Come si comportano a lungo termine gli stent medicati?

Data 01 novembre 2007
Categoria cardiovascolare

Secondo i risultati di una metanalisi gli stent medicati non riducono la mortalità cardiaca e quella totale rispetto agli stent standard in un periodo fino a quattro anni. Ma altri cinque studi pubblicati dal NEJM forniscono nuova materia di discussione.

Gli autori della prima metanalisi hanno identificato 17 RCT (per un totale di 8.221 pazienti) in cui gli stent eluenti farmaci (DES) sono stati direttamente paragonati agli stent standard di metallo (BMS).
Il follow-up degli studi andava da 1 a 4 anni. La mortalità totale associata all'uso dei BMS non differiva da quella dei DES in qualsiasi punto del follow-up: ad un anno l'odds ratio era 0,94 (IC95% 0.66-1,34), a due anni l'OR era 1,11 (0,76-1,61), a tre anni era di 1,25 (0,91-1,73) e a quattro anni di 1,46 (0,92-2,131). Anche la mortalità da cause cardiache non era diversa tra i due dispositivi. Tuttavia si è notato un aumento della mortalità da cause non cardiache associato ai DES a due anni (OR 1,72; 1,91-2,94); anche a tre e quattro anni vi era un aumento della mortalità da cause non cardiache associato ai DES, ma statisticamente non significativo. L'eccesso di mortalità non cardiaca sembra essere presente solo negli studi in cui erano impiegati DES al sirolimus ed era dovuto soprattutto a neoplasie, stroke e infezioni.
Con tutto il peso del suo prestigio entra nella vexata quaestio degli stent anche il New England Journal of Medicine, che pubblica in anteprima ben 5 studi.
Il primo è uno studio osservazionale su 6.033 pazienti trattati con DES e 13.788 con BMS, seguiti per un periodo di tre anni. Il rischio di morte era superiore nei DES e cominciava ad apparire dopo 6 mesi; a 3 anni la mortalità era più elevata nel gruppo DES (RR aggiustato 1,18; IC96& 1,04-1,35); nel periodo compreso da 6 mesi a 3 anni tale rischio era di 1,32 (1,11-1,57).
In una seconda analisi di 4 RCT su 1.748 pazienti trattati con DES al sirolimus oppure BMS e 5 RCT su 3.513 pazienti trattati con DES al paclitaxel o BMS, a 4 anni la trombosi dello stent era più evidente negli stent medicati che in quelli standard, ma gli interventi di rivascolarizzazione a carico del vaso interessato erano più frequenti con i BMS. Nessuna differenza per morte e infarto.
In una terza analisi di 14 RCT per un totale di 4.958 pazienti , follow-up medio da 12,1 a 58,9 mesi, non si notò nessuna differenza tra sirolimus e BMS per quanto riguarda sopravvivenza totale e sopravvivenza libera da infarto; si evidenziò una riduzione della necessità di reintervento nel gruppo sirolimus; la trombosi intrastent era paragonabile tra i due tipi di stent.
In una quarta analisi di 4 RCT con 1.748 pazienti in cui DES al sirolimus erano stati paragonati a BMS, a 4 anni, non si dimostrò nessuna differenza per quanto riguarda morte, infarto e trombosi dello stent.
In un ultimo studio è stata valutata l'incidenza di trombosi intrastent in 878 pazienti con stent al sirolimus, 1.400 con stent al paclitaxel e 2.267 con BMS; follow-up di 4 anni. L'incidenza di trombosi non differiva tra i tre gruppi anche se lo studio potrebbe non aver avuto il potere di svelare differenze di piccola entità.

Fonte:

1. Nordmann et al. Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis. European Heart Journal 2006 Oct 4;27:2784-814
2. Lagerqvist B et al. for the SCAAR Study Group. Long-Term Outcomes with Drug-Eluting Stents versus Bare-Metal Stents in Sweden. N Engl J Med 2007 March 8;356:1009-1019
3. Stone GW et al.Safety and Efficacy of Sirolimus- and Paclitaxel-Eluting Coronary Stents
N Engl J Med 2007 March 8; 356:998-1008
4. Kastrati A et al. Analysis of 14 Trials Comparing Sirolimus-Eluting Stents with Bare-Metal Stents
N Engl J Med March 8; 356: 1030-1039
5. Spaulding C et al. A Pooled Analysis of Data Comparing Sirolimus-Eluting Stents with Bare-Metal Stents. N Engl J Med 2008 March 8; 356:989-997
6. Mauri L et al. Stent Thrombosis in Randomized Clinical Trials of Drug-Eluting Stents. N Engl J Med 2007 March 8; 356:1020-1029

Commento di Renato Rossi

Non è facile spiegare l'aumento della mortalità non cardiaca a due anni associato all'uso dei DES evidenziato dalla prima metanalisi, potrebbe anche trattarsi di un semplice effetto del caso visto che a tre e quattro anni questo dato diventa non significativo. Avevamo comunque già segnalato in una pillola precedente questa metanalisi, presentata in anteprima al Congresso Mondiale di Cardiologia 2006 a Barcellona , e della problematica legata agli stent coronarici ci siamo occupati in numerose occasioni . Tuttavia abbiamo deciso di recensire nuovamente questo studio perchè nel frattempo sono stati pubblicati dal New England Journal of Medicine ben 5 articoli che hanno valutato il problema da vari punti di vista. La questione appare sempre più complicata e anche questi nuovi contributi non chiariscono

completamente il quadro. Mi verrebbe da citare quanto accadde ad un congresso in cui si parlava di coxib, FANS e rischio cardiovascolare: di fronte alla marea montante di dati e studi contraddittori ad un certo punto il chairman prese la parola e disse: "Chi tra i presenti ha le idee chiare per favore si alzi e ci faccia il piacere di chiarirle anche a noi".
Intanto sono state elaborate le raccomandazioni dell'American Heart Association e di altre quattro organizzazioni mediche , di cui diamo i flash che seguono.
Anzitutto è essenziale che, nel paziente a cui viene impiantato un DES, venga instaurata una doppia antiaggregazione (aspirina + clopidogrel o ticlopidina) per almeno 12 mesi. Nei soggetti in cui è probabile che la doppia antiaggregazione non venga effettuata per questo periodo (per motivi economici, scarsa affidabilità o altro) è preferibile evitare di impiantare un DES.
Se è in programma un intervento chirurgico o una procedura invasiva non procrastinabili nei 12 mesi seguenti è consigliabile impiantare un BMS oppure eseguire un'angioplastica con stent provvisorio. La doppia antiaggregazione non deve essere sospesa anticipatamente, pena la possibilità di occlusione dello stent. Chi effettua un intervento chirurgico o una procedura invasiva (dentale o altro) in questi pazienti e prevede un eccessivo sanguinamento deve contattare il medico o il cardiologo curante per decidere insieme la gestione del caso. Tuttavia il panel richiama l'attenzione dei medici sul fatto che talune preoccupazioni di sanguinamento sono fuori luogo (per esempio in caso di procedure dentali minori) e altre da discutere (per esempio in caso di chirurgia maggiore).
Gli interventi elettivi a rischio di sanguinamento importante devono essere rimandati fino a che non è stato completato l'anno di doppia terapia antiaggregante (per i BMS tale periodo deve essere di almeno un mese). Se l'intervento è strettamente necessario e si prevede un rischio emorragico importante l'aspirina deve essere continuata il più a lungo possibile e la tienopiridina ripresa appena possibile, una volta terminata la procedura.
Nel frattempo la FDA sottolinea che i risultati peggiori con i DES si ottengono quando essi vengono impiegati in situazioni non approvate .
La questione sarà probabilmente oggetto di studi e dibattiti ancora per lungo tempo.
Peraltro sembra, almeno sulla base degli studi riferiti in questa pillola, che i DES non rappresentino quel notevole passo in avanti che tutti speravano rispetto ai BMS, visto che non riducono nè la mortalità cardiaca nè quella totale, a fronte di un costo notevolmente superiore. Una meta-analisi successiva, effettuata con una tecnica particolare definita "net-work" conclude però che se è vero che la mortalità non differisce tra i vari tipi di stent, quelli al sirolimus potrebbero essere clinicamente migliori , ma il condizionale è d'obbligo in attesa di ulteriori revisioni.

Referenze

1. http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2709
2. http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2954
3. http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2951
4. http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2898
5. http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2723
6. http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2636
7. http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2713
8. http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2629
9. Grines CL et al. Prevention of Premature Discontinuation of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Stents. A Science Advisory From the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, With Representation From the American College of Physicians.
Circulation 2007 Feb 13; 115: 813-818
10. http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=3524