

POSITION PAPER

Documento di posizione SICI-GISE sul corretto utilizzo del pallone a rilascio di farmaco nel distretto coronarico

Bernardo Cortese¹, Gregory A. Sgueglia², Sergio Berti³, Giuseppe Biondi-Zoccai⁴, Antonio Colombo⁵, Ugo Limbruno⁶, Francesco Bedogni⁷, Alberto Cremonesi⁸

¹Cardiologia Interventistica, A.O. Fatebenefratelli, Milano

²Cardiologia Interventistica, Ospedale Sant'Eugenio, Roma

³U.O. di Cardiologia, Fondazione Toscana "Gabriele Monasterio", Massa

⁴Dipartimento di Scienze Medico-Chirurgiche e Biotecnologie, Sapienza Università di Roma, Latina

⁵Istituto Scientifico San Raffaele, e EMO-GVM Centro Cuore Columbus, Milano

⁶U.O. di Cardiologia, Ospedale della Misericordia, ASL 9, Grosseto

⁷Cardiologia Interventistica, Istituto Clinico Sant'Ambrogio, Milano

⁸Laboratorio di Cardio-Angiologia Diagnostica e Interventistica, Maria Cecilia Hospital - GVM Care & Research, Cotignola (RA)

Drug-coated balloons are a new tool for the treatment of patients with coronary artery disease. The main feature of this technology is a rapid and homogeneous transfer of an antiproliferative drug (paclitaxel) to the vessel wall just at the time of balloon inflation, when neointimal proliferation, in response to angioplasty, is the highest. Moreover, drug-coated balloons share adjunctive advantages over stents: the absence of permanent scaffold and polymer, the respect of the original coronary anatomy, and limited inflammatory stimuli, thereby allowing for short-term dual antiplatelet therapy.

At present, a variety of devices are available in the market, with limited scientific data for the vast majority of them. Thus, the Italian Society of Interventional Cardiology (SICI-GISE) decided to coordinate the efforts of a group of renowned experts in this field, in order to produce a position paper on the correct use of drug-coated balloons in all settings of coronary artery disease, giving a class of indication to each one, based on clinical evidence.

This position paper represents a quick reference for operators, investigators and manufacturers to promote the understanding and the correct use of the drug-coated balloon technology in everyday clinical practice.

Key words. Drug-coated balloon; Interventional cardiology; Paclitaxel.

G Ital Cardiol 2013;14(10):681-689

INTRODUZIONE

Perché vi è la necessità di un documento di posizione in Italia?

Il pallone a rilascio di farmaco antiproliferativo, o pallone medicato, rappresenta una tecnologia relativamente nuova a disposizione di tutti coloro che sono coinvolti nel trattamento dei pazienti affetti da cardiopatia ischemica. Questo dispositivo ha il vantaggio di consentire un trasferimento rapido e omogeneo del farmaco antiproliferativo alla parete del vaso, con una concentrazione massima raggiunta quando maggiormente è attiva la proliferazione neointimale. Questa tecnologia presenta altri significativi vantaggi: il dispositivo è caratterizzato dalla mancanza di una protesi persistente e di un polimero, la sua risposta infiammatoria è generalmente ridotta e la durata

richiesta al trattamento di duplice antiaggregazione piastriatica sembra essere breve¹.

Sin dalla pubblicazione del primo studio clinico sull'uomo, si è assistito a una vera e propria corsa, da parte di svariate aziende produttrici e di sperimentatori, allo sviluppo e alla diffusione di questa tecnologia. Come spesso accade, questo coinvolgimento ha prodotto notevole confusione ed errori tecnologici e strategici da parte dei diversi protagonisti². Obiettivo di questo documento di posizione è pertanto quello di fare maggiore chiarezza sulle tecnologie e metodiche di utilizzo del pallone a rilascio di farmaco attualmente disponibili, allo scopo di garantirne il più corretto impiego.

APPROCCIO METODOLOGICO ALL'ELABORAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI

Nella realizzazione di questo documento di posizione sono state seguite le raccomandazioni sull'elaborazione delle linee guida della Società Europea di Cardiologia³. È stato costituito un gruppo di lavoro composto da cardiologi interventisti con esperienza documentata nell'utilizzo del pallone a rilascio di farmaco le cui indicazioni, sulla base degli studi pubblicati, sono sta-

© 2013 Il Pensiero Scientifico Editore

Ricevuto 22.04.2013; nuova stesura 16.09.2013; accettato 17.09.2013.

B. Cortese e G.A. Sgueglia hanno contribuito parimenti alla stesura di questo documento di posizione.

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr. Bernardo Cortese Cardiologia Interventistica, A.O. Fatebenefratelli, Bastioni di Porta Nuova 21, 20121 Milano
e-mail: bcortese@gmail.com

te classificate secondo il grado di raccomandazione e il livello dell'evidenza disponibile.

Nell'elaborazione delle raccomandazioni il Gruppo di Posizione si appella inoltre ai tre principi fondamentali dell'etica medica: il principio di beneficenza, in base al quale l'azione deve essere diretta al miglioramento delle condizioni di salute del paziente evitando situazioni potenzialmente dannose (*primum non nocere*), il principio di autonomia, che sottolinea la sovranità del paziente sulle decisioni che riguardano la propria salute, e il principio di giustizia, secondo il quale il trattamento deve essere equo, corretto ed appropriato. Tali principi non devono essere dimenticati a fronte di una nuova tecnologia ricca di vantaggi intrinseci che potrebbero incoraggiarne l'impiego liberale, specie nei pazienti più complessi per i quali i trattamenti attuali si rivelano di limitata utilità. Il Gruppo di Posizione incoraggia, tuttavia, l'esplorazione di nuove possibili applicazioni terapeutiche, riconoscendo che non sono possibili indicazioni eccessivamente rigide e che è prerogativa del medico integrare i dati che ha a disposizione per individuare la decisione più appropriata nelle specifiche circostanze e nel totale rispetto del paziente.

RAZIONALE DELLA TECNOLOGIA ALLA BASE DEL PALLONE A RILASCIO DI FARMACO

La diffusione degli stent ha ampliato notevolmente lo spettro di trattamento della patologia aterosclerotica coronarica, migliorando la prognosi dopo angioplastica e semplificandone notevolmente l'esecuzione. Ciononostante, è importante ricordare che anche gli stent presentano limiti tecnologici e terapeutici: piccoli vasi, impossibilità a prolungare il trattamento antiplastrinico (con il conseguente rischio trombotico o, nel caso di prosecuzione, emorragico), restenosi, trombosi tardiva e malapposizione. Inoltre, nel trattamento della restenosi intrastent, il posizionamento di un secondo stent può causare un eccessivo

irrigidimento della parete coronarica e compromettere l'ostio dei rami collaterali¹.

Dall'osservazione di questi fatti nasce l'idea del rilascio locale dell'agente antiproliferativo, mediante l'impiego di un pallone da angioplastica e di un farmaco quale il paclitaxel, particolarmente adatto grazie alla sua capacità di inibire efficacemente la proliferazione e la migrazione delle cellule muscolari lisce. Il paclitaxel si lega irreversibilmente ai microtubuli intracellulari ed esercita la sua azione antiproliferativa bloccando la replicazione cellulare tra la metafase e l'anafase della mitosi. I vantaggi di questo farmaco sono: l'elevata lipofilità, che favorisce l'attraversamento delle membrane cellulari, una relativa selettività per le cellule muscolari lisce e la persistenza dell'azione citotossica per alcuni giorni⁴.

Nei primi palloni a rilascio di farmaco il paclitaxel era variamente depositato sulla superficie del pallone e in buona parte si dissolveva nel sangue durante l'avanzamento del dispositivo verso la lesione da trattare. Successivamente, la scoperta che l'impiego di altri mezzi (*carriers*), come il mezzo di contrasto iodopromide, favorisce il legame del paclitaxel al pallone e il suo trasferimento alla parete del vaso, ha consentito un importante perfezionamento della tecnologia.

DISPOSITIVI DISPONIBILI ED IN COMMERCIO IN ITALIA

In Italia sono attualmente disponibili 8 diverse marche di palloni medicati (Tabella 1). Si tratta di dispositivi che si distinguono da quelli di prima generazione per la presenza di un *carrier* molecolare sulla superficie del pallone che assicura il legame del farmaco durante l'avanzamento e il suo rilascio durante il gonfiaggio. Non tutti i produttori dichiarano il tipo di matrice utilizzata nei propri palloni medicati. Il Gruppo di Posizione disapprova tale riservatezza e ritiene inopportuno che l'operatore non sappia quali sostanze vengano a contatto con l'organi-

Tabella 1. Palloni medicati approvati per l'uso nell'uomo attualmente disponibili in Italia.

Nome (produttore)	Matrice	Dose paclitaxel ($\mu\text{g}/\text{mm}^2$)	Studi significativi	Durata duplice terapia antiaggregante testata in studi (braccio pallone medicato)
Dior II (Eurocor)	Shellac	3	PICCOLETO (prima generazione), Valentines I & II, Spanish Dior registry, DEAR, DEB AMI, DEBIUT (prima generazione)	1 mese
SeQuent Please (B. Braun)	Iopromide	3	PEPCAD-SVD, PEPCAD II, PEPCAD III, PEPCAD IV, PEPCAD V, PEPCAD-DES, PEPCAD-CTO, PERFEKT, ISAR-DESIRE 3	1-6 mesi
In.Pact Falcon (Medtronic-Invatec)	FreePac (urea)	3	BELLO	1 mese
Pantera Lux (Biotronik)	BTHC	3	PEPPER, PAPP ^a	3 mesi
Protégé (Blue Medical)	ND	3		
Danubio (Minvasys)	BTHC	2.5		
RESTORE DEB (Cardionovum)	Shellac	3		
Elutax SV (Aachen Resonance)	ND	ND		

ND, non disponibile

^apresentato a congresso maggiore, ma non ancora pubblicato su rivista censita.

UTILIZZO DEL PALLONE MEDICATO IN CAMPO CORONARICO

simo dei pazienti trattati. In tutti i palloni medicati approvati per l'uso nell'uomo, il farmaco rilasciato è il paclitaxel.

Dalla diversa combinazione di pallone, matrice e quantità di farmaco, nonché dal metodo di trasferimento del farmaco sulla superficie del pallone, possono risultare palloni medicati con proprietà farmacologiche diverse. Non è noto se tali differenze abbiano un significativo impatto clinico. In mancanza di dati di confronto, il Gruppo di Posizione raccomanda di non trasferire acriticamente i risultati ottenuti con uno specifico pallone medicato a tutti gli altri, e incoraggia i produttori e gli operatori ad acquisire evidenze di qualità elevata con tutti i dispositivi approvati per l'impiego nell'uomo.

CAMPI DI APPLICAZIONE SPECIFICI E RELATIVA POSIZIONE DEL GRUPPO DI POSIZIONE

Restenosi intrastent

Si tratta del primo campo di applicazione di questi dispositivi e di quello con maggiori evidenze scientifiche. Il pallone a rilascio di farmaco può avvantaggiarsi dell'impalcatura dello stent precedentemente posizionato.

Letteratura

Nel 2006 sono stati pubblicati i risultati di uno studio che ha comparato il trattamento della restenosi intrastent con pallone semplice e pallone medicato sperimentale, mostrando la superiorità di quest'ultimo, anche a distanza di 5 anni, in termini di necessità di rivascolarizzazione del vaso colpevole (38.9 vs 9.3%, $p=0.004$)^{5,6}. Risultati incoraggianti sono stati ottenuti inoltre nello studio PEPCAD II che ha confrontato il pallone a rilascio di farmaco SeQuent Please (B. Braun, Melsungen, Germania) con lo stent medicato al paclitaxel Taxus Liberté (Boston Scientific, Natick, MA, USA); in questo studio è stata dimostrata la superiorità del primo in termini di perdita tardiva del lume (*late lumen loss*, LLL) segmentaria (0.17 ± 0.42 vs 0.38 ± 0.61 mm, $p=0.03$), con una tendenza verso la superiorità anche in termini di necessità di rivascolarizzazione (6.3 vs 15.4%, $p=0.15$)⁷. Infine, il pallone a rilascio di farmaco SeQuent Plea-

se è risultato efficace anche nel trattamento della restenosi di stent medicato al sirolimus, paclitaxel o everolimus, in confronto al pallone semplice, in una popolazione clinicamente più complessa: la LLL a 6 mesi risultava migliore (0.43 ± 0.61 vs 1.03 ± 0.77 mm, $p<0.001$)⁸.

In tutto 8 studi aventi ad oggetto il trattamento della restenosi intrastent con diversi palloni a rilascio di farmaco sono stati finora pubblicati: quattro con tecnologia Paccocath (Bayer AG, Berlino, Germania), due con il pallone Dior di seconda generazione (Eurocor, Bonn, Germania), uno con il pallone In.Pact (Medtronic-Invatec, Minneapolis, MN, USA) ed uno con il pallone Pantera Lux (Biotronik, Berlino, Germania); questi studi hanno dimostrato consistenti risultati positivi (Figura 1). È altresì necessario evidenziare il fatto che nella maggior parte di essi è stato utilizzato come endpoint primario la LLL, una misura che pone il pallone medicato in una posizione di vantaggio rispetto allo stent per il fatto che il primo determina un guadagno immediato minore⁹⁻¹³. Bisogna però considerare che non sono disponibili al momento studi che abbiano confrontato direttamente il pallone medicato con gli stent a rilascio di farmaco di nuova generazione, i quali hanno mostrato una migliore LLL quasi ogni volta che sono stati confrontati con lo stent medicato Taxus.

Posizione del Gruppo

Le ultime linee guida sulla rivascolarizzazione miocardica della Società Europea di Cardiologia conferiscono un'indicazione di classe IIa (livello di evidenza B) per l'impiego del pallone a rilascio di farmaco nel trattamento della restenosi intrastent¹⁴. Il Gruppo di Posizione si allinea a tale indicazione e suggerisce l'impiego del pallone medicato come valida e paritetica alternativa allo stent medicato in tutti i casi di restenosi. Si raccomanda di preparare la lesione con pallone semplice o *scoring balloon* fino ad ottenere un risultato soddisfacente e solo successivamente di procedere al trasferimento del farmaco mediante gonfiaggio del pallone medicato, per almeno 30 s. Si suggerisce inoltre di impiegare un pallone medicato di 1-2 mm più lungo rispetto al segmento da trattare, possibilmente restando entro la lunghezza dello stent, a meno che la malattia

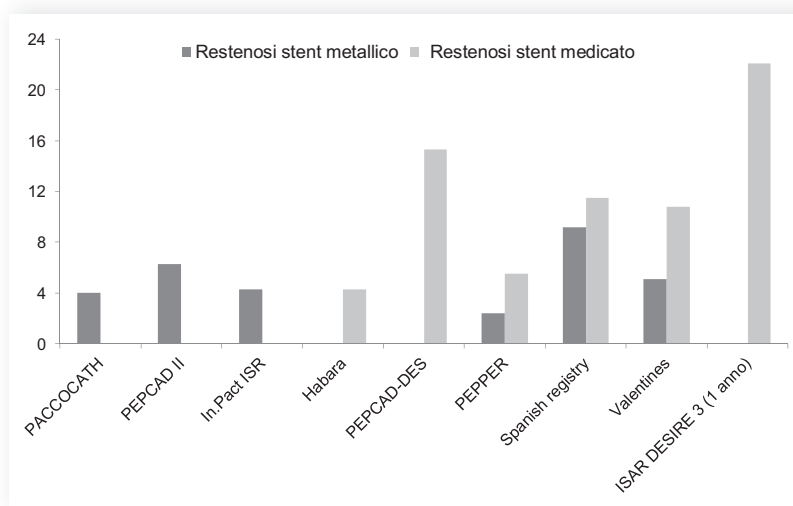


Figura 1. Tasso di rivascolarizzazione a 6 mesi della lesione colpevole nei diversi studi in cui il pallone a rilascio di farmaco è stato utilizzato nel trattamento della restenosi intrastent.

non si estenda oltre. In caso di dissezione persistente superiore al grado C secondo la classificazione NHLBI, dovrebbe seguire posizionamento di stent convenzionale e suo successivo trattamento con un secondo pallone medicato (Tabella 2).

- Impiego del pallone a rilascio di farmaco nel trattamento della restenosi intrastent (stent convenzionali): indicazione di classe I, livello di evidenza A.
- Impiego del pallone a rilascio di farmaco nel trattamento della restenosi intrastent (stent medicati): indicazione di classe IIa, livello di evidenza B.

Infarto acuto del miocardio

L'angioplastica primaria rappresenta il trattamento più efficace dell'infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST, un contesto in cui gli stent medicati hanno dimostrato una riduzione del tasso di restenosi rispetto agli stent convenzionali. Tuttavia, l'eventuale trombosi residua e/o la spiccata vasoreattività che contraddistingue la fase acuta delle sindromi coronariche acute possono inficiare il corretto impianto di uno stent medicato, con conseguente aumento del rischio di complicanze trombotiche nel lungo periodo. È stato perciò proposto che il pallone a rilascio di farmaco possa giocare un ruolo favorevole nel trattamento dell'infarto miocardico acuto associando l'efficacia del rilascio locale di un farmaco antiproliferativo all'assenza di rischi legati alla malapposizione tardiva. Nell'unico studio pubblicato sull'argomento, il DEB-AMI, 150 pazienti arruolati per angioplastica primaria in due centri sono stati randomizzati a pallone a rilascio di farmaco Dior sistematicamente associato all'impianto di uno stent convenzionale, a impianto di

stent convenzionale ed a impianto di stent a rilascio di farmaco; i risultati del braccio pallone medicato+stent sono stati deludenti perché questo trattamento ha determinato una LLL paragonabile al gruppo stent convenzionale e significativamente inferiore allo stent a rilascio di farmaco (rispettivamente 0.64 ± 0.56 , 0.74 ± 0.57 e 0.21 ± 0.32 mm, $p < 0.01$). Inoltre, anche il tasso di eventi avversi cardiovascolari è risultato significativamente migliore in questo gruppo, determinato da una riduzione della necessità di rivascolarizzazione¹⁵. Infine, il tasso di trombosi dello stent è risultato alto in maniera ingiustificata (4%) nel gruppo pallone medicato+stent. Tuttavia, importanti limitazioni dello studio quali un basso tasso di predilatazione della lesione ed un'alta percentuale di *geographical mismatch* impediscono a parere di questo Gruppo di Posizione di poterne trarre valide conclusioni. Infine, i risultati di un registro di 100 pazienti consecutivi sottoposti ad angioplastica primaria con tromboaspirazione e trattati con pallone medicato Panteira Lux sono stati presentati al congresso TCT 2011 ma non ancora pubblicati (studio PAPP). Pur dovendo ricorrere a successo impianto di stent in una percentuale molto alta di pazienti (41%), il tasso di eventi avversi cardiovascolari ad 1 mese è risultato molto basso (3%). I grossi limiti di questo studio sono la sua natura osservazionale a singolo braccio e la mancanza di un follow-up adeguato.

Posizione del Gruppo

In mancanza di dati utili a valutare il ruolo del pallone a rilascio di farmaco nell'infarto miocardico, il Gruppo di Posizione non supporta al momento il suo utilizzo in tale contesto.

Tabella 2. Suggerimenti per il corretto impiego del pallone medicato.

Suggerimenti	Spiegazione
Conosci il tuo pallone medicato	È utile conoscere il processo di preparazione del pallone medicato che si utilizza. È bene inoltre cercare di limitare l'impiego nel proprio laboratorio a 1 o 2 palloni.
Non toccare il pallone	Durante il lavaggio e la preparazione occorre stare attenti a non manipolare il pallone per non rischiare di togliere il principio attivo. Inoltre, in alcuni casi potrebbe esserci la dispersione nell'aria di paclitaxel con potenziali rischi per gli operatori (il paclitaxel è molto tossico); è quindi utile indossare sempre la mascherina.
Prepara sempre la lesione	È indispensabile preparare sempre bene la lesione con predilatazioni anche ripetute, nonostante alcuni produttori non lo ritengano necessario.
Mantieni il pallone gonfio per almeno 30 s	La durata di gonfiaggio consigliata è passata dagli iniziali 60 s agli attuali 30 s (unico gonfiaggio).
Non superare la pressione nominale di gonfiaggio	Le proprietà meccaniche di molti palloni medicati sono modeste. Evitando di superare la pressione nominale si riduce la possibilità di un gonfiaggio diverso rispetto al pallone utilizzato per la predilatazione e il rischio di dissezione.
Non riutilizzare il pallone medicato	Una volta utilizzato, il pallone medicato diventa un pallone normale, non ci si deve aspettare la presenza di ulteriori dosi di paclitaxel sulla sua superficie.
Evita il <i>geographical mismatch</i>	Ovvero la protrusione dello stent convenzionale oltre il segmento trattato con il pallone medicato; se lo stent dovesse protrudere, è necessario utilizzare un nuovo pallone medicato per il segmento precedentemente non trattato.
Non aspettarti un risultato <i>stent-like</i>	Una stenosi residua <30% è accettabile ed ha dimostrato di non essere associata ad eventi avversi cardiovascolari. Idem per dissezioni minori residue di tipo A e B. Un risultato angiografico pari a quello degli stent è molto raro con i palloni medicati, ma non è utile in termini di riduzione degli eventi avversi. Impiegare stent in >30% della propria casistica dovrebbe far sorgere dei dubbi sul corretto utilizzo di questi dispositivi.
Prendi il tempo di rivalutare il risultato	Il pallone medicato è stato sviluppato per contrastare la restenosi. Il fenomeno dell' <i>acute recoil</i> non è abolito da questo dispositivo ed è pertanto necessario rivalutare dopo circa 15 min le lesioni trattate con solo pallone medicato per accertarsi che persista un risultato valido.

UTILIZZO DEL PALLONE MEDICATO IN CAMPO CORONARICO

- Impiego del pallone a rilascio di farmaco nel trattamento dell'infarto miocardico: indicazione di classe III.

Piccoli vasi

Il trattamento della malattia aterosclerotica dei piccoli vasi rappresenta un campo di applicazione interessantissimo per il pallone a rilascio di farmaco. Infatti, l'ingombro fisico dello stent riduce ulteriormente un lume già naturalmente ristretto, e l'eventuale restenosi può diventare clinicamente manifesta prima che in vasi di calibro maggiore.

Letteratura

Lo studio PICCOLETO ha indagato l'efficacia del pallone a rilascio di farmaco Dior di prima generazione in vasi con diametro <2.75 mm, ipotizzando un pareggio in termini di restenosi angiografica con lo stent medicato Taxus Liberté; un'analisi *ad interim* ha mostrato però la netta superiorità dello stent medicato in termini di efficacia, per cui l'arruolamento è terminato prematuramente. Due commenti sono necessari sullo studio PICCOLETO: la predilatazione della lesione non era richiesta dal protocollo (ed è avvenuta in circa il 30% dei pazienti); il pallone a rilascio di farmaco utilizzato non possedeva un'adeguata capacità di rilascio del farmaco nella lesione *target*, come successivamente dimostrato in studi *in vitro* ed in animale¹⁶⁻¹⁸.

Nello studio PEPCAD I, un registro a braccio singolo, 114 pazienti con malattia critica in vasi coronarici <2.8 mm sono stati trattati con il SeQuent Please e in 32 di essi è stato necessario impiantare uno stent convenzionale a causa di una dissezione o del ritorno elastico del vaso. In questi ultimi pazienti la LLL era significativamente più alta che in quelli trattati solo con pallone a rilascio di farmaco (0.62 ± 0.73 vs 0.16 ± 0.38 mm, p<0.0001). Tale differenza è stata attribuita al *geographical mismatch*, la differenza tra l'area di parete arteriosa trattata con pallone a rilascio di farmaco e quella a contatto con lo stent (Figura 2)¹⁹.

La necessità di evitare il *geographical mismatch* e di predilatare la lesione, sempre, in caso di impiego di pallone a rilascio di farmaco, sono state quindi successivamente recepite. Lo studio BELLO, recentemente pubblicato, ha visto l'impiego di un pallone di seconda generazione (In.Pact Falcon, Medtronic-Invatec, Roncadelle-BS) in 182 pazienti con lesioni su vasi di dia-

metro <2.8 mm, ed ha mostrato invece la superiorità del pallone a rilascio di farmaco rispetto allo stent Taxus Liberté. L'endpoint primario era la LLL intrastent, che è risultata di 0.08 ± 0.38 vs 0.29 ± 0.44 mm nel gruppo Taxus Liberté (p=0.001 per superiorità)²⁰. Si tratta del primo risultato positivo del pallone a rilascio di farmaco nel trattamento della patologia di vasi nativi.

Posizione del Gruppo

Il Gruppo ritiene l'applicazione del pallone a rilascio di farmaco per questa patologia uno dei suoi impieghi più promettenti. La lesione deve essere preparata sempre con predilatazione e se necessario attraverso qualsiasi ausilio disponibile. È molto importante testare la navigabilità del pallone preparatorio nei tratti coronarici a monte, evitando di utilizzare il pallone medicato ove si ipotizzi un'eccessiva frizione che ne possa far perdere le qualità. Il pallone medicato utilizzato dovrebbe coprire la lesione pretrattata di 1-2 mm a monte e a valle, avere un rapporto diametro del vaso/pallone compreso tra 0.8 e 1 ed essere gonfiato alla pressione nominale per almeno 30 s.

- Impiego del pallone a rilascio di farmaco nel trattamento dei piccoli vasi: indicazione di classe IIa, livello di evidenza B, riferito ai dispositivi di seconda generazione attualmente in commercio.

Altri vasi nativi

Le evidenze a favore del pallone a rilascio di farmaco per i vasi nativi di calibro normale (con diametro ≥2.75 mm) o grosso sono scarse e richiedono evidenze scientifiche attualmente non disponibili. Specificamente poi, in questo terreno di applicazione, lo stent ha sempre ottenuto ottimi risultati a breve e lungo termine sia per quanto riguarda l'efficacia che la sicurezza. In questo contesto, esistono solo due studi, presentati a congressi internazionali ma non ancora pubblicati; oltre al Valentines 2, merita citare lo studio randomizzato PEPCAD III (Hamm CW, AHA meeting 2009) che ha confrontato efficacia e sicurezza di uno stent metallico premontato su pallone medicato (tecnologia Paccocath), con stent medicato Cypher (Cordis J&J, Miami, FL, USA). Il gruppo stent medicato è risultato superiore sia in termini di efficacia angiografica (LLL 0.16 ± 0.39 vs 0.41 ± 0.51 mm, p<0.001) che clinica (tasso di rivascolarizzazione del vaso

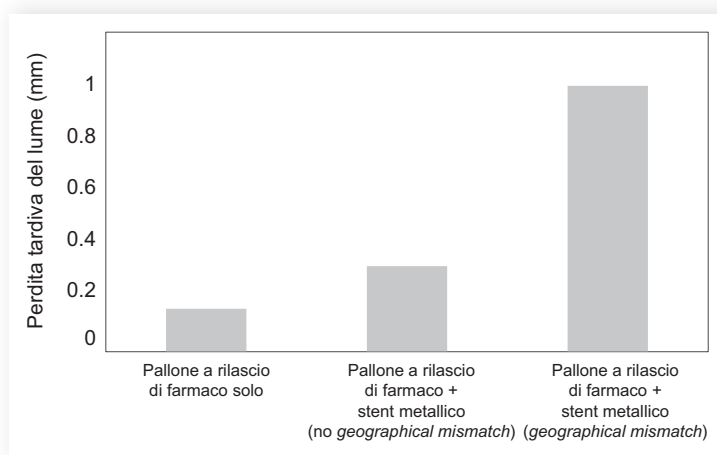


Figura 2. Variabilità della perdita tardiva del lume in funzione dell'impianto di uno stent metallico e della presenza di *geographical mismatch* (vedi testo) al controllo angiografico a 6 mesi nello studio PEPCAD I (piccoli vasi coronarici).

6.9 vs 13.8%, $p < 0.01$). Inoltre, questa associazione pallone medicato/stent ha determinato un aumentato rischio di infarto miocardico (0.3 vs 4.6%, $p < 0.001$) e di trombosi dello stent (0.3 vs 2.0%, $p < 0.05$) rispetto al gruppo stent medicato. Vogliamo rimarcare che questo dispositivo non è mai stato messo in commercio e lo studio mai pubblicato per intero su rivista, per cui i risultati dello studio PEPCAD III non devono essere estesi a tutta la classe di questi dispositivi e devono essere interpretati con beneficio di dubbio.

Posizione del Gruppo

Il Gruppo sconsiglia l'impiego di palloni medicati in questo contesto patologico, almeno con contemporaneo impianto di stent, e auspica lo sviluppo di linee di ricerca dedicate per esplorare una possibile estensione di applicazione.

- Impiego del pallone a rilascio di farmaco nel trattamento dei vasi nativi non piccoli: indicazione di classe III per mancanza di dati scientifici.

Lesioni coinvolgenti la biforcazione

Le biforcazioni coronariche sono, tra le lesioni definite complesse, quelle più frequentemente trattate dal cardiologo interventista. Rispetto a lesioni più semplici, le biforcazioni si associano a un tasso maggiore di trombosi e di restenosi. Questi aspetti, uniti alla specifica anatomia di ogni biforcazione, rendono particolarmente interessante l'impiego del pallone medicato²¹, specialmente quando non sia possibile impiantare uno stent medicato per motivi legati alla durata della doppia antiaggregazione piastriatica o per il trattamento della restenosi di biforcazione.

Nel trattamento delle biforcazioni coronariche, l'impianto di uno stent anche nel ramo secondario non ha mostrato risultati angiografici o clinici significativamente diversi rispetto all'impiego di un solo stent. Questi risultati hanno incoronato la cosiddetta tecnica *provisional* come l'approccio migliore nel trattamento delle biforcazioni coronariche, limitando l'impiego dello stent nel ramo secondario solo in casi selezionati.

Letteratura

Nel registro PEPCAD V, 28 pazienti con lesioni coinvolgenti una biforcazione coronarica sono stati trattati mediante gonfiaggio sequenziale di pallone medicato SeQuent Please nel ramo secondario e nel vaso principale, impianto di stent convenzionale nel vaso principale, apertura delle maglie dello stent verso il ramo secondario con un solo pallone. A 9 mesi il tasso di restenosi era 3.8% nel vaso principale e 7.7% nel ramo secondario²².

Lo studio DEBIUT ha confrontato tre gruppi di pazienti con malattia di biforcazione trattati con impianto di stent convenzionale, stent convenzionale e pallone medicato Dior di prima generazione, e stent medicato. La strategia di intervento prevedeva l'impianto dello stent sul vaso principale seguito da *kissing balloon* finale e nel caso del gruppo trattato con pallone medicato il suo utilizzo sequenziale nel ramo secondario e nel vaso principale. Al follow-up di 6 mesi la LLL non era significativamente diversa nel gruppo di pazienti trattati con stent convenzionale e quello trattato con stent convenzionale e pallone medicato²³. Il limite principale di questo studio è tuttavia rappresentato dall'impiego di un dispositivo di prima generazione.

È stato infine proposto un approccio alternativo al trattamento delle biforcazioni che prevede dapprima l'impianto dello stent convenzionale sul vaso principale e quindi il gonfiaggio simultaneo di due palloni medicati, uno nel ramo secondario ed

uno nel vaso principale. Questa strategia ha mostrato risultati clinici incoraggianti in un piccolo gruppo di pazienti con controindicazione all'impianto di uno stent medicato per ragioni legate alla durata della doppia antiaggregazione^{24,25}.

Posizione del Gruppo

È opinione di questo Gruppo di Posizione che il trattamento di queste lesioni con pallone medicato sia da riservarsi ai casi in cui non sia possibile impiantare uno stent medicato e richieda una valida conoscenza sia dell'approccio dedicato alle biforcazioni coronariche sia dell'utilizzo del pallone medicato stesso. La limitata letteratura a disposizione sull'argomento e l'esperienza personale degli autori del presente documento suggeriscono di attendere ulteriori evidenze cliniche prima di fornire raccomandazioni in merito. In proposito, ci aspettiamo che alcuni studi in corso sia in Italia che in Germania forniscano le informazioni attese. Al momento, empiricamente, si suggerisce l'impiego del pallone a rilascio di farmaco soltanto nella fase di postdilatazione.

- Impiego del pallone a rilascio di farmaco nel trattamento delle biforcazioni coronariche nei pazienti in cui non sia possibile una prolungata doppia antiaggregazione piastriatica, nella fase di postdilatazione: indicazione di classe IIb, livello di evidenza C.

COSA SI DEVE FARE QUANDO È NECESSARIO IMPIANTARE UNO STENT?

Gli stent coronarici sono stati sviluppati per gestire principalmente due tipi di complicanze acute dell'angioplastica con solo pallone: la dissezione e il ritorno elastico del vaso. L'angioplastica con pallone medicato è naturalmente soggetta anch'essa allo stesso tipo di complicanze acute, il cui trattamento consiste ugualmente nell'impianto di uno stent.

Il Gruppo di Posizione suggerisce tuttavia di non attendersi un risultato angiograficamente ottimale come dopo stent, bensì di un risultato funzionalmente valido senza la persistenza nella coronaria trattata di elementi estranei. Infatti, una stenosi residua $< 30\%$ è da considerarsi ottimale e non è associata ad ischemia, o ad un incremento del rischio di eventi cardiovascolari avversi successivi. Anche una dissezione minore (di classe A e B secondo la classificazione NHLBI) non ha un impatto prognostico sfavorevole e non rappresenta pertanto un'indicazione all'impianto di stent, che limiterebbe i vantaggi intrinseci del trattamento con pallone medicato e potrebbe determinare un aumento di rischi trombotici a medio termine. La scarsa letteratura a favore di una strategia di impianto sistematico di stent dopo pallone medicato trova l'evidenza più forte nello studio PEPCAD-CTO²⁶, che ha valutato 96 pazienti con occlusioni croniche confrontando una strategia di trattamento con stent metallico+pallone medicato con l'impianto di stent medicato (lunghezza media del segmento stentato con stent metallico 59.7 mm [16-151 mm]; in media sono stati utilizzati tre palloni medicati in *overlap* per una lunghezza media di 73 mm [20-160 mm]). Dopo 12 mesi entrambi i trattamenti dimostravano un'efficacia e una sicurezza sovrapponibili.

Rischio di geographical mismatch

È fondamentale che tutta l'area di contatto tra lo stent e la parete del vaso sia stata precedentemente trattata con pallone medicato. Qualora lo stent si estendesse oltre l'impronta del pallone medicato, dovrà essere utilizzato un ulteriore pallone

UTILIZZO DEL PALLONE MEDICATO IN CAMPO CORONARICO

medicato per trattare l'area di stent a contatto con il segmento di arteria non trattata (una situazione nota come "geographical mismatch"). Si raccomanda di sovrapporre di qualche millimetro il nuovo pallone medicato con l'impronta del primo pallone utilizzato (Figura 3).

Diversi produttori di palloni medicati hanno anche in catalogo uno stent convenzionale premontato su pallone medicato il cui razionale all'impiego è costituito dall'assenza di *geographical mismatch*. Non vi sono studi pubblicati sull'utilizzo di questi dispositivi.

Posizione del Gruppo

Nel caso fosse necessario posizionare uno stent dopo il pallone medicato, il Gruppo di Posizione raccomanda l'impianto di uno stent convenzionale, essendo attualmente disponibili solo scarse informazioni sugli effetti dell'impianto di stent medicato dopo pallone a rilascio di farmaco. Il Gruppo sottolinea altresì che al momento l'efficacia e la sicurezza di una strategia consistente nell'impianto sistematico di stent convenzionale e successivo trattamento con pallone medicato risulta scarsamente determinata. Si sottolinea inoltre quanto l'impiego di stent dopo pallone medicato debba essere limitato ai casi di significativa patologia residua, e non dovrebbe superare il 30% della propria casistica personale.

TERAPIA ANTIAGGREGANTE

La possibilità di ridurre la durata della duplice terapia antiaggregante rispetto a quanto necessario con gli stent medicati rappresenta uno dei maggiori vantaggi del pallone a rilascio di farmaco, rendendo il loro impiego particolarmente utile qualora il paziente debba sottoporsi a intervento chirurgico urgente, o sia ad elevato rischio emorragico. Infatti, l'assenza di impalcatura metallica nella coronaria annulla il rischio di trombosi a breve e lungo termine, rispettivamente dovute ad un non ottimale impianto o per una reazione infiammatoria persistente. Inoltre, anche nel caso sia necessario impiantare uno stent, l'assenza di polimero e la breve persistenza del farmaco nella parete del vaso tipica del pallone medicato limita l'inibizione del processo neointimale ai primissimi giorni, riducendo il rischio di riendotelizzazione tardiva e quindi di eventi trombotici.

Posizione del Gruppo

Le attuali indicazioni dei produttori raccomandano 3 mesi di doppia antiaggregazione piastrinica dopo utilizzo di pallone medicato. Tale indicazione è stata applicata negli studi in cui insieme al pallone medicato è stato impiantato uno stent. Il Gruppo di Posizione sottolinea che in buona parte degli studi sul trattamento della restenosi e in tutti quelli sul trattamento dei piccoli vasi con utilizzo del solo pallone medicato, la durata della doppia antiaggregazione era di un solo mese senza che si fossero verificati episodi trombotici nel periodo successivo. Questi dati sono incoraggianti e suggeriscono l'elevata sicurezza del pallone medicato anche con una durata ridotta della doppia antiaggregazione piastrinica. Comunque, l'assenza di studi volti a testare direttamente questo dato non permette di trarre conclusioni definitive sulla durata della duplice terapia antiaggregante.

- Durata della duplice terapia antiaggregante minima di 1 mese con impiego di solo pallone medicato e di 3 mesi in caso di impianto di stent convenzionale: indicazione di classe IIa, livello di evidenza C.

VALUTAZIONE FARMACO-ECONOMICA

Al momento esistono solo due studi di valutazione farmaco-economica sull'impiego del pallone a rilascio di farmaco. Il primo condotto in Germania ha dimostrato sulla base di un modello di Markov il vantaggio economico di questa tecnologia nel trattamento della restenosi degli stent metallici, soprattutto grazie alla ridotta durata della duplice terapia antiaggregante²⁷. Il secondo studio, effettuato in Gran Bretagna ad opera del National Institute for Health and Clinical Excellence, ha analizzato il tasso di rivascolarizzazione della lesione trattata e del vaso colpevole a 12 mesi nello studio PEPCAD II evidenziando un significativo risparmio associato all'uso del pallone a rilascio di farmaco²⁸.

CONCLUSIONI E PROSPETTIVE

Il pallone a rilascio di farmaco appartiene al novero di quei dispositivi che costituiscono un significativo progresso per la car-

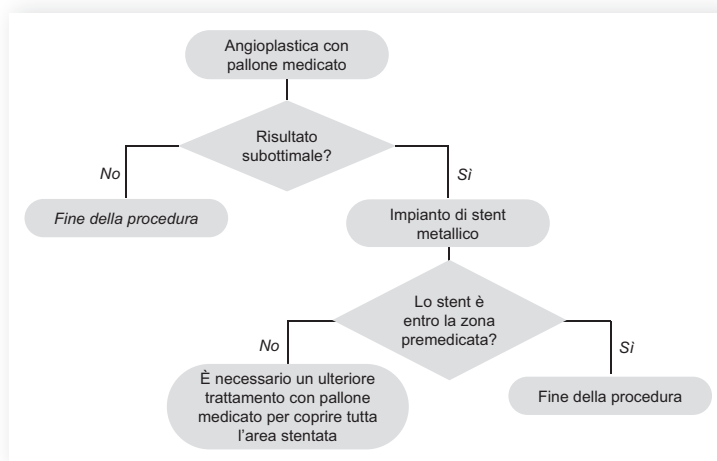


Figura 3. Flow-chart in caso sia necessario impiantare uno stent dopo pallone medicato, per non incorrere nel *geographical mismatch*.

diologia interventistica ed i suoi campi di applicazione, attualmente limitati alla restenosi intrastent ed al trattamento della malattia dei piccoli vasi, potranno espandersi nel prossimo futuro. È necessaria però una maggiore chiarezza di intenti nella descrizione delle proprietà di ogni singolo dispositivo e nell'ideazione di futuri studi clinici. Negli ultimi anni sono stati fatti significativi passi in avanti nella comprensione di questa tecnologia, pertanto il Gruppo di Posizione ritiene che si debba proseguire in questa direzione e che si debba fare un ulteriore sforzo volto a chiarire definitivamente i campi di applicazione di questo dispositivo.

RIASSUNTO

I palloni a rilascio di farmaco costituiscono un nuovo strumento per il trattamento dei pazienti con malattia aterosclerotica coronarica durante intervento di angioplastica. La caratteristica principale di questa tecnologia è la capacità di trasferimento rapido ed omogeneo di un farmaco antiproliferativo (paclitaxel) alla parete del vaso *target* al momento del gonfiaggio del palloncino, ovvero quando

la proliferazione neointimale in risposta all'angioplastica è massima. Tra i vantaggi di questa tecnologia ricordiamo: l'assenza di protesi e polimero, il rispetto dell'anatomia coronarica originale, la presenza di stimoli infiammatori limitati, la possibilità di limitare nel tempo la durata della duplice terapia antiaggregante.

Ad oggi, pur essendoci numerosi dispositivi di questo genere sul mercato, i dati scientifici sono limitati per molte indicazioni cliniche, e vi è la necessità di fare maggiore chiarezza sulle corrette modalità di utilizzo. Pertanto, la Società Italiana di Cardiologia Invasiva (SICI-GISE) ha deciso di coordinare gli sforzi di un gruppo di esperti rinomati in questo settore, al fine di ottenere un documento di posizione sul corretto utilizzo dei palloni a rilascio di farmaco in tutte le manifestazioni della malattia coronarica, fornendo una classe di indicazione a ciascuna di essa, sulla base delle evidenze scientifiche attualmente a disposizione.

Questo documento di posizione costituisce un rapido riferimento per operatori, ricercatori e produttori ed ha lo scopo di promuovere la comprensione e il corretto utilizzo di questa tecnologia nella pratica clinica di tutti i giorni.

Parole chiave. Cardiologia interventistica; Paclitaxel; Pallone a rilascio di farmaco.

BIBLIOGRAFIA

- Cortese B, Bertoletti A. Paclitaxel coated balloons for coronary artery interventions: a comprehensive review of preclinical and clinical data. *Int J Cardiol* 2012;161:4-12.
- Cortese B, Sgueglia GA, Granada JF. Paclitaxel coated balloons, the time for awareness has come. *Int J Cardiol* 2013;164:1-2.
- ESC Recommendations for Guidelines Production. <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Pages/rules-writing.aspx> [accessed September 16, 2013].
- Gray WA, Granada JF. Drug-coated balloons for the prevention of vascular restenosis. *Circulation* 2010;121:2672-80.
- Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, et al. Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *N Engl J Med* 2006;355:2113-24.
- Scheller B, Clever YP, Kelsch B, et al. Long-term follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:323-30.
- Unverdorben M, Vallbracht C, Cremers B, et al. Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis. *Circulation* 2009;119:2986-94.
- Rittger H, Brachmann J, Sinha AM, et al. A randomized, multicenter, single-blinded trial comparing paclitaxel-coated balloon angioplasty with plain balloon angioplasty in drug-eluting stent restenosis: the PEP-CAD-DES study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1377-82.
- Cuculi F, Young M, Beeler R, Schoenenberger AW, Erne P. Good efficacy of drug-eluting balloons in a mixed population of patients with coronary artery disease. *J Invasive Cardiol* 2012;24:151-3.
- Habara S, Mitsudo K, Kadota K, et al. Effectiveness of paclitaxel-eluting balloon catheter in patients with sirolimus-eluting stent restenosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4:149-54.
- Hehrlein C, Dietz U, Kubica J, et al. Twelve-month results of a paclitaxel releasing balloon in patients presenting with in-stent restenosis: First-in-Man (PEPPER) trial. *Cardiovasc Revasc Med* 2012;13:260-4.
- Vaquero B, Serra A, Miranda-Guardiola F, et al. One-year outcomes with angiographic follow-up of paclitaxel-eluting balloon for the treatment of in-stent restenosis: insights from Spanish multicenter registry. *J Interv Cardiol* 2011;24:518-28.
- Stella PR, Belkacemi A, Waksman R, et al.; Valentine Investigators. The Valentines Trial: results of the first one week worldwide multicenter enrolment trial, evaluating the real world usage of the second generation DIOR paclitaxel drug-eluting balloon for in-stent restenosis treatment. *EuroIntervention* 2011;7:705-10.
- Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al.; Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010;31:2501-55.
- Belkacemi A, Agostoni P, Nathoe HM, et al. First results of the DEB-AMI (drug eluting balloon in acute ST-segment elevation myocardial infarction) trial: a multicenter randomized comparison of drug-eluting balloon plus bare-metal stent versus bare-metal stent versus drug-eluting stent in primary percutaneous coronary intervention with 6-month angiographic, intravascular, functional, and clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:2327-37.
- Cortese B, Micheli A, Picchi A, et al. Paclitaxel-coated balloon versus drug-eluting stent during PCI of small coronary vessels, a prospective randomised clinical trial. The PICCOLETO study. *Heart* 2010;96:1291-6.
- Cortese B. The PICCOLETO study and beyond. *EuroIntervention* 2011;7(Suppl K):K53-6.
- Pósa A, Nyolczas N, Hemetsberger R, et al. Optimization of drug-eluting balloon use for safety and efficacy: evaluation of the 2nd generation paclitaxel-eluting DIOR-balloon in porcine coronary arteries. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;76:395-403.
- Unverdorben M, Kleber FX, Heuer H, et al. Treatment of small coronary arteries with a paclitaxel-coated balloon catheter. *Clin Res Cardiol* 2010;99:165-74.
- Latib A, Colombo A, Castriota F, et al. A randomized multicenter study comparing a paclitaxel drug-eluting balloon with a paclitaxel-eluting stent in small coronary vessels: the BELLO (Balloon Elution and Late Loss Optimization) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2473-80.
- Sgueglia GA. Innovative approaches to percutaneous bifurcation interventions using drug-eluting balloons. *Minerva Cardioangiol* 2012;60:531-7.
- Mathey DG, Wendig I, Boxberger M, Bonaventura K, Kleber FX. Treatment of bifurcation lesions with a drug-eluting balloon: the PEP-CAD V (Paclitaxel Eluting PT-CA Balloon in Coronary Artery Disease) trial. *EuroIntervention* 2011;7(Suppl K):K61-5.
- Belkacemi A, Agostoni P, Voskuil M,

UTILIZZO DEL PALLONE MEDICATO IN CAMPO CORONARICO

Stella PR. Coronary bifurcation lesions treated with the drug-eluting balloon: a preliminary insight from the DEBIUT study. *Euro-Intervention* 2011;7(Suppl K):K66-9.

24. Sgueglia GA, Todaro D, Bisciglia A, Conte M, Stipo A, Pucci E. Kissing inflation is feasible with all second-generation drug-eluting balloons. *Cardiovasc Revasc Med* 2011;12:280-5.

25. Sgueglia GA, Todaro D, Pucci E. Drug-

eluting balloon offers a new opportunity in percutaneous bifurcation interventions. *Euro-Intervention* 2011;7:764-7.

26. Wöhrle J, Werner GS. Paclitaxel-coated balloon with bare-metal stenting in patients with chronic total occlusions in native coronary arteries. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013;81:793-9.

27. Bonaventura K, Leber AW, Sohns C, et al. Cost-effectiveness of paclitaxel-coated

balloon angioplasty and paclitaxel-eluting stent implantation for treatment of coronary in-stent restenosis in patients with stable coronary artery disease. *Clin Res Cardiol* 2012;101:573-84.

28. Peden S, Latimer L. NICE Evaluation Pathway Programme for Medical Technologies, NHS, UK. June 2010. www.nice.org.uk/guidance/MTG1 [accessed September 16, 2013].