

# **LO STUDIO BASKET-LATE HA INSINUATO IL DUBBIO CHE, A LUNGO TERMINE, LO STENT MEDICATO SIA MENO EFFICACE DI QUELLO METALLICO. LO SALVERÀ IL CLOPIDOGREL?**

*S. De Servi, G. Mariani*

**Dipartimento Cardiovascolare  
A.O. "Ospedale Civile", Legnano.**

La tecnologia per l'applicazione a livello della placca ateromasi stenotante di farmaci antiproliferativi trasportati in loco dagli stent (DES: Drug Eluting Stent) si è sviluppata per risolvere l'annoso problema della ristenosi coronarica, il limite più evidente delle procedure di angioplastica coronarica. Con il consueto crescendo di complessità clinica ed anatomica, in questa ultima decade sono stati disegnati, espletati e pubblicati numerosi trial clinici, riassunti successivamente in meta-analisi, dai quali emerge chiaramente che questi nuovi stent medicati sono significativamente più efficaci degli stent tradizionali (BMS) nel ridurre l'incidenza di ripetute rivascolarizzazioni del vaso trattato, grazie alla minore incidenza di ristenosi; anche se nessuna differenza statisticamente significativa è stata mai osservata per end point forti quali la mortalità e l'infarto miocardico<sup>1-4</sup>. Su queste basi è esplosa la diffusione dei DES anche per indicazioni al di fuori di quelle approvate. La cardiologia interventistica italiana, alla pari di tante altre nel mondo, ha accolto con grande entusiasmo questi nuovi stent con percentuali di utilizzo che vanno sino al 50% riportato nel registro OSCAR<sup>5</sup>. Allargando la casistica con applicazioni anche "off label" dei DES, sono emersi alcuni prevedibili fenomeni sfavorevoli che appartengono al così detto "altro lato della medaglia", quali la ristenosi e la trombosi tardiva.

## **Supposti meccanismi patologici della trombosi tardiva**

Attualmente sono utilizzati con approvazione da parte delle autorità sanitarie la rapamicina (sirolimus ed alcuni suoi analoghi) ed il paclitaxel (taxolo), due farmaci già in uso come immunosoppressore ed anti-infiammatorio il primo e come antimitotico in oncologia l'altro. Entrambi diffondono facilmente nella parete arteriosa grazie alla loro liposolubilità con una cinetica di rilascio

dipendente dal legame con il polimero nel quale sono imbevuti e che a sua volta è spalmato sulla superficie dello stent. In definitiva, con il posizionamento di un DES si realizza sulla parete coronarica un'azione combinata meccanica da parte dello stent metallico e chimica da parte del polimero non biodegradabile e del farmaco attivo. A margine dell'effetto clinico desiderato, vale a dire il trattamento e la prevenzione della ristenosi attraverso l'azione inibitoria sulla proliferazione neointimale, dopo inserzione di un DES si osservano altri due effetti, non previsti e non desiderati, che si collocano agli estremi dello spettro d'azione del farmaco: un effetto nullo che si traduce in quel 10-18% di pazienti che continuano a manifestare segni clinici di ristenosi<sup>6,7</sup>; un effetto massimo che va ben oltre la voluta inibizione della proliferazione delle cellule muscolari lisce vascolari e che si esplica inibendo anche la ricrescita delle cellule endoteliali con conseguente ritardata riendotelizzazione della zona trattata. I sottostudi IVUS dei classici trial di confronto tra DES e BMS hanno tutti coerentemente dimostrato l'effetto antiproliferativo sia di sirolimus che di paclitaxel<sup>8,9</sup>; ma con l'utilizzo estensivo dei DES anche al di fuori delle indicazioni approvate e con l'allungarsi dei tempi di osservazione, il fenomeno indesiderato della ritardata endotelizzazione, già osservato nell'animale da esperimento, viene sempre più e meglio documentato anche nell'uomo grazie allo sviluppo di nuove tecnologie di angioscopia e di fibre ottiche durante i controlli coronarografici e negli studi autoptici, spesso in associazione ad una forte reazione infiammatoria della parete alla componente polimerica non biodegradabile<sup>10-12</sup>. A questi due fenomeni, presi singolarmente o in combinazione, viene attribuita la responsabilità primaria della trombosi tardiva dopo impianto di DES. La maggiore spinta a questa interpretazione è stata data dai contributi istologici pubblicati dal gruppo di Renu Virmani<sup>12,13</sup>. In una recente analisi, che comprende anche precedenti osservazioni, il 60% dei pazienti deceduti (14/23) dopo 30 giorni dall'impianto di DES presentava evidenza istologica di trombosi dello stent (ST). Il principale dato che caratterizzava lo stent con trombosi da quello pervio, era la dimostrazione di un significativo maggiore ritardo nel processo di guarigione della parete, la cui espressione istologica era l'eccessiva presenza di fibrina e la scarsa endotelizzazione<sup>13</sup>.

Il fenomeno della ritardata ricopertura dello stent con neoendotelio è bene illustrato, anche su piccolissime casistiche nell'uomo, mediante angioscopia eseguita durante i controlli angiografici. A parità di intervallo di tempo dall'impianto, gli stent medicati mostrano più frequentemente dei BMS, un minore grado di copertura e maggiore frequenza di piccoli trombi<sup>10,11</sup>. Presi globalmente, questi pochi dati suggeriscono che l'applicazione sulla parete vascolare di rapamicina o di paclitaxel, imbevuti in una matrice non biodegradabile, determina un danno endoteliale la cui guarigione in alcuni casi può essere molto ritardata o incompleta con conseguente maggiore rischio di innescare meccanismi protrombotici, specialmente in assenza di adeguata protezione farmacologica.

### **Incidenza della trombosi tardiva dopo DES**

Da un punto di vista temporale c'è accordo unanime nel definire la trombosi intrastent in 3 periodi successivi all'impianto: trombosi acuta, quando avviene entro 24 ore; trombosi subacuta, quando avviene entro 30 giorni; trom-

bosi tardiva, quando avviene dopo 30 giorni. Mancando un accordo sulla definizione di evento clinico da attribuire alla trombosi intra-stent, la sua frequenza nel decorso successivo all'impianto dello stent, risulta di fatto molto diversa da uno studio all'altro.

Dopo l'avvento della doppia terapia antiaggregante, la trombosi dello stent non era stata più percepita come problema clinico quantitativamente rilevante, sia in fase acuta che tardiva, dopo impianto di BMS, anche se tale evenienza era spesso foriera di decorso sfavorevole. Cutlip e coll<sup>14</sup> in un'analisi d'insieme di 6 trial randomizzati per un totale di 6186 pazienti, hanno osservato un'incidenza di 0.9% di trombosi a 30 giorni dopo BMS, di cui 0.7% angiograficamente documentata, le cui conseguenze cliniche erano un 64% di morte o infarto miocardico al momento del riscontro ed una mortalità a 6 mesi pari a 8.9%. Risultati comparabili sono stati riportati in 2 studi osservazionali per complessivi 3046 pazienti, seguiti per un periodo massimo di 9 mesi, con un'incidenza totale di trombosi intra-stent di 0.76% e 0.75% nei singoli studi, di cui il 20% ed il 30% rispettivamente di trombosi tardive<sup>15,16</sup>.

Numerosi studi di confronto sia tra DES e BMS che all'interno dei 2 tipi di stent medicati sinora approvati (sirolimus e paclitaxel) non hanno evidenziato una differenza statisticamente significativa riguardo l'incidenza di trombosi, in qualunque periodo dopo l'impianto dello stent, anche se nessuno di questi studi aveva tale evento come end point predefinito. In una meta-analisi di 10 studi randomizzati di confronto tra DES (2602 pazienti) e BMS (2428 pazienti) Moreno e coll<sup>17</sup> non hanno osservato differenze significative nell'incidenza di ST né tra i 2 gruppi ad un follow-up massimo di 12 mesi (DES 0.58% vs BMS 0.54%; OR 1.05, 95%ci 0.5-2.15), né tra i due tipi di stent medicato. Quest'ultimo dato è confermato anche dalla meta-analisi condotta da Kastrati e coll<sup>3</sup> su tutti gli studi randomizzati di confronto tra i due tipi di stent al sirolimus e al paclitaxel. Un'altra meta-analisi più recente<sup>2</sup> su 19 trial per complessivi 8987 pazienti, di cui 4574 allocati a DES, i cui end point primari erano la ristenosi angiografica e l'incidenza di MACE rispettivamente a 6 e 12 mesi, riporta anche un'incidenza complessiva di ST non significativamente diversa tra DES e BMS (rispettivamente 0.98% e 0.86%).

Anche in una serie di Registri, strumenti molto utili per monitorare a lungo termine la sicurezza dello stent su casistiche molto numerose raccolte dal cosiddetto mondo reale dell'interventistica coronarica con DES, non emergono differenze significative nell'incidenza di trombosi dopo impianto di stent medicato o di quello tradizionale. Nello studio prospettico osservazionale condotto in Italia e Germania con l'obiettivo primario di valutare l'incidenza cumulativa di ST, su un totale di 2229 pazienti trattati con 1062 DES con sirolimus e 1167 DES con paclitaxel sono stati osservati, ad un follow-up di 9 mesi, 29 casi (1.3%) di trombosi dello stent con una mortalità pari al 45% senza significative differenze tra i 2 tipi di stent<sup>18</sup>. Nel registro di Rotterdam<sup>19</sup>, nei 30 giorni dopo l'impianto è stata osservata un'incidenza di ST, angiograficamente documentata pari a 1.2% e 1% rispettivamente nei pazienti trattati con BMS e con DES. Includendo anche i casi di "possibile" ST tali valori passano a 1.4%, 1.5% e 1.6% rispettivamente per i BMS, DES al sirolimus e DES al paclitaxel. Prolungando l'osservazione dei soli pazienti trattati con DES ad un follow-up medio di 1.5±0.5 anni, gli stessi Autori<sup>20</sup> hanno riscontrato 8 nuovi casi (0.35%) di trombosi angiograficamente provata in 7 pazienti con due

decessi (28%). In questo Registro nessun caso di trombosi tardiva si era verificato mentre i pazienti erano ancora in doppia terapia antiaggregante. Nell'altro Registro (T-SEARCH) dello stesso gruppo olandese è stata osservata un'incidenza globale di ST a 1 anno pari a 1.4% dei pazienti trattati con DES al paclitaxel<sup>21</sup>. Infine, la incidenza di trombosi acuta, subacuta e tardiva osservata nel Registro e-Cypher (15157 pazienti trattati con 20503 DES al sirolimus in 41 paesi) è stata rispettivamente 0.13%, 0.56% e 0.19% con un'incidenza cumulativa pari a 0.87% a 12 mesi<sup>22</sup>. Nel Registro italiano lanciato via web nel 2002 per raccogliere tutta la casistica interventistica della regione Emilia-Romagna, viene documentata ad un follow-up medio di 296 giorni un'incidenza complessiva di ST pari a 1.3% nel gruppo DES al sirolimus e 1.6% in quello DES al paclitaxel<sup>23</sup>.

### **Lo studio Basket-Late**

In questo ampio stagno di dati abbastanza uniformi, ma osservati tutti a follow-up relativamente brevi, è stato improvvisamente gettato il sasso rappresentato dai risultati dello studio Basket-Late, che ha sollevato dubbi consistenti, sia sulla reale incidenza della ST tardiva, che sulle sue conseguenze cliniche<sup>24</sup>. Lo scopo dello studio era di definire l'incidenza ed il tempo di comparsa di eventi clinici correlabili alla trombosi tardiva dello stent nel gruppo di 499 pazienti trattati con DES e nei 244 trattati con BMS, che aveva terminato senza eventi il periodo di osservazione di 6 mesi del trial originale. Nei 12 mesi successivi, dopo la sospensione per protocollo del clopidogrel, è stata osservata una maggiore incidenza, anche se non significativa, di trombosi angiograficamente documentata nel gruppo DES rispetto a quello BMS (1.4% vs 0.8%, *p* NS), mentre gli eventi clinici combinati (morte/infarto miocardico), correlabili a trombosi tardiva in base alle definizioni date a priori, sono stati significativamente più frequenti nel gruppo dei pazienti trattati con DES, rispetto a quelli trattati con BMS (4.9% vs 1.3%, *p* = 0.01). Sulla base di questi dati gli autori hanno stimato che per ogni 5 eventi cardiaci maggiori evitati nei primi 6 mesi per 100 pazienti trattati con DES, si paga un costo di 3 eventi sfavorevoli (morte/infarto) nel periodo successivo, sino a 18 mesi<sup>25</sup>. Anche se gli stessi autori riconoscono che il loro studio non aveva potenza statistica sufficiente a valutare differenze di eventi così rari, il dubbio di una potenziale tardiva pericolosità dei DES, specialmente in assenza di clopidogrel, era stato oramai insinuato contro ogni evidenza derivata dai trial dedicati a disposizione. Anche i risultati dello studio ERACI III, che rappresenta il terzo braccio di pazienti trattati con DES e arruolati con gli stessi criteri del trial originale di confronto tra BMS e rivascolarizzazione chirurgica hanno mostrato, ad un follow-up medio di 18 mesi su 225 pazienti, 7 casi (3.1%) di ST tardiva, sospetta o confermata, di cui uno solo in presenza di doppia antiaggregazione, ma tutti esitati in eventi clinici sfavorevoli (43% deceduti, 57% con infarto miocardico)<sup>26</sup>.

Il dibattito si è fatto ancora più acceso quando sono stati comunicati al recente congresso mondiale di Barcellona i risultati di 2 separate meta-analisi condotte su tutti gli studi pubblicati di confronto tra sirolimus e paclitaxel versus BMS e del Registro congiunto dei centri di Berna e Rotterdam. Separan-

do tutti gli eventi secondo tempi predefiniti di follow-up (9 mesi, uno, due e tre anni) Camenzind<sup>27</sup> ha osservato che l'incidenza di morte/infarto con onda Q, considerati come surrogato di trombosi intra-stent, cresceva di anno in anno del 30-40% di più nei pazienti trattati con DES al sirolimus, nei controlli, mentre l'incremento era solo del 5% superiore nel confronto tra DES al paclitaxel e BMS. Globalmente, considerata al più lungo follow-up di 4 anni, l'incidenza di eventi nel gruppo sirolimus era significativamente più alta rispetto al gruppo BMS (6.3% vs 3.9%,  $p = 0.03$ ), mentre nessuna significativa differenza era osservata tra i gruppi DES al paclitaxel e BMS (2.6% vs 2.3%). Dall'altra meta-analisi condotta da Nordmann e coll<sup>27</sup> su 17 trial randomizzati di confronto tra i 2 tipi di DES e i BMS è emerso che, mentre la mortalità totale ad 1 anno tendeva a favorire i DES, prolungando invece il periodo di osservazione sino a 4 anni, si osservava una significativa maggiore incidenza di decessi non cardiaci (stroke, neoplasie, malattie polmonari) specialmente nei pazienti trattati con DES al sirolimus. Infine, dall'analisi di più di 8000 pazienti inclusi nel Registro congiunto di Berna e Rotterdam<sup>27</sup> sono stati documentati 152 casi complessivi di trombosi angiograficamente provata, di cui 1.2% a 30 giorni, 1.7% a 1 anno, 2.3% a 2 anni e 2.9% a 3 anni con un incremento quasi lineare pari a 0.6% per anno.

Commentando i risultati di Camenzind e Nordmann, J. Moses definisce "semplicemente non accurati" i primi, in quanto non corrispondenti ai dati del trial SIRIUS di cui è co-ricercatore, e "difficilmente credibili" i secondi, in quanto la rapamicina a dosi ben più alte di quelle contenute sullo stent, sono quotidianamente somministrate ai pazienti trapiantati senza alcun accenno a maggiore incidenza di cancro o altre patologie collaterali<sup>28</sup>.

A questa tempesta contro la sicurezza a lungo termine dei DES ha posto un primo argine una rielaborazione dei dati presentata da Stone G. e Leon M. durante una Sessione Speciale del recente TCT 2006. Dalle loro 2 nuove meta-analisi, condotte ciascuna su dati ufficiali ottenuti direttamente dal data base dell'Industria di tutti i trial riguardanti i programmi Cypher e Taxus, emerge in entrambi un piccolo ma significativo aumento di ST tra il primo ed il quarto anno di osservazione (rispettivamente 0.6% e 0.5% vs BMS) che però non si traduce in un altrettanto significativo aumento di eventi clinici gravi (morte o infarto 11.6% vs 10.3% e 12.4% vs 11.8% rispettivamente per DES al sirolimus e DES al paclitaxel vs BMS)<sup>29</sup>. Questo dato viene spiegato come risultato dell'effetto favorevole dei due DES sull'incidenza di eventi dovuta alle minori ripetute rivascolarizzazioni per ristenosi. Quest'ultima infatti non è un fenomeno così benigno come generalmente viene percepito, come dimostra una recente analisi retrospettiva sulla casistica della Cleveland Clinic, che ha identificato 1186 casi di ristenosi clinica dopo impianto di BMS (11.3% della casistica totale) di cui oltre un terzo si presentava come sindrome coronarica acuta con necessità di ricovero (26.4% come angina instabile, 9.5% come infarto miocardico Q o non-Q)<sup>30</sup>.

### **La trombosi tardiva dei DES. Vera entità clinica o semplice polemica?**

Quali possono essere le ragioni per cui su casistiche pressoché identiche, autori diversi, raggiungono risultati che portano a conclusioni di significato ed

interesse molto diversi?

Innanzitutto i risultati dei trial clinici tradizionali e le loro relative meta-analisi si riferiscono a periodi di osservazione non più lunghi di 1 anno, mentre i dati effettivi sulla incidenza di ST negli anni successivi sono in parte ancora conservati nei data base dell'industria ed in parte sono stati pubblicati. Ed è proprio la diversa fonte dei dati la differenza di base tra le due meta-analisi eseguite da Camenzind e Nordmann e le altre due eseguite invece alla Columbia University di New York <sup>27,29</sup>.

Un'altra possibile spiegazione di questo caleidoscopio di risultati è stata recentemente riscontrata nella diversità di definizioni di trombosi utilizzate nei vari studi. Una anticipazione dell'influenza della definizione di trombosi sui risultati è stata data da Weisz e coll <sup>31</sup> i quali, riaggiudicando gli eventi occorsi nel follow-up dei 4 trial dei DES al sirolimus pubblicati, sulla base di definizioni più liberali di ST precoce e tardiva, hanno dimostrato che il numero di eventi da assegnare al gruppo di pazienti trattati con BMS aumenta e che l'incidenza globale di ST, sia al più lungo follow-up di 3 anni che nei vari tempi intermedi, non è diversa tra i 2 gruppi di stent analizzati.

La stessa serie di pazienti trattati con DES al sirolimus è stata rivisitata da Donald Cutlip <sup>29</sup> applicando nuove definizioni di ST (note come "Definizioni di Dublino") proposte dall'Academic Research Consortium (ARC) che distinguono:

- trombosi certa: sindrome coronarica acuta e la conferma angiografica o autoptica del trombo;
- trombosi probabile: morte inspiegata entro 30 giorni dall'impianto; infarto miocardico nel territorio di distribuzione del vaso trattato senza conferma angiografica di trombo o di altre lesioni colpevoli;
- trombosi possibile: morte inspiegata dopo 30 giorni dall'impianto.

Da questa analisi, condotta sui dati tratti direttamente dai file dei pazienti e assegnando gli eventi con le nuove definizioni, emerge che la ST ad un follow-up di 4 anni si verifica con una frequenza simile tra i 2 gruppi di pazienti sia che vengano considerati tutti gli eventi (DES al sirolimus 3.5% vs BMS 3.3%) che solo le trombosi certe e probabili (DES al sirolimus 1.5% vs BMS 1.7%).

Anche se queste nuove definizioni di ST sono state formulate con la collaborazione tra importanti Centri cardiologici, la FDA e le industrie americane, tuttavia esse non sono ancora state pubblicate su riviste ufficiali e quindi non sono state sottoposte a verifica approfondita. È intuitivo che una definizione allargata come quella di trombosi possibile, rischia di includere anche eventi non trombotici: un decesso che avviene dopo più di un anno dall'impianto di DES è un evento anomalo che inficia la sicurezza dello stent, oppure fa parte del normale 1.2% di mortalità annua che viene riportata per i pazienti con cardiopatia ischemica? Non è inoltre altrettanto intuitivo il motivo per cui il riconteggio degli eventi con nuove definizioni assegna al braccio BMS un numero di eventi maggiore di quello assegnato al gruppo DES, tanto che, alla fine, tale calcolo annulla differenze già valutate statisticamente significative.

Le aspettative riposte nell'incontro programmato dalla FDA per definire la reale entità del problema della ST tardiva e delle sue possibili soluzioni, non sono state del tutto soddisfatte. Gli esperti invitati al Circulatory Systems

Devices Advisory Panel, in 2 sedute molto contrastate, svoltesi nei primi giorni di dicembre, hanno concordato le seguenti conclusioni <sup>32</sup>:

- almeno nell'ambito delle indicazioni cosiddette "on-label", i DES aumentano il rischio di ST tardiva, ma non quello di morte e infarto miocardico. Allo stato attuale non vi è alcuna ragione di ritenere che l'eccesso di ST tardiva si verifichi più di frequente con uno stent piuttosto che con l'altro;
- le nuove definizioni, proposte dal ARC come base per riclassificare in modo uniforme gli eventi registrati nei trial pubblicati, sono state molto criticate sia per la mancata partecipazione alla loro stesura delle 2 principali società scientifiche cardiologiche statunitensi, sia per il sospetto di possibili interferenze delle industrie produttrici dei 2 DES approvati per l'uso;
- rimane, almeno per l'uso dei DES attualmente ammesso, la raccomandazione di usare la doppia terapia antiaggregante per i tempi espressi nelle linee guida ACC/AHA/SCAI (3 mesi per lo stent al sirolimus e 6 mesi per quello al tavolo), nonostante la presentazione al Panel del recentissimo lavoro del Gruppo della Cleveland Clinic, che dimostrava una significativa minore incidenza di morte/infarto miocardico a 24 mesi di osservazione, quando la terapia con clopidogrel è protratta sino a 6 mesi (3.1% vs 7.2%,  $p = 0.02$ ) o meglio sino a 12 mesi dopo l'impianto di DES (0% vs 4.5%,  $p < 0.001$ ) <sup>33</sup>.
- il rischio di ST e di eventi clinici gravi ad esso correlati è più alto quando i DES sono usati per indicazioni non ammesse (off-label) come in caso di lesioni alla biforcazione, stent sovrapposti e in vasi con evidenza di trombo. In caso di utilizzo "off-label" è raccomandato di prolungare sino a 12 mesi la duplice terapia antiaggregante.
- Infine, si sottolinea la necessità di programmare i nuovi DES trial per popolazioni più numerose, con follow-up più lunghi e con i due specifici end points che sono stati oggetto centrale del panel, vale a dire la incidenza di ST e la durata appropriata della doppia terapia antiaggregante.

### **Terapia con clopidogrel: unica possibile soluzione?**

I motivi di incertezza nella interpretazione di un fenomeno così raro come quello della ST tardiva sono ancora molti. Non è certamente chiaro se tale evento sia da attribuire solo ad un "difetto" intrinseco allo stent medicato e non invece ai noti potenziali fattori che generano e favoriscono la trombosi, comuni a tutti gli stent.

In questo contesto, un aspetto sicuramente peculiare e dimostrato dei DES è la ritardata copertura endoteliale dello stent sino a parecchi mesi dopo la sospensione programmata del clopidogrel. La prima conseguenza di questo fenomeno è la aumentata vulnerabilità alla trombosi perché si allarga la finestra temporale di esposizione al flusso ematico sia delle maglie metalliche che del tessuto subendoteliale, entrambi potenti stimolatori dei fattori trombotogenici. Anche se la patogenesi della ST tardiva è verosimilmente multifattoriale, si ritiene che questo ritardo nella riendotelizzazione giochi il ruolo principale per cui, nella pletora di dati già esposti che inducono più sospetti che certezze, la prima idea che viene in mente al fine di limitare il paventato trend temporale negativo della ST è di prolungare la terapia antiaggregante oltre il periodo raccomandato di 3 e 6 mesi, rispettivamente per lo stent al sirolimus e per quel-

lo al paclitaxel. In effetti, l'interruzione della terapia con clopidogrel, sia per necessità contingenti (interventi chirurgici) che per scarsa compliance del paziente o infine per protocollo, è sempre risultata in vari studi il più importante fattore di rischio di ST tardiva<sup>18</sup>. Nello studio ERACI III 6 su 7 eventi tardivi dopo stenting con DES in pazienti con patologia multivasale, sono avvenuti dopo sospensione del clopidogrel<sup>26</sup>. Usando i dati di un registro prospettico, multicentrico di pazienti con IMA, Spertus e coll<sup>34</sup> hanno documentato che il 13.6% dei 500 pazienti che erano stati trattati in fase acuta con DES, avevano sospeso il clopidogrel per varie ragioni al controllo clinico dopo 1 mese dall'impianto. Nell'anno successivo di osservazione, questo sottogruppo di pazienti aveva un rischio corretto di morte 9 volte superiore a tutti gli altri che non avevano interrotto la doppia terapia antiaggregante. Tutto questo premesso, rimane senza risposta il quesito di quanto a lungo si debba prolungare la terapia con clopidogrel oltre il tempo stabilito empiricamente nei protocolli degli studi sinora pubblicati, non essendo ancora documentato il reale periodo necessario alla completa copertura dello stent, senza peraltro aumentare l'incidenza di complicanze emorragiche, anch'esse particolarmente temute per i loro potenziali gravi rischi.

Studi clinici randomizzati hanno documentato che, nonostante terapia adeguatamente condotta con aspirina e clopidogrel, circa il 10% dei pazienti presenta ancora eventi ischemici maggiori nel decorso successivo all'impianto di stent<sup>2,35</sup>. Studi preliminari sembrano imputare ad un basso effetto antiplastrinico del clopidogrel, alle dosi convenzionali, la responsabilità di tali eventi<sup>36,37</sup>. In corso di IMA, peraltro, è stato documentato che addirittura un quarto dei pazienti trattati con doppia antiaggregazione, mostra una bassa risposta piastrinica al clopidogrel, che si traduce in un maggiore rischio di eventi ischemici nel follow-up a 6 mesi<sup>37</sup>. Tuttavia, esattamente come è avvenuto per l'aspirina, la mancanza di una chiara ed accettata definizione di resistenza o bassa risposta al clopidogrel, la assenza inoltre di un test validato di determinazione della funzione piastrinica ed infine la grande variabilità interindividuale al farmaco, sono tutti fattori che impediscono di valutare in modo affidabile qual è il grado di inibizione piastrinica determinato dal clopidogrel cui corrisponda un reale beneficio clinico in termini di riduzione di eventi aterotrombotici. Tenuto conto che sinora non c'è dimostrazione che i rari casi di ST tardiva occorsi durante corretta terapia antiaggregante siano imputabili alla cosiddetta resistenza al clopidogrel, a tutte queste incertezze si aggiunge anche l'osservazione che sia l'aumento della dose di carico che di quella di mantenimento non hanno dato risposte cliniche soddisfacenti<sup>38</sup>.

In conclusione, la possibile soluzione del problema della ST in genere e di quella tardiva in particolare non è quindi da ricercare solo nella scelta della durata e della dose della doppia antiaggregazione. Grandi aspettative sono riposte soprattutto in nuovi farmaci con attività antiaggregante più prevedibile, tra essi il CS-747 (prasugrel) è già in avanzata fase di sperimentazione clinica. Il trial JUMBO TIMI-26, i cui dati preliminari sono stati presentati al Congresso ESC 2004, dimostrava un equivalente grado di sicurezza tra il clopidogrel ed il prasugrel somministrato in 3 diversi dosaggi di carico e di mantenimento a pazienti sottoposti a PCI elettiva o urgente<sup>39</sup>. Da questo studio in fase 2 non sono emerse differenze statisticamente significative tra i 2 farmaci verso l'end point primario, che considerava l'incidenza di emorragie maggiori

e minori a 30 giorni di osservazione. Un trend non significativo a favore del prasugrel (7.2% vs 9.4%) si è osservato nell'incidenza nello stesso periodo di osservazione dell'end point secondario combinato (mortalità per tutte le cause, infarto miocardico, stroke, ischemia ricorrente, trombosi del vaso trattato clinicamente manifesta). Una risposta sul piano dell'efficacia del prasugrel è attesa dal TRITON TIMI-38, trial in corso che confronta testa a testa i 2 farmaci in pazienti con sindrome coronarica acuta e con programma di PCI i cui risultati finali sono previsti per la metà del 2007.

Se i principali sospettati della trombosi tardiva dello stent medicato sono il polimero e l'aggressività del farmaco, è auspicabile che l'utilizzo di altri farmaci antiproliferativi, più selettivi e meno aggressivi, imbevuti in polimeri biodegradabili o meglio senza piattaforma polimerica, possa rappresentare una valida risposta al problema. Grandi speranze suscitano anche i progetti in corso sulla nuova generazione di stent medicati riassorbibili, dopo il periodo di tempo adeguato ad espletare sia l'azione meccanica di sostegno che l'effetto antiproliferativo.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Babapulle MN, Joseph L, Bélisle P, Brophy JM, Eisenberg MJ. A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomised clinical trials of drug eluting stents. *Lancet* 2004; 364:583-9
- 2) Rairon C, Sanchez P, Bouzamondo A, Lechat P, Montalescot G. Drug eluting stents: an updated meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2006; 92:641-9
- 3) Kastrati A, Dibra A, Eberle S, et. Sirolimus-eluting stents vs Paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease. Meta-analysis of randomised trials. *JAMA* 2005; 294:819-25
- 4) Morice MC, Colombo A, Meier B, et al for the REALITY Trial Investigators. Sirolimus- vs paclitaxel-eluting stents in de novo coronary artery lesions. The REALITY trial: a randomised controlled trial. *JAMA* 2006; 295:895-904
- 5) Progetto OSCAR [www.gise.it](http://www.gise.it)
- 6) Wesseley R, Schoming A, Kastrati A. Sirolimus and paclitaxel on polymer-based drug-eluting stents. Similar but different. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:708-14
- 7) Stone G, Ellis SG, Cannon L, et al for the TAXUS V Investigators. Comparison of a polymer-based paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent in patients with complex coronary artery disease. A randomised controlled trial. *JAMA* 2005; 294:1215-23
- 8) Sousa E, Costa MA, Abizaid AC, et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents. One-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation* 2001; 104:2007-11
- 9) Weissman NJ, Koglin J, Cox DA, et al. Polymer-based paclitaxel-eluting stents reduce in-stent neointimal tissue proliferation: a serial volumetric intravascular ultrasound analysis from the TAXUS-IV trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1201-5
- 10) Kotani J, Awata M, Nanto S, et al. Incomplete neointimal coverage of sirolimus-eluting stents. Angioscopic findings. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:2108-11
- 11) Takano M, Ohba T, Inami S, Seimiya K, Sakai S, Mizuno K. Angioscopic differences in neointimal coverage and in persistence of thrombus between sirolimus-eluting stents and bare metal stents after a 6-month implantation. *Eur Heart J*

- 2006; 27:2189-95
- 12) *Virmani R, Guagliumi G, Farb A, et al.* Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent should we be cautious? *Circulation* 2004; 109:701-5
  - 13) *Joner M, Finn AV, Farb A, et al.* Pathology of drug-eluting stents in humans. Delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:193-202
  - 14) *Cutlip DE, Baim DS, Ho KKL, et al.* Stent thrombosis in the modern era. A pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation* 2001; 103:1967-71
  - 15) *Wang F, Stouffer GA, Waxman S, Uretsky BF.* Late coronary stent thrombosis: early versus late stent thrombosis in the stent era. *Cath Cardiovasc Interv* 2002; 55:142-7
  - 16) *Heller L, Shemwell KC, Hug K.* Late stent thrombosis in the absence of prior intracoronary brachytherapy. *Cath Cardiovasc Interv* 2001; 53:23-8
  - 17) *Moreno R, Fernandez C, Hernandez R, et al.* Drug-eluting stent thrombosis: results from a pooled analysis including 10 randomized studies. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:954-9
  - 18) *Iakovu I, Schmidt T, Bonizzoni E, et al.* Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stent. *JAMA* 2005; 293:2126-30
  - 19) *Ong AT, Hoye A, Aoki J, et al.* Thirty-day incidence and six-month clinical outcome of thrombotic stent occlusion after bare-metal, sirolimus, or paclitaxel stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:947-53
  - 20) *Ong AT, McFadden EP, Regar E, de Jaegere PPT, van Domburg RT, Serruys PW.* Late angiographic stent thrombosis (LAST) events with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:2088-92
  - 21) *Ong AT, Serruys PW, Aoki J, et al.* The unrestricted use of paclitaxel- versus sirolimus-eluting stents for coronary artery disease in an unselected population. One-year results of the Taxus-stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (T-SEARCH) Registry. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1135-41
  - 22) *Urban P, Gershlick AH, Guagliumi G, et al on behalf of e-Cypher Investigators.* Safety of sirolimus-eluting stents in daily clinical practice. One-year follow-up of the e-Cypher registry. *Circulation* 2006; 113:1434-41
  - 23) *Saia F, Piovaccari G, Manari A, et al.* Clinical outcomes for sirolimus-eluting stents and polymer-coated paclitaxel-eluting stents in daily practice. Results from a large multicenter Registry. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:1312-8
  - 24) *Shelley Wood.* [www.theheart.org](http://www.theheart.org) 2006, March 14th
  - 25) *Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, et al for the BASKET-LATE Investigators.* Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents. An observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:2584-91
  - 26) *Rodriguez AE, Mieres J, Fernandez-Preira C et al.* Coronary stent thrombosis in the current drug-eluting stent era: insights from the ERACI III trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:205-7
  - 27) *Shelley Wood.* [www.theheart.org](http://www.theheart.org) 2006, September 3th
  - 28) *Shelley Wood.* [www.theheart.org](http://www.theheart.org) 2006, October 12th
  - 29) *Shelley Wood.* [www.theheart.org](http://www.theheart.org) 2006, October 25th
  - 30) *Chen MS, John JM, Chew DP, Lee DS, Ellis SG, Bhatt DL.* Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity. *Am Heart J* 2006; 151:1260-4
  - 31) *Weisz G, Moses JW, Schofer J, et al.* Late stent thrombosis in sirolimus-eluting versus bare metal stents in 4 randomized clinical trials with 3-year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:8B (Abstract)
  - 32) *Shelley Wood.* [www.theheart.org](http://www.theheart.org) 2006; December 8th
  - 33) *Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, et al.* Clopidogrel use and long-term clini-

- cal outcomes after drug-eluting stent implantation. JAMA in press
- 34) *Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C, 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
  - 35) *Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT III, Fry ET, De Lago A, Wilmer C, Topol EJ.* Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary interventions. A randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:2411-20
  - 36) *Barragan P, Bouvier JL, Roquebert PO, et al.* Resistance to thienopyridines: clinical detection of coronary stent thrombosis by monitoring of vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 59:295-302
  - 37) *Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, et al.* Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109:3171-5
  - 38) *Nguyen TA, Diodati JC.* Resistance to clopidogrel: a review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1157-64
  - 39) *Susan Jeffrey.* JUMBO-TIMI 26 trial [www.theheart.org](http://www.theheart.org) 2004, August 30th