

Stent a rilascio di farmaco: interpretazione dei dati clinici

La possibilità di liberare vasi sanguigni ostruiti per mezzo di interventi coronarici percutanei (PCI), per esempio l'angioplastica a palloncino, ha rivoluzionato il trattamento delle affezioni alle arterie coronarie, una delle principali cause di morte in tutto il mondo. L'introduzione degli stent, i piccoli tubi in maglia metallica che aiutano a prevenire il restringimento del vaso sanguigno (o ristenosi) dopo un intervento PCI, è stata un importante passo avanti nell'evoluzione dell'angioplastica; un'altra pietra miliare fondamentale è rappresentata dal recente sviluppo di stent in grado di rilasciare farmaci che inibiscono l'iperplasia delle cellule del vaso sanguigno all'interno dello stent. Gli stent a rilascio di farmaco (DES) hanno migliorato in modo significativo i risultati degli interventi PCI, riducendo i tassi di ristenosi e la necessità di ripetere la procedura.^{1,2} In seguito a ciò, gli stent hanno contribuito a fare dell'angioplastica coronarica uno degli interventi medici più comuni, con oltre un milione di procedure all'anno in tutto il mondo.

Numerosi studi clinici su decine di migliaia di pazienti in tutto il mondo hanno dimostrato che i DES sono sicuri ed efficaci e continuano a fornire indicazioni su come impiegare al meglio questa tecnologia, e su quali tipi di pazienti abbiano maggiori probabilità di trarne beneficio. Gli studi sui DES utilizzano vari modelli e un'ampia gamma di endpoint.

L'interpretazione dei dati raccolti durante gli studi clinici può essere un compito arduo anche per i cardiologi interventisti, non solo a causa delle diverse misurazioni utilizzate per valutare la sicurezza e l'efficacia dei DES, ma anche per il dibattito tuttora in corso sul valore relativo ai fini di previsione di taluni endpoint. Inoltre, variazioni nel disegno degli studi e nel modo in cui vengono definiti gli specifici endpoint spesso rendono difficile, o addirittura impossibile, confrontare i dati provenienti da studi diversi.

Questo prospetto fornisce una comoda panoramica sul disegno e sugli endpoint degli studi sui DES e si propone di aiutare i vari autori a valutare i dati relativi ai DES divulgati in congressi e pubblicazioni mediche, nonché nei mezzi di comunicazione.

Tipi di studi clinici

Per la valutazione dei DES vengono utilizzate principalmente due tipologie di studi: gli studi controllati e randomizzati (RCT) e i registri. Gli studi RCT misurano le prestazioni di un DES in condizioni di elevato grado di controllo e all'interno di una popolazione di pazienti definita con precisione. È il tipo di studio richiesto per stabilire l'efficacia e la sicurezza di un dispositivo che deve essere valutato da organi di regolamentazione quali la Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti, per l'approvazione o per l'estensione delle indicazioni.

I registri, invece, vengono condotti dopo che un dispositivo è stato approvato, e sono concepiti per osservarne la sicurezza in condizioni "reali". Le procedure e le caratteristiche dei pazienti possono presentare forti differenze. Le differenze fondamentali fra gli studi RCT e i registri sono riepilogate nella tabella di seguito.

Studi controllati randomizzati	Registri
Popolazione di pazienti omogenea	Popolazione di pazienti eterogenea
Prova statistica di sicurezza e/o efficacia	Statisticamente non validi per confronti di efficacia o sicurezza
Trattamento randomizzato in base a un termine di paragone	Sperimentazione aperta (pazienti non randomizzati)
In cieco, se possibile	Osservazionali
Monitoraggio, supervisione e analisi di laboratorio completi e indipendenti	Monitoraggio e supervisione variabili con stime angiografiche empiriche

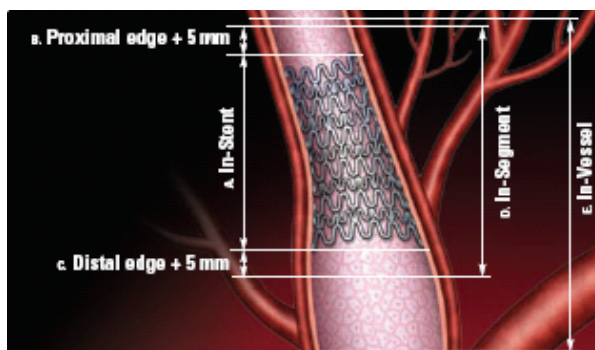
Quindi i dati provenienti da registri e da studi RCT sono complementari ma non confrontabili.

Endpoint clinici

Gli endpoint sono risultati specifici che vengono misurati durante gli studi clinici, e si dividono in primo luogo fra endpoint clinici e non clinici. L'endpoint clinico classico degli studi sui DES è costituito dagli eventi cardiaci avversi maggiori (MACE), che comprendono numerosi singoli risultati fra cui morte per complicazioni coronariche, morte cardiaca, morte per cause diverse e infarto miocardico (MI). I diversi studi hanno utilizzato definizioni diverse di eventi cardiaci avversi maggiori. Ne deriva che i tassi di MACE rilevati dai diversi studi non sono confrontabili.³

Una misurazione clinica utilizzata sempre più spesso come endpoint negli studi sui DES è la necessità di riaprire o bypassare un vaso sanguigno (rivascolarizzare) in seguito ad un intervento PCI. La procedura è conosciuta come rivascolarizzazione e si divide in due tipi principali: la rivascolarizzazione della lesione responsabile (TLR) e la rivascolarizzazione del vaso responsabile (TVR).

Figura 1



Il TLR indica una ripetizione dell'intervento di PCI o un intervento di bypass all'interno dell'area di impianto dello stent o nell'area adiacente (Figura 1). Le sperimentazioni cliniche, infatti, spesso misurano il tasso di incidenza di TLR per valutare le prestazioni di un DES.

Il TVR indica una ripetizione dell'intervento PCI in un punto qualsiasi del vaso in cui è stato impiantato uno stent (Figura 1). Di conseguenza, sebbene rappresenti un endpoint clinico importante, il TVR non riflette le prestazioni di uno stent in modo diretto.

Non tutte le complicazioni gravi che riguardano la lesione trattata o i vasi responsabili richiedono interventi PCI successivi o interventi di bypass: in un paziente possono manifestarsi, per esempio, un'angina o un trombo (trombosi) che possono essere trattati con altri metodi. Per comprendere questo tipo di episodi, alcune sperimentazioni cliniche includono una misurazione nota come fallimento della rivascolarizzazione del vaso responsabile (TVF). Come nel caso del MACE, la definizione di TVF può variare in modo significativo da uno studio all'altro e tale fattore complica o rende impossibile i confronti fra studi diversi.

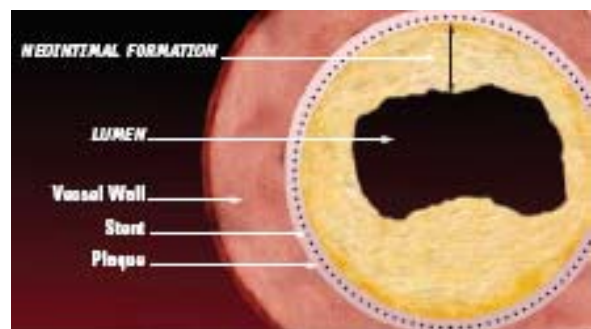


Figura 2. Restenosi

Endpoint non clinici

Numerose misurazioni non cliniche fungono da endpoint "sucedanei" negli studi su DES. Anche se queste misurazioni possono essere correlate a endpoint clinici quali il TLR, in taluni casi l'associazione risulta discutibile o complessa. Gli endpoint non clinici sono basati sull'angiografia coronarica quantitativa (QCA) o sull'ecografia intravascolare (IVUS).

Endpoint basati su QCA

I due endpoint angiografici più importanti sono la restenosi binaria nel segmento e la perdita tardiva del lume nel segmento. La restenosi binaria si verifica quando l'apertura (lume) di un vaso trattato con stent si riduce del 50% o più (Figura 2).

La perdita tardiva del lume, conosciuta anche come "late loss", è una misura della crescita delle cellule del vaso sanguigno all'interno o in prossimità dello stent. Durante la cicatrizzazione che segue l'impianto di uno stent, un nuovo strato di cellule del vaso sanguigno (strato neointimale) si forma sopra la superficie e l'architettura interna (maglie) dello stent: una crescita corretta è

necessaria per consentire il normale flusso sanguigno attraverso lo stent, ma uno sviluppo eccessivo del nuovo strato cellulare può impedire il flusso e rendere necessaria la ripetizione dell'intervento.

Il "late loss" misura la differenza tra il diametro dell'apertura del vaso (in millimetri) immediatamente dopo l'intervento PCI e in momenti successivi. Se la perdita tardiva ha valore positivo, il diametro dell'apertura del vaso sanguigno si è ridotto (Figura 3). La ricerca ha dimostrato che quando il late loss è superiore a 0,6 mm esiste una correlazione fra l'entità del late loss e la ristenosi;² non sembra esistere, tuttavia, un'associazione fra la ristenosi ed un late loss inferiore a questa soglia. Per esempio, un late loss di 0,17 mm è stata associato con un tasso di TLR del 4% in uno studio sul DES Cypher®⁴, mentre una perdita tardiva "superiore" di 0,39 mm è stata associata a un tasso di TLR del 3% in un analogo studio sul DES Taxus™.²

Un valore di late loss negativo indica che l'apertura del vaso sanguigno è maggiore rispetto a quanto registrato subito dopo l'impianto dello stent e il normale strato di cellule non ha coperto le maglie dello stent (Figura 3). Queste indicazioni sono importanti, in quanto una crescita insufficiente del nuovo strato cellulare sopra lo stent può essere un segnale che anticipa la formazione di coaguli ematici che si manifesta mesi dopo la procedura (trombosi tardiva).⁵

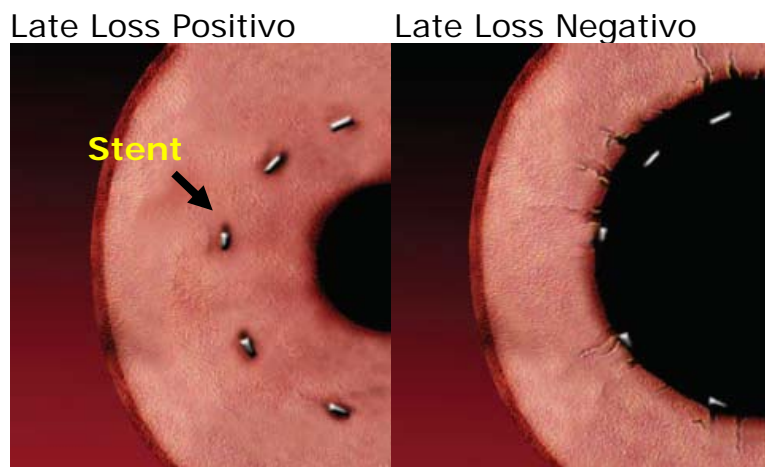


Figura 3. Late loss



Endpoint basati su ecografia intravascolare (IVUS)

L'IVUS misura l'area tridimensionale del vaso sanguigno, dello stent e dell'apertura del vaso sanguigno, e tali misurazioni possono essere utilizzate per valutare l'entità della crescita dello strato cellulare del vaso, ossia dell'"area di iperplasia neointimale" (NIHA).

L'IVUS, a differenza delle misurazioni angiografiche, è anche in grado di individuare se lo stent non è sullo stesso livello della parete del vaso sanguigno, posizione che consente al sangue di fluire attorno allo stent.³

Conclusioni

Per un'accurata interpretazione dei risultati degli studi su DES, è decisivo comprendere le differenze fra i vari tipi di studi e di endpoint utilizzati per la valutazione dei dispositivi, nonché le differenze, spesso minime, fra endpoint simili. Tanto gli endpoint clinici quanto quelli non clinici hanno definizioni variabili e perfino sperimentazioni che usano endpoint identici possono essere basate su concezioni che differiscono in modo significativo, rendendo quindi impossibile il confronto di dati provenienti da studi diversi. Infine, è importante ricordare che gli endpoint non clinici forniscono informazioni utili sui DES, ma che la loro relazione con i risultati clinici è spesso poco chiara.³

Bibliografia

1. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A et al. Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate- release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation*. 2003;108(7):788-94.

2. Popma JJ. TAXUS IV Angiographic Analysis. TAXUS IV Clinical Trial (dati disponibili).

* lo studio Taxus IV è stato condotto con lo stent Taxus™ Express™.

Lo stent Taxus Express è un dispositivo utilizzato per le sperimentazioni

3. Silber S. Which parameter should be chosen as primary endpoint for randomized drug-eluting stent studies? *J Intervent Cardiology*. 2004;17(6):375-385.

4. Moses JW, Leon MB, Popma JJ et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*. 2003;349(14):1315-23.

[Cypher® è un marchio registrato di J&J-Cordis].

5. Farb A, Burke A, Kolodgie F et al. "Pathological Mechanisms of Fatal Late Coronary Stent Thrombosis in Humans." *Circulation*. 2003;108:1701-1706.

Importante: le informazioni fornite da Boston Scientific Corporation (BSC) provengono sia da fonti interne sia da terze parti e vengono presentate con scopo esclusivamente illustrativo. Tali informazioni non costituiscono una consulenza medica o legale e BSC non garantisce in alcun modo tali informazioni, né la loro completezza, accuratezza o tempestività. Leggi, norme e regolamenti presentano una notevole complessità e vengono modificati spesso; di conseguenza, BSC consiglia di consultare uno specialista e/o un consulente in merito a eventuali altre domande su tali questioni.