



Agenzia Sanitaria Regionale

**Stent a rilascio di farmaco per gli interventi di angioplastica
coronarica**

**Valutazione complessiva dell'esperienza della Regione Emilia-Romagna
a cinque anni dalla loro introduzione**

A cura della Commissione Cardiologica e Cardiochirurgica Regionale
Agenzia Sanitaria Regionale Emilia-Romagna

Gennaio 2008

Premessa

Cinque anni sono passati da quando gli stent a rilascio di farmaco (drug eluting stents - DES) per gli interventi di angioplastica coronarica (PTCA) hanno fatto la loro comparsa sul mercato italiano, accompagnati dalle grandi aspettative suscitate dagli eclatanti risultati di uno studio clinico controllato randomizzato pubblicato su una prestigiosa rivista¹

Da quel momento in poi, la vicenda dei DES, sia quanto a risultati delle attività di ricerca resisi successivamente disponibili, sia quanto ad evoluzione della pratica clinica in cardiologia interventistica e nei settori limitrofi (cardiochirurgia) ha evidenziato, una volta di più, tutti i problemi della introduzione di innovazioni tecnologiche in ambito sanitario.

In estrema sintesi, le grandi aspettative e gli entusiasmi iniziali sono stati via via raffreddati da risultati di studi clinici che hanno confermato nella sostanza la superiorità dei DES rispetto agli stent metallici tradizionali in termini di riduzione del rischio di ristenoosi, ma in forma decisamente meno palese di quanto suggerito dalle prime sperimentazioni condotte su casistiche di pazienti particolarmente selezionate e non rappresentative della reale pratica clinica. In aggiunta, i dati più recenti hanno posto all'attenzione come l'uso di questi device sia associato ad un piccolo, ma non per questo trascurabile, incremento, anche sul lungo periodo, del rischio di trombosi, evento critico spesso associato all'insorgenza di infarto miocardico acuto o al decesso.

Parallelamente, nella pratica clinica quotidiana i DES hanno avuto da subito una rapida diffusione, soprattutto negli USA, ma anche in molti contesti europei. Questa diffusione ha portato a modificare in modo significativo i percorsi assistenziali dei pazienti con malattia coronarica, inducendo una riduzione del ricorso al bypass aorto-coronarico, a favore dell'intervento di angioplastica, con un impiego esteso a categorie di pazienti con lesioni coronariche multiple e più complesse di quelle studiate nelle sperimentazioni cliniche.

Nel giugno del 2002 la Commissione Cardiologica e Cardiochirurgica della Regione Emilia-Romagna ha formulato i criteri generali d'indirizzo all'uso dei DES (*Box 1*).

Box 1: Indicazioni per l'uso dei DES formulate dalla Commissione Cardiologica Cardiochirurgica Regionale nel giugno 2002

L'uso dei DES per gli interventi di angioplastica coronarica dovrebbe essere riservato principalmente pazienti ad alto rischio di eventi critici ed in particolare a quelli con:

- Lesioni ostiali dei rami coronarici principali
- Lesioni in ultimo vaso pervio
- Lesioni di graft venosi funzionalmente importanti
- Lesione di vaso principale che fornisce circolo collaterale per altro vaso principale occluso
- Lesione in vaso principale e FE <35
- Ristenoosi di vaso principale su lesione trattata con POBA
- Lesioni >15 mm prossimali del ramo discendente anteriore di calibro <2,8 mm
- Biforcazione di ramo principale con collaterale >2,5 mm

Contestualmente, al fine di favorire la tempestiva disponibilità degli stent medicati, sono stati stipulati accordi tra la Regione Emilia-Romagna e le ditte produttrici (Cordis e Boston Scientific), consentendo alle aziende sanitarie della Regione di acquisire questo tipo di stent ad un costo più contenuto rispetto a quello che era in quella fase il loro prezzo di listino (2500 Euro).

Inoltre è stata effettuata una revisione della tariffa del DRG corrispondente agli interventi di angioplastica coronarica con una maggiorazione (di 240 € rispetto alla precedente valorizzazione di 7.006 €) che ha considerato la frequenza attesa dell'uso dei DES corrispondente alla prevalenza stimata di soggetti ad alto rischio (circa il 30%) eleggibili secondo le indicazioni formulate dalla Commissione (*Delibera di Giunta - N. 2003/2169*).

Un ultimo elemento, ma di grande rilevanza, della politica regionale di adozione dei DES è stato rappresentato dalla istituzione del registro regionale degli interventi di angioplastica coronarica (REAL). Questa iniziativa ha consentito il monitoraggio della diffusione e dell'utilizzo di questi device ed una valutazione del loro impatto sulla pratica clinica.

Oggi, a 5 anni di distanza dalla loro introduzione sul mercato e dall'avvio delle iniziative regionali sopra sinteticamente ricordate, le conoscenze acquisite dalla comunità medico-scientifica internazionale sul profilo di costo-efficacia dei DES sono molto maggiori. Queste conoscenze hanno peraltro portato a ridimensionare in modo significativo le aspettative sul loro reale impatto sugli esiti clinici dei pazienti e, per certi aspetti, hanno anche aggiunto elementi di preoccupazione circa alcuni loro possibili effetti avversi.

A partire da queste premesse, questo documento coglie l'esigenza di elaborare un esame complessivo di quale sia stato l'effetto della introduzione dei DES nella realtà regionale, formulando nuove indicazioni per il loro impiego clinico che tengano conto congiuntamente sia di quanto osservato nel nostro specifico contesto, sia di quanto emerso nella letteratura scientifica internazionale.

In particolare, questo documento vuole affrontare i seguenti aspetti:

- a) L'analisi del profilo rischio-beneficio dei DES vs gli stent metallici tradizionali;
- b) La descrizione dei profili di utilizzo osservati nel contesto regionale nel corso di questi anni;
- c) La formulazione di nuove indicazioni cliniche per il loro impiego, affinché quest'ultimo sia realizzato in condizioni che minimizzino quelli che sono oggi i rischi noti di questi device e ne sia invece massimizzato il potenziale beneficio clinico.

Questi aspetti saranno affrontati facendo ricorso sia alle informazioni rese disponibili dalla ricerca clinica internazionale, sia utilizzando i dati del registro REAL. In particolare, questi ultimi sono stati impiegati per una valutazione a lungo termine dell'impatto dei DES, valutazione finalizzata anche alla individuazione di quelle categorie di pazienti maggiormente

in grado di beneficiarne. Le specifiche modalità con cui sono state eseguite queste analisi sono riportate in Appendice I.

Il profilo rischio-beneficio dei DES

Recentemente sono stati pubblicati i risultati di numerose metanalisi di studi randomizzati di confronto dei DES vs BMS. Anche se singolarmente studi randomizzati hanno evidenziato una consistente riduzione della restenosi con i DES, nessuno di questi è stato pianificato per valutare adeguatamente end points quali morte e infarto miocardio acuto (IMA) che, se anche relativamente infrequenti, sono comunque clinicamente rilevanti. In particolare, analizzando gli stessi 4 studi con stent Cypher, Camenzind² ha evidenziato un significativo incremento di mortalità e di IMA ad un follow-up superiore a 3 anni con l'uso del SES (sirolimus), non altrettanto evidente per il PES (paclitaxel) (30-40% negli studi SES; 5% negli studi PES), mentre Nordmann³ non ha trovato differenze fra SES e BMS nella mortalità cardiaca, ma un significativo aumento nella mortalità non cardiaca. Purtroppo la presenza di difetti nella qualità metodologica delle metanalisi pone importanti interrogativi sull'affidabilità dei risultati. Lo studio Basket-Late⁴ ha evidenziato un incremento di morte e infarto non fatale nel gruppo DES nel periodo tra 7 e 18 mesi di follow-up. Anche la trombosi tardiva di stent, benché non statisticamente significativa, ha mostrato un incremento nel gruppo degli stent medicati. Altre due recenti metanalisi, che si basano su dati individuali, hanno riguardato i SES. Spaulding⁵ ha valutato la sopravvivenza a 4 anni (end-point primario) su 1748 pazienti in 4 trials senza rilevare alcuna differenza fra i due gruppi (sopravvivenza 93.3% per il SES e 94.6% per BMS). Kastrati⁶, in una analisi più vasta di 14 studi comprendenti 4958 pazienti, ha valutato la mortalità per ogni causa (end-point primario) durante un follow-up di durata da 12.1 fino a 58.9 mesi, senza evidenziare alcuna differenza nei due gruppi per quanto riguarda l'incidenza di morte o infarto. Inoltre l'uso del SES si associa a un significativo esito positivo se si considera l'end-point combinato di morte, infarto, o reintervento. Un importante risultato di questo studio è stato che, nonostante non vi siano differenze nel rischio globale di trombosi di stent (TS), fra SES e BMS si è evidenziato un modesto incremento in TS con il SES dopo il primo anno. Stone⁷ ha inserito nella sua metanalisi anche la valutazione dei dati con PES arrivando alle stesse conclusioni in un follow-up di 4 anni: nessuna differenza nella mortalità e IMA, né della TS anche se dopo un anno questa complicanza è più frequente nel gruppo DES.

Per quanto riguarda gli eventi avversi quali infarto e morte le conclusioni di diversi registri sono divergenti. Williams (DESCover Registry)⁸ trova che a distanza di un anno la frequenza non risulta differente fra DES e BMS e sovrapponibile è l'incidenza di TS (BMS 0.8%, SES 0.5% e PES 0.8%). Lo Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR)⁹

ha recentemente pubblicato le analisi su morte ed infarto riguardanti 6003 pazienti con DES e 13738 con BMS. Dopo 6 mesi di follow-up i pazienti con DES esprimono una frequenza di morte o IMA di 0.5% - 1% superiore per anno rispetto ai BMS. Dopo un ulteriore anno di follow-up, i ricercatori svedesi segnalano però una sopravvivenza libera da eventi uguale nei due gruppi ¹⁰.

Certamente i benefici dei DES relativamente alla ristenosi e alla rivascolarizzazione del vaso target sono stati sovrastimati nei trials clinici se comparati con la pratica clinica. Questo può spiegarsi come conseguenza di numerosi fattori: 1) l'uso nei trials di stent metallici di elevato spessore e nella pratica clinica di BMS più sofisticati; 2) lo studio angiografico sistematico per protocollo nel primo caso che svela ogni ristenosi; 3) l'incremento di ristenosi in pazienti ad alto rischio (diabete, sindrome coronarica acuta, insufficienza renale, ecc.) e lesioni complesse (malattia multivasale, biforcazioni, malattia del tronco comune, occlusioni totali croniche, grafts venosi), situazioni non valutate nei trials clinici ma che rappresentano oltre il 60% dei pazienti trattati con stent nella pratica clinica. Come risultato, pur confermando il beneficio dei DES sulla ristenosi, rimane una sostanziale incertezza sulla loro sicurezza ed efficacia nel mondo reale. La dimostrata tendenza verso un aumento della trombosi tardiva, fenomeno gravato da alto tasso di mortalità e reinfarto, ha attenuato ulteriormente gli entusiasmi. La TS è una complicanza rara ma potenzialmente pericolosa per la vita. Negli studi randomizzati l'incidenza cumulativa di TS con i DES da 9 a 12 mesi oscilla dello 0.5%-0.7%, comparabile con quella dei BMS. In contrasto, nei registri più rappresentativi della esperienza pratica, l'incidenza di TS sembra essere maggiore rispetto a quella osservata negli studi randomizzati (Iakovou 1.3%, Research (SES) e T-Search (PES) 1.0%). Inoltre è stata evidenziata una differenza temporale significativa nella comparsa del fenomeno trombotico, non infrequentemente osservato con i DES e non con i BMS oltre 12 mesi dopo l'impianto (very late thrombosis) (*Box 2*). La very late stent thrombosis è stata riportata con una frequenza dello 0.2% per anno negli studi clinici e dello 0.6% per anno con l'uso più estensivo dei DES nella pratica clinica. Nello specifico, lo studio di Daemen ¹¹ rileva un'incidenza di TS tardiva con Taxus significativamente, anche se di poco, maggiore (1.8 vs 1.4%, p=0.03) rispetto allo Cypher. Anche se rara, la trombosi dello stent può esitare nella morte in almeno il 30% giungendo fino al 50% dei casi. Numerosi possono essere i fattori predisponenti, legati ai sottogruppi di pazienti, al tipo di lesione e al tipo di procedura. Non vi sono chiare evidenze circa una differenza dell'incidenza di TS con i diversi tipi di stent nei pazienti anziani, nei diabetici e in quelli con insufficienza renale. E' possibile che non tutti i DES abbiano la stessa incidenza che dipende anche dal tipo di polimero e dal farmaco usato. Certamente due elementi ormai risultano chiari. Il primo, legato alla procedura, è la malapposizione dello stent DES dovuto ad una incompleta espansione. Per ovviare a ciò è necessaria una attenta cura al suo rilascio con particolare attenzione ai vasi con importanti

calcificazioni. Il secondo predittore indipendente è la prematura sospensione della duplice terapia antiaggregante. Anche se le linee guida consigliano 3 mesi di trattamento per il Cypher e 6 mesi per il Taxus, esistono sempre più motivazioni per estendere il trattamento combinato fino ad un anno. Almeno nei pazienti a basso rischio emorragico, poiché in ogni caso il trattamento a lungo termine con doppia terapia antiaggregante è associato ad un contemporaneo rischio di sanguinamenti.

Box 2: Definizione e classificazione delle trombosi di stent

Definizione del “Academie Research Consortium”

- Trombosi di stent certa:
 - sindrome coronarica acuta con evidenza angiografica o autoptica di trombo o occlusione
- Trombosi di stent probabile:
 - morte non chiarita entro 30 giorni da una PCI
 - IMA interessante il territorio “target vessel” senza conferma angiografica
- Trombosi di stent possibile:
 - tutte le morti non chiarite dopo 30 giorni da una PCI

Classificazione temporale

- Trombosi acuta di stent:
 - durante la PCI o entro le 24 ore successive
- Trombosi subacuta di stent:
 - fra 1 e 30 gg dopo PCI
- Trombosi tardiva di stent:
 - fra 1 mese e un anno dopo PCI
- Trombosi estremamente tardiva di stent
 - oltre un anno dalla PCI

L'insieme dei dati discordanti derivanti da fonti diverse (metanalisi, Registri, studi randomizzati su sottogruppi di pazienti) relativi all'efficacia dei DES ha rappresentato un segnale inquietante tanto da spingere la Food and Drug Administration (FDA) a indire nel dicembre 2006 una conferenza di esperti per valutare i reali vantaggi e la sicurezza di questi devices ¹² In merito a questi aspetti il panel di esperti internazionale ha formulato le seguenti conclusioni:

- I DES sono associati ad una significativa e duratura riduzione della necessità di ripetere procedure di rivascolarizzazione in confronto con i BMS
- Nonostante sembri esserci un incremento nella frequenza di trombosi di stent molto tardiva, l'ampiezza del fenomeno è incerta
- Se usato secondo le indicazioni “on-label”, l'uso dei DES è sicuro

- L'uso "off-label" dei DES è associato ad un rischio più elevato di eventi avversi quali la morte, l'infarto miocardico e la trombosi dello stent rispetto all'uso "on-label".
- Il doppio trattamento antiaggregante è raccomandato, almeno nei pazienti a basso rischio di sanguinamento, per almeno un anno
- Analisi post-hoc di sottogruppi di pazienti degli attuali registri suscitano ipotesi sulla trombosi dello stent, ma non possono essere considerate sufficienti a identificare sottogruppi particolari che possono beneficiare di un trattamento (DES) o di un altro (BMS)
- Nuovi studi sono necessari per chiarire l'entità della sicurezza e della efficacia dei DES in specifiche popolazioni off-label e per definire la durata ideale della doppia terapia antiaggregante dopo l'impianto
- Gli studi randomizzati fino ad ora prodotti non hanno la potenza sufficiente per dimostrare un effetto dei DES sulla mortalità e l'infarto a distanza, anche se le metanalisi non mostrano differenze fra i due tipi di stent.

La FDA ha quindi rivisto le indicazioni all'uso dei DES, distinguendo indicazioni "on label" nelle quali l'uso dei DES è raccomandato e "off label" nelle quali invece l'uso di questo device è sconsigliato (*Box 3*).

Box 3: Indicazioni all'uso dei DES della Food and Drug Administration

Indicazioni "on label"	
Pazienti con coronaropatia ischemica conseguente a lesioni de novo in arterie native con le seguenti caratteristiche:	
<p><u>per DES tipo Cypher</u> < 30 mm di lunghezza diametro compreso tra 2,5- 3,5 mm stenosi compresa tra 50% e 99%</p>	<p><u>per DES tipo Taxus</u> < 28 mm di lunghezza diametro compreso tra 2,5- 3,75 mm stenosi compresa tra 50% e 99%</p>
Indicazioni "off label"	
<u>Sottogruppi di lesioni</u>	
Malattia multivasale	
Malattia del tronco comune	
Lesioni in biforcazione	
Occlusioni croniche totali	
Ristenosi intrastent	
Piccoli vasi (diametro <2,5 mm) o grandi vasi (diametro >3,75 mm)	
Lesioni lunghe che richiedono stent multipli e/o embricati	
Graft in vena safena	
Lesioni contenenti trombo (infarto miocardico acuto)	
<u>Sottogruppi di pazienti</u>	
Diabetici	
Pazienti con insufficienza renale	

Complessivamente le evidenze empiriche sino ad oggi disponibili portano a concludere che i DES inducano una riduzione del rischio di ristenosi quantificabile intorno al 60%, ma non abbiano alcun impatto sulla sopravvivenza dei pazienti e sull'incidenza di IMA. La preoccupazione che il loro impiego possa essere associato addirittura ad un aumento della mortalità sul lungo periodo a causa delle trombosi tardive, sembra essere oggi mitigata, alla luce dei dati più recenti resi disponibili nel settembre 2007 nel corso dell'ultimo congresso della Società Europea di Cardiologia e dell'importante meeting di cardiologia interventistica "Transcatheter Cardiovascular Therapeutics".

Tuttavia, il rischio di trombosi tardiva, per quanto modesto in assoluto, è reale e deve indurre ad una particolare attenzione ad una completa copertura antiaggregante, cui deve essere assicurata la necessaria compliance da parte del paziente.

Tenendo conto anche dei costi dei DES, nella letteratura internazionale esiste sempre maggior consenso circa l'indicazione che il loro utilizzo dovrebbe essere riservato ai pazienti a più alto rischio ¹³

L'esperienza regionale: il registro REAL

Come ricordato in premessa, dal luglio 2002 è stato istituito il Registro regionale degli interventi di angioplastica coronarica (REAL), che si avvale della partecipazione di tutti i servizi di emodinamica della regione, pubblici e privati accreditati, e della supervisione della Commissione regionale cardiologica e cardiocirurgica. Si tratta di una iniziativa indipendente sostenuta da fondi del Sistema Sanitario Regionale, in particolare nell'ambito del Programma Ricerca e Innovazione della Regione Emilia-Romagna (*PRI ER*).

Il registro si è rivelato in questi anni uno strumento prezioso per contribuire alle conoscenze sia sui profili di utilizzo dei DES, sia sui diversi aspetti inerenti la loro efficacia ed il loro impatto complessivo sulla pratica clinica e i risultati sono stati oggetto di specifiche pubblicazioni ^{14, 15, 16, 17, 18}.

Il registro mette a disposizione informazioni sulle caratteristiche cliniche dei pazienti sottoposti ad intervento di PTCA, su quelle delle loro lesioni anatomiche e sul tipo di stent eventualmente impiantato. Attraverso il link (realizzato nel rispetto della privacy dei singoli pazienti) tra i dati del registro e quelli disponibili da altri flussi informativi presenti a livello regionale (registro di mortalità, anagrafe assistiti, ASA, SDO) è possibile monitorare nel tempo gli esiti clinici dei pazienti, rilevando l'occorrenza di eventi di specifico interesse, in questo contesto rappresentati da IMA, rivascolarizzazioni successive, morte.

I dati presentati in questo documento fanno riferimento ai pazienti inclusi nel registro dal 1 gennaio 2003 al 31 dicembre 2006, escludendo i primissimi mesi di attività, considerati come fase di messa a punto della rilevazione.

Profili di utilizzo dei DES

Nel corso del periodo 1 gennaio 2003 - 31 dicembre 2006 risultano essere stati sottoposti ad angioplastica coronarica complessivamente **34.031** pazienti di cui 29.845 (87,7%) residenti in RER per un totale di 41138 procedure. Di queste, 13.246 (32,2%) hanno impiegato uno stent a rilascio di farmaco (DES), nel 78,5% (10.404) dei casi da solo, nel rimanente numero (2.842) in associazione con uno stent metallico (BMS).

Le Tabelle 1 e 2 illustrano rispettivamente le caratteristiche cliniche e anatomiche dei pazienti che hanno ricevuto i vari tipi di stent. I pazienti trattati con DES risultano essere più giovani, più frequentemente affetti da condizioni predisponenti generali (diabete, dislipidemia, fumo e familiarità) e specifiche (angina stabile/instabile, pregresso IMA) o già sottoposti a procedure di rivascularizzazione (precedente PTCA o by-pass chirurgico). Si fa eccezione per due condizioni acute, come l'IMA e lo shock, in cui viene preferito lo stent metallico. Inoltre PTCA multivasali sono state eseguite nei pazienti con DES in frequenza superiore (17,8 vs 15,9) ai non DES. Per quanto riguarda le caratteristiche delle lesioni trattate con i due tipi di stent, si evidenzia che i DES sono stati impiegati mediamente in lesioni più lunghe, di calibro inferiore e di maggiori complessità. Complessivamente queste caratteristiche sono tali da rendere i pazienti con DES mediamente più gravi, ossia a maggior rischio, o con lesioni più complesse rispetto a quelli che si avvalgono dei BMS (64,7% vs 53%).

La frequenza complessiva dell'uso dei DES durante il periodo 2003-2006 è illustrata in Figura 1.

Nel corso degli anni la percentuale delle procedure con utilizzo di almeno un DES è andata progressivamente aumentando a partire dal 23% del 2003 per arrivare a circa il 37% nel 2006 (Tab. 3). Per quanto riguarda i diversi tipi di DES utilizzati, il quadro complessivo è dominato dalla presenza dello stent tipo Cypher (con rilascio del farmaco sirolimus – SES) e dello stent tipo Taxus (a rilascio di paclitaxel - PES). Infatti, complessivamente delle 13.246 procedure effettuate con impiego di DES, la quasi totalità (12.319 = 93%) si avvale di due sole tipologie (SES nel 60% dei casi e PES nel restante 40%). Solo circa il 7% dei DES totali è rappresentato da ulteriori tipologie di stent. I dati disponibili indicano nei centri pubblici una maggiore diffusione del DES a rilascio di sirolimus, pur con una riduzione dal 90% nel 2003 al 57% nel 2006, mentre nel privato si è evidenziata la netta inversione del rapporto tra i due tipi di stent a favore di quello a rilascio di paclitaxel (76% vs 24%) (Tab. 4).

Dalle caratteristiche cliniche dei pazienti che ricevono i due tipi di stent considerati si evince che i SES vengono preferiti nei pazienti più anziani (>75 anni), con IMA in atto o pregresso, in presenza di FEV < 35 o di stato di shock, nei pazienti a rischio o in particolari condizioni come quelle corrispondenti alle indicazioni del FDA e della Commissione cardiologica. Al contrario i PES vengono preferiti in presenza di alcuni fattori di rischio quali diabete,

dislipidemia, ipertensione e fumo, o di particolari condizioni quali angina stabile ed instabile o pregresso intervento di PCI (*Tab. 5*).

Se si considerano invece le differenze anatomiche che definiscono l'uso dei due tipi di stent, risulta evidente la preferenza del SES per lesioni come la stenosi ostiale, l'occlusione, l'Ellis C e la restenosi intrastent, o lesioni a carico della biforcazione (*Tab. 6*).

Appropriatezza dell'uso dei DES

Di fatto l'appropriatezza dell'impiego clinico di questi device può essere valutata almeno da due prospettive diverse.

Infatti, il concetto di appropriatezza può essere tradotto in termini di frequenza di impiego DES in indicazioni cliniche "evidence-based", vale a dire per le quali esistano evidenze empiriche di documentata efficacia derivate da studi clinici randomizzati. Da questo punto di vista, una valutazione dell'appropriatezza dell'uso dei DES può utilmente avvalersi delle raccomandazioni formulate dalla FDA.

Tuttavia il concetto di appropriatezza può essere altrettanto legittimamente tradotto in termini di verifica del grado di utilizzo di questi device nelle indicazioni cliniche in cui sia ottimizzato il loro profilo di costo-efficacia. In altri termini, in questi casi si tratta di valutare se ed in che misura l'uso dei DES sia o meno concentrato nei soggetti che, in ragione del loro elevato rischio di eventi critici successivi all'intervento di PCI, maggiormente sono in grado di trarne tangibili benefici. Sotto questo profilo, il tema della appropriatezza di uso dei DES si interfaccia direttamente con le raccomandazioni cliniche a suo tempo formulate dalla Commissione Cardiologica e Cardiochirurgia Regionale, che ha inteso esattamente privilegiare l'uso dei DES nelle categorie di pazienti ritenute ad alto rischio.

Utilizzando la prima delle due possibili chiavi di lettura ed avendo come riferimento l'arco temporale considerato in queste analisi, è possibile osservare un progressivo incremento dell'impiego dei DES nelle indicazioni cliniche coincidenti alle raccomandazioni FDA (dal 22% nel 2003 al 30% nel 2006, *Tab. 7*). In particolare, il 21% delle procedure effettuate con DES hanno presentato almeno un'indicazione FDA, mentre il 23% di quelle trattate con stent metallico o pallone avrebbero dovuto ricevere un DES in accordo con la presenza di almeno un'indicazione clinica qualificata dalla FDA come eleggibile all'impianto di questi device. Nel contempo, nel 33% delle procedure è stato utilizzato un DES con indicazione off-label (cioè diverse da quelle raccomandate dalla FDA), ma il rapporto tra le percentuali di utilizzo nelle diverse indicazioni è andato positivamente riducendosi dal 33% al 18% (*Tab. 8*).

Nello stesso periodo di osservazione su 41.138 procedure di PCI sono state 6.620 (16%) quelle effettuate in indicazioni cliniche comprese tra quelle indicate dalla Commissione regionale. Nel 47% di queste si è avuto effettivamente l'impianto di almeno un DES, come raccomandato dalla Commissione regionale.

Complessivamente, la percentuale di impiego dei DES in questo sottogruppo si è mantenuta costante, pur nel quadro di una rilevante variabilità mostrata dalle singole aziende (*Tab. 9*) e di un contestuale incremento della quota di sovra-utilizzo, vale a dire di impiego in indicazioni cliniche diverse da quelle raccomandate (*Tab. 10*).

DES ed attività cardiocirurgica

L'introduzione dei DES ha avuto effetti non soltanto sugli interventi di angioplastica coronarica, ma anche sul settore limitrofo della cardiocirurgia. I dati disponibili a livello regionale hanno reso possibile la conduzione di analisi delle serie storiche relative ai volumi di attività per gli interventi di angioplastica coronarica e per quelli cardiocirurgici eseguiti negli anni 1998-2004 (*Tab. 11*)¹⁹. Nel corso di quegli anni, nei centri pubblici il numero medio di interventi chirurgici per anno è stato di 1.322 interventi nel periodo 2003-2004, vs 1.384 negli anni 1998-2002, con una riduzione del 5% dovuta principalmente ad un decremento del 21% per gli interventi di bypass aorto-coronarico isolato (615 nel 2003-2004, vs 783 nel 1998-2002). Gli interventi sulle valvole sono aumentati, sia da soli (7%), sia associati al bypass (15%).

Nei centri privati, il numero totale di interventi cardiocirurgici è rimasto stabile nell'arco del periodo considerato (2007 nel 2003-2004 vs 2018 nel 1998-2002), dal momento che la riduzione negli interventi di bypass isolato (del 16%) è stata compensata da un incremento per gli interventi sulle valvole da sole (+31%) ed associate al bypass (+12%).

Esiti clinici associati all'uso dei DES

Nel corso del periodo 2003-2005 considerato per la valutazione degli esiti clinici, complessivamente si sono verificati 785 decessi (7.1 %) di cui rispettivamente 610 (su 7.557) sono soggetti portatori di BMS (8,1%) e 175 (su 3.519) portatori di DES (5,0%). Nel medesimo periodo sono stati riscontrati 588 IMA (5,3%) che analogamente hanno riguardato in 405 casi (5,4%) soggetti con impiego dei BMS e 183 (5,2%) soggetti con DES. Per quanto riguarda il TVR, 1.248 sono stati i casi (11,3%) di cui 877 (11,6%) portatori di BMS e 371 (10,6%) di DES.

La Tabella 12 illustra i risultati del confronto tra DES e BMS relativamente alla incidenza di eventi critici, confronto operato aggiustando per case-mix, vale a dire tenendo conto delle diverse caratteristiche dei pazienti trattati con i due tipi di stent.

Per tutti gli eventi considerati si rileva un effetto dei DES in termini di riduzione della loro incidenza, effetto che risulta in generale relativamente più evidente nei pazienti che presentano quelle caratteristiche cliniche per le quali la Commissione Cardiologica e Cardiocirurgica regionale aveva ritenuto opportuno suggerire come appropriato il ricorso ai DES (*Figg. 2-6*).

Nelle Figure 7-10 viene graficamente rappresentato l'effetto dei DES sulla incidenza di eventi clinicamente rilevati nell'ambito di specifici sottogruppi.

I dati disponibili indicano una maggiore efficacia dei DES vs BMS nella riduzione della incidenza di TVR, effetto visibile sostanzialmente in tutti i sottogruppi considerati.

Spostando l'attenzione su eventi relativamente più hard, quali la morte, l'effetto dei DES appare invece visibile solo in presenza di alcune specifiche caratteristiche cliniche, quali la presenza di diabete, il carattere multivasale della patologia coronarica, la presenza di lesioni alla biforcazione dei vasi, la presenza di lesioni su vasi lunghi e di piccole dimensioni. Vale la pena notare come sostanzialmente non appaiano differenze importanti nell'efficacia dei DES confrontando i sottogruppi di pazienti con e senza le caratteristiche individuate dalla Commissione nelle sue raccomandazioni.

In considerazione del beneficio dell'impianto dei DES sul rischio di restenosi a medio termine del vaso, sono stati valutati parametri clinici e anatomici che possono esprimere un ruolo determinante nella genesi della TVR. Alcune caratteristiche cliniche, come diabete, vasculopatia periferica e angina instabile, o anatomiche, come l'interessamento del TC, la stenosi ostiale, la biforcazione, la maggior lunghezza del vaso, comportano una probabilità significativamente maggiore di sviluppare TVR e, di conseguenza, possono costituire elementi utili alla definizione del rischio clinico di base (*Tab. 13*).

Individuazione dei pazienti su cui si concentra il beneficio dei DES

Al fine di individuare i sottogruppi di pazienti nei quali l'efficacia clinica dei DES fosse maggiormente evidente si è fatto ricorso al parametro del numero di pazienti da trattare per evitare un evento avverso (Number needed to treat, NNT). In sintesi, questo indicatore stima, sulla base delle differenze di rischio osservate nei pazienti con DES vs BMS, il numero di pazienti che dovrebbero essere trattati con DES per prevenire un evento. In generale, tanto è maggiore il beneficio ottenibile dall'uso di un intervento – espresso in termini di differenza tra il rischio di base e quello ottenuto dall'uso dell'intervento in questione – tanto minore è il numero di pazienti che devono essere trattati per prevenire un evento avverso.

Operativamente, per la stima di questo parametro i pazienti sono stati classificati in quintili, sulla base del rischio di manifestare un evento TVR ad un anno dopo trattamento con BMS. All'interno di ciascun quintile è stato poi stimato l'effetto dei DES. Come si vede dalla Tabella 14, tale effetto risulta più evidente – e statisticamente significativo – negli ultimi tre quintili, quelli associati ad un rischio di base di TVR più elevato. Questo dato è graficamente illustrato nelle Figure 11 e 12, che evidenziano come l'impatto dei DES non sia visibile nei pazienti a basso rischio di TVR (<13%), mentre è evidente, sul breve e sul medio periodo, nei pazienti a rischio più elevato.

La Tabella 14 riporta inoltre, per ciascun quintile il corrispondente valore di NNT. Il numero dei soggetti da trattare con DES (NNT) mostra una importante riduzione negli ultimi due quintili, a dimostrazione del chiaro beneficio nelle categorie di pazienti il cui rischio di base di TVR ad un anno sia superiore al 13%.

Sicurezza

In accordo con alcuni studi ^{20, 21} anche i nostri dati mostrano un aumento della incidenza di trombosi non solo a lunga scadenza (>1 anno) ma anche a breve intervallo dopo l'inserimento dello stent (*Fig. 13*). In questa analisi l'end-point "trombosi angiografica" include tutte le trombosi angiograficamente confermate, o quelle probabili sulla base della necessità di un nuovo intervento di PCI a livello della stessa lesione, associato ad un quadro clinico di IMA STEMI entro 24 ore.

Qualora si analizzino i dati relativamente ai sottogruppi appare evidente che i pazienti rispondenti alle indicazioni della Commissione hanno maggiori possibilità di presentare l'evento considerato (1.4%) in ordine a quanto atteso per la condizione di alto rischio (*Fig. 14*). Coerentemente con quanto indicato dalla letteratura ^{22, 23}, per entrambi gli stent la minore incidenza di trombosi si riscontra nei pazienti con caratteristiche cliniche compatibili con le indicazioni FDA, vale a dire con lesioni modeste e relativamente di breve lunghezza (<28-30 mm) in vasi di piccolo diametro (2.5-3.75 mm).

Vale la pena ricordare che se i pazienti con stent medicato hanno una maggior incidenza di trombosi angiografica rispetto a quelli trattati con BMS, questo dato non si associa ad un aumento della mortalità, come documentato dalle analisi precedentemente riportate.

L'analisi dell'occorrenza di trombosi angiografica condotta nell'ambito di sottogruppi di pazienti individuati in relazione al loro rischio di base di TVR, evidenzia come nella categoria di soggetti a basso rischio (<13%) l'uso dei DES sia associato ad un piccolo – ma tale comunque da raggiungere i limiti della significatività statistica – incremento del rischio di trombosi (*Fig. 15*). La stessa analisi nell'ambito dei pazienti ad alto rischio documenta un andamento più articolato, che complessivamente non evidenzia alcun importante incremento della incidenza di questo tipo di eventi nei pazienti trattati con DES, pur illustrando oltre i 18 mesi di follow-up un relativo incremento di trombosi (*Fig. 16*).

In analogia a quanto fatto per la valutazione dell'efficacia dei DES con la stima del NNT, è stata condotta una analisi per valutare il loro effetto sulla incidenza di eventi avversi, segnatamente di trombosi angiografiche a 3 anni, con la stima del NNH (number needed to harm), vale a dire del numero di pazienti da trattare per osservare un evento di questo tipo. In questo caso, tanto minore è la frequenza di effetti avversi indotta da un intervento, tanto maggiore è il valore di NNH. Considerando che le analisi si basano solo su dati relativi a

trombosi certe, il valore di NNH, come atteso, si riduce, anche se non significativamente, nella fascia di soggetti ad alto rischio (*Tab. 15*).

Se avanziamo una stima della percentuale di pazienti da trattare con DES per ottenere un effetto avverso calcolata sull'assunto di un valore di trombosi angiografica pari al 33% o al 50% del volume complessivo, si ottengono bassi valori di NNH che richiedono attenta considerazione.

Considerazioni conclusive della Commissione Cardiologica e Cardiochirurgia Regionale

Alla luce delle conoscenze disponibili appare necessario riaffermare l'esigenza che l'uso dei DES negli interventi di angioplastica coronaria sia sostenuto da una valutazione clinica attenta e circostanziata delle caratteristiche del singolo paziente. Quest'ultimo necessita quindi di essere considerato nella sua globalità e con una particolare attenzione alla presenza di comorbidità e fattori di rischio. A questo proposito è essenziale una collaborazione stretta tra cardiologo clinico e cardiologo interventista e un accurato follow up di tutti i soggetti trattati con DES. Alla luce dei possibili effetti clinici negativi, nel valutare il trade-off rischi/benefici dell'effettuare una procedura interventistica non vanno mai dimenticate le altre possibili opzioni, dalla terapia medica all'intervento chirurgico. Inoltre, per la natura stessa del device e per la necessità di effettuare ulteriori valutazioni sull'efficacia della terapia antiaggregante, nei pazienti portatori di DES si raccomanda un controllo clinico più attento e più cadenzato rispetto ai BMS.

1. Indicazioni cliniche per l'impiego dei DES

Sulla base delle evidenze della letteratura internazionale di questi ultimi anni e dall'analisi delle informazioni ricavate dal registro REAL, la Commissione Regionale cardiologia e cardiochirurgia è in grado di confermare la validità del principio fondamentale che è stato alla base delle indicazioni formulate da questa stessa Commissione nel 2002. In quella circostanza, in sostanziale assenza di robuste informazioni scientifiche, la Commissione ha ritenuto ragionevole, sulla base di considerazioni di carattere clinico, riservare i DES ai pazienti ad alto rischio di eventi critici dopo l'intervento di angioplastica coronarica.

I dati sin qui presentati, derivati sia dagli studi finora condotti nell'ambito della comunità scientifica internazionale ^{13, 23}, sia dalla esperienza diretta di utilizzo dei DES in Regione Emilia Romagna, indicano contemporaneamente il valore ed i limiti di quella intuizione della Commissione regionale.

Infatti, l'insieme delle evidenze disponibili indica concordemente come l'impiego dei DES debba essere riservato principalmente ai pazienti ad alto rischio, al fine di ottimizzarne il profilo rischio-beneficio. Questo messaggio, che induce ad un uso selettivo dei DES, è nella sostanza confermato anche dai dati regionali ed attesta appunto la validità dell'assunto sulla base del quale ha operato la Commissione regionale nel 2002.

Tuttavia, contestualmente i dati, in particolare quelli derivati dall'esperienza regionale, indicano anche i limiti di quelle raccomandazioni, limiti che risiedono nella loro effettiva capacità di individuare i pazienti che maggiormente avrebbero potuto beneficiare dei DES.

Da questo punto di vista, i dati regionali indicano che effettivamente nei pazienti con caratteristiche cliniche compatibili con le raccomandazioni formulate nel 2002 dalla Commissione l'effetto dei DES sia relativamente più evidente, ma non in misura sostanzialmente diversa dai restanti pazienti. Con tutta probabilità, l'insieme delle caratteristiche delle lesioni a suo tempo individuate dalla Commissione come indicative di alto rischio di ristenosi non definiscono completamente la configurazione clinica dei pazienti ad alto rischio. Questo concetto è forse meglio illustrato dalla Tabella 16, che illustra la distribuzione di quelle ed altre caratteristiche tra i pazienti distinti in quintili in funzione del rischio di base di TVR. Come si vede, tali fattori, presi singolarmente, sono appunto distribuiti tra le diverse classi di rischio, sostanzialmente nessuno di essi essendo dicotomizzato in modo tale da essere sempre (o quasi) presente nelle classi a rischio più alto e viceversa sempre assente nelle classi a rischio basso.

Ulteriori ricerche saranno necessarie per arrivare ad una puntuale ed accurata individuazione dei sottogruppi di pazienti maggiormente in grado di beneficiare dell'uso dei DES.

In questa fase, anche alla luce del relativamente modesto, ma non trascurabile rischio di trombotosi, appare utile ribadire la validità del messaggio fondamentale – la necessità di mantenere un utilizzo selettivo dei DES al fine di massimizzarne il beneficio potenziale - rimandando alla necessità di una valutazione clinica del profilo di rischio dei singoli pazienti candidati a riceverli. In questa valutazione è bene siano considerate le caratteristiche delle lesioni che sulla base dei dati del registro REAL paiono essere associate ad un incremento del rischio di TVR ad un anno (*Tab. 13*).

Complessivamente, oggi i dati disponibili consentono di individuare nei pazienti con un rischio di base di ristenosi >13% coloro in cui l'uso dei DES dovrebbe risultare maggiormente costo-efficace. Infatti se valutiamo l'influenza di fattori clinici e anatomici nel profilo di rischio dei pazienti si conferma come chi fa ristenosi (ISR) siano proprio quei pazienti identificati ad alto rischio e che, quindi, maggiormente possono beneficiare dell'impiego dei DES (*Tab. 16*). Sulla base dei dati regionali, circa il 40% dei pazienti attualmente sottoposti a PCI in elezione dovrebbe essere qualificabile come ad alto rischio sulla base di questo criterio e quindi teoricamente eleggibile ai DES. Dal momento che la frequenza attuale di utilizzo dei DES nel nostro contesto regionale appare attestata intorno al 40-45%, l'ovvia implicazione è che il problema, dal punto di vista del Servizio Sanitario Regionale non consiste tanto nell'aumentare quantitativamente la disponibilità di questi device, quanto piuttosto nel migliorare la qualità della loro erogazione, focalizzandola appropriatamente sui pazienti in grado di trarne significativi benefici clinici.

Inoltre, nell'ambito dei pazienti candidati ai DES occorre valutare con estrema cautela l'uso di questi device in presenza delle seguenti condizioni:

- malattia coronarica multivasale o malattia del tronco comune. Alla luce dell'assenza di dati che supportino l'ipotesi che l'angioplastica con DES sia superiore o equivalente al bypass aorto-coronarico nei pazienti multivasali, si raccomanda la necessaria cautela nell'uso dei DES in questa categoria di pazienti con una attenta valutazione dell'opportunità dell'opzione chirurgica di concerto con i cardiocirurghi (*Tab. 17*).
- pazienti che verosimilmente andranno incontro ad interventi di chirurgia nell'arco dei 12 mesi successivi all'impianto di DES, rendendo quindi necessaria l'interruzione del trattamento anti-coagulante. In questi casi il BMS dovrebbe essere ancora l'opzione privilegiata. Lo stesso dicasi per i pazienti non in grado di garantire, per altre ragioni, la compliance al trattamento anti-coagulante (*Tab. 17*).

Per quanto riguarda l'uso dei DES nel contesto di interventi di PCI primaria per pazienti con infarto miocardico acuto, si ritiene che i dati disponibili suggeriscano ancora un uso dei DES particolarmente cauto in questa specifica circostanza, in attesa che il profilo rischio beneficio di questi device in questa indicazione sia maggiormente chiarito nell'ambito di studi appropriati.

2. Uso dei diversi tipi di DES

Solo due tra i diversi tipi di stent a rilascio di farmaco hanno visto i loro effetti clinici esplorati nell'ambito di un significativo numero di sperimentazioni cliniche controllate. Si tratta del Cypher della ditta Cordis e del Taxus della ditta Boston Scientific. Altri tipi di stent a rilascio di farmaco attualmente sul mercato hanno un background di informazioni scientifiche disponibili circa la loro efficacia decisamente meno robusto.

Relativamente ai due tipi di stent maggiormente indagati, la letteratura disponibile^{24, 25, 26} non consente al momento di trarre definitive conclusioni circa la superiorità dell'uno o dell'altro. Gli studi randomizzati sino ad oggi condotti non hanno evidenziato differenze relativamente a mortalità o incidenza di IMA, mentre per quanto riguarda le TVR, Cypher sembra essere associato ad una incidenza lievemente inferiore rispetto a Taxus.

Peraltro, i due tipi di stent considerati differiscono per una serie di caratteristiche tecniche che vanno al di là del farmaco di cui sono rivestiti e che influiscono sulla concreta possibilità di applicazione ai diversi tipi di lesione coronarica in cui il clinico può imbattersi nella esecuzione di una angioplastica coronarica.

Da questo punto di vista, questa Commissione ritiene ragionevole, in attesa che ulteriori dati comparativi siano disponibili, lasciare la scelta di quale stent medicato impiegare agli operatori, tenendo conto delle caratteristiche tecniche del device e di quelle delle lesioni da trattare. Appare altrettanto ragionevole che nella scelta siano privilegiati i device per cui siano presenti studi di buona qualità scientifica che ne documentino gli effetti. L'eventuale

uso di stent medicati di tipo diverso dovrebbe in questa fase essere riservato a contesti sperimentali e comunque sempre rigorosamente segnalato nell'ambito del registro REAL, al fine di poterne documentare i risultati.

3. La terapia antiaggregante

Una criticità da più parti sollevata e ancor'oggi non completamente chiarita è rappresentata dalla durata della terapia antiaggregante somministrata al fine di ridurre il rischio di trombosi da stent. Le raccomandazioni correnti sostenute dai produttori di stent invitano alla doppia terapia antiaggregante per 3 mesi dopo impianto di Cypher stent e per 6 mesi dopo impianto di Taxus stent.

Nelle linee guida ²⁷ viene raccomandato di trattare il paziente indefinitamente con aspirina associato, per un minimo di 3 mesi per il SES o di 6 mesi per il PES, ad una tienopiridina in particolare clopidogrel. La dimostrazione di trombosi di stent DES tardive o molto tardive hanno suggerito di prolungare, almeno nei pazienti a basso rischio di sanguinamento, il trattamento fino ad un anno. Data l'assenza di una chiara evidenza di differenza statisticamente significativa tra SES e PES rispetto alla TS, tale durata è consigliata per entrambi. La sospensione della terapia antiaggregante è uno dei maggiori fattori di rischio per la trombosi tardiva dei DES (oltre il 30%). In uno studio su 500 pazienti che hanno ricevuto DES dopo infarto miocardico, il 13.6% ha sospeso la terapia tienopiridinica già entro 30 giorni dalla PCI. La mortalità di questo gruppo nei successivi 11 mesi è stata del 7.5% rispetto all' 0.7% di chi continuava la doppia terapia, mentre la frequenza di riospedalizzazione si è aggirata attorno al 23% rispetto al 14% del gruppo di confronto ²⁸. Tale situazione può avere importanti risvolti medico-legali qualora al paziente non siano state date informazioni dettagliate su questo argomento e non vi sia un preciso protocollo di trattamento del paziente con stent coronarico da sottoporre a intervento chirurgico.

La Commissione Cardiologica e Cardiochirurgica Regionale ritiene opportuno, sulla scorta dei dati di letteratura precedentemente citati, invitare a considerare l'opportunità di trattare il paziente che ha ricevuto un DES con doppia antiaggregazione e di prolungare tale schema di trattamento per la durata complessiva di 1 anno, almeno nei pazienti a basso rischio emorragico. Inoltre, si raccomanda a questo proposito l'esigenza di una attenta selezione dei pazienti candidati all'impianto di una DES tenendo conto della possibilità che il paziente vada incontro ad intervento di chirurgia maggiore che renda necessaria l'interruzione precoce del trattamento anti-aggregante. Sulla base dei dati regionali, il 2% dei pazienti che hanno ricevuto un DES subiscono intervento di chirurgia maggiore nell'anno successivo.

3. Gestione perioperatoria chirurgica dei pazienti con stent coronarici

Alla luce dell'aumentato rischio di trombosi dopo chirurgia non cardiaca nei pazienti portatori di stent coronarici, soprattutto quando l'intervento chirurgico segue a breve l'impianto di stent o qualora la terapia antiaggregante sia sospesa, la Commissione ritiene di condividere le raccomandazioni per la valutazione perioperatoria e il trattamento di questi pazienti indicate nel recente articolo di Brilakis²⁹.

Tali elementi sono di seguito indicati:

- I pazienti sottoposti precocemente (1-2 settimane) a chirurgia non cardiaca dopo impianto di BMS sono ad alto rischio (oltre il 32% in alcuni studi) di trombosi dello stent e di morte anche se il trattamento antiaggregante viene continuato nel periodo perioperatorio.
- La trombosi perioperatoria del DES è stata riscontrata fino a oltre 21 mesi dall'impianto.
- La trombosi perioperatoria di stent si associa ad una elevata mortalità e morbilità.
- La rivascularizzazione non migliora il risultato perioperatorio in pazienti con sindrome coronarica stabile e la pratica di impiantare stent su vasi coronarici lesi prima di un intervento chirurgico non cardiaco dovrebbe essere modificata.
- Se una angioplastica è ritenuta necessaria in un paziente che deve essere sottoposto a chirurgia generale, l'angioplastica con solo pallone (POBA) potrebbe essere una soddisfacente opzione. In questo caso la chirurgia potrebbe essere rinviata di non più di 2 settimane.
- Se invece è necessario impiantare uno stent in paziente con futura occorrenza chirurgica, si dovrà usare un BMS poiché la terapia antiaggregante si può sospendere in tempi più brevi (mediamente dopo 30 giorni) secondo le linee guida ACC/AHA.
- Il tempo ottimale di attesa dopo impianto di DES non è chiaro, ma, se possibile, sarebbe auspicabile posporre la chirurgia ad un anno. Teoricamente il doppio regime antiaggregante può essere interrotto dopo 3 mesi nel SES e dopo 6 mesi nel PES.
- Nei pazienti portatori di DES che necessitano, precocemente dopo l'impianto, di chirurgia generale sono suggeribili alcune opzioni:
 - a) continuare il doppio regime antiaggregante nei soggetti a basso rischio emorragico;
 - b) sospendere il tienopiridinico e l'aspirina e imbricare l'eparina e l'inibitore IIb/IIIa per il periodo preoperatorio con una precoce riassunzione della doppia terapia antiaggregante nel post-operatorio;
 - c) sospendere la doppia terapia antiaggregante e ripartire dopo l'intervento, appena possibile, con una dose di attacco di clopidogrel di 600 mg.

- Nei pazienti che sviluppano nel perioperatorio una trombosi di stent, la PCI primaria è la strategia di trattamento preferita

4. La comunicazione al paziente

La Commissione Cardiologica e Cardiochirurgica Regionale ritiene che nel consenso informato per angioplastica coronarica vada evidenziato che:

- a. in alcuni casi, in base alle caratteristiche della lesione da dilatare, il medico operatore può decidere di impiantare uno stent a rilascio di farmaco, che si è dimostrato molto efficace nel ridurre la probabilità di ristenosi;
- b. i DES necessitano di proseguire la terapia a base di doppio antiaggregante piastrinico per un tempo superiore rispetto agli stent tradizionali, per ridurre al minimo il rischio di trombosi dello stent, che in misura minima (circa 0.5%-0.8%) può verificarsi anche a distanza.

Inoltre, nella lettera di dimissione va segnalato al medico curante e al paziente che, essendo stato impiantato uno stent medicato, è auspicabile continuare la doppia terapia antiaggregante piastrinica per 12 mesi, seguita poi da uno solo di tali farmaci (in genere ASA 100 mg) a tempo indefinito. Tale consiglio va rivolto principalmente a quei pazienti riconosciuti a basso rischio emorragico. Si raccomanda inoltre di segnalare eventuali problemi di nuova insorgenza e in particolare modo la necessità di interventi chirurgici di varia natura per i quali va concordato il regime terapeutico antiaggregante più opportuno (comunque sempre in costanza di terapia almeno con ASA 100 mg).

5. Implicazioni per la ricerca

Il registro regionale REAL, come dimostrato anche dai dati presentati in questo documento, rappresenta una esperienza particolarmente significativa, ed unica ancora oggi a livello nazionale, di registro indipendente, sostenuto dalla attiva partecipazione di tutti gli operatori, ed in grado di contribuire in modo significativo sia alle conoscenze della comunità scientifica internazionale, sia alle politiche regionali per il miglioramento della qualità dell'assistenza ed il governo delle innovazioni in questo ambito di pratica clinica. Continuare quindi a sostenere questa esperienza e favorirne la diffusione dei risultati rappresenta un impegno di rilevanza strategica per il Servizio Sanitario Regionale.

Nell'ambito del REAL è quindi opportuno che continuino a trovare realizzazione studi finalizzati a rispondere alle esigenze conoscitive degli operatori e alle esigenze informative dei servizi sanitari. In questo quadro, la Commissione regionale segnala:

- la rilevanza e l'urgenza di avviare specifiche iniziative finalizzate alla individuazione, il più possibile accurata, di quelle categorie di pazienti maggiormente in grado di beneficiare dei DES. Tali iniziative potrebbero essere utilmente finalizzate alla definizione di strumenti di predizione del rischio individuale di eventi critici, al fine di

consentire un utilizzo di questi device clinicamente appropriato sulla base del profilo di rischio dei pazienti;

- la necessità di rafforzare le modalità di sorveglianza, nell'ambito del REAL, di eventi critici quali le trombosi tardive, per meglio controllare i possibili effetti negativi anche a lungo termine di questi device. Parte integrante di una rinnovata strategia di sorveglianza complessiva su questi fenomeni è rappresentata dal monitoraggio dei trattamenti farmacologici che accompagnano l'uso degli stent e dei DES in particolare;
- la necessità di individuare il più precocemente possibile nuovi stent immessi sul mercato, attraverso una loro tempestiva rilevazione nell'ambito del REAL e la conseguente possibilità di compararne gli effetti con gli stent già in uso.

Tabella 1. Caratteristiche cliniche dei pazienti sottoposti a PCI nel corso del periodo 2003-2006 in RER in base al tipo di stent ricevuto

	BMS (N=20.506)		DES (N=10.404)		BMS+DES (N=2.842)		Solo POBA (N=7.386)	
	% / media	Std Dev	% / media	Std Dev	% / media	Std Dev	% / media	Std Dev
Età	68,3	11,4	65,2	10,7	66,3	10,6	68,2	11,1
Età>75 anni	30,1		18,1		21,5		28,4	
Maschi	74,5		75,9		77,2		71,5	
Diabete	19,3		30,3		26,1		23,4	
Dislipidemia	44,6		55,6		53,9		48,8	
Iipertensione	63,1		65,1		71		68,3	
Fumo	73,9		72,4		67,8		68,3	
Familiarità	24,1		26,8		30,2		26,7	
Progresso IMA	26,4		31,3		27,3		33,6	
Precedente PTCA	18,4		33,7		26,6		36,5	
Precedente By-pass	7,7		10,6		8,5		10,7	
IMA	26,6		9,8		7		15,7	
Shock	2,9		0,4		0,5		2,4	
Angina Instabile/IMA Non Q	34,9		42,1		42,4		37,7	
Angina Stabile	38,4		48,1		50,6		46,7	
FE<35	9,1		6,9		6,4		9,4	
Indicazione Commissione (**)	13,5		22,6		26,4		10,1	
Indicazione FDA	25,3		24,5		7		17,3	
Pazienti a rischio (**)	53		64,7		65,5		48	
PTCA Multivasale	15,9		17,8		58,6		9,5	

Legenda: pazienti a rischio = include quelli identificati dalla Commissione regionale, più i pazienti diabetici, con IVA prossimale, tronco comune e con vaso occluso.

Tabella 2. Caratteristiche anatomiche dei pazienti sottoposti a PCI nel corso del periodo 2003-2006 in RER in base al tipo di stent ricevuto

	BMS (N=20.506)		DES (N=10.404)		BMS+DES (N=2.842)		Solo POBA (N=7.386)	
	% / media	Std Dev	% / media	Std Dev	% / media	Std Dev	% / media	Std Dev
N. Lesioni Trattate	1,4	0,7	1,4	0,7	2,3	1	1,2	0,6
Lunghezza Totale Lesioni	22,3	13,3	26,4	15,4	38,7	19,4	20,9	12,9
Diametro lesione	3	0,5	2,8	0,4	2,6	0,4	2,9	0,5
Numero Stent	1,5	1	1,4	0,8	2,9	1,4	0	0
Diametro Stent	1,4	0,5	1,4	0,5	1,3	0,5	1,4	0,5
Lunghezza Totale Stent	24,8	14,7	28,6	16,4	43	22,2		
TC	1,9		4,1		6,5		1,5	
Iva Prox	21,3		31,1		34,8		17,1	
Ellis C	30,6		40,1		47,1		34,6	
Biforcazione	16,4		21,7		26		11,5	
Stenosi Ostiale	8,1		12,2		18,6		9,2	
Occlusione	19,9		13,2		12,2		21,4	
ISR	2,3		10,4		5		15,4	
Successo angiografico completo	98		98,7		98,6		82,5	
PES	0		38,9		32,3			
SES	0		53,6		62,4			

Legenda: Ellis C = tipo di lesione (ACC AHA class); ISR= restenosi intrastent

Tabella 3. Percentuale di impiego dei diversi tipi di stent dal 2003 al 2006

Trattamento	Anno 2003 (N=8.202)	Anno 2004 (N=9.938)	Anno 2005 (N=10.866)	Anno 2006 (N=12.132)
Solo DES	17,3	24,3	27,2	29,5
Solo BMS	58,1	50,6	44,3	48,3
BMS + DES	5,7	6,2	7,9	7,3

Tabella 4: Percentuale di utilizzo dei diversi tipi di DES nelle aziende dal 2003 al 2006

	2003			2004			2005			2006		
	DES	SES	PES	DES	SES	PES	DES	SES	PES	DES	SES	PES
AUSL Piacenza	19,8	73,3	26,7	26,8	36,0	64,0	26,4	41,8	58,2	26,3	46,6	53,4
AUSL Modena	(*)	(*)	(*)	0,0	0	0	17,4	43,6	56,4	47,3	35,5	64,5
AUSL -BO	10,0	97,9	2,1	11,0	72,5	27,5	23,4	62,6	37,4	21,2	65,2	34,8
AUSL Ravenna	18,3	70,6	29,4	32,4	35,9	64,1	34,1	40,7	59,3	33,6	44,8	55,2
AUSL Forlì	14,1	0,0	100,0	32,7	0,0	100,0	26,6	18,5	81,5	26,1	20,5	79,5
AUSL Rimini	23,2	100,0	0,0	38,1	64,1	35,9	40,2	73,9	26,1	36,2	73,0	27,0
Salus RE	(*)	(*)	(*)	(*)	(*)	(*)	50,0	0,0	100,0	36,9	0,0	100,0
Hesperia Hospital	41,0	48,5	51,5	42,8	4,7	95,3	31,4	50,2	49,8	75,1	62,9	37,1
Villa Torri	(*)	(*)	(*)	55,9	2,0	98,0	57,1	12,5	87,5	44,7	10,1	89,9
Villa Maria Cecilia	27,0	100,0	0,0	47,5	100,0	0,0	53,5	3,6	96,4	37,2	0,3	99,7
AOU Parma	22,5	100,0	0,0	31,7	100,0	0,0	35,1	98,5	1,5	39,1	92,5	7,5
AOSP Reggio Emilia	25,0	100,0	0,0	38,4	68,9	31,1	50,4	63,8	36,2	46,5	56,0	44,0
AOU Modena	29,4	86,1	13,9	31,7	68,3	31,7	34,1	72,4	27,6	30,1	67,8	32,2
AOU Bologna	14,6	90,1	9,9	18,3	60,9	39,1	27,8	59,8	40,2	26,7	57,3	42,7
AOU Ferrara	24,7	100,0	0,0	28,4	69,6	30,4	34,8	56,9	43,1	46,9	47,9	52,1
Totale Privato	34,6	68,8	31,2	45,8	54,6	45,4	45,2	25,3	74,7	49,8	24,2	75,8
Totale Pubblico	20,3	89,8	10,2	26,9	61,3	38,7	32,9	62,5	37,5	34,8	57,0	43,0
Totale	23,1	84,1	15,9	30,5	59,4	40,6	35,1	57,3	42,7	37,1	50,9	49,1

Tabella 5: Caratteristiche cliniche dei pazienti in base al tipo di DES negli anni 2003-2006

Caratteristiche	SES (N=7.355)		PES (N=4.964)	
	% / media	Std Dev	% / media	Std Dev
Età	65,5	10,9	65,4	10,5
Età>75 anni	19,9		17,8	
Maschi	75		77,8	
Diabete	28,6		31,5	
Dislipidemia	54,7		56,2	
Iipertensione	65,9		67,6	
Fumo	70,1		71,9	
Familiarità	28,1		26	
Pregresso IMA	33,6		27,3	
Precedente PTCA	31,3		33,1	
Precedente By-pass	9,8		10,5	
IMA	10,7		7,3	
Shock	0,6		0,2	
Angina Instabile/IMA Non Q	42,4		43,8	
Angina Stabile	46,9		48,9	
FE<35	7,7		5,4	
Indicazione Commissione (**)	27,1		19,3	
indicazione FDA	21,8		19,7	
Pazienti a rischio (**)	67,2		63	
PTCA Multivasale	27		27,8	

Legenda: *pazienti a rischio = include quelli identificati dalla Commissione regionale, più i pazienti diabetici, con IVA prossimale, tronco comune e con vaso occluso.*

Tabella 6: Caratteristiche anatomiche in base al tipo di DES negli anni 2003-2006

Caratteristiche	SES (N=7.355)		PES (N=4.964)	
	% / media	Std Dev	% / media	Std Dev
N. Lesioni Trattate	1,6	0,8	1,6	0,9
Lunghezza Totale Lesioni	29,4	17,1	28,7	17,3
Diametro lesione	2,7	0,4	2,8	0,5
Numero Stent	1,7	1	1,8	1,3
Diametro Stent	1,3	0,5	1,4	0,5
Lunghezza Totale Stent	32,6	18,6	31,2	19,4
TC	4,5		5,2	
Iva Prox	32,6		32,6	
Ellis C	45,1		36,8	
Biforcazione	24,6		21	
Stenosi Ostiale	15,9		10,6	
Occlusione	14,2		10,8	
ISR	10,9		7,8	
Successo angiografico completo	98,7		98,5	

Legenda: Ellis C = tipo di lesione(ACC AHA class); ISR= restenosi intrastent

Tabella 7: Percentuale di utilizzo dei DES, nel periodo 2003- 2006, in pazienti con caratteristiche compatibili con le indicazioni FDA nell'ambito dei singoli centri partecipanti al registro REAL.

	2003	2004	2005	2006
Piacenza	14,7	29,7	20,5	19,4
Modena USL	(*)	0	(**)	38,7
Maggiore-BO	3,8	6	22,7	18
Ravenna	17,6	26,3	28,4	26,2
Forlì	16,2	39,6	31,3	26,9
Rimini	22	35,9	46,7	34
Salus RE	(*)	(*)	51,9	33,3
Villa Torri	(*)	(**)	(**)	(**)
Villa Maria Cecilia	27,9	54,6	48,6	38,6
AOU Parma	19,7	24,8	29,1	27,9
AO Reggio Emilia	34,4	42,4	52,1	43,3
AOU Modena	43,4	36,1	40,2	23,2
AOU Bologna	13,9	17,5	27,9	20,5
AOU Ferrara	16,1	31,3	25,8	32,5
Totale	22,4	31	35,2	29,9

Legenda: (*) Nessuna attività (**) Dato mancante

Tabella 8: Percentuale di utilizzo dei DES, nel periodo 2003- 2006, in pazienti con caratteristiche compatibili e non (off-label) con le indicazioni FDA.

		indicazioni off label			indicazioni FDA			Totale	
		N	%	%	N	%	%	N	%
2003	BMS/POBA	4.677	76,7	74,1	1631	77,6	25,9	6.308	100,0
	DES	1.424	23,3	75,2	470	22,4	24,8	1.894	100,0
	Totale	6.101	100,0	74,4	2.101	100,0	25,6	8.202	100,0
2004	BMS/POBA	5.228	69,6	75,7	1675	69	24,3	6.903	100,0
	DES	2.284	30,4	75,3	751	31	24,7	3.035	100,0
	Totale	7.512	100,0	75,6	2.426	100,0	24,4	9.938	100,0
2005	BMS/POBA	5.504	64,9	78,1	1543	64,8	21,9	7.047	100,0
	DES	2.982	35,1	78,1	837	35,2	21,9	3.819	100,0
	Totale	8.486	100,0	78,1	2.380	100,0	21,9	10.866	100,0
2006	BMS/POBA	6.020	61,2	78,9	1.614	70,1	21,1	7.634	100,0
	DES	3.809	38,8	84,7	689	29,9	15,3	4.498	100,0
	Totale	9.829	100,0	81,0	2.303	100,0	19,0	12.132	100,0

Legenda: N = numero delle procedure; % **corsivo** = % del diverso tipo di stent utilizzato in assenza / presenza di indicazioni FDA.

Tabella 9: Percentuale di utilizzo dei DES in pazienti con caratteristiche compatibili con le indicazioni della Commissione Cardiologica e Cardiochirurgica Regionale, per ciascuno dei centri partecipanti al registro REAL

	2003	2004	2005	2006
AUSL Piacenza	19,2	34,7	30,1	28,6
AUSL Modena	(*)	0	10	54,8
AUSL -Bologna	28	27,2	37	33,5
AUSL Ravenna	39,7	57,1	48,9	46,4
AUSL Forlì	26,7	29	38,6	22,7
AUSL Rimini	55,9	64,7	59,4	53,9
Salus RE	(*)	(*)	50	40
Hesperia Hospital	62,2	62,5	80	76,2
Villa Torri	(*)	75	50	(**)
Villa Maria Cecilia	76,5	89,1	76,7	45,5
AOU Parma	34,3	46	54,3	46,2
AO Reggio Emilia	34,7	43,6	62,8	46,4
AOU Modena	52,4	50	57,3	42,9
AOU Bologna	42,6	32,6	39,7	47,7
AOU Ferrara	38,9	41,7	55,2	54,7
Totale	44	48,3	49,9	44,7

Legenda: (*) Nessuna attività (**) Dato mancante

Tabella 10: Modalità di impiego dei DES negli anni 2003-2006 in Regione Emilia-Romagna

	2003	2004	2005	2006
Prevalenza (%) pazienti con caratteristiche individuate dalla Commissione Regionale	16	17	16	15
Compliance (%) alle indicazioni della Commissione Regionale	44	48	50	45
“sotto-utilizzo DES” *(%)	56	52	50	55
“sovra-utilizzo” DES**(%)	19	27	32	36

* trattasi dei pazienti con caratteristiche individuate dalla Commissione Regionale per uso DES che hanno invece ricevuto BMS

** trattasi dei pazienti senza le caratteristiche individuate dalla Commissione Regionale per uso DES che hanno invece ricevuto DES

Tabella 11: Volumi di attività cardiocirurgia in Regione Emilia-Romagna negli anni 1998-2004

	1998		1999		2000		2001		2002		2003		2004	
	Pubblico	Privato												
CABG isolato	621 (58)	1334 (67)	746 (58)	1273 (66)	861 (57)	1270 (62)	837 (55)	1316 (63)	854 (56)	1191 (59)	652 (48)	1119 (57)	579 (45)	1011 (49)
Valvole	229 (21)	410 (21)	254 (20)	400 (21)	316 (21)	460 (23)	342 (22)	434 (21)	338 (22)	434 (21)	361 (27)	436 (22)	317 (24)	528 (26)
CABG +Valvole	91 (8)	139 (7)	141 (11)	137 (7)	152 (10)	172 (8)	187 (12)	184 (9)	164 (11)	225 (11)	150 (11)	201 (10)	167 (13)	249 (12)
Altri interventi	137 (13)	110 (6)	152 (12)	127 (7)	172 (11)	142 (7)	157 (10)	156 (7)	169 (11)	179 (9)	182 (14)	214 (11)	236 (18)	257 (13)
Totale	1078	1993	1293	1937	1501	2044	1523	2090	1525	2029	1345	1970	1299	2045

Tabella 12: Effetto dei DES vs BMS sulla incidenza di eventi critici, rispettivamente valutato sul campione complessivo considerato nell'analisi e sul sottogruppo di pazienti con caratteristiche cliniche per le quali la Commissione Cardiologia e Cardiochirurgica Regionale ha suggerito l'uso dei DES

Eventi	Hazard Ratio	95%CI	
TVR			
Effetto complessivo	0,67	0,58	0,78
Effetto nelle Indicazioni della Commissione	0,51	0,39	0,67
IMA			
Effetto complessivo	0,91	0,74	1,13
Effetto nelle Indicazioni della Commissione	0,68	0,47	0,99
Morte			
Effetto complessivo	0,79	0,65	0,96
Effetto nelle Indicazioni della Commissione	0,74	0,54	1,00

Tabella 13: Fattori associati alla incidenza di TVR a un anno nei pazienti trattati con BMS

Odds Ratio Estimates			
Effect	Point Estimate	95% Wald Confidence Limits	
Età	1.007	0.999	1.014
Maschio	1.186	0.994	1.414
Diabete	1.303	1.095	1.551
Scopenso cardiaco	0.789	0.642	0.970
Malattie vascolari periferiche	1.850	1.372	2.494
Angina Instabile / IMA non Q	1.167	1.007	1.354
ISR	2.611	1.464	4.656
TC	2.196	1.396	3.456
Iva Prox	1.508	1.274	1.787
IVA medio	1.198	1.009	1.421
Stenosi Ostiale	1.560	1.241	1.961
Biforcazione	1.224	1.031	1.453
N° lesioni trattate	1.153	1.050	1.265
Diametro (*)	0.559	0.475	0.659
Lunghezza (*)	1.020	1.011	1.030

(*) Lunghezza e diametro sono stati valutati in continuo (in millimetri)

Tabella 14: Classi di rischio (quintili) di TVR a 1 anno con BMS, con relativa stima dell'effetto dei DES e calcolo del corrispondente valore di NNT

Classe di rischio (in quintili)	Rischio di base	HR	95% CI		Probabilità di evento nei DES	NNT
1°	4,60%	1,1	0,65	1,86	5,10%	-200
2°	7,90%	0,84	0,6	1,19	6,60%	77
3°	11,30%	0,66	0,49	0,87	7,70%	28
4°	13,80%	0,59	0,46	0,76	8,50%	19
5°	21,00%	0,47	0,38	0,58	10,50%	10
1°,2°,3° quintile	7,60%	0,89	0,73	1,09	6,90%	143
4°,5° quintile	17,20%	0,53	0,45	0,62	9,60%	13

Tabella 15: Classi di rischio (quintili) di TVR a 1 anno con BMS, con relativa stima della incidenza di trombosi con BMS, della probabilità di evento con DES e calcolo del corrispondente valore di NNH

Quintili di rischio TVR	Rischio di base	HR	95% CI		Probabilità di evento nei DES	NNH
1°,2°,3° quintile	0,40%	2,09	0,98	4,46	0,70%	333
4°,5° quintile	1,30%	1,10	0,67	1,80	1,80%	200

Stima delle trombosi complessive nell'ipotesi che le trombosi angiografiche costituiscono il 33% del totale

1°,2°,3° quintile	1,2%				2,1%	111
4°,5° quintile	3,9%				5,4%	67

Stima delle trombosi complessive nell'ipotesi che le trombosi angiografiche costituiscono il 50% del totale

1°,2°,3° quintile	0,8%				1,4%	167
4°,5° quintile	2,6%				3,6%	100

Tabella 16: Distribuzione di specifiche caratteristiche cliniche ed anatomiche nelle diverse classi (quintili) di rischio, definite sulla base del rischio di TVR d un anno con BMS

	Classi di rischio				
	1°	2°	3°	4°	5°
Età > 75	14,8	16,9	20	22,8	25,5
MRC	18,2	14,6	15,9	18,5	32,8
Diabete	9	12	20,7	26,5	31,7
Precedente PTCA	16,9	19,4	18,1	19,3	26,3
Angina Instabile/IMA non Q	15,8	18,9	20,5	21,9	22,8
FE<35	18,2	17,6	19,6	20,1	24,5
PTCA multivasali	3,6	9,9	15,5	27,7	43,3
TC	3,7	6,2	7,5	17,1	65,4
Iva Prox	4,7	11,3	18,9	26,9	38,2
Più di 2 lesioni trattate	1,7	2,8	7,7	22,6	65,2
Biforcazione	4,5	10,8	17,9	27,7	39,2
Occlusione	13,9	20,8	20,5	21,2	23,6
Stenosi Ostiale	2,8	6,4	9,9	24,4	56,5
Lunghezza > 20 mm.	8,4	12,9	18,3	25,4	35
Lunghezza > 30 mm.	4	8,3	12,4	24,9	50,5
Diametro < 2.5 mm	1,3	9,8	20,4	29	39,5
ISR	0,0	0,0	2,1	6,8	91,1

Tabella 17: Alcune condizioni cliniche che richiedono particolare cautela nell'utilizzo dei DES.
Valori percentuali sul totale dei casi

	1,2,3° quintile di rischio	4°,5° quintile di rischio	Totale
Malattia del Tronco comune (%)	0,5	2,3	2,8
Angioplastiche multivasali (%)	6,4	16,6	23
Interventi chirurgici entro un anno (%)	1,6	1,0	2,6
In trattamento con coumadin (%)	2,8	2,1	4,9

FIGURE

Figura 1: Trend della frequenza d'impiego dei DES nei pazienti sottoposti a PCI nel corso del periodo 2003-2006 complessivo e disaggregato per tipologia pubblica e privata dei centri

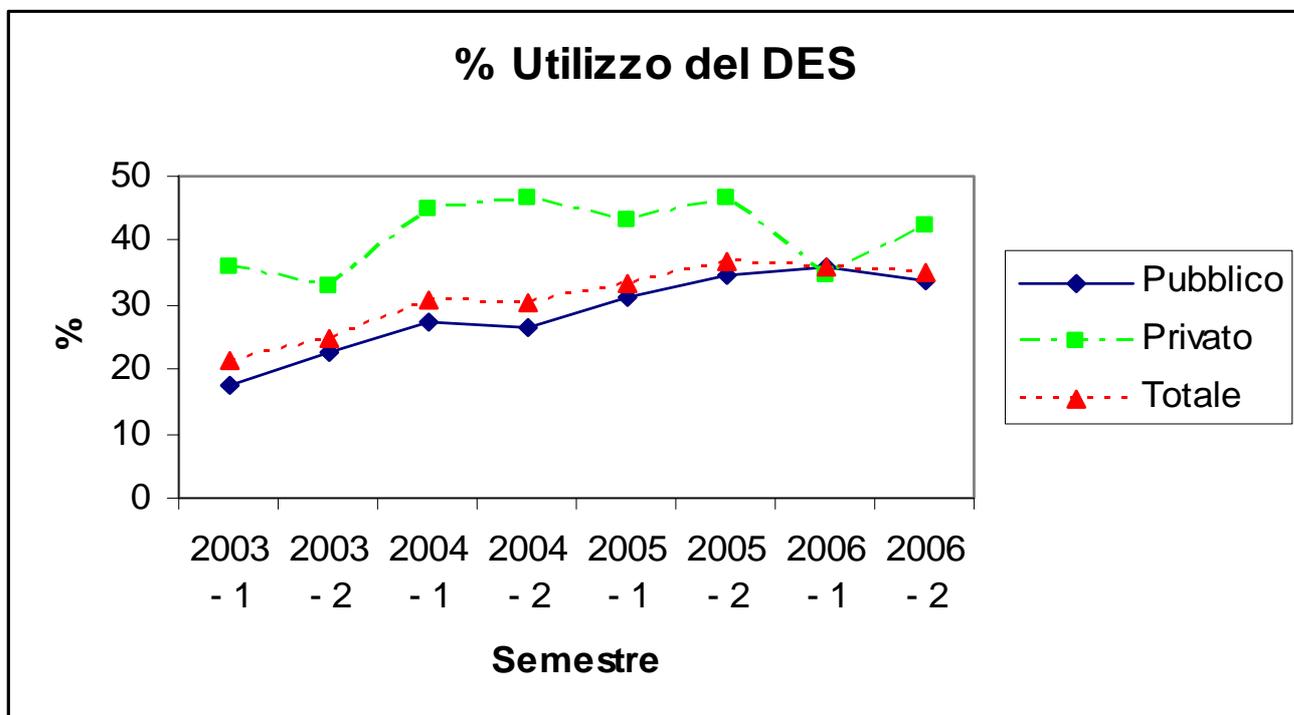
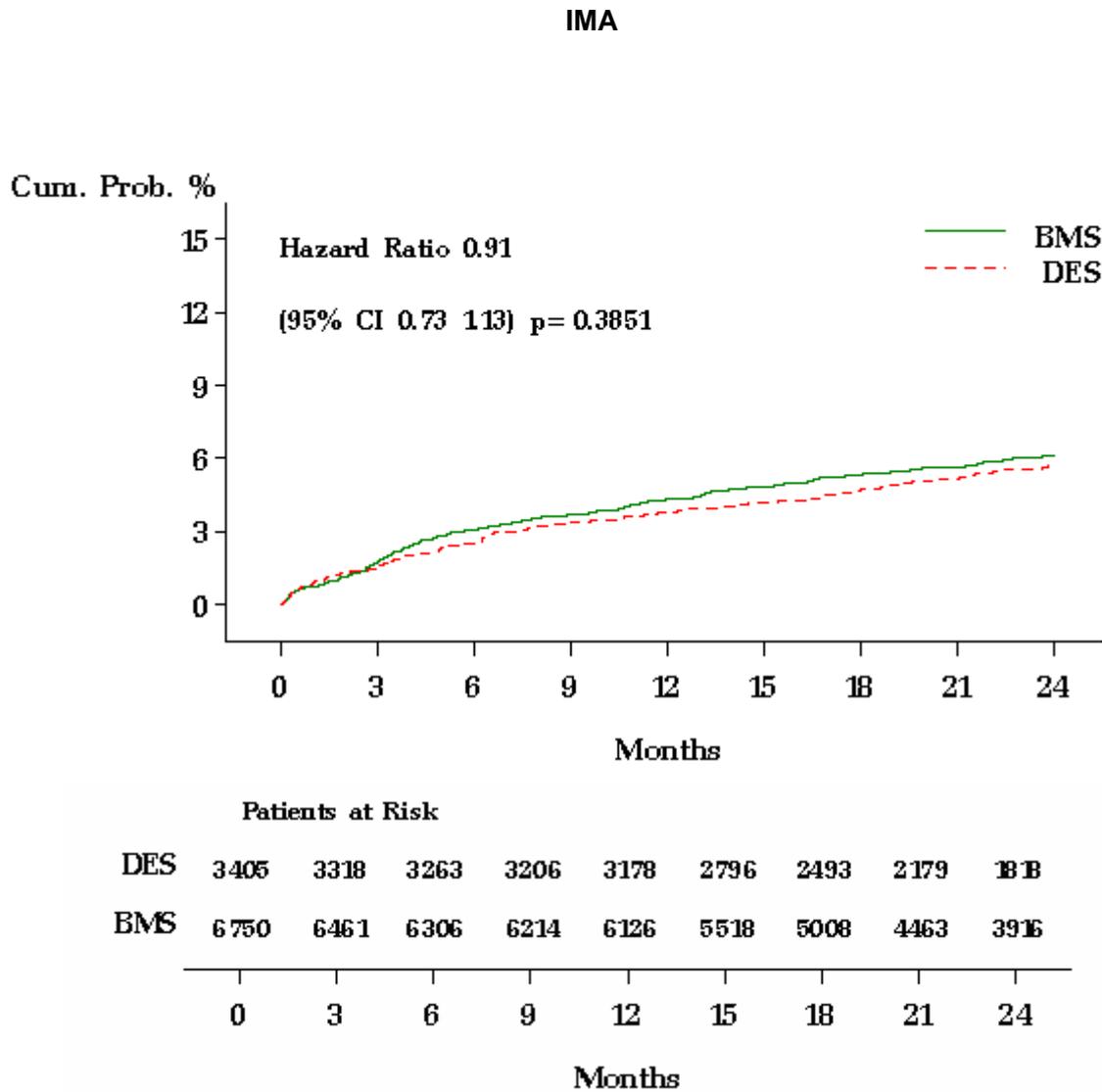
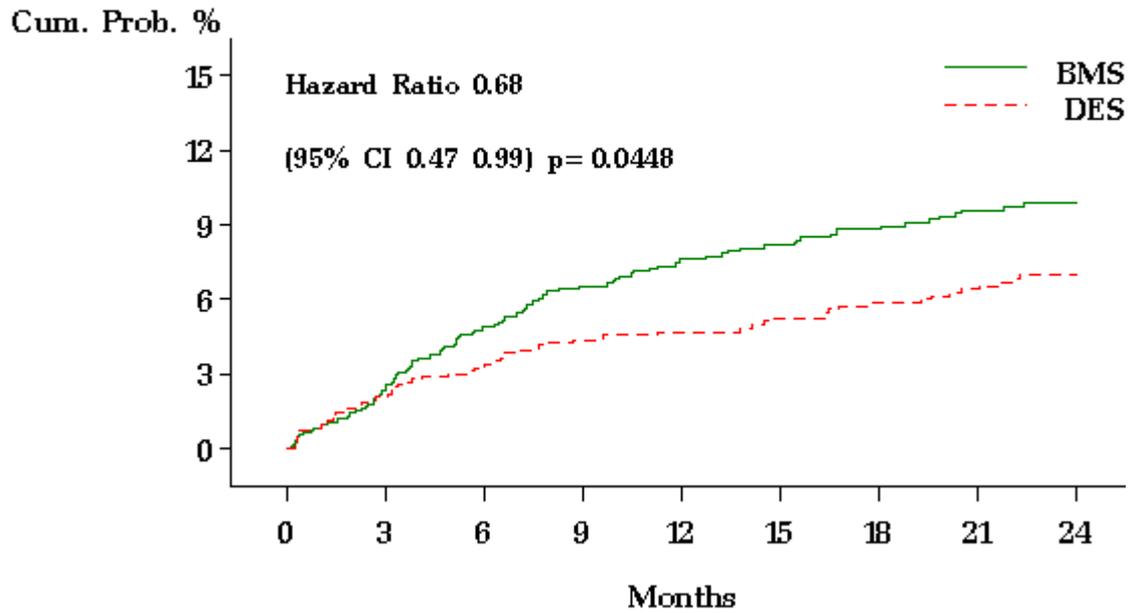


Figure 2-6: Regressione di COX rispettivamente per gli eventi IMA, Morte, Morte + IMA, TVR e MACE nelle due coorti trattate con BMS e DES (parte alta grafico) e nel sottogruppo di pazienti con indicazioni della Commissione (parte bassa grafico). I confronti sono aggiustati mediante propensity score



IMA

patient with indications of the commission

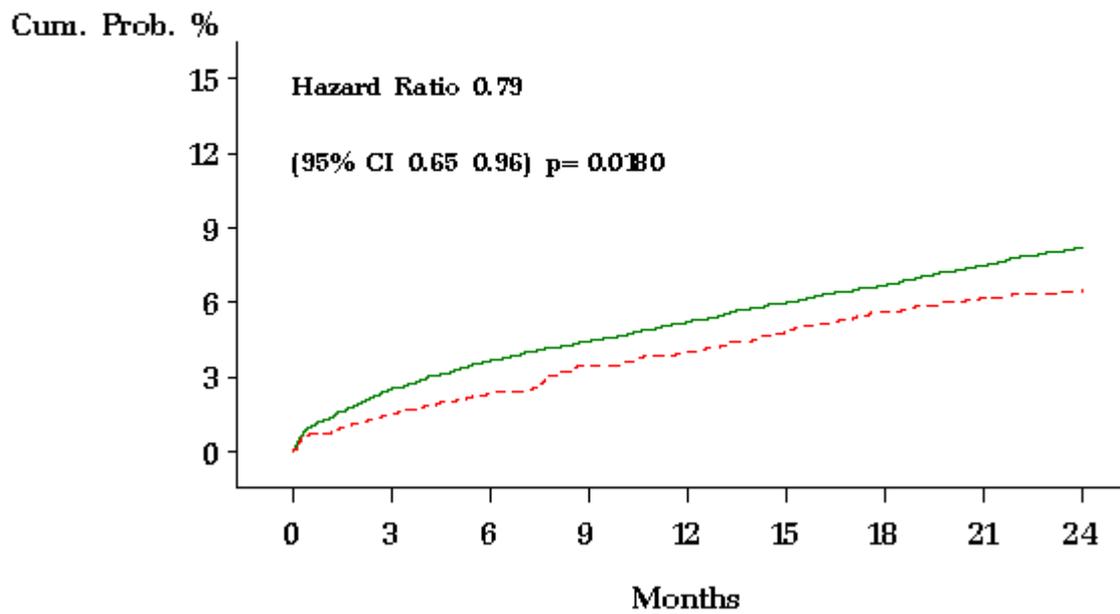


Patients at Risk

DES	963	926	904	879	870	795	728	647	541
BMS	1106	1026	980	949	924	841	780	691	600
	0	3	6	9	12	15	18	21	24

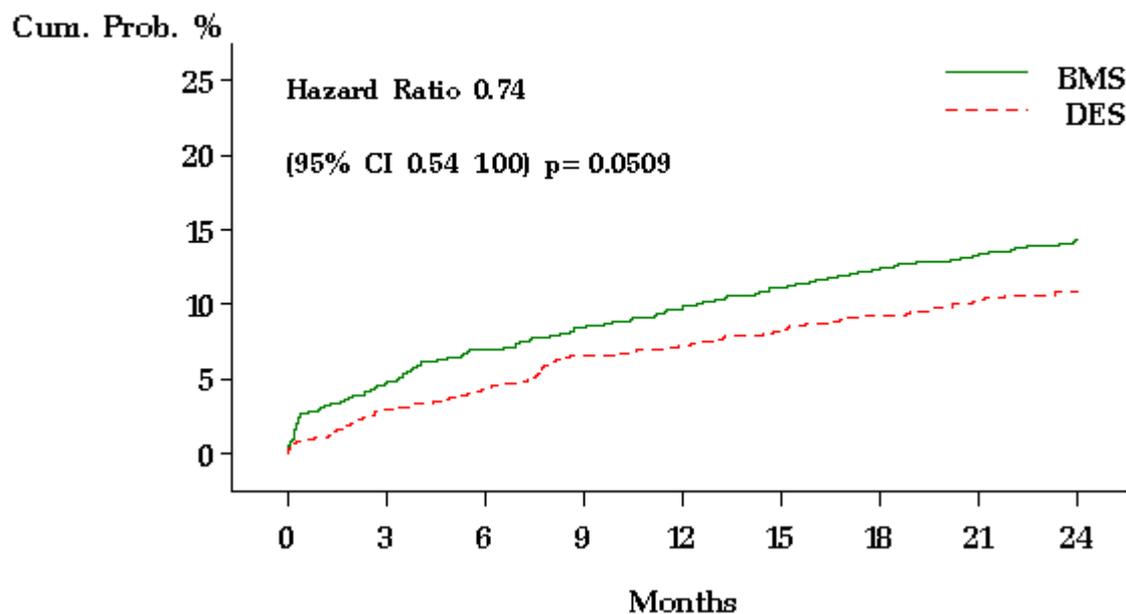
Months

Morte



		Patients at Risk								
		0	3	6	9	12	15	18	21	24
DES		3405	3362	3336	3302	3287	2905	2602	2278	1913
BMS		6750	6564	6480	6422	6367	5755	5246	4681	4126
		0	3	6	9	12	15	18	21	24

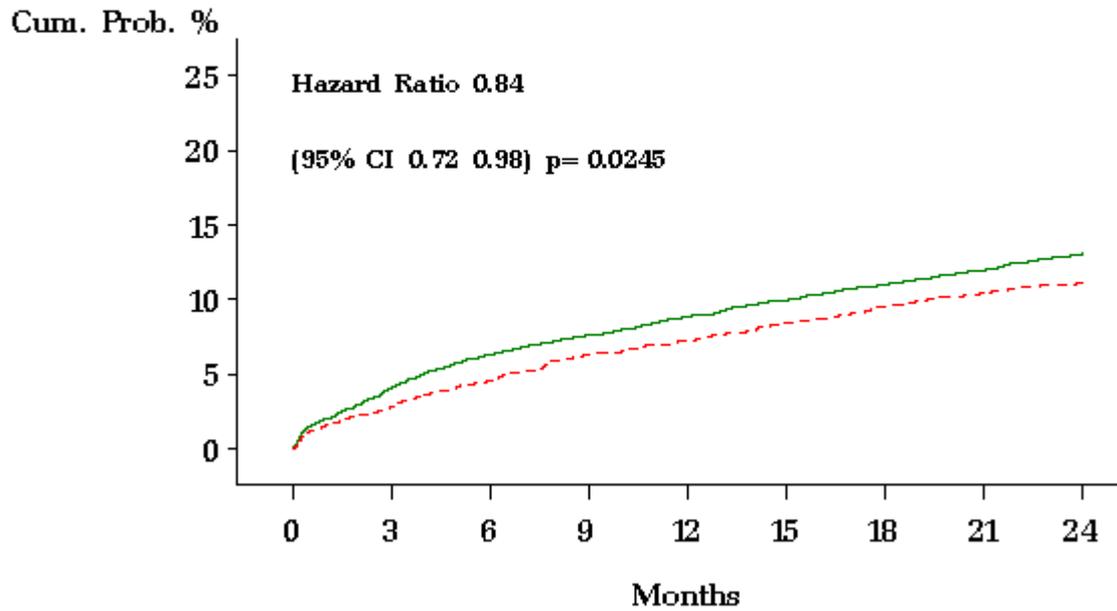
Morte
paienti con indicazioni della commissione



		Patients at Risk								
		0	3	6	9	12	15	18	21	24
DES		963	940	929	911	905	833	766	685	579
BMS		1106	1048	1021	1003	987	896	829	735	639
		0	3	6	9	12	15	18	21	24

Months

Morte + IMA

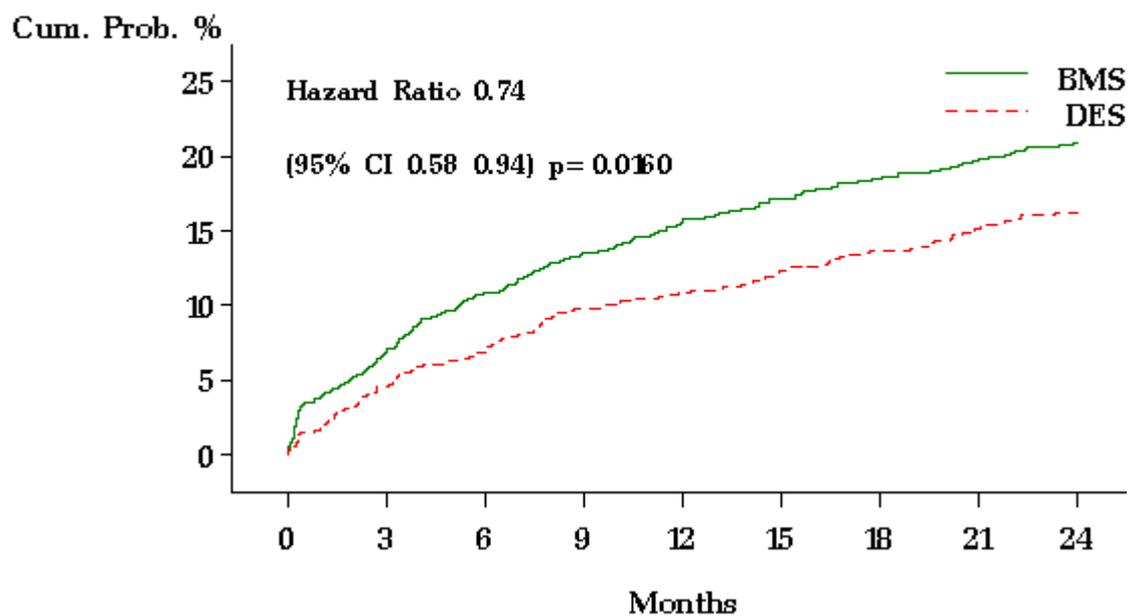


Patients at Risk

DES	3405	3318	3263	3206	3178	2796	2493	2179	1811
BMS	6750	6461	6306	6214	6126	5518	5008	4463	3916
	0	3	6	9	12	15	18	21	24

Months

Morte + IMA
patienti con indicazioni della commissione

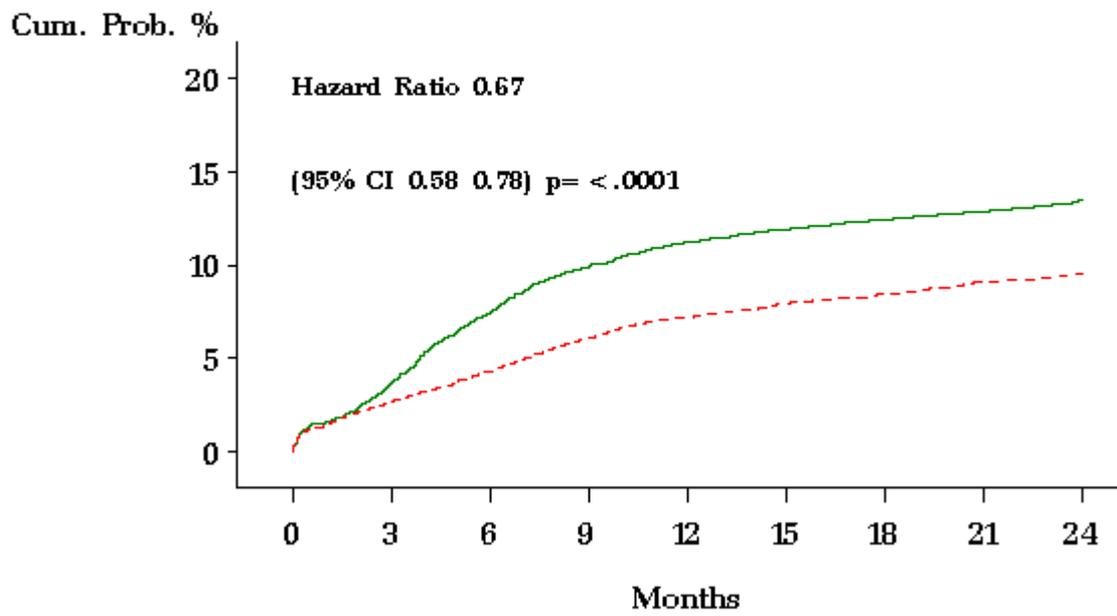


Patients at Risk

DES	963	926	904	879	870	795	728	647	541
BMS	1106	1026	980	949	924	841	780	691	600
	0	3	6	9	12	15	18	21	24

Months

TVR



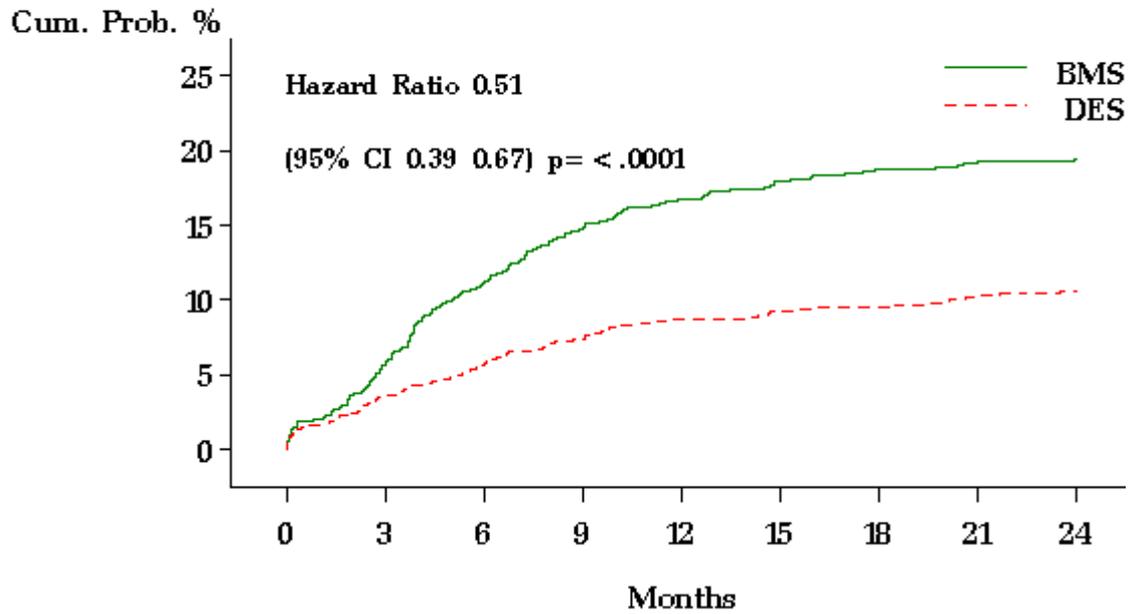
Patients at Risk

DES	3405	3260	3175	3072	3013	2638	2338	2044	1716
BMS	6750	6352	6039	5835	5708	5125	4640	4136	3628
	0	3	6	9	12	15	18	21	24

Months

TVR

pazienti con indicazioni della commissione

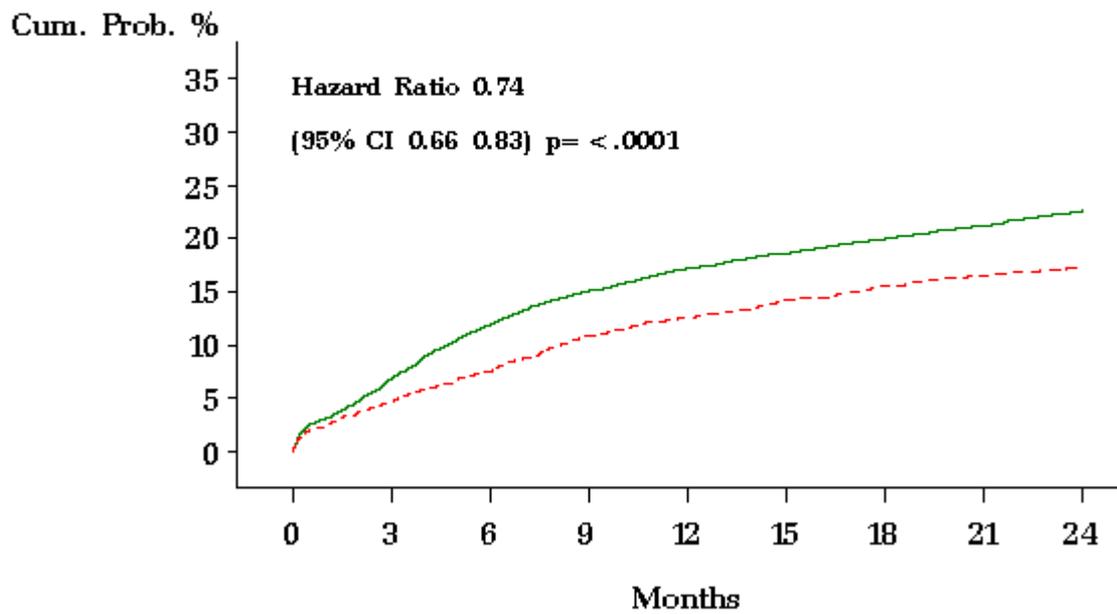


Patients at Risk

DES	963	904	866	829	808	743	677	606	511
BMS	1106	993	911	859	827	745	683	609	531
	0	3	6	9	12	15	18	21	24

Months

MACE



		Patients at Risk								
		0	3	6	9	12	15	18	21	24
DES		3405	3239	3137	3022	2962	2591	2292	1997	1676
BMS		6750	6297	5965	5750	5608	5030	4541	4038	3533

MACE
pazienti con indicazioni della commissione

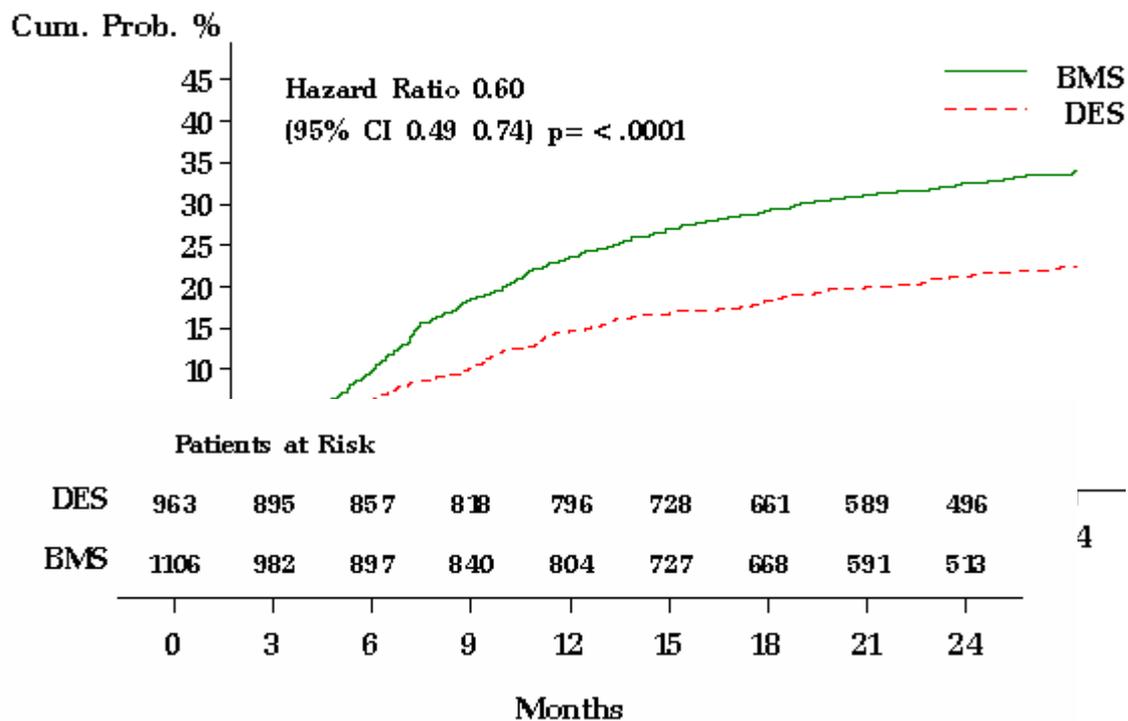
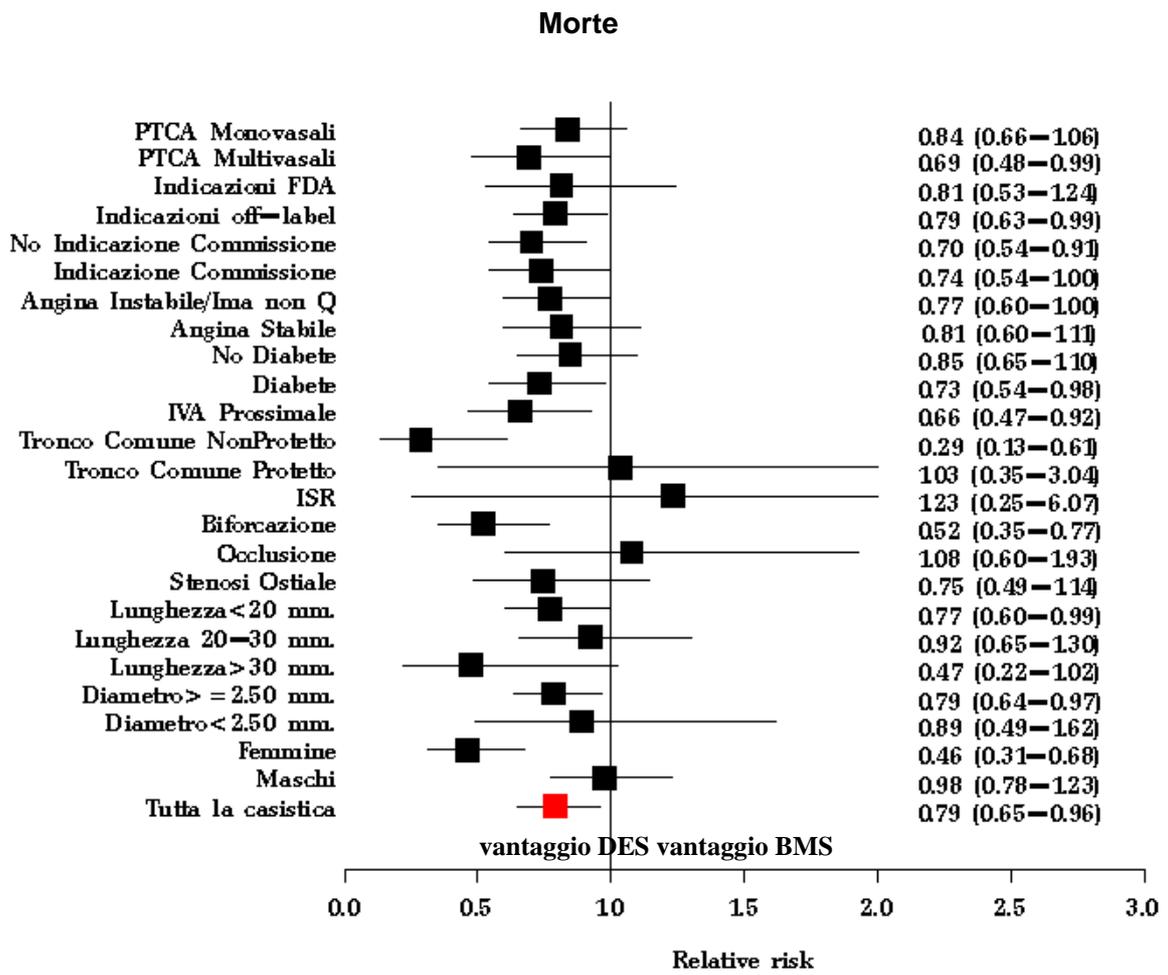
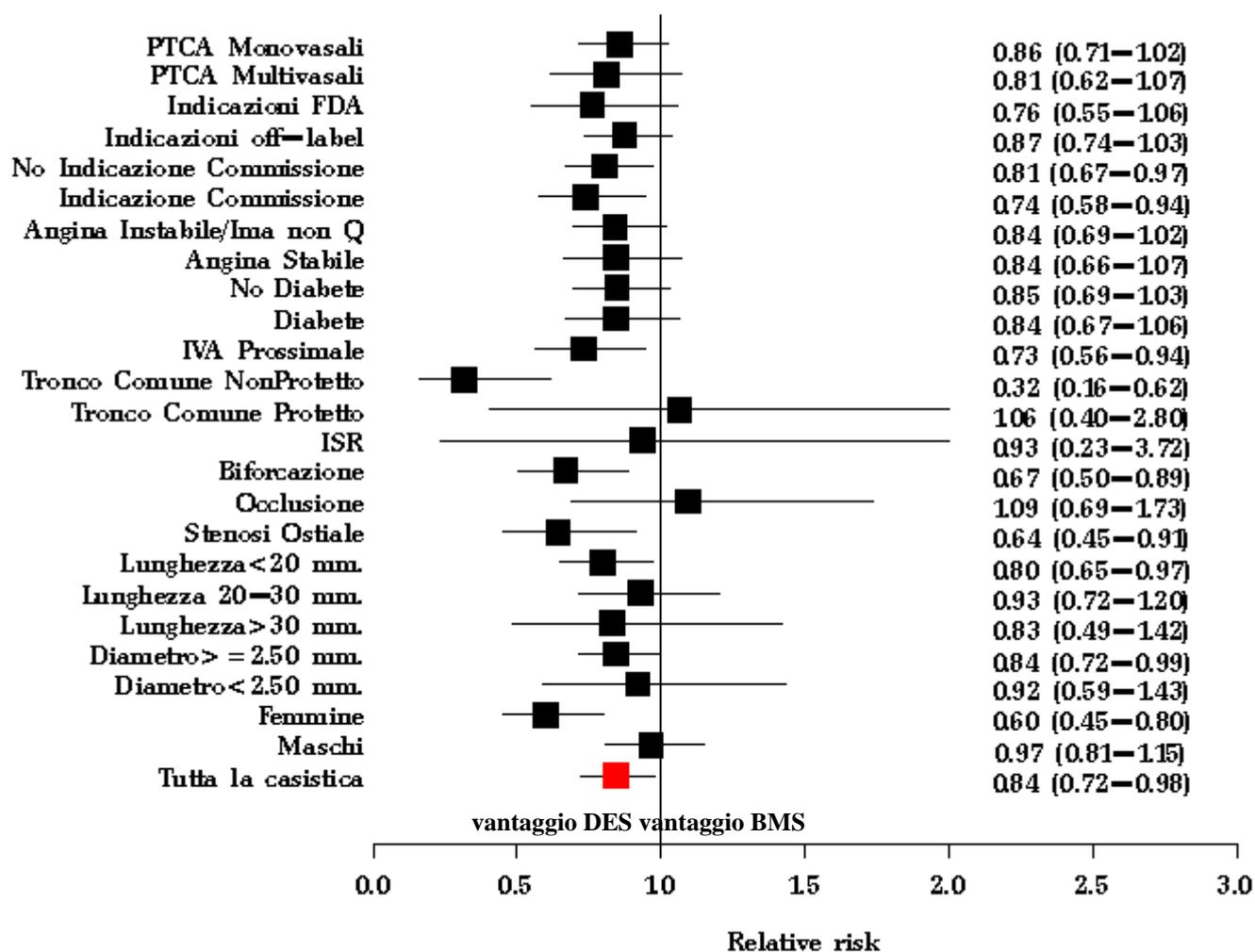


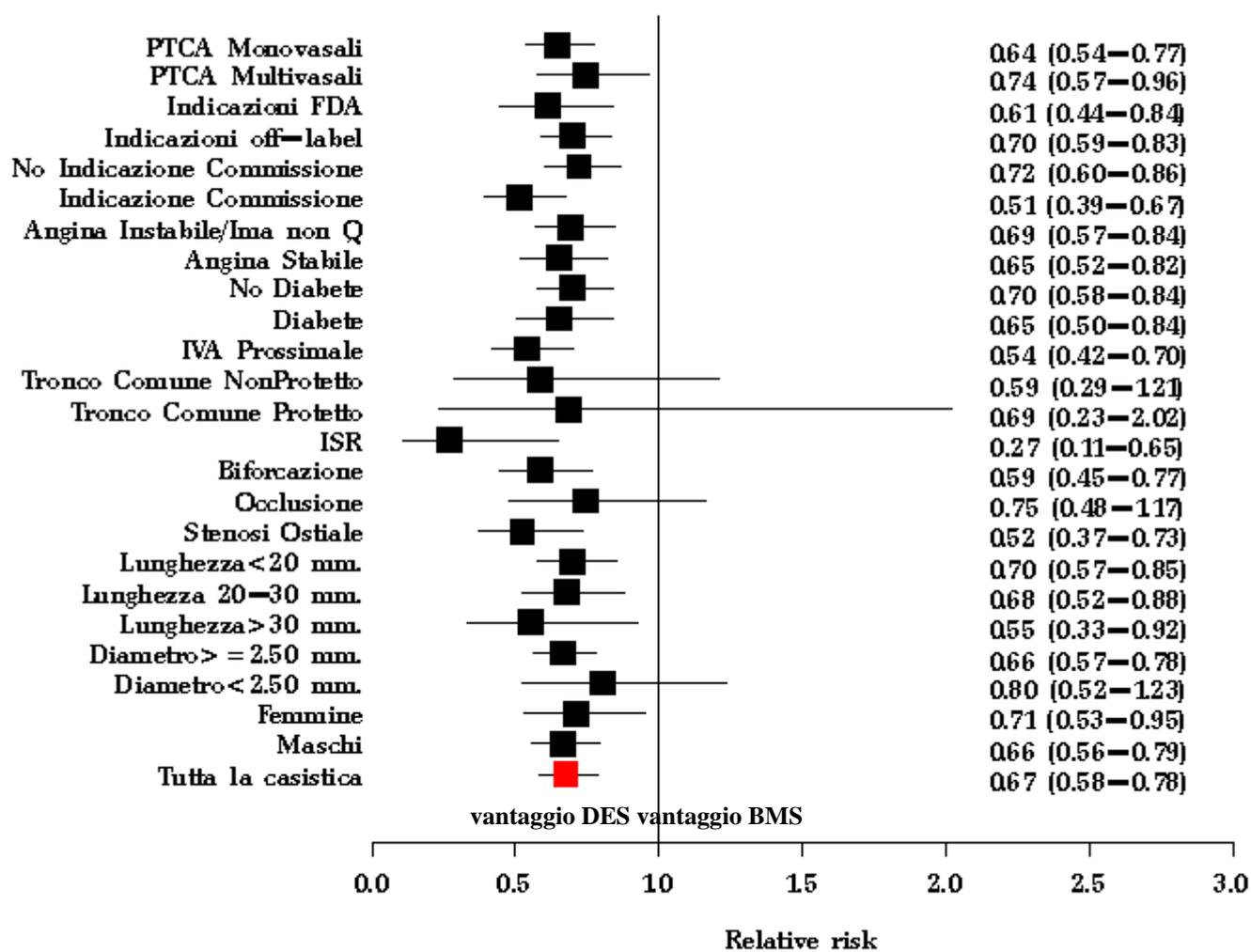
Figure 7-10: Effetto dei DES vs BMS sulla incidenza di eventi critici in specifici sottogruppi di pazienti



Morte + IMA



TVR



MACE

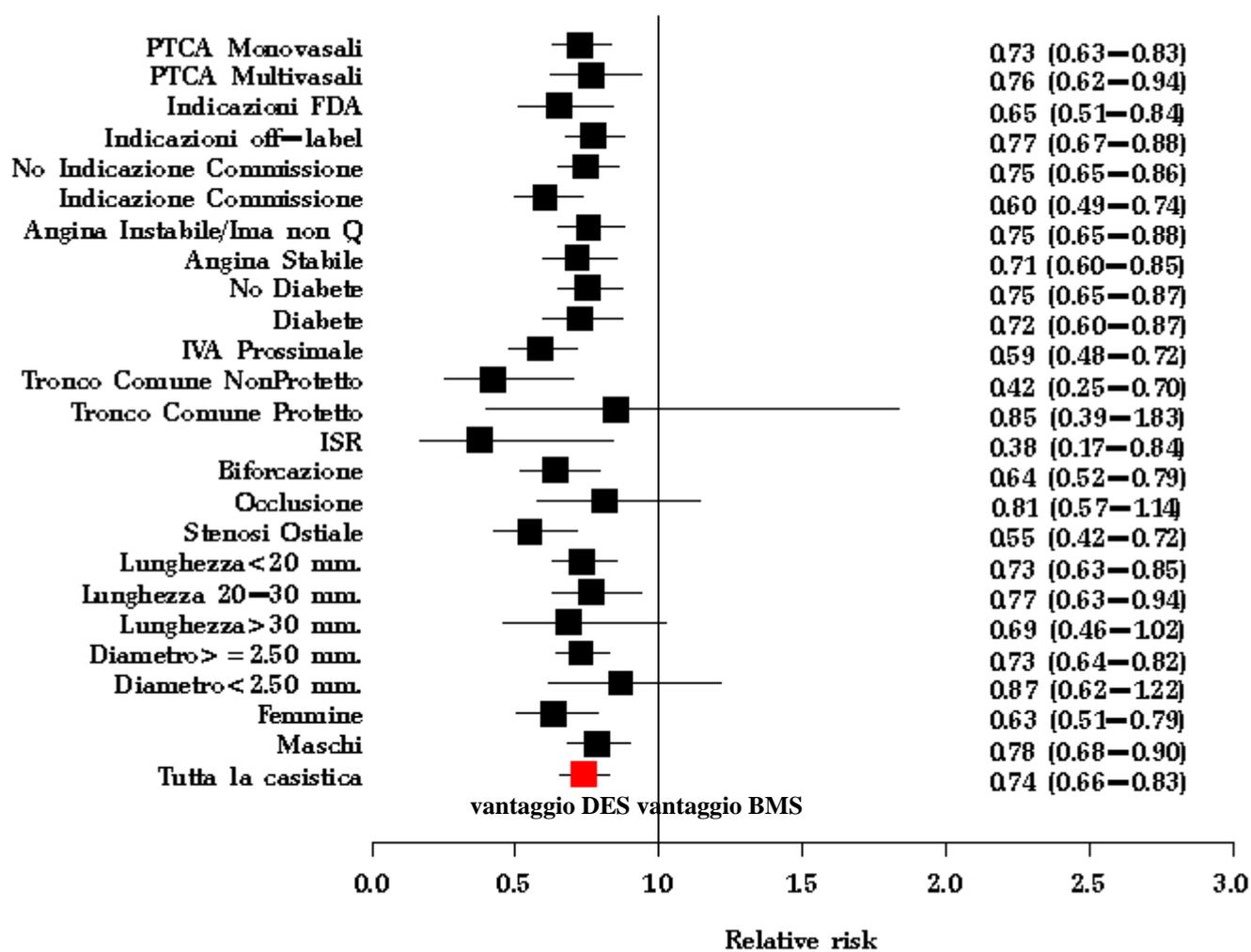


Figura 11: Valutazione della incidenza di TVR a 3 anni per i pazienti con “bassa” probabilità di restenosi (analisi di landmark)

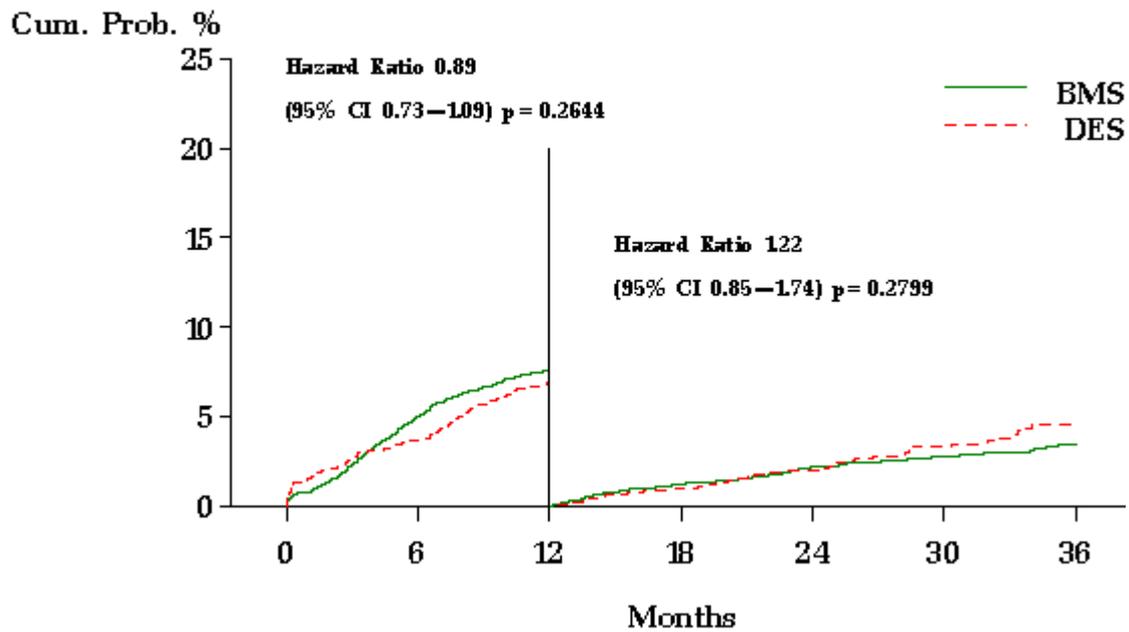


Figura 12. Valutazione della incidenza di TVR a 3 anni per i pazienti con “alta” probabilità di restenosi (analisi di landmark)

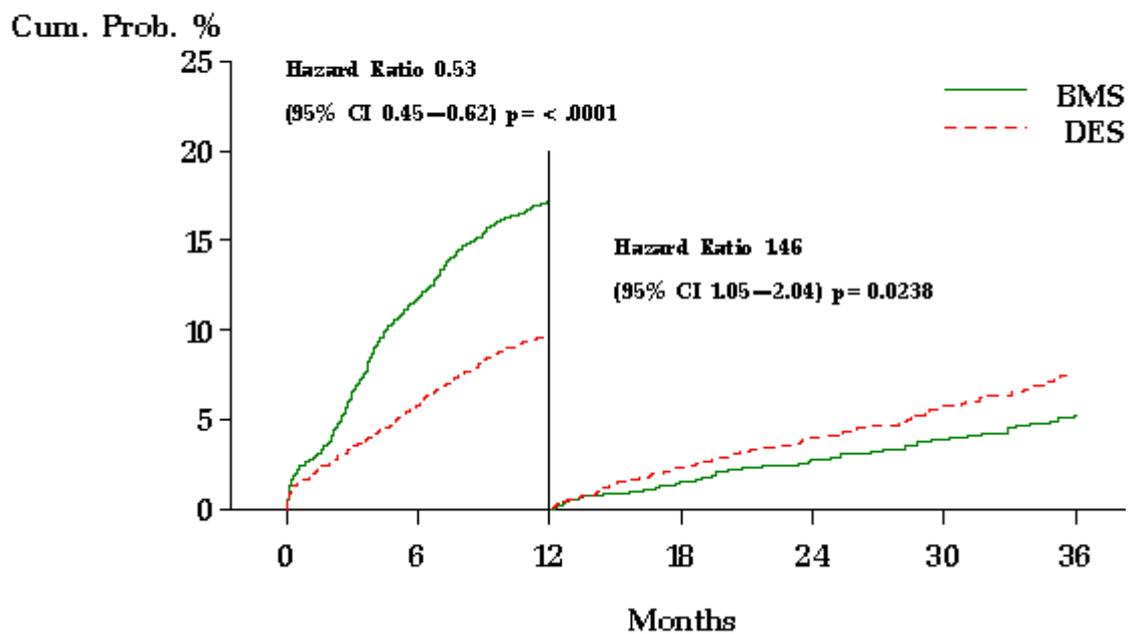


Figura 13: Incidenza a 3 anni di trombosi angiografica per BMS e DES

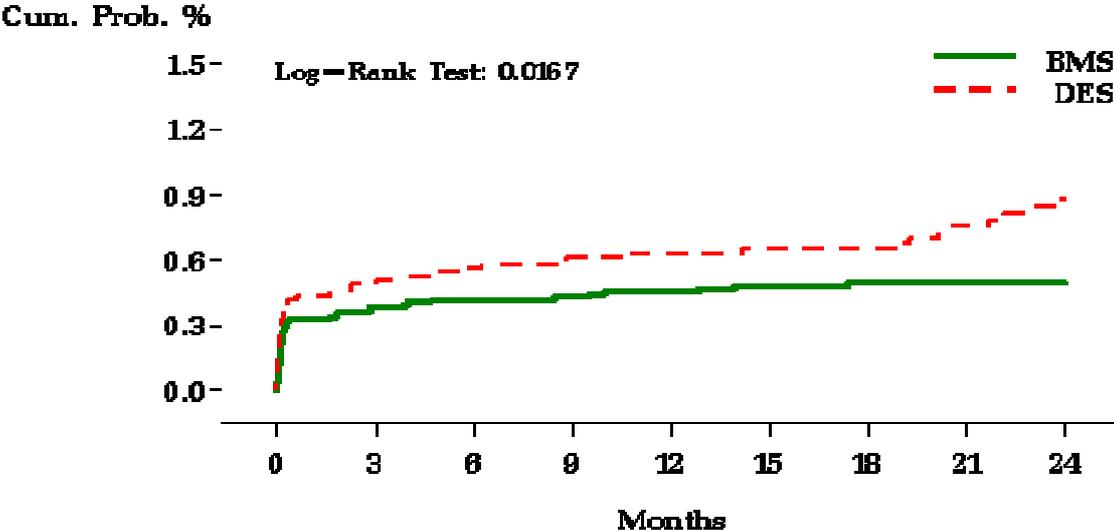


Figura 14: Valutazione nei diversi sottogruppi della Trombosi angiografica

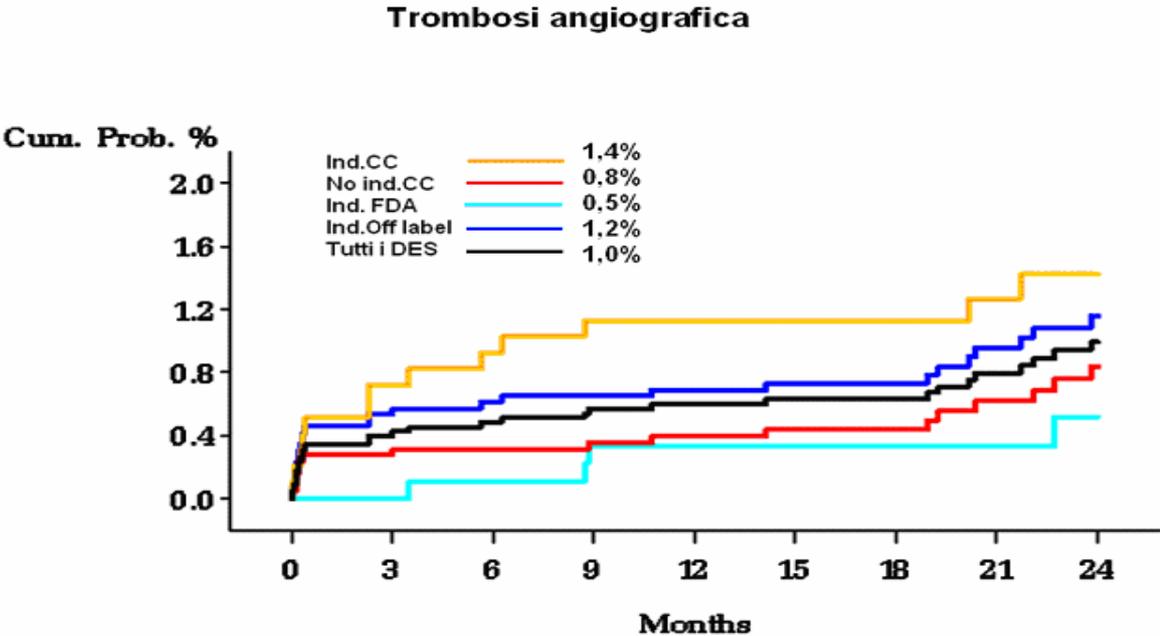


Figura 15: Trombosi angiografica nei pazienti a “basso” rischio trattati con i diversi tipi di stent

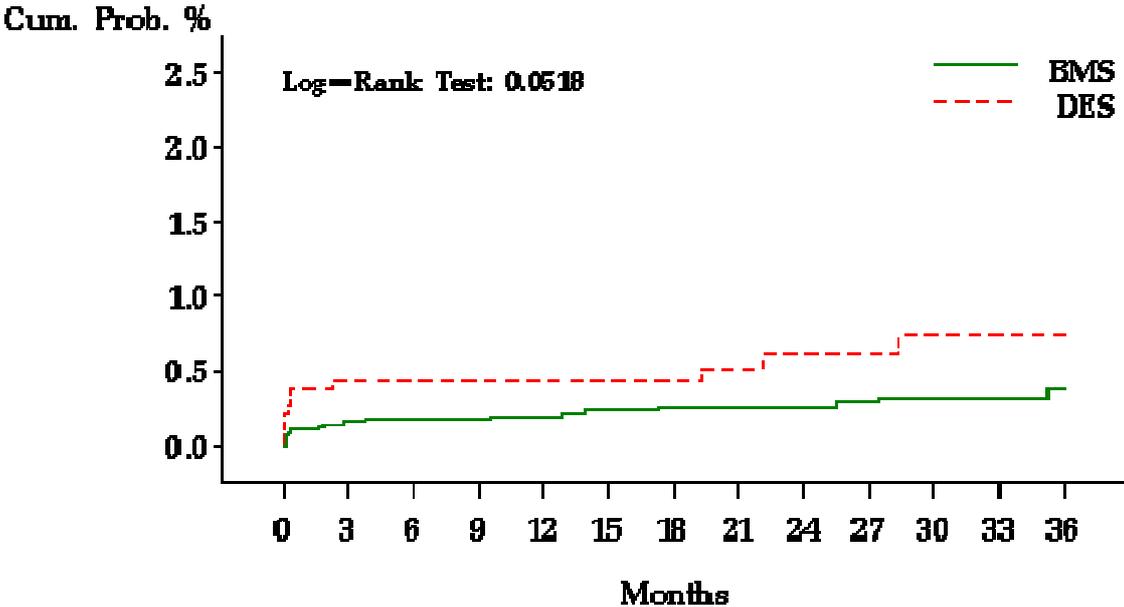
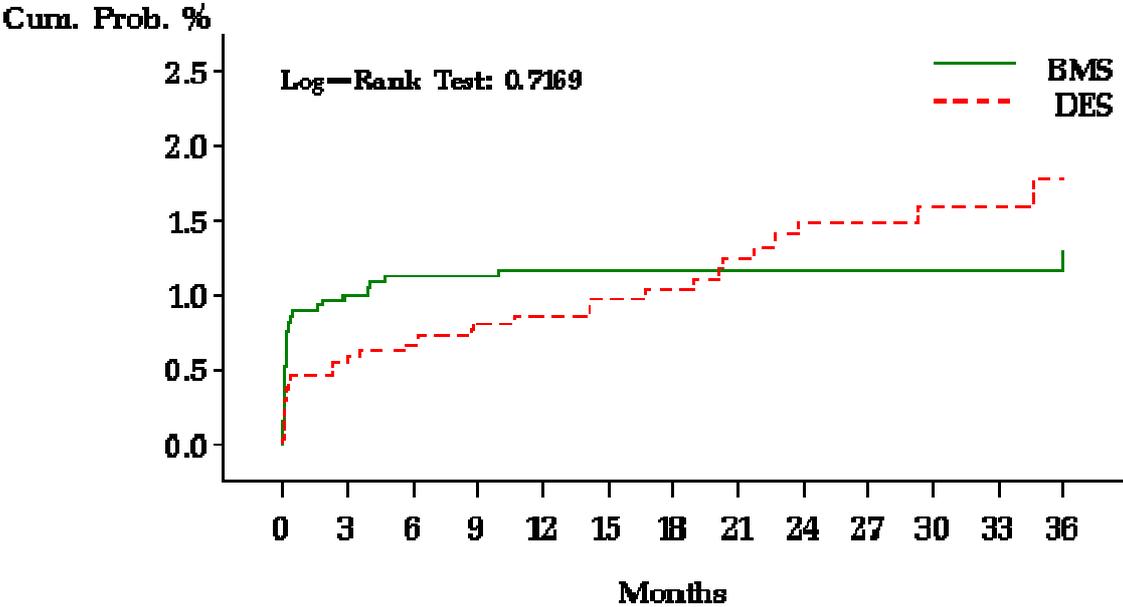


Figura 16: Trombosi angiografica nei pazienti ad “alto” rischio trattati con i diversi tipi di stent



DEFINIZIONI (BOX)

Mortalità generale

Fonte dati:

- SDO (dimissione=1)
- Registro di mortalità(REM)
- Anagrafe assistiti

TVR

Fonte dati: SDO

Re – PTCA = Ritrattamento **nello stesso vaso coronarico**

IMA= IMA Q+Non Q

Fonte dati: SDO

La data dell'IMA viene fissata = alla data di ammissione.

La codifica ICD9-CM utilizzata è 410 ._ 1; IMA Q: quarta cifra <>7 ; IMA non Q: quarta cifra = 7

Si considerano i seguenti reparti di ammissione:

007-cardiochirurgia, 008-cardiologia, 049-rianimazione, 050-UTIC, 051-Medicina di urgenza e 021-geriatria, 026-Medicina generale con ricovero urgente.

I ricoveri appartengono a MDC = 5 (IMA anche non in diagnosi principale ma diagnosi principale relativa al sistema cardiovascolare)

Non viene considerato l'IMA intraoperatorio / intraricovero

Si considerano **eventi combinati** i seguenti:

- IMA + Morte;
- TVR (REPTCA + Bypass);
- Trombosi angiografica+Morte;
- MACE (Morte+IMA+TVR)

L'evento combinato si considera avvenuto se è avvenuto almeno uno degli eventi "singoli" che lo compongono.

La data dell' evento combinato è quella dell'evento "singolo" che è avvenuto prima in ordine di tempo.

Trombosi Angiografica

- Esplicita segnalazione di trombosi di STENT (DES o BMS)

Oppure

- Re-PTCA nella stessa lesione + indicazione STEMI entro 24 ore

Appendice I

Metodi utilizzati per le analisi statistiche

Relativamente agli esiti clinici, l'analisi dei dati ha considerato la coorte dei pazienti trattati con PTCA ed inclusi nel registro REAL nel periodo 2003-2005. In questo arco di tempo sono stati considerati eleggibili per l'analisi comparativa tra DES e BMS **11.074** soggetti per un periodo di follow-up mediano di circa 24 mesi (711 giorni con un range compreso tra 730 e 305 gg). Sono stati esclusi dall'analisi i soggetti non residenti in regione Emilia-Romagna, quelli sottoposti a PTCA senza inserzione di alcuno stent (angioplastica con pallone) o con inserzione di entrambe le tipologie di stent e infine quelli giunti all'osservazioni con un quadro clinico compatibile con IMA o shock.

Per la valutazione comparativa dell'efficacia dei due tipi di stent sono stati considerati i seguenti endpoint:

- l'**IMA**, attraverso la rilevazione dei ricoveri per infarto nelle schede di dimissione ospedaliera
- la **morte**, attraverso la rilevazione dell'evento nel registro regionale di mortalità e nell'anagrafe assistiti
- la combinazione di tutti gli eventi sopramenzionati, rilevando l'occorrenza di almeno uno di essi e denominato **MACE**
- la **ristenosi**, definita come occorrenza di un nuovo intervento di PTCA o di by-pass aortocoronarico su vaso già trattato (**TVR**)

Le modalità di analisi per mortalità generale, IMA e TVR e la definizione di eventi combinati sono riportate nei box (v. allegato).

Il confronto tra gli esiti clinici delle coorti di pazienti sottoposti a diverse tipologie di PTCA deve ovviamente tenere conto delle differenze esistenti in termini di caratteristiche cliniche dei pazienti e di complessità e gravità delle lesioni. Per tenere conto di questa diversa propensione al trattamento si è fatto ricorso al **propensity score**, un metodo ampiamente utilizzato nel contesto di studi osservazionali per la valutazione comparativa di efficacia di un intervento, per ridurre il problema del confondimento da indicazione^{30, 31, 32, 33}.

L'incidenza cumulativa degli eventi di interesse nei due gruppi è stata stimata mediante l'analisi della sopravvivenza secondo **Kaplan-Meier** e il modello di **Cox** che permette la stima del rischio cumulativo di morte a specifici intervalli temporali, tenendo conto dell'effetto di confondimento dei fattori prognostici. In tal modo è stato possibile ottenere una stima della mortalità aggiustata per *case mix* (attraverso il *propensity score*), i cui risultati sono espressi in termini di rischio relativo (RR). Un $RR < 1$ indica una riduzione del rischio di eventi nei pazienti con DES rispetto a quelli che hanno ricevuto un BMS (al netto delle differenze

rappresentate dal *case mix*), mentre un $RR >1$ indica un aumento del rischio nei pazienti che hanno ricevuto un DES.

Sulla base delle caratteristiche cliniche dei pazienti e anatomiche delle lesioni è stata calcolata la probabilità di sviluppare la restenosi del vaso trattato e questo criterio è stato utilizzato per stratificare i pazienti. In tal modo si ottiene una loro distribuzione in quintili caratterizzata da un progressivo aumento del rapporto di probabilità di rischio.

Sono stati inoltre calcolati:

- il numero dei soggetti da trattare con DES necessario a prevenire un singolo caso di restenosi (**NNT**), individuato sulla base della valutazione del rischio di base e della probabilità di verificarsi dell'evento con l'impianto del DES;
- il numero necessario di trattamenti effettuati con l'impiego dei DES per ottenere un effetto avverso (**NNH**), individuato come l'occorrenza di trombosi angiografiche rilevate a 3 anni.

Bibliografia

1. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M *et al.* A Randomized Comparison of a Sirolimus-Eluting Stent with a Standard Stent for Coronary Revascularization. *New England Journal of Medicine* 2002;346:1773-80.
2. Camenzind E, Steg PG, Wijns W. Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation* 2007;115:1440-55.
3. Nordmann AJ, Briel M, Bucher HC. Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis. *European Heart Journal* 2006;27:2784-814.
4. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Rickenbacher P, Hunziker P, Mueller C *et al.* Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *Journal of American College of Cardiology* 2006; 48:2584-91.
5. Spaulding C, Daemen J, Boersma E, Cutlip DE, Serruys PW. A Pooled Analysis of Data Comparing Sirolimus-Eluting Stents with Bare-Metal Stents. *New England Journal of Medicine* 2007;356:989-97.
6. Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Kaiser C, Valgimigli M, Kelbaek H *et al.* Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *New England Journal of Medicine* 2007;356:1030-9.
7. Stone GW, Moses JW, Ellis SG, Schofer J, Dawkins KD, Morice MC *et al.* Safety and Efficacy of Sirolimus- and Paclitaxel-Eluting Coronary Stents. *New England Journal of Medicine* 2007;356:998-1008.
8. Williams DO, Abbott JD, Kip KE, for the DEScover Investigators. Outcomes of 6906 Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention in the Era of Drug-Eluting Stents: Report of the DEScover Registry. *Circulation* 2006;114:2154-62.
9. Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, Lindback J, Nilsson T, Wallentin L *et al.* Long-Term Outcomes with Drug-Eluting Stents versus Bare-Metal Stents in Sweden. *New England Journal of Medicine* 2007;356:1009-19.
10. James S. Personal communication. ESC meeting. Vienna, September 2007
11. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, Abrecht L, Vaina S, Morger C *et al.* Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet* 2007;369:667-78.
12. Laskey WK, Yancy CW, Maisel WH. Thrombosis in coronary drug-eluting stents: report from the meeting of the Circulatory System Medical Devices Advisory Panel of the Food and Drug Administration Center for Devices and Radiologic Health, December 7-8, 2006. *Circulation* 2007;115:2352-7.

13. Tu JV, Bowen J, Chiu M, Ko DT, Austin PC, He Y *et al.* Effectiveness and Safety of Drug-Eluting Stents in Ontario. *New England Journal of Medicine* 2007;357:1393-402.
14. Marzocchi A, Saia F, Piovaccari G, Manari A, Aurier E, Benassi A *et al.* Long-Term Safety and Efficacy of Drug-Eluting Stents. Two-Year Results of the REAL (REgistro AngiopLastiche dell'Emilia Romagna) Multicenter Registry. *Circulation* 2007;115:3181-8.
15. Varani E, Saia F, Balducelli M, Guastaroba P, Marrozzini C, Tarantino F, Passerini F, Sangiorgio P, Percoco G, Grilli R, Marzocchi A, and Maresta A. Percutaneous treatment of multivessel coronary diseases in the drug eluting stent era: comparison of bare-metal stents, drug eluting stents and a mixed approach in a large multicentre registry. *EuroIntervention* 2007;2: 480. 2007.
16. Marzocchi A, Piovaccari G, Manari A, Aurier E, Benassi A, Saia F, Casella G, Varani E, Santarelli A, Guastaroba P, Grilli R, and Maresta A. Comparison of effectiveness of sirolimus-eluting stents vs bare metal stents for percutaneous coronary intervention in patient at high risk for coronary restenosis or clinical adverse events. *American Journal of Cardiology* 2005;95:1409-1414.
17. Saia F, Piovaccari G, Manari A, Santarelli A, Benassi A, Aurier E, Sangiorgio P, Tarantino F, Geraci G, Vecchi G, Guastaroba P, Grilli R, and Marzocchi A. Clinical outcomes for sirolimus-eluting stent and polymer-coated paclitaxel-eluting stent in daily practice. Results from a large multicenter registry. *Journal of the American College of Cardiology* 2006;48:1312-1318.
18. Ortolani P, Balducelli M, Marzaroli P., Piovaccari G, Menozzi A., Guiducci V *et al.* Two-year clinical outcomes with drug-eluting stents for diabetic patients with de novo coronary lesions. Result from a real-world multicenter registry. *Circulation* 2008;In press.
19. Grilli R and Taroni F. An empirical assessment of the impact of drug eluting stents on the rate of use of revascularization procedures. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2004;20: 356-360.
20. Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, Lindback J, Nilsson T, Wallentin L. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *New England Journal of Medicine* 2007;356:1009-19.
21. Shuchman M. Debating the risks of drug-eluting stents. *New England Journal of Medicine* 2007;356: 325-8.
22. Win HK, Caldera AE, Maresh K, Lopez J, Rihal CS, Parikh MA *et al.* Clinical Outcomes and Stent Thrombosis Following Off-Label Use of Drug-Eluting Stents. *JAMA* 2007;297:2001-9.
23. Marroquin OC, Selzer F, Mulukutla SR, Williams DO, Vlachos HA, Wilensky RL *et al.* A Comparison of Bare-Metal and Drug-Eluting Stents for Off-Label Indications. *New England Journal of Medicine* 2008;358:342-52.

24. Schomig A, Dibra A, Windecker S, Mehilli J, Suarez de Lezo J, Kaiser C *et al.* A Meta-Analysis of 16 Randomized Trials of Sirolimus-Eluting Stents Versus Paclitaxel-Eluting Stents in Patients With Coronary Artery Disease. *American Journal of Cardiology* 2007;50:1373-1380.
25. Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schomig A *et al.* Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007;370:937-48.
26. Galloe AM, Thuesen L, Kelbaek H, Thayssen P, Rasmussen K, Hansen PR *et al.* Comparison of paclitaxel- and sirolimus-eluting stents in everyday clinical practice: the SORT OUT II randomized trial. *JAMA* 2008;299:409-16.
27. King SB, III, Smith SC, Jr., Hirshfeld JW, Jr., Jacobs AK, Morrison DA, Williams DO *et al.* 2007 focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice guidelines. *American Journal of Cardiology* 2008;51:172-209.
28. Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C, Decker C, Jones PG, Rumsfeld JS *et al.* Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. *Circulation* 2006;113:2803-9.
29. Brilakis ES, Banerjee S, Berger PB. Perioperative management of patients with coronary stents. *Journal of American College of Cardiology* 2007;49:2145-50.
30. D'Agostino RB. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Statistics in Medicine* 1998;17:2265-2281.
31. Joffe MM and Rosembaum PR. Propensity scores. *American Journal of Epidemiology* 1999;150:327-333.
32. Rosembaum S, Frankford DM, Moore B, Borzi P. Who should determine when health care is medically necessary? *New England Journal of Medicine* 1999;340:229-32.
33. Rubin DB. Estimating causal effects from large data sets using propensity scores. *Annals of Internal Medicine* 1997;127:757-63.