

# QUANDO E COME LO STENT MEDICATO PREDISPONE O PROVOCA TROMBOSI CORONARICA?

*G. Guagliumi, G. Musumeci*

USC Cardiologia, Dipartimento Cardiovascolare,  
Ospedali Riuniti di Bergamo.

## Introduzione

Negli ultimi sei anni sono state condotte decine di studi clinici multicentrici, prospettici, randomizzati, in doppio o triplo cieco allo scopo di dimostrare sicurezza ed efficacia degli stent a rilascio di farmaco (Drug-Eluting Stent, DES) <sup>1-13</sup>. Ciascuno in un set specifico di pazienti e lesioni, con difficoltà tecnica e profilo di rischio progressivamente crescenti. I risultati di questi studi si sono rivelati estremamente positivi nel medio termine. I DES hanno infatti ridotto in modo estremamente significativo la ristenosi clinica ed angiografica rispetto agli stent metallici (BMS). I risultati favorevoli di questi studi clinici hanno avuto come inevitabile conseguenza lo “spostamento” delle procedure interventistiche coronariche (PCI) verso lesioni sempre più complesse in pazienti sempre più delicati, ed ha inoltre accentuato il peso economico delle scelte dei materiali e dei farmaci antiaggreganti. Con l’introduzione dei DES è significativamente aumentato il numero degli stent impiantati, la lunghezza totale del segmento stentato ed il numero di pazienti con malattia multivasale trattati; basti pensare che in Italia nel 2006 sono stati impiantati più di 100.000 DES. Tuttavia, come spesso accade in medicina, dopo l’entusiasmo iniziale, sono state evidenziate alcune problematiche riguardanti la sicurezza a lungo termine dei DES. Nell’autunno 2006 i risultati dello studio BASKET LATE e la metanalisi degli studi di fase III presentata da Camenzind al Congresso Europeo di Cardiologia del 2006, hanno smorzato gli entusiasmi; è infatti emersa una tendenza verso un aumento della trombosi tardiva correlata con gli stent medicati, un fenomeno gravato da alto tasso di mortalità e reinfarto <sup>14-15</sup>. In realtà i dati in letteratura risultano controversi; infatti una metaanalisi di 11 trial clinici (5013 pazienti) sull’uso dei DES non ha mostrato differenze significative in termini di aumento dell’incidenza della trombosi tardiva con i DES rispetto ai BMS <sup>16</sup>. Inoltre i dati a quattro anni del registro Sve-

dese recentemente presentati al Congresso Europeo di Cardiologia 2007 a Vienna, non hanno mostrato differenze in termini di mortalità ed infarto tra i pazienti trattati con DES rispetto a quelli trattati con BMS. Tuttavia, numerose segnalazioni in letteratura hanno descritto casi di trombosi tardiva dopo impianto di DES, suggerendo che la situazione del “mondo reale” possa essere sostanzialmente diversa da quella descritta dai trial clinici<sup>17,18</sup>. L’incertezza circa la reale incidenza di trombosi nei DES ha portato a una riduzione del 20% dell’utilizzo dei DES negli ultimi sei mesi negli Stati Uniti; mentre l’utilizzo dei DES è rimasto stabile, in media, in Europa e Giappone.

### Sicurezza dei DES

Per quanto riguarda la sicurezza a breve, i dati in letteratura dimostrano come i DES siano sicuri tanto quanto in BMS. Nei trial randomizzati che hanno preso in esame gli stent a rilascio controllato di sirolimus e paclitaxel (Cypher™ e Taxus™), arruolando più di 2500 pazienti, l’incidenza di trombosi a 30 giorni è risultata compresa tra 0 e 0.5%, inferiore od eguale a quella dei gruppi controllo, senza differenze significative tra i due DES attualmente più utilizzati<sup>19</sup>.

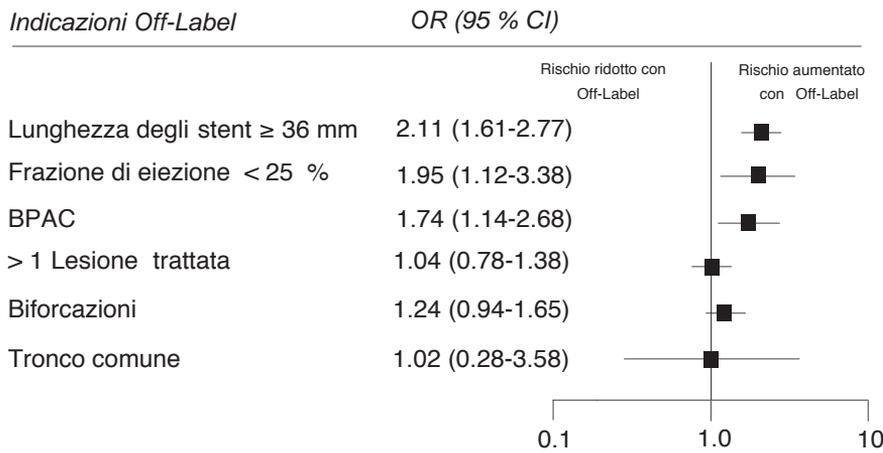
Negli stessi studi, l’incidenza di aneurismi è risultata identica a quella dei gruppi controllo (1.5% vs 1.6% TAXUS II e 0.6% vs 1.1% US-SIRIUS). Nessuno dei pazienti con presenza di aneurisma ha avuto eventi clinici maggiori in follow-up. Resta invece da chiarire il significato di una maggiore incidenza di apposizioni incomplete tardive dello stent<sup>20</sup>. All’incirca il 10% dei pazienti trattati (TAXUS II 8.5-9.6%; US-SIRIUS 9.7%) vs il 5% dei pazienti controllo ha almeno una maglia separata dalla superficie del vaso, non presente all’impianto, ma evidente al follow-up con analisi ad ultrasuoni intravascolari. Si tratta verosimilmente di un effetto biologico (alta concentrazione locale di farmaco in assenza di crescita neointimale), che non sembra condizionare eventi avversi maggiori (0% MACE in US-SIRIUS).

Anche i dati a medio termine si sono rivelati favorevoli; infatti, l’occlusione tardiva (31-365 giorni) nei grandi trial è risultata un evento improbabile (0% nei 120 pazienti RAVEL, 1% nei 266 pazienti Taxus II, 0.2% nei 533 pazienti US-SIRIUS, 0.7% nei 663 pazienti TAXUS IV) anche in questo caso senza differenze significative tra i due DES attualmente più utilizzati<sup>19</sup>. Questi dati però si riferiscono al cosiddetto impiego “on-label” dei DES; al trattamento cioè di pazienti selezionati e lesioni non particolarmente complesse. Il trattamento di lesioni più complesse sembra invece associarsi a risultati peggiori in termini sia di efficacia che di sicurezza (Fig. 1).

Dati favorevoli a medio termine sono fortunatamente arrivati dai registri che hanno arruolato una vasta gamma di pazienti simili a quelli trattati nel mondo reale. Particolarmente interessanti sono risultati i dati ad un anno del più grande registro mondiale completato sull’impiego dei DES: il registro e-Cypher relativo a più di 15.000 pazienti trattati con impianto di stent Cypher.

Con follow-up clinici a 30 giorni, 6 mesi e un anno, il registro ha incluso 15.524 pazienti, 15.157 dei quali sono stati trattati con uno o più stent Cypher. Questo registro ha rilevato che il trattamento con lo stent Cypher di una vasta popolazione di pazienti nel mondo reale (compreso un elevato nu-

Incidenza di morte, IMA e TVR nei pazienti "off-label" trattati con DES  
(n=1817)



HK. Win et al, JAMA 2007; Vol 297:2001

Fig. 1.

mero di pazienti diabetici: 28.6%) ha comportato basse incidenze di nuovi interventi di rivascularizzazione della lesione trattata (TLR: 3.1%) ed eventi avversi cardiovascolari (MACE: 5.8%) a 12 mesi di follow-up<sup>21</sup>. In particolare il registro e-Cypher ha rilevato che il tasso di trombosi dello stent Cypher è stato 0.87% dopo un anno, e non sembra sia stato influenzato dalla lunghezza dello stent o dalla discontinuazione della doppia terapia antiplastrinica (al follow-up a un anno, il 57% dei pazienti non era più in doppia terapia antiplastrinica); questo tasso, risultato molto simile a quello del Registro US-Cypher e J-Cypher (svoltisi in USA e Giappone), è comparabile al tasso di trombosi tardiva registrato in letteratura per uno stent metallico non ricoperto, ed ha confermato i dati a medio termine emersi da studi clinici randomizzati, quali RAVEL, SIRIUS e E-SIRIUS. Dati favorevoli riguardano anche l'impiego dello stent Taxus; infatti il registro WISDOM ha evidenziato un'incidenza cumulativa di trombosi intra-stent acuta e sub-acuta molto bassa (0.6%) in linea con quella del registro ARRIVE (0.4%) e con i dati a lungo termine dei Trial Taxus<sup>22-23</sup>. Dati molto incoraggianti infine riguardano lo stent Endeavor. Lo studio ENDEAVOR II, infatti, ha evidenziato l'assenza di casi di trombosi dello stent tra il 9° e il 12° mese. Inoltre, ad oggi non è stato riportato nessun caso di trombosi tardiva dello stent tra i 700 pazienti con stent Endeavor sottoposti a controlli clinici per almeno 12 mesi<sup>24-25</sup>.

Per quanto riguarda invece la compatibilità a lungo termine dei DES, i dati sembrerebbero meno confortanti. Dati di angioscopia hanno evidenziato un ritardo dell'endotelizzazione dei DES che dilata la finestra temporale del rischio di trombosi e rende necessaria una duplice terapia antiaggregante piastrinica prolungata rispetto agli stent metallici<sup>26-27</sup>. In particolare, un articolo del Virmani et al esamina in maniera sistematica gli effetti dei due DES

(Cypher e Taxus) approvati dalla Food and Drug Administration americana in 40 casi consecutivi di pazienti nei quali erano stati impiantati uno o più DES e successivamente deceduti<sup>28</sup>. Ventitrè di questi 40 pazienti avevano subito l'impianto da più di 30 giorni e di questi, ben 14 (60%) avevano evidenza di trombosi tardiva all'interno dello stent. Nel gruppo di controllo, costituito da pazienti simili in cui erano stati impiantati però BMS, l'incidenza della trombosi intrastent era meno dell'8%. I DES, inoltre, si associavano ad un maggior ritardo della cicatrizzazione, una minore endotelizzazione e una maggiore deposizione di fibrina e cellule infiammatorie sulle maglie dello stent. I fattori di rischio associati alla trombosi tardiva dei DES erano la lunghezza eccessiva dello stent impiantato, l'impianto in lesioni ostiali o alla biforcazione, errori procedurali di impianto dello stent con malapposizione dello stesso alla parete del vaso, la penetrazione di una o più maglie all'interno di un core necrotico della placca; ma soprattutto l'interruzione precoce della doppia terapia antiaggregante (ASA + clopidogrel).

Dati poco incoraggianti sono venuti, inoltre, dallo studio BASKET LATE, un piccolo studio indipendente che ha evidenziato come la sospensione del clopidogrel a sei mesi si accompagna a un aumento del rischio di trombosi tardiva<sup>14</sup>.

In questo studio, 746 pazienti sono stati trattati con BMS vs stent Cypher vs stent Taxus. I pazienti sono stati seguiti per un follow-up a un anno. In tutti i casi, il clopidogrel è stato utilizzato per 6 mesi dopo l'impianto dello stent, e quindi sospeso. L'aspirina è stata proseguita per tutta la durata del follow-up. I risultati hanno mostrato un tasso di morte e IMA del 4.9% con gli stent medicati, rispetto all'1.3% con gli stent metallici ( $p=0.01$ ). Le due componenti dell'endpoint, considerate separatamente, sono risultate entrambe aumentate nel gruppo assegnato agli stent medicati. Al contrario, il tasso di TLR per ristenosi è risultato inferiore nel gruppo assegnato allo stent medicato. È stata documentata una trombosi angiografica nell'1.4% dei pazienti appartenenti al gruppo trattato con lo stent medicato, rispetto allo 0.8% dei pazienti appartenenti al gruppo trattato con lo stent metallico. Le modalità di presentazione nel caso di trombosi tardiva erano essenzialmente la morte improvvisa o l'IMA. All'analisi multivariata, l'impianto di uno stent medicato è risultato predittivo di trombosi tardiva. I dati dello studio hanno mostrato come per ogni 100 pazienti sottoposti all'impianto di uno stent medicato, si possano evitare 5 rivascolarizzazioni a 6 mesi dall'impianto – ma al costo di 3.3 decessi e IMA provocati dalla trombosi tardiva dopo la sospensione del clopidogrel. Inoltre, durante il Congresso Mondiale di Cardiologia, svoltosi a Barcellona nel Settembre 2006, sono state presentate due metanalisi indipendenti che confermano la riduzione a breve termine della ristenosi, a prezzo di un aumento del rischio, dopo i primi 12 mesi, di trombosi e di infarto del miocardio e quindi di mortalità, nel complesso dei pazienti studiati. In particolare, i dati presentati da Camenzid hanno evidenziato una differenza significativa in termini di mortalità a 4 anni a svantaggio dei pazienti trattati con stent Cypher (6.3 vs 3.9%;  $p=0.03$ )<sup>15</sup>.

Nel Novembre 2006 il New England pubblica un'intervista a Steven Nissen, Chairman del Dipartimento Cardiovascolare della Cleveland Clinic, che commenta questi dati dicendo: "Abbiamo abbandonato i BMS per un beneficio a breve termine su un fenomeno relativamente benigno, la ristenosi intrastent, in cambio di uno svantaggio tardivo che si esprime in termini di mortalità"<sup>29</sup>.

Il 7 e l'8 Dicembre 2006 si è riunita una commissione sotto l'egida del-

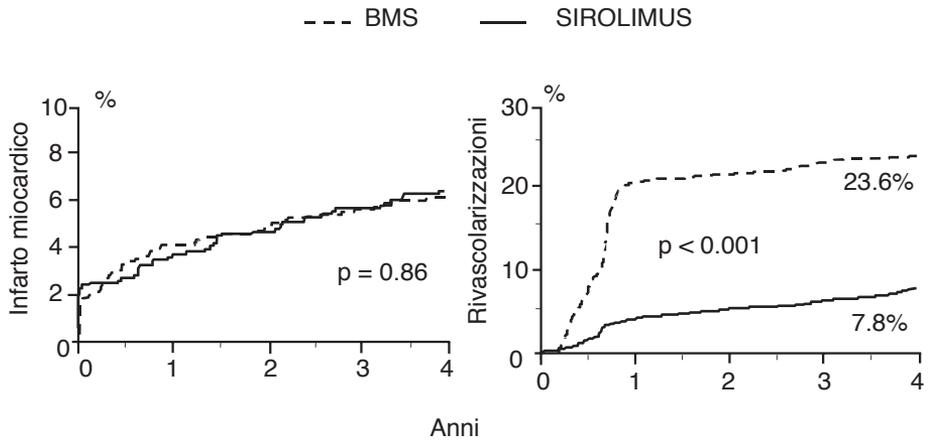
l'FDA per valutare il fenomeno della trombosi tardiva e i risultati di sicurezza degli stent medicati. Il panel ha concluso che, quando usati secondo le indicazioni "on-label", i DES sembrano garantire risultati di sicurezza paragonabili a quelli realizzati con BMS. Per quanto riguarda invece le così dette indicazioni "off-label" il panel ha segnalato notevoli preoccupazioni sull'impiego dei DES, suggerendo quindi cautela nell'impiego dei DES in pazienti e lesioni complesse. I dati presentati sono stati poi pubblicati sul New England in forma di Early release article nel Febbraio 2007<sup>30-35</sup>.

Le metanalisi pubblicate dal New England comprendono dati dei pazienti arruolati nei trial controllati di fase III. Si tratta di pazienti stabili, con lesioni coronariche singole di nuova diagnosi, lunghezza inferiore a 30 mm e rischio moderato. Il follow up è esteso a 4 anni e i principali endpoint sono di safety e di efficacy. Lo studio di Mauri et al si focalizza in maniera particolare sul fenomeno della trombosi intrastent. Nelle analisi di safety di questi studi sono stati esclusi gli eventi successivi a una rivascolarizzazione per ristenosi intra-stent.

Nello studio di Kastrati vengono raggruppati 4958 pazienti da 14 trial controllati randomizzati (RCTs) a SES versus BMS. All'analisi dei risultati non si evidenziano differenze significative in termini di morte o reinfarto nei due gruppi BMS e SES e si conferma una significativa riduzione degli endpoint di efficacia nei SES. Si osserva inoltre nel gruppo SES un trend verso un maggior tasso di trombosi intrastent, che non raggiunge tuttavia la significatività statistica. Gli autori hanno poi realizzato una sottoanalisi del sottogruppo di pazienti diabetici, dove si rileva un trend verso un maggior tasso di mortalità in coloro che avevano ricevuto uno stent medicato. Questo dato, per quanto basato su una selezione dei pazienti e quindi non randomizzato, viene confermato nello studio di Spaulding ove si analizzano 1748 pazienti dei principali RCTs SES vs BMS. In questa metanalisi, nel sottogruppo dei pazienti diabetici, il maggior tasso di mortalità nel gruppo SES raggiunge la significatività statistica. Nella metanalisi pubblicata da Stone et al vengono presi in considerazione 5261 pazienti da 9 differenti RCTs (4 SES versus BMS e 5 PES versus BMS). Tra gli endpoint di safety, la trombosi intrastent non è significativamente aumentata, anche se in entrambi i gruppi DES (sia PES che SES) si documenta un debole trend verso un maggior tasso di trombosi che si delinea dopo il primo anno di osservazione; nessuna differenza invece per quanto riguarda mortalità e reinfarto (Fig. 2 e 3). Lo studio di Mauri, infine si focalizza sul fenomeno della trombosi. I trial presi in considerazione sono 8, gli stessi di Stone, fatta eccezione per il TAXUS VI. Gli autori sottolineano che i criteri per definire una trombosi sono stati diversi e non uniformi tra i vari studi e confrontano le trombosi definite secondo protocollo con un altro tipo di definizione recepito dall'Academic Reserch Consortium. Basandosi su questi criteri uniformi e includendo tutte le trombosi angiograficamente confermate, più quelle probabili sulla base della storia clinica, non si evidenziano differenze significative tra i due gruppi con un tasso di eventi a 4 anni dell'1.5% con i SES, e dell'1.8% con i PES. Si conferma inoltre la severità clinica di una trombosi intrastent: su 68 pazienti 21 sono morti (30.9%) e 57 hanno avuto un IMA (83.8%).

Il registro svedese (SCAAR) ha in considerazione pazienti consecutivi che sono stati sottoposti ad una procedura di angioplastica in 26 centri Svedesi dal 1 gennaio 2003 al 12 dicembre 2004 per un totale di 19.771 pazienti

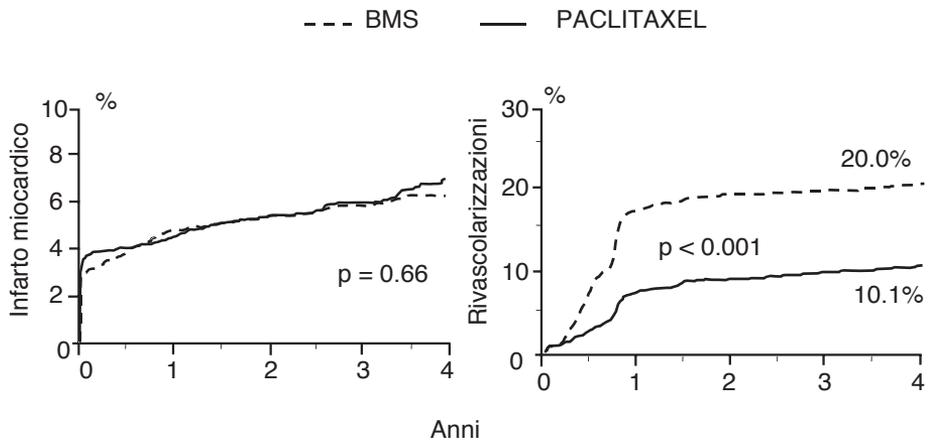
### Sicurezza ed efficacia degli stent Cypher nelle indicazioni □on label□ Metanalisi di 4 trial di randomizzati: 1748 paz



G.Stone et al, NEJM March 8 2007; 356:998

Fig. 2.

### Sicurezza ed efficacia degli stent Taxus nelle indicazioni □on label□ Metanalisi di 5 trial di randomizzati: 3513 paz



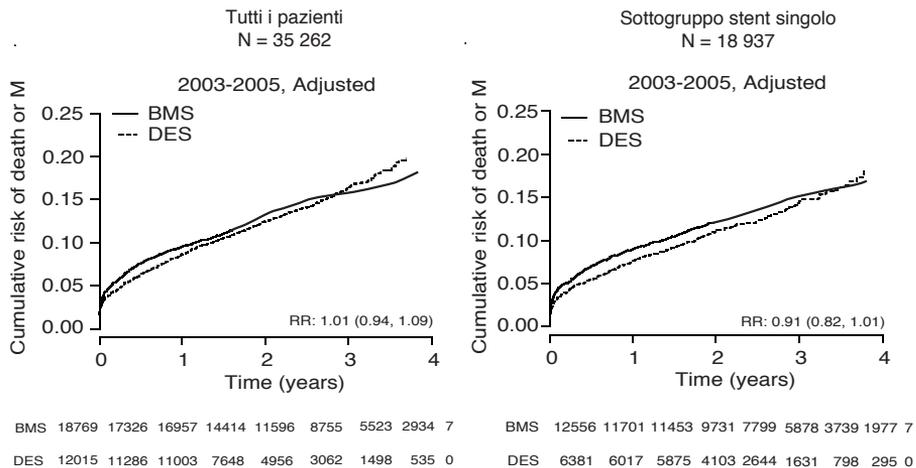
G.Stone et al, NEJM March 8 2007; 356:998

Fig. 3.

(13738 paz BMS e 6033 paz DES) e 37.750 stent. Gli Autori, all'inizio del 2007 hanno segnalato che i pazienti trattati con DES non differiscono da quelli trattati con BMS, se si valuta l'endpoint combinato di morte e infarto miocardico al termine del follow-up complessivo di 3 anni; se peraltro vengono considerati gli eventi a partire dai primi sei mesi in poi, i soggetti trattati con stent medicato hanno un'incidenza di eventi cardiaci avversi statisticamente superiore a quella dei pazienti rivascularizzati con BMS e la stessa mortalità a tre anni è superiore nel primo gruppo <sup>36</sup>. Tuttavia, gli stessi autori al Congresso Europeo di Cardiologia 2007 a Vienna hanno presentato i dati dello stesso registro allargando il follow-up a quattro anni; sorprendentemente, i nuovi dati non hanno mostrato differenze significative in termini di mortalità ed infarto tra i pazienti trattati DES rispetto a quelli trattati con BMS (Fig. 4).

### Follow-up a 4 anni del Registro Svedese: DES vs BMS

Rischio combinato di infarto miocardico e morte



James S et al, ESC Settembre 2007, Vienna

Fig. 4.

Questi nuovi dati, da un lato sono risultati rassicuranti, dall'altro hanno contribuito a generare ulteriore confusione. Infine, nel Marzo 2007, durante l'ultimo Congresso dell'American College of Cardiology, Maeng (Aarhus University Hospital, Danimarca) ha presentato i risultati di un registro danese, che ha compreso 12.000 pazienti. Dopo 15 mesi di follow-up non sono emerse differenze in termini di tasso di trombosi dello stent e morte o infarto miocardico tra pazienti trattati con DES o BMS. Tuttavia, dopo la sospensione del clopidogrel a 12 mesi, il tasso di trombosi dello stent e di infarto miocardico (ma non di morte) sono risultati significativamente più elevati nei pazienti trattati con i DES (Tab. I). Questi dati sono dunque risultati in linea con quelli di altri studi recenti, compreso il dato di una riduzione significativa della rivasco-

larizzazione della lesione target nei pazienti trattati con i DES associata però ad un piccolo, ma significativo, aumento della trombosi dello stent e di infarto miocardico nel gruppo trattato con i DES fra 12 e i 15 mesi dopo la PCI.

Tabella I - Risultati del registro danese

Endpoint	Stent metallici (n=8847) (%)	DES (n=3548) (%)	RR aggiustato	p
TLR	7,1	4,6	0,57	<0,001
Tutte le trombosi dello stent, probabili, possibili e certe *	2,15	1,8	0,92	NS†
Trombosi dello stent certe, 12-15 mesi	0,009	0,09	10,9	0,029
Tutti i decessi	6,2	4,4	0,90	0,29
Tutti gli IM	3,0	3,2	1,14	0,31

TLR: target lesion revascularization - \*Trombosi dello stent probabile, possibile e certa in base alla definizione dell'Academic Research Consortium - † NS = non significativo

### Prospettive future

Il futuro comprende importanti aspettative sul fatto che nuovi farmaci o device possano essere d'aiuto nel risolvere il problema della trombosi, ma anche un rinnovato impegno all'accurata selezione dei pazienti da trattare.

Sulla base dei dati di letteratura, potrebbe essere ragionevole continuare la duplice terapia antiaggregante con asa + clopidogrel il più a lungo possibile. Tuttavia, questa strategia presenta un problema di costi, di rischio emorragico e la necessità di sospendere il farmaco quando il paziente deve essere sottoposto a un trattamento chirurgico o in presenza di una complicanza. Recentemente sono state quindi formulate delle linee guida volte ad indirizzare il clinico al meglio sulla gestione della duplice terapia antiaggregante. In particolare, un documento di consenso dell'American Heart Association, dell'American College of Cardiology, della Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, dell'American College of Surgeons, dell'American Dental Association, e dell'American College of Physicians, ha recentemente raccomandato l'impiego della duplice terapia antiaggregante piastrinica per almeno 12 mesi in tutti i pazienti trattati con DES, cercando di limitare al minimo le discontinuazioni precoci; raccomandando di posporre interventi chirurgici non urgenti ed in casi urgenti sconsigliando la sospensione dell'aspirina<sup>37-38</sup>. La Società Italiana di Cardiologia Invasiva (GISE) ha recepito questi suggerimenti traducendoli in delle linee guida italiane che meglio si adattino alla nostra realtà<sup>39</sup>. Il documento di consenso del GISE, oltre a ribadire la necessità di prolungare ad almeno 12 mesi la durata della duplice terapia antiaggregante, ha suggerito che: a) in pazienti con anatomia coronarica molto complessa ad alto rischio di trombosi con prognosi severissima (tronco comune, ultimo vaso restante), la duplice terapia antiaggregante dovrebbe essere permanente; b) i pazienti ad al-

to rischio di trombosi dello stent (severa compromissione della funzione ventricolare sinistra, insufficienza renale, pregressa brachiterapia, biforcazioni) che per varie ragioni (scarsa compliance, malattie sistemiche, alto rischio di sanguinamento, neoplasie note, interventi chirurgici programmati, etc.) non dovrebbero essere trattati con DES; c) è necessaria estrema attenzione alla tecnica di impianto con impiego dell'eocointravascolare nelle lesioni complesse; d) in pazienti che per motivi economici non possono proseguire per 12 mesi la terapia del clopidogrel, un'alternativa ragionevole è sostituire la ticlopidina al clopidogrel dopo sei mesi di clopidogrel; e) in pazienti in terapia anticoagulante orale si sconsiglia l'impiego di DES.

La tecnologia dei DES è in continua evoluzione. Negli ultimi mesi sono stati prodotti nuovi DES con nuove piattaforme, nuovi polimeri e nuovi farmaci. Ovviamente l'obiettivo è quello di replicare l'efficacia dei "vecchi" DES, migliorandone la sicurezza. In questo senso l'obiettivo comune sembra quello di favorire il rivestimento endoteliale e/o limitare al minimo la presenza di un corpo estraneo. Sebbene i meccanismi sottostanti la trombosi tardiva non siano del tutto compresi, nella maggioranza dei casi i polimeri o i farmaci antiproliferativi sono stati indirettamente implicati (incompleto rivestimento endoteliale, anomale caratteristiche di flusso).

Per i DES approvati (Cypher™, Taxus™, Endeavor™) si è preferito un rivestimento polimerico biostabile, perché più semplice da produrre e perché ritenuto a minor impatto per la risposta vascolare locale. Rimangono tuttavia incertezze sulla possibilità che polimeri permanenti possano determinare ritardi di endotelizzazione e/o reazioni croniche allergiche all'impianto.

Rivestimenti polimerici biodegradabili (per idrolisi o metabolizzati) offrono il vantaggio potenziale di essere completamente riassorbiti durante il rilascio del farmaco, lasciando solo la struttura metallica di supporto al termine del processo di guarigione.

Nel Marzo 2007 all'ACC è stato presentato il primo studio clinico (Trial ABSORB) eseguito sull'uomo con uno stent a rilascio di everolimus completamente bioassorbibile (Abbott Vascular) che ha fornito risultati non esaltanti, evidenziando la necessità di sviluppare una seconda generazione di questo genere di device a causa di un certo grado di ritrazione dello stent durante il follow-up di 6 mesi. In questo trial, 26 pazienti sono stati trattati con il nuovo stent, che – così si spera – si dissolverà entro 12-18 mesi; dopo 6 mesi di follow-up non è stata rilevata nessuna evidenza di trombosi dello stent ed è stato documentato un ridotto (3.3%) tasso di eventi cardiaci avversi maggiori. Tuttavia, il tasso di perdita tardiva del lume e quello di ristenosi sono risultati superiori con lo stent bioassorbibile, piuttosto che con gli attuali stent a rilascio farmacologico, a causa di una ritrazione del 15% osservata con il nuovo stent.

Non è inoltre noto il tempo che intercorre fino al completo riassorbimento dello stent: il nuovo stent completamente bioassorbibile è costituito da una struttura di acido polilattico (PLA) rivestito di everolimus/PLA, con un rilascio di farmaco simile allo stent Cypher. Si sa che lo stent, negli animali, si dissolve in anidride carbonica e acqua in circa 12-18 mesi, ma non è noto il tempo esatto di degradazione nella specie umana. In questo studio clinico prospettico con disegno open-label, sono stati utilizzati stent di dimensioni comprese fra 3.0 e 12 mm. I pazienti sono stati trattati con clopidogrel per 6 me-

si. Il tasso di MACE al 3.3% è il risultato di un solo evento, un infarto miocardico non Q. Il medesimo paziente è stato sottoposto a una nuova procedura nella sede della procedura originaria, con un tasso globale di rivascularizzazione della lesione target pari sempre al 3.3%. I device di seconda generazione saranno pronti verso la fine di quest'anno e i primi risultati saranno disponibili all'inizio del 2008.

Inoltre, allo stesso Congresso 2007 dell'American College of Cardiology sono stati presentati i dati dello studio SPIRIT III in base ai quali Xience V (Abbott Vascular), uno stent a rilascio di everolimus di seconda generazione, sembra garantire risultati angiografici migliori rispetto allo stent Taxus, in termini di prevenzione della riduzione tardiva del lume vasale in corrispondenza del segmento trattato (in-segment late loss). Inoltre, è stata documentata la non inferiorità dello stent Xience rispetto al Taxus per quanto riguarda la prevenzione di diversi endpoint clinicamente rilevanti. Lo stent Xience V utilizza la tecnologia Multi-Link Vision, vale a dire che ha una struttura di cromo e cobalto, più forte e più radio-opaca rispetto ai materiali utilizzati negli stent tradizionali. Si tratta di uno stent estremamente sottile di basso profilo e quindi facilmente espansibile all'interno del vaso. Gli autori dello studio SPIRIT III hanno arruolato 1002 pazienti in 65 centri statunitensi. Pazienti con una o due lesioni, di diametro compreso fra 2.5 mm e 3.75 mm, sono stati randomizzati con una proporzione 2:1 allo stent Xience V o al Taxus. Dopo l'impianto dello stent, i pazienti sono stati trattati con 75 mg/die di clopidogrel per almeno sei mesi. Lo studio ha documentato una riduzione significativa dell'endpoint primario, vale a dire la late loss a livello del segmento trattato, con lo stent Xience rispetto allo stent Taxus (da 0.28 mm con Taxus a 0.14 mm con lo Xience). Per quanto riguarda l'efficacia clinica, valutata in termini di target vessel failure, lo stent Xience V è risultato statisticamente non inferiore allo stent Taxus. Anche gli eventi cardiaci avversi maggiori (MACE, comprendenti morte cardiaca, infarto miocardico e TLR) sono risultati inferiori con lo stent Xience V. Uno stent identico a Xience V sarà inoltre distribuito dalla Boston Scientific con il nome di Promus stent, che ha ottenuto l'autorizzazione al marchio Ce nell'Ottobre 2006, rendendo di fatto Boston Scientific l'unica società certificata in grado di offrire due distinte piattaforme di stent a rilascio di farmaco in Europa. Ovviamente, essendo uno stent di recente introduzione nel mercato Europeo, non abbiamo ancora abbastanza pazienti, né un follow-up sufficientemente lungo, per poter giudicare in maniera adeguata la sicurezza a lungo termine del nuovo stent, soprattutto alla luce del rischio di trombosi dello stent.

Nel Maggio 2006, al Congresso EuroPCR a Barcellona, sono stati presentati i risultati a nove mesi dello stent di nuova generazione di Medtronic, l'Endeavor® Resolute. Questo DES di ultima generazione monta un nuovo polimero in BioLinx™ che dovrebbe facilitare una rapida endotelizzazione dello stent. In particolare, il trial RESOLUTE ha arruolato 130 pazienti evidenziando un'incidenza di MACE a nove mesi del 7% (nessuna TVR) con un in-stent late lumen loss di 0.22 mm e una ristenoasi binaria del 2.1%.

Inoltre, la Boston Scientific sta sviluppando nell'ambito del progetto di ricerca ODISSEY, uno stent di nuovissima generazione che dovrebbe garantire un'abbattimento della massa polimerica e del dosaggio di farmaco eluito di circa 80-90%.

È auspicabile che il cammino di questi stent prosegua rapidamente, ma è anche importante che ci sia una sorveglianza più attenta rispetto al passato nella fase post-commercializzazione.

Infine, sicuramente è fondamentale un'accurata selezione dei pazienti, evitando di usare i DES in pazienti particolarmente complessi con rischio trombotico aumentato o con scarsa possibilità di proseguire con una doppia terapia antiaggregante a lungo termine (es. pazienti sottoposti a TAO) ed optando per i BMS anche quando il rischio di restenosi è molto basso (vasi di diametro >3.5 mm; escluso in tronco comune). Altri fattori fondamentali nell'oculata gestione del paziente coronaropatico sono: un'attenta considerazione delle scelte alternative alla PCI (terapia medica o intervento di bypass aorto-coronarico); una chiara comunicazione dei rischi e dei benefici ai pazienti; l'attenta valutazione della storia e delle comorbilità dei pazienti da trattare ed infine una tecnica di impianto ottimale con l'ausilio dell'IVUS nei casi complessi.

## Conclusioni

Gli stent a rilascio di farmaco sono risultati superiori agli stent metallici tradizionali nel ridurre nuovi interventi di rivascolarizzazione, con risultati estremamente positivi anche in popolazioni ad alto rischio valutate nei registri. Resta non del tutto chiaro in quali dei setting complessi i DES debbano essere preferenzialmente utilizzati e se la valutazione del successo clinico debba basarsi solamente sull'efficacia o se la sicurezza debba essere tenuta in maggior considerazione.

Purtroppo, la finestra temporale di rischio trombotico per i DES sembra estendersi oltre quella degli stent metallici. Nuove generazioni di DES sono state disegnate per avere un contenuto nettamente ridotto di polimeri limitato alla superficie di contatto con la parete del vaso (abluminale). La speranza è di avere nel prossimo futuro armi altrettanto efficaci rispetto a quelle attuali ma se possibile ancora più sicure.

In attesa di studi clinici controllati e randomizzati che esplorino le potenzialità degli stent di nuova generazione, si impone una valutazione attenta e circostanziata del device ottimale per il singolo paziente, valutato nella sua globalità, con un occhio particolare a comorbilità e fattori di rischio.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) *Morice M-C, Serruys PW, Sousa JE, et al.* A randomized comparison of a Sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; 346:1773-80
- 2) *Sousa JE, 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
- 3) *Moses JW, Leon MB, Popma JJ et al.* the SIRIUS Investigators. Sirolimus-Eluting Stents versus Standard Stents in Patients with Stenosis in a Native Coronary Artery. *N Engl J Med* 2003; 349:1315-23

- 4) *Schofer J, Schlüter M, Gershlick AH et al.* Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet* 2003; 362:1093-99
- 5) *Hoffmann R, Guagliumi G, Musumeci G et al.* Serial Vascular response to sirolimus-eluting stents delivered with a nonaggressive implantation technique: comparison of intravascular ultrasound results from the multicenter, randomized E-SIRIUS, and SIRIUS trials. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; 66:499-506
- 6) *Schampaert E, Moses JW, Schofer J et al.* Sirolimus-Eluting Stents at Two Years: A Pooled Analysis of SIRIUS, E-SIRIUS, and C-SIRIUS With Emphasis on Late Revascularizations and Stent Thromboses. *Am J Cardiol* 2006; 98:36-41
- 7) *Meier B, Sousa E, Guagliumi G et al.* Sirolimus-eluting coronary stents in small vessels. *Am Heart J* 2006; 15:1019.e1-7
- 8) *Colombo A, Drzewiecki J, Banning A et al.* Randomized Study to Assess the Effectiveness of Slow- and Moderate-Release Polymer-Based Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Artery Lesions. *Circulation* 2003; 108:788-794
- 8) *Stone G. W., Ellis S. G., Cox D et al.* the TAXUS-IV Investigators. A Polymer-Based, Paclitaxel-Eluting Stent in Patients with Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2004; 350:221-231
- 10) *Dawkins K, Grube E, Guagliumi et al. on behalf of TAXUS VI Investigators.* Clinical efficacy of polymer-based paclitaxel-eluting stents in the treatment of complex, long coronary artery lesions from a multicenter, randomized trial: support for the use of drug-eluting stents in contemporary clinical practice. *Circulation* 2005; 112:3306-13
- 11) *Grube E. on behalf of TAXUS VI Investigators.* A Randomized Trial of Moderate Release Polymer-Based Paclitaxel-Eluting TAXUS Stent for the Treatment of Longer Lesions. *Insight into Diabetics PCR* 2004
- 12) *Stone GW, Ellis SG, Cannon L, et al. TAXUS V Investigators.* Comparison of a polymer-based paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent in patients with complex coronary artery disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294:1215-23
- 13) *Morice MC, Colombo A, Meier B, Serruys P, Tamburino C, Guagliumi G, Sousa E, Stoll HP; REALITY Trial Investigators.* Sirolimus vs paclitaxel-eluting stents in de novo coronary artery lesions: the REALITY trial: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295:895-904
- 14) *Pfisterer ME.* Basel Stent Cost-effectiveness Trial-Late Thrombotic Events (BASKET-LATE). American College of Cardiology 2006 Scientific Sessions; March 14, 2006; Atlanta, GA
- 15) *Camenzind E, Steg PG, Wijns W.* Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation* 2007; 115:1440-55
- 16) *Babapulle MN, Joseph L, Belisle P, Brophy JM, Eisenberg MJ.* A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomised clinical trials of drug-eluting stents. *Lancet* 2004; 364:583-91
- 17) *Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, et al.* Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005; 293:2126-30
- 18) *McFadden EP, Stabile E, Regar E, et al.* Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004; 364:1519-21
- 19) *Moreno R, Fernandez C, Hernandez R et al* Drug-eluting stent thrombosis: results from a pooled analysis including 10 randomized studies *J Am Coll Card* 2005; 45:954-9
- 20) *Degertekin M, Regar E, Tanabe K et al.* Incidence of incomplete stent apposition at six-month follow-up in the multi center RAVEL trial. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39, 823-5, Suppl. A

- 21) *Urban P, Gershlick AH, Guagliumi G et al.* on behalf of the International e-Cypher Investigators. Safety of coronary sirolimus-eluting stents in daily clinical practice: one-year follow-up of the e-Cypher registry. *Circulation* 2006; 113:1434-41
- 22) *Abizaid A on behalf of WISDOM investigators.* "Real World" Evaluation of Slow-Release, Polymer-Based, Paclitaxel-Eluting TAXUSTM Stents in Native Coronary Arteries: The WISDOM International Registry ACC 2004
- 23) *Cox D.* TAXUS Peri-Approval Registry: A Multicenter Safety Surveillance Program ACC 2004
- 24) *Wijns W.* ENDEAVOR II Trial Results. American College of Cardiology 2005 Scientific Sessions; March 6-9, 2005; Orlando, FL
- 25) *Kandzari D.* ENDEAVOR-III. A prospective randomized comparison of zotarolimus-eluting and sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease. TCT 2005; October 16-21, 2005; Washington, DC.
- 26) *Kotani J, Awata M, Oshima F et al.* Time Course of Neointimal Tissue Proliferation following Drug-Eluting and Bare-Metal Stents: An Angioscopic Study. *Circulation* 2005; AHA abstr 3077
- 27) *Ueda Y, Mizote I, Ojabu J et al.* Angioscopic Evaluation of Neointima Formation Over Drug-Eluting Stent Circulation 2005; AHA abstr 3433
- 28) *Joner M, Finn AV, Frab A, Mont EK, Kolodgie FD, Ladich E, Kutys R, Skorjia K, Gold HK, Virmani R.* Pathology of drug-eluting stents in humans. Delayed healing and thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:193-202
- 29) *Nissen SE.* The new era of medical imaging. *N Engl J Med* 2006; 355:1502
- 30) *Lakerqvist B et al.* Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *New Engl J Med* 2007; 356:1009-19
- 31) *Kastrati A et al.* Analysis of 14 trials comparing Sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *New Engl J Med* 2007; 356:1030-9
- 32) *Maisel WH.* Unanswered questions- Drug-eluting stents and the risk of late thrombosis. *New Engl J Med* 2007; 356:981-2
- 33) *Spaulding C et al.* A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *New Engl J Med* 2007; 356:989-97
- 34) *Stone GW et al.* Safety and efficacy of Sirolimus and Paclitaxel-eluting coronary stents. *New Engl J Med* 2007; 356:998-1008
- 35) *Mauri L et al.* Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *New Engl J Med* 2007; 356:1020-9
- 36) *Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, Lindbäck J, Nilsson T, Wallentin L.* SCAAR Study Group. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med* 2007; 356(10):1009-19
- 37) *Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr 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;115:813-8.
- 38) *Hodgson JM, Stone GW, Michael Lincoff A et al.* Late stent thrombosis: Considerations and practical advice for the use of drug-eluting stents: A report from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions drug-eluting stent task force. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007; 69:327-33
- 39) *Guagliumi G, Musumeci G, Rossini R et al.* Antiplatelet Therapy in Patients Undergoing Coronary Stent Implantation: GISE Consensus Document. *J Card Med* 2007; 8:782-91