmio del 3%). Inoltre, nel caso di migrazione da CABG a PTCA il costo-efficacia del PES a 12 mesi risulterebbe ridotto del 30% (€ 10 170 in caso di PTCA con PES vs € 14 584 in caso di CABG). Questa rassegna suggerisce che ipotizzando una conversione totale del 60% delle procedure di rivascolarizzazione a DES e del 15% di CABG a PTCA, il SSN può arrivare ad un risparmio di circa il 2.1% del costo totale pari a circa € 18.60 milioni.

Parole chiave: Bypass aortocoronarico; Stent.

Bibliografia

1. Kastrati A, Schomig A, Elezi S, et al. Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 1428-36.
2. Bauters C, Hubert E, Prat A, et al. Predictors of restenosis after coronary stent implantation. J Am Coll Cardiol 1998; 31: 1291-8.
3. Sangiorgi G, Taylor AJ, Farb A, et al. Histopathology of postpercutaneous transluminal coronary angioplasty remodeling in human coronary arteries. Am Heart J 1999; 138 (Part 1): 681-7.
4. Farb A, Sangiorgi G, Carter AJ, et al. Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. Circulation 1999; 99: 44-52.
5. Acute platelet inhibition with abciximab does not reduce in-stent restenosis (ERASER study). The ERASER Investigators. Circulation 1999; 100: 799-806.
6. Lee CW, Chae JK, Lim HY, et al. Prospective randomized trial of corticosteroids for the prevention of restenosis after intracoronary stent implantation. Am Heart J 1999; 138: 60-3.
7. Sangiorgi G, Holmes DR, Schwartz RS. Restenosis: etiologies and prevention. In: Yusuf P, ed. Evidence based cardiology. 2nd edition. London: BMJ, 2002: 345-73.
8. Holmes DR Jr, Savage M, LaBlanche JM, et al. Results of Prevention of Restenosis with Tranilast and its Outcomes (PRESTO) trial. Circulation 2002; 106: 1243-50.
9. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al, for the RAVEL Study Group. Randomized Study with the Sirolimus-Coated Bx Velocity Balloon-Expandable Stent in the Treatment of Patients with de Novo Native Coronary Artery Lesions. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. N Engl J Med 2002; 346: 1773-80.
10. 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.
11. Grube E, Silber S, Hauptmann KE, et al. TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. Circulation 2003; 107: 38-42.
12. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, et al, for the TAXUS II Study Group. Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. Circulation 2003; 108: 788-94.
13. Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC, et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. Circulation 2001; 104: 2007-11.
14. Marx SO, Marks AR. Bench to bedside: the development of rapamycin and its application to stent restenosis. Circulation 2001; 104: 852-5.
15. Degertekin M, Serruys PW, Foley DP, et al. Persistent inhibition of neointimal hyperplasia after sirolimus-eluting stent implantation: long-term (up to 2 years) clinical, angiographic, and intravascular ultrasound follow-up. Circulation 2002; 106: 1610-3.
16. Sousa JE, Costa MA, Sousa AG, et al. Two-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up after implantation of sirolimus-eluting stents in human coronary arteries. Circulation 2003; 107: 381-3.
17. de Feyter PJ, Kay P, Disco C, Serruys PW. Reference chart derived from post-stent-implantation intravascular ultrasound predictors of 6-month expected restenosis on quantitative coronary angiography. Circulation 1999; 100: 1777-83.
18. Sousa JE, Serruys PW, Costa MA. New frontiers in cardiology: drug-eluting stents. Part I. Circulation 2003; 107: 2274-9.
19. Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, et al. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). Lancet 2003; 362: 1093-9.
20. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, et al. Sirolimus-eluting stent for the treatment of in-stent restenosis: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. Circulation 2003; 107: 24-7.
21. Degertekin M, Regar E, Tanabe K, et al. Sirolimus-eluting stent for treatment of complex in-stent restenosis. The first clinical experience. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 184-9.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.187.103 Sat, 27 Apr 2024, 20:12:22

22. Lemos PA, Lee CH, Sianos G, et al. Sirolimus-eluting stent implantation in the "real-world": initial results of the RESEARCH Registry. (abstr) Am J Cardiol 2002; 90 (Suppl): 13.
23. Lemos PA, Serruys PW, Sousa JE. Drug eluting stents: costs versus clinical benefit. Circulation 2003; 107: 3003-7.
24. Tanabe K, Serruys PW, Grube E, et al. TAXUS III Trial: in-stent restenosis treated with stent-based delivery of paclitaxel incorporated in a slow-release polymer formulation. Circulation 2003; 107: 559-64.
25. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. N Engl J Med 2004; 350: 221-31.
26. Abizaid A, Chan C, Lim YT, et al. WISDOM high-risk subgroups: 12-month outcomes with the slow-release, polymer based, paclitaxel-eluting taxus stent. (abstr) Am J Cardiol 2004; 94: 70E.
27. Sangiorgi G, Michev I, Grube E, et al. Unrestricted utilization of paclitaxel-polymer stents in routine interventional practice treating complex coronary lesions: results from the TRUE registry. (abstr) Am J Cardiol 2004; 94 (Suppl 6A): 207E.
28. Hill RA, Dundar Y, Bakhai A, Dickson R, Walley T. Drug-eluting stents: an early systematic review to inform policy. Eur Heart J 2004; 25: 902-19.
29. Grube E, Buellesfeld L. Paclitaxel-eluting stents: current clinical experience. Am J Cardiovasc Drugs 2004; 4: 355-60.
30. Liistro F, Colombo A. Late acute thrombosis after paclitaxel eluting stent implantation. Heart 2001; 86: 262-4.
31. Virmani R, Liistro F, Stankovic G, et al. Mechanism of late in-stent restenosis after implantation of a paclitaxel derivate-eluting polymer stent system in humans. Circulation 2002; 106: 2649-51.
32. Kataoka T, Grube E, Honda Y, et al. 7-hexanoyltaxol-eluting stent for prevention of neointimal growth: an intravascular ultrasound analysis from the Study to Compare Restenosis rate between QueST and QuaDS-QP2 (SCORE). Circulation 2002; 106: 1788-93.
33. Bolognese L. L'attività dei laboratori di emodinamica italiani nel 2003. Emodinamica 2004; 1: 3-19.
34. Weintraub WS, Ghazzal ZM, Douglas JS Jr, et al. Long-term clinical follow-up in patients with angiographic restudy after successful angioplasty. Circulation 1993; 87: 831-40.
35. Lemos PA, Lee C, Degertekin M, et al. Early outcome after sirolimus-eluting stent implantation in patients with acute coronary syndromes. Insights from the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 2093-9.
36. Marchetti M, Tarricone R, Lamotte M, Annemas L, De Jong P. Cost-effectiveness and budget impact of the sirolimus-eluting stent in the stent area. Value Health 2002; 5: 457-64.
37. Kong DF, Eisenstein EL, Sketch MH Jr, et al. Economic impact of drug-eluting stents on hospital systems: a disease-state model. Am Heart J 2004; 147: 449-56.
38. McClellan M. Hospital reimbursement incentives: an empirical analysis. Journal of Economics and Management Strategy 1997; 6: 91-128.
39. Società Italiana di Cardiologia Invasiva GISE. Dati 2002 sull'attività dei laboratori italiani. http//:www.gise.it
40. Gulizia M, Martelli E, Tamburino C, et al. Potential impact of drug-eluting stents in Sicily: results from a multicenter survey and cost-benefit analysis of drug-eluting stents versus bare metal stents. Ital Heart J Suppl 2004; 5: 630-8.
41. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al. One-year clinical results with the slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stent: the TAXUS-IV trial. Circulation 2004; 109: 1942-7.
42. Varani E, Balducelli M, Vecchi G, Maresta A. Cost of diagnostic and therapeutic hemodynamic procedures: comparison with DRG reimbursement. Ital Heart J Suppl 2001; 2: 647-52.
43. Serruys PW, Unger F, Sousa JE, et al. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. N Engl J Med 2001; 344: 1117-24.
44. Marco SP, Lincoff AM, Ellis SG, et al. Optimizing the percutaneous interventional outcomes for patients with diabetes mellitus: results of the EPISTENT (Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting Trial) diabetic substudy. Circulation 1999; 100: 2477-84.
45. Chevalier B, Glatt B, Royer T, Guyon P. Placement of coronary stents in bifurcation lesions by the "culotte" technique. Am J Cardiol 1998; 82: 943-9.
46. Finci L, Ferraro M, Nishida T, et al. Coronary stenting beyond standard indications. Immediate and follow-up results. Ital Heart J 2000; 1: 739-48.
47. Kleiman NS, Califf RM. Results from late-breaking clinical trials sessions at ACCIS 2000 and ACC 2000. American College of Cardiology. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 310-25.
48. Serruys PW, Foley DP, Suttorp MJ, et al. A randomized comparison of the value of additional stenting after optimal balloon angioplasty for long coronary lesions: final results of the additional value of NIR stents for treatment of long coronary lesions (ADVANCE) study. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 393-9.
49. Ferreira AC, Peter AA, Salerno TA, Bolooki H, De Marchena E. Clinical impact of drug-eluting stents in changing referral practices for coronary surgical revascularization in a tertiary care center. Ann Thorac Surg 2003; 75: 485-9.
50. O'Neill WW, Leon MB. Drug-eluting stents: costs versus clinical benefit. Circulation 2003; 107: 3008-11.
51. Greenberg D, Bakhai A, Cohen DJ. Can we afford to eliminate restenosis? Can we afford not to? J Am Coll Cardiol 2004; 43: 513-8.
52. Cohen DJ, Bakhai A, Shi C, et al, for the SIRIUS Investigators. Cost-effectiveness of sirolimus-eluting stents for treatment of complex coronary stenoses: results from the Sirolimus-Eluting Balloon Expandable Stent in the Treatment of Patients With De Novo Native Coronary Artery Lesions (SIRIUS) trial. Circulation 2004; 110: 508-14.