

Solo per recensioni mediche

Lo stent TAXUS™ nel diabete

La coronaropatia (CAD) è la causa più comune di morte fra i pazienti diabetici¹. Essa è caratterizzata dalla presenza di depositi di grasso (placche) nelle arterie coronariche. Queste placche provocano un progressivo restringimento delle arterie coronariche ed interferiscono con il normale afflusso di sangue al cuore, provocando attacchi cardiaci e di conseguenza la morte.


Le procedure di rivascolarizzazione coronarica risultano più difficilmente effettuabili in pazienti diabetici che in pazienti non diabetici². Questo perché i pazienti diabetici presentano solitamente delle CAD complesse con lunghi vasi malati e la presenza di placche in vasi coronarici piccoli, difficili da raggiungere. Ne consegue che il vaso può facilmente riustruirsi causando un ulteriore attacco cardiaco. Migliorare i risultati nel trattamento delle CAD in pazienti diabetici è di fondamentale importanza in quanto essi rappresentano approssimativamente il 30% di tutti i pazienti sottoposti ad interventi di rivascolarizzazione coronarica percutanea (PCI).³

La PCI con un sistema di stent TAXUS a eluizione di paclitaxel allarga l'arteria coronarica affetta, permettendo di ripristinare il flusso sanguigno. Una volta posizionato all'interno dell'arteria, lo stent rilascia il paclitaxel, un farmaco che previene il riustruirsi dei vasi. I sistemi di stent TAXUS sono stati oggetto di valutazione sia in sperimentazioni cliniche che in indagini condotte su una popolazione reale di pazienti. I risultati hanno dimostrato la loro netta superiorità nel trattamento dei pazienti diabetici rispetto agli stent metallici (BMS)⁴⁻⁶ o agli stent a eluizione di sirolimus.⁶⁻⁸

Il sistema di stent coronarico ad eluizione di paclitaxel TAXUS™ Liberté™ ha ricevuto l'approvazione conferita dal marchio CE per l'utilizzo in pazienti diabetici**. Ad oggi, si tratta dell'unico stent ad eluizione di farmaco ad avere un'indicazione specifica per l'impiego in pazienti diabetici.

Qual è l'evidenza clinica per l'utilizzo dei sistemi di stent TAXUS nei pazienti diabetici?

L'analisi combinata dei dati dei quattro studi clinici TAXUS ATLAS supportano l'efficacia e la sicurezza dello stent Taxus Liberté in pazienti diabetici.⁹ Lo studio ha valutato 1.529 pazienti, trattati con il sistema di stent TAXUS Liberté, di cui 413 diabetici, e sono state riportate frequenze simili di rivascolarizzazione della lesione target (TLR o ritrattamento), morte cardiaca, infarto del miocardio (MI, o attacco cardiaco) e trombosi dello stent (*clotting*) confrontando pazienti stentizzati diabetici versus non diabetici, dopo aggiustamento per il rischio al basale.



Gli stent TAXUS a eluizione di paclitaxel sono stati studiati in maniera più approfondita su popolazioni di pazienti diabetici rispetto ad ogni altro stent a eluizione di farmaco, almeno sino ad oggi ***. Nelle quattro più vaste indagini TAXUS (TAXUS II, IV, V e VI) che hanno confrontato gli stent TAXUS con i sistemi BMS sono stati inclusi 814 pazienti diabetici. I risultati a breve (9 mesi)⁴ ed a lungo (4 anni)⁵ termine dimostrano che i pazienti diabetici sottoposti a impianto di stent TAXUS hanno un esito significativamente migliore.

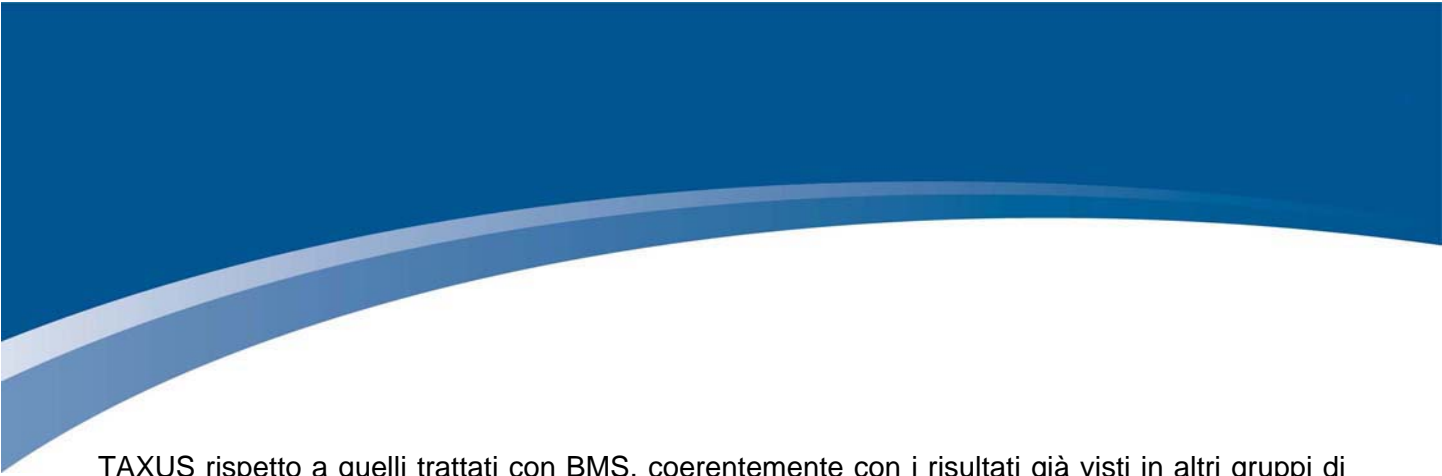
Le valutazioni sono state eseguite basandosi sulla rivascolarizzazione della lesione target (TLR), ossia la necessità di ripetere l'intervento per riostruzione in loco del vaso e sui valori MACE (che tengono conto del numero di decessi, attacchi cardiaci o TVR).

A 9 mesi, nei pazienti con stent TAXUS si è registrato il 59% in meno di TLR ($p=0,0001$) e una riduzione pari al 41% dei valori MACE ($p<0,0001$) rispetto ai pazienti cui era stato impiantato un sistema BMS.⁴ Miglioramenti significativi nel TLR sono stati riscontrati anche in pazienti diabetici sottoposti a insulinoterapia, una fascia di pazienti maggiormente a rischio rispetto a quanti assumono farmaci per il diabete per via orale e che sono spesso portatori di CAD più complesse.

Nei confronti dei sistemi BMS, miglioramenti significativi erano ancora riscontrabili a 4 anni dall'impianto dello stent, con una riduzione del 49% di TLR rispetto ai valori per il BMS (13,1% per i pazienti con stent TAXUS contro il 25,5% per i pazienti con BMS; $p<0,0001$)⁵. Miglioramenti significativi sono stati ottenuti anche per i pazienti diabetici sottoposti a insulinoterapia. Il tasso di mortalità e l'incidenza degli attacchi cardiaci è risultata simile nei due gruppi, a indicazione che gli stent TAXUS e i BMS a 4 anni dall'impianto hanno lo stesso grado di sicurezza.

È stata condotta un'analisi *pooled* dei dati, relativi ai pazienti, esaminati negli studi clinici randomizzati TAXUS IV e TAXUS V, che paragonano la sicurezza e l'efficacia del sistema di stent coronarici ad eluizione di paclitaxel TAXUS® Express™ in pazienti diabetici versus non diabetici; tale analisi ha dimostrato che, nonostante il ben conosciuto aumento di mortalità e restenosi in pazienti con malattia cardiovascolare diabetici versus non diabetici, con lo stent TAXUS i livelli di perdita tardiva del lume e di rivascolarizzazione della lesione target (TLR) risultavano paragonabili nella popolazione di pazienti. Lo studio ha anche dimostrato che non esiste alcuna correlazione statisticamente significativa nella rivascolarizzazione del vaso target (TVR), nella trombosi dello stent, o nella frequenza di infarti miocardici (MI), dopo che le due popolazioni di pazienti, diabetici e non diabetici, sono state aggiustate e rese comparabili per differenze in altre caratteristiche, presenti al basale.

Le analisi TAXUS IV/V paragonavano, inoltre, 338 pazienti diabetici, trattati con lo stent TAXUS versus 336 pazienti diabetici trattati con stent metallico non riscoperto (BMS). Le percentuali di TVR e TLR a tre anni risultavano ridotte di circa il 50% nei pazienti diabetici trattati con lo stent



TAXUS rispetto a quelli trattati con BMS, coerentemente con i risultati già visti in altri gruppi di pazienti ad alto rischio. Lo stent TAXUS ha dimostrato una sicurezza paragonabile ai BMS nei diabetici, con nessuna differenza significativa nella mortalità (7.3% vs. 7.1%, $p=0.91$), nella morte cardiaca (4.6% vs. 2.7%, $p=0.23$), nell'incidenza di MI (6.5% vs. 6.6%, $p=0.83$) o nella trombosi da stent secondo ARC /Probabile (1.6% vs. 1.5%, $p=1.00$) (rispettivamente in pazienti TAXUS e BMS).

Come agisce lo stent TAXUS nella reale popolazione di pazienti?

I pazienti che compongono la popolazione esaminata nelle sperimentazioni cliniche vengono selezionati attentamente e possono quindi essere in qualche modo diversi dai pazienti che si incontrano nella normale pratica clinica. Pertanto, è importante una conferma dei risultati anche su pazienti reali. Le indagini recenti condotte nella reale pratica clinica hanno dimostrato la superiorità clinica dei sistemi di stent TAXUS a eluizione di paclitaxel rispetto agli stent Cypher a eluizione di sirolimus o ai BMS nei pazienti diabetici.

Registro RESEARCH/T-SEARCH

Il registro indipendente RESEARCH/T-SEARCH ha esaminato 708 pazienti diabetici consecutivi trattati con TAXUS, Cypher e BMS.⁶ È importante notare che i pazienti che hanno ricevuto gli stent TAXUS presentavano CAD più complesse, con più alta incidenza di trattamento multivascolare, maggior numero di vasi e maggiore lunghezza delle ostruzioni. I pazienti cui è stato impiantato un BMS presentavano CAD meno complesse. Nonostante la maggiore complessità, i pazienti TAXUS hanno registrato il minor tasso di TLR (5,3% contro il 13,2% per Cypher e il 15,6% per BMS) e la più bassa incidenza di attacchi cardiaci a 2 anni (3,4% contro il 5,1% per Cypher e 7,7% per BMS).

*TC-WYRE**


Lo studio TC-WYRE ha riscontrato una riduzione del 67% nei tassi di TVR per 289 pazienti diabetici con CAD complessa, cui era stato impiantato uno stent TAXUS, paragonati a 247 pazienti trattati con uno stent coronarico Cypher a eluizione di sirolimus (2,8% contro 8,5% per Cypher; $p=0,0004$).⁷

Registro Kaiser Permanente

Similmente, il registro Kaiser Permanente ha rivelato una riduzione significativa del 56% nei tassi di MACE a 1 anno per 227 pazienti impiantati con stent TAXUS paragonati a 272 impiantati con stent Cypher (4,0% contro il 9,0% per Cypher; $p=0,02$).⁹

Registri TAXUS ARRIVE 1 e 2

I registri TAXUS ARRIVE 1 e 2 sono stati disegnati per valutare la performance del TAXUS Stent nella reale pratica clinica.



I dati *pooled* ad un anno, provenienti dallo studio ARRIVE su 1530 pazienti diabetici, che richiedono medicazioni e 3242 pazienti non-diabetici, hanno confermato il già noto aumento di mortalità nei diabetici con malattia cardiovascolare, rispetto ai non diabetici, ma hanno anche dimostrato che lo stent TAXUS ha portato a percentuali, similmente basse nei due gruppi, di incidenza di morte cardiaca correlata allo stent, infarto del miocardio (MI), trombosi da stent ed eventi cardiaci maggiori (MCE). Lo studio ha anche evidenziato un'incidenza simile di reinterventi sul vaso target (TVR) e di TVR TAXUS-correlate, in pazienti indicati all'impianto, secondo quanto prescritto dall'Unione Europea(EU), indipendentemente dalla presenza di diabete, sebbene sia riconosciuto che la presenza di diabete aumenti il rischio di reintervento.


C'è qualche differenza fra paclitaxel e sirolimus?

Il medicamento contenuto negli stent a eluizione di farmaco aiuta a prevenire la riosostruzione delle arterie dovuta a ispessimento della placca. Il farmaco viene rilasciato dallo stent per il periodo di tempo durante il quale c'è maggiore probabilità che si verifichi nuovamente l'ostruzione.

Sia il paclitaxel che il sirolimus impediscono la riosostruzione, bloccando la moltiplicazione e la migrazione delle cellule vicine alle placche. I pazienti diabetici hanno problemi nella secrezione e nell'utilizzo dell'insulina. Questo porta alla modificazione della struttura interna dei vasi sanguigni, come conseguenza della resistenza all'insulina e dalla scarsa regolazione dei livelli di glucosio nel sangue. Studi in colture cellulari mostrano che, in un ambiente, caratterizzato da alti livelli di glucosio, si determina la stimolazione di due percorsi cellulari che promuovono la riosostruzione del vaso. Dato che il paclitaxel, per prevenire la riosostruzione, agisce bloccando entrambi i percorsi, esso risulta più vantaggioso del sirolimus, che invece agisce soltanto su uno dei due.¹⁰

Come agiscono gli stent TAXUS paragonati ad altre tecniche di rivascolarizzazione?

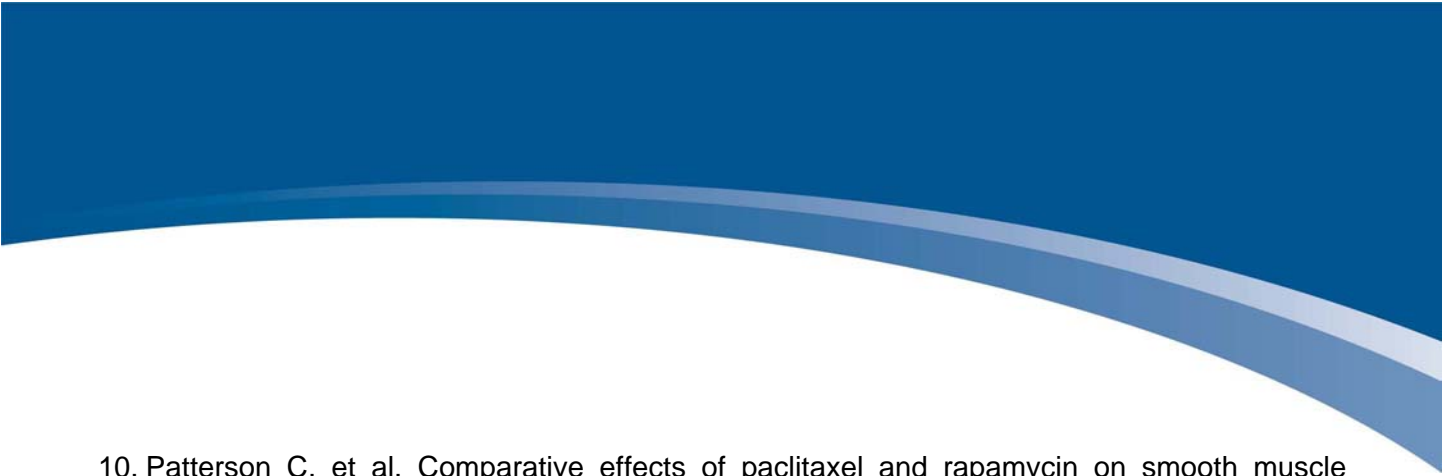
Quando un paziente ha più di un vaso malato, che necessita di trattamento, il clinico può proporre un trattamento chirurgico, conosciuto come bypass (CABG). Ad oggi non ci sono dati che suggeriscano che sia meglio ricorrere al bypass od all'angioplastica, quando si deve trattare una malattia multivasale. Gli stent TAXUS sono attualmente oggetto di confronto con gli innesti di bypass aortocoronarico (CABG) in una vasta sperimentazione clinica (SYNTAX Study) che include oltre 1800 pazienti con CAD¹⁰ complessa. Lo studio prende in esame pazienti affetti da coronaropatia alle tre arterie o al tronco comune (isolata o in associazione con patologie che interessano 1, 2 o 3 vasi), reclutati su una base 'aperta a tutti' (*all comers*). Il risultato primario è l'incidenza a 12 mesi di MACCE (tutte le cause di morte, infarto miocardico, attacchi cardiaci e ripetuta rivascolarizzazione).



La sperimentazione include pazienti provenienti dall'Europa e dagli Stati Uniti e mira a individuare la migliore alternativa di trattamento. I risultati di un follow-up a 1 anno dell'indagine SYNTAX saranno presentati nel 2008. Lo studio continuerà a seguire i pazienti per 5 anni.

Riferimenti

1. Ryden L, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007;28:88-136.
2. Hurst RT, Lee RW. Increased incidence of coronary atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus: mechanisms and management. *Ann Intern Med* 2003;139:824–834.
3. Störger H. MILESTONE II: 12 month clinical outcomes in high risk subsets. Presented at EuroPCR Paris, France, May 2005.
4. Dawkins et al. Integrated analysis of medically treated diabetic patients in the TAXUS program: benefits across stent platforms, paclitaxel release formulations, and diabetic treatments. *EuroIntervention* 2006;2:61-68.
5. Baim D. Evidence-based insights into late stent thrombosis, long-term safety, and anti-restenotic efficacy in the TAXUS drug-eluting stent program. Presented at the Boston Scientific symposium at the annual Transcatheter Cardiovascular Therapeutics symposium, Washington DC, October, 2006..
6. Daemen J et al. The long-term value of sirolimus- and paclitaxel-eluting stents over bare metal stents in patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J* 2007;28(1):26-32.
7. Kandzari D, et al. The TAXUS Cypher What's Your Real World Experience (TC-WYRE) Study: A Multicenter Comparison of DES in Over 2500 Patients. Presented at the annual Transcatheter Cardiovascular Therapeutics symposium, Washington DC, October, 2006.
8. Brar S, et al. Long-Term Cardiovascular Outcomes and Death in Diabetics Treated With the Sirolimus- or Paclitaxel-Eluting Stents. Presented at the annual Transcatheter Cardiovascular Therapeutics symposium, Washington DC, October, 2006.
9. Ormiston J, Mahmud E, Mandinov L, et al. TAXUS Liberté attenuates the risk of restenosis in diabetics: results from the TAXUS ATLAS Program. Presented at the annual Transcatheter Cardiovascular Therapeutics symposium, Washington, D.C., 20-25 October 2007.



10. Patterson C, et al. Comparative effects of paclitaxel and rapamycin on smooth muscle migration and survival: role of AKT-dependent signaling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:1473-80.

11. Ong AT, et al. The SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery (SYNTAX) study: design, rationale, and run-in phase. *Am Heart J* 2006;151:1194-204.

*TC WYRE è un registro sponsorizzato dalla Boston Scientific.

** per pazienti con concomitante diabete mellito

*** Considerando gli studi clinici randomizzati controllati, nella metanalisi TAXUS⁵ sono stati valutati un totale di 814 pazienti diabetici TAXUS versus 428 pazienti Cypher nell'analisi integrata Cypher (Spaulding *et al. NEJM* 2007; 356:989-97) e 204 pazienti Endeavor negli studi Endeavor II e III (Fajadet J, *et al. Circulation* 2006; 114:798-806, Kandzari *et al. J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2440-7)