



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari

DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE CARDIOVASCOLARI

XIX CICLO

**STENT MEDICATI E RIVASCOLARIZZAZIONE
DEL TRONCO COMUNE CORONARICO**

Coordinatore: Ch.mo Prof. Gaetano Tiene.

Supervisore: Ch.mo Prof. Renato Razzolini.

Dottorando: Dott. Paolo Buja

31 Gennaio 2008

INDICE

	Pagina
ABSTRACT	1
RIASSUNTO	3
PARTE GENERALE	5
INTRODUZIONE	5
CENNI STORICI	7
RESTENOSI INTRASTENT	10
STENT MEDICATO	13
CARATTERISTICHE GENERALI	13
TIPI DI STENT E DI FARMACI	14
DIFFERENZE TRA STENT MEDICATO E NON MEDICATO	16
TROMBOSI INTRASTENT	18
DUPLICE ANTIAGGREGAZIONE PIASTRINICA	24
INDICAZIONI ALL'USO DI STENT MEDICATO	25
PROSPETTIVE, INCERTEZZE E VERITA'	26
RIVASCOLARIZZAZIONE DEL TRONCO COMUNE CORONARICO	28
TIPI DI RIVASCOLARIZZAZIONE	29
SEDE E ANATOMIA DELLA STENOSI	31
TRATTAMENTO DELLA BIFORCAZIONE DISTALE	32
SCOPO	33
CONTRIBUTO ORIGINALE	35
MATERIALI E METODI	35
RISULTATI	40
DISCUSSIONE	43
LIMITAZIONI DELLO STUDIO	46
CONCLUSIONI	47
FIGURE	49
TABELLE	69
BIBLIOGRAFIA	77

ABSTRACT

AIMS. Although the revascularization of left main coronary artery disease is surgical, the percutaneous treatment with drug-eluting stents seems to be safe and feasible. We reported our clinical experience in this context, adopting a provisional stenting strategy and comparing these therapeutical options.

MATERIAL AND METHODS. Between November 2003 and September 2007, all patients with symptomatic left main disease were evaluated for drug-eluting stent implantation. Unprotected procedures were considered if a suitable anatomy was associated to contraindication to surgery or patient preference; all cases were discussed with the surgeon. Myocardial infarctions presenting with ST-elevation were excluded. A provisional stenting strategy was adopted in case of bifurcation involvement.

According to the type of percutaneous procedure, patients were divided in protected left main group (PLM) and in unprotected left main one (UPLM); as comparison, we selected a matched cohort from the surgical database who received a coronary artery by-pass graft (CABG). Follow-up was clinical and included the occurrence of major adverse events (MAE), i.e. cardiac death, myocardial infarction, stent thrombosis, major bleedings, major periprocedural complications and target vessel revascularizations; moreover, we observed the total mortality rate.

RESULTS. Sixty-nine patients were enrolled: 19 in the PLM group, 25 in the UPLM one and 25 in the CABG one; the distal bifurcation was involved in more than 85% of them and the side branch needed for stent implantation in 15.9% of patients. Angiographic success was achieved in all cases; only the CABG group had in-hospital MAE (16%, $p<0.01$) with the longer hospital stay (PLM 3.9, UPLM 4.1, CABG 8.4, days, mean, $p=0.059$). At a median time of 24.1 months, the CABG group

had more MAE than the other ones (PLM 21.1%, UPLM 24%, CABG 28%, p ns): no stent thrombosis occurred, but 4 patients had a non ST-elevation myocardial infarction (PLM 10.5%, UPLM 4%, CABG 4.2%, p ns). The total rate of target vessel revascularizations was 21.1% in the PLM group, 24% in the UPLM one and 16% in the CABG one (p ns): a new percutaneous intervention was performed in most of them (69.2%). The total mortality was superior in the UPLM group (PLM 5.3%, UPLM 12%, CABG 8%, p ns) but the only cardiac death occurred during the perioperative phase of a surgical patient.

CONCLUSIONS. Our experience suggests that a provisional stenting strategy with drug-eluting stents for selected patients with left main coronary disease appears to be safe and effective with a low need for side branch stenting. Clinical results are good also in case of unprotected procedures and at follow-up. Surgical revascularization seems to have an higher rate of in-hospital complications with a lower rate of target vessel revascularizations, compared to percutaneous treatment.

RIASSUNTO

INTRODUZIONE E SCOPI. La rivascolarizzazione chirurgica è considerata il trattamento di prima scelta per la malattia del tronco comune (TC) coronarico; il trattamento percutaneo, però, sembra essere altrettanto sicuro ed efficace, soprattutto se si impiegano stent medicati.

Lo scopo di questa ricerca è confermare la fattibilità della rivascolarizzazione del TC coronarico con stent medicati e confrontare tale opzione terapeutica con la rivascolarizzazione di tipo chirurgico.

MATERIALI E METODI. Tra Novembre 2003 e Settembre 2007, abbiamo valutato tutti i pazienti con patologia del tronco comune sottoposti ad impianto di stent medicato. Il trattamento è stato considerato se l'anatomia coronarica era favorevole, in presenza di controindicazioni alla chirurgia o per espressa preferenza del paziente; tutti questi casi sono stati discussi, prima della procedura, con il cardiocirurgo e con il paziente. Sono stati esclusi, invece, i pazienti che si erano presentati con infarto miocardico acuto ad ST sopraslivellato. Quando la stenosi era localizzata a livello della biforcazione distale abbiamo adottato la strategia del "provisional stenting". Questi pazienti sono stati suddivisi in 2 gruppi in base alla presenza di una procedura percutanea protetta (PP) o non protetta (PNP); inoltre, è stato ricavato dal database cardiocirurgico un terzo gruppo (PC) di controllo, paragonabile per le principali caratteristiche generali, che ha ricevuto una rivascolarizzazione chirurgica. Sono stati osservati gli eventi avversi maggiori (MAE) quali la morte cardiaca, l'infarto miocardico acuto, la trombosi intrastent, i sanguinamenti maggiori, le complicanze maggiori legate alla procedura e le nuove rivascolarizzazioni a livello del vaso trattato in fase intraospedaliera ed al follow-up. Inoltre, è stata osservata anche la mortalità totale.

RISULTATI. Sono stati trattati 44 pazienti per via percutanea, 19 con PP e 25 con PNP; sono stati identificati 25 casi di controllo nel gruppo PC. La stenosi era localizzata nella sede distale del tronco comune nella maggioranza dei pazienti (>85%). Il ramo secondario ha richiesto l'impianto di stent nel 15.9% dei pazienti. Il successo angiografico è stato ottenuto in ogni caso. Tutti i MAE intraospedalieri si sono verificati nel gruppo PC (16%, $p < 0.01$), in cui anche i giorni di degenza sono risultati superiori (PP 3.9, PNP 4.1, PC 8.4, media, $p 0.059$). Al follow-up clinico mediano di 24.1 mesi, i MAE totali osservati sono stati non significativamente superiori nel gruppo PC, rispetto agli altri due (PP 21.1%, PNP 24%, PC 28%); inoltre, non si sono riscontrate trombosi dello stent né significative differenze in termini di infarto miocardico acuto (PP 10.5%, PNP 4%, PC 4.2%, p ns; tutti senza soprasslivellamento del tratto ST). In totale, le nuove rivascolarizzazioni del vaso colpevole sono state il 21.1% nel gruppo PP, il 24% in quello PNP ed il 16% in quello PC (p ns): tra queste, il 69.2% sono avvenute per via percutanea. La mortalità totale è risultata superiore nel gruppo PP (PP 5.3%, PNP 12%, PC 8%), anche se non significativamente, e l'unico decesso per causa cardiaca si è verificato nel gruppo PC durante la fase perioperatoria.

CONCLUSIONI. La nostra esperienza suggerisce che il trattamento percutaneo del tronco comune coronarico con stent medicato appare sicuro con una necessità contenuta di impiantare uno stent anche sul ramo secondario. I risultati clinici a medio-lungo termine sembrano buoni, anche in caso di procedure non protette. Rispetto alla rivascolarizzazione percutanea, il trattamento chirurgico sembra pagare un maggior numero di complicanze intraospedaliere a vantaggio, però, di una riduzione delle nuove rivascolarizzazioni a distanza.

PARTE GENERALE

INTRODUZIONE

L'aterosclerosi delle arterie coronarie si manifesta con varie sindromi cliniche [1] che rappresentano una delle più frequenti cause di ricovero ospedaliero e di morte nelle regioni economicamente sviluppate. Il trattamento di questa patologia è caratterizzato da due componenti principali costituite dalla terapia medica e dalla rivascolarizzazione coronarica; quest'ultima, a sua volta, può essere eseguita per via percutanea, tramite l'angioplastica e lo stent, o per via chirurgica, tramite il by-pass aorto-coronarico (Figura 1). Nell'arco degli anni si è verificata un'evoluzione di entrambi questi tipi di rivascolarizzazione coronarica che ha condotto, immancabilmente, ad una crescente contrapposizione competitiva tra le medesime.

L'angioplastica coronarica con stent ha avuto uno sviluppo esponenziale negli ultimi tre decenni, sia in termini di numero di procedure (Figura 2 e 3) che in termini di materiali utilizzati. Il miglioramento tecnologico, infatti, associato ad una più approfondita conoscenza dei meccanismi fisiopatologici che contraddistinguono la malattia delle coronarie, ha permesso di sviluppare numerosi device intravascolari, primo fra tutti lo stent, caratterizzati da crescente sicurezza, facilità d'impiego ed efficacia clinica.

La restenosi costituisce al giorno d'oggi il tallone d'Achille della rivascolarizzazione con stent, permanendo tuttora su livelli piuttosto elevati, soprattutto in caso di pazienti con vasi piccoli, lesioni lunghe e diabete, dove arriva ad oltre il 30% [2]. L'ultimo importante passo in avanti, allo scopo di contrastare questo rilevante limite, è stato l'introduzione dello stent medicato: si tratta della

piattaforma metallica dello stent ordinario “imbevuta” di sostanze farmacologiche antiproliferative, in grado di agire direttamente sulla parete vasale, evitando l’iperplasia intimale alla base della restenosi [3].

L’introduzione dello stent medicato ha determinato una riduzione significativa della restenosi [3]: questa maggior efficacia ha spinto i clinici ad espanderne l’impiego al di fuori delle indicazioni suggerite dalle società internazionali preposte [4,5], ovvero in pazienti che storicamente, per caratteristiche cliniche ed anatomiche, avevano avuto finora indicazione alla rivascolarizzazione di tipo chirurgico. La patologia stenotica che coinvolge il tronco comune (TC) della coronaria sinistra rappresenta uno di questi casi, trattandosi di una classica indicazione alla rivascolarizzazione chirurgica.

Recenti studi dimostrano che anche il TC non protetto può essere trattato per via percutanea con buoni risultati, in particolare se si utilizzano stent medicati [6-13]. Tali esperienze, però, sono limitate ed alcuni punti in relazione all’utilizzo dello stent nel TC sono ancora oggetto di discussione. La prima perplessità risiede nel fatto che il fenomeno della restenosi in questa sede coronarica sembra più spesso un evento maligno rispetto ad altre sedi [14,15]. In secondo luogo, gli stent medicati, richiedendo più tempo per riendotelizzarsi, sono potenzialmente associati ad un rischio superiore di trombosi intrastent, tanto che una duplice antiaggregazione piastrinica a lungo termine è obbligatoria in questi casi, soprattutto se è coinvolta la biforcazione [4,5,16]. Inoltre, la strategia interventistica ottimale in questo contesto non è ancora stata identificata: poiché la maggior parte delle lesioni coronariche è situata a livello della biforcazione distale del TC, sono disponibili varie tecniche di approccio che comprendono l’uso di uno o più stent [17,18].

Lo scopo di questa tesi è riportare l’esperienza clinica dell’utilizzo degli stent medicati per la rivascolarizzazione del TC coronarico in un singolo centro ospedaliero italiano, fornendo anche una panoramica dettagliata degli aspetti positivi e negativi di questo device di recente introduzione ed un confronto con il by-pass aorto-coronarico.

CENNI STORICI

L'inizio del trattamento delle ostruzioni vascolari aterosclerotiche per via percutanea con l'uso di device risale al 1964 quando Dotter e Judkins riportarono dei risultati preliminari su vasi non coronarici [19]. Ciò avvenne, quindi, parecchio tempo prima che Gruntzig et al [20] descrivessero la prima esperienza di rivascolarizzazione coronarica con angioplastica nel 1977.

L'introduzione dello stent, come noi lo intendiamo ai giorni nostri, avvenne a metà degli anni '80 ad opera di Palmaz et al [21] che lo utilizzarono, però, per trattare le arterie periferiche. In seguito, il Palmaz-stent fu modificato da Schatz et al [22]: questo miglioramento portò alla creazione del primo stent adoperato con successo anche in ambito commerciale, il Palmaz-Schatz stent.

Il primo impianto di stent coronarico nell'uomo, però, avvenne nel 1986 per mano del gruppo di Sigwart che, l'anno successivo, pubblicò la prima esperienza d'uso efficace dello stent in caso di occlusione acuta della coronaria in corso di angioplastica, evitando così una rivascolarizzazione chirurgica emergente [23]. Quest'ultima applicazione venne poi allargata a casistiche di popolazione più ampie [24,25], confermando la prima vera indicazione all'utilizzo di questo device.

L'uso dello stent in elezione per il trattamento delle stenosi coronariche venne sancito nei primi anni '90, quando due studi di confronto randomizzato tra angioplastica con palloncino e Palmaz-Schatz stent osservarono che, oltre all'abbattimento del ricorso alla rivascolarizzazione chirurgica emergente durante angioplastica, si otteneva anche una notevole riduzione della restenosi [26,27].

In seguito, sono stati prodotti numerosi tipi di stent non medicato che hanno subito, nel tempo, continui miglioramenti tecnici, quali il profilo di attraversamento della lesione, il meccanismo di posizionamento e rilascio, la composizione ed il disegno dello stent con tutta la struttura necessaria per il rilascio. La conseguenza diretta di questi miglioramenti è stato un incremento esponenziale

nell'uso del device, non solo a scapito dell'angioplastica con palloncino ma anche del by-pass aorto-coronarico (Figura 2) [28,29].

Negli anni 2000 si è assistito ad un'altra grande svolta dovuta all'introduzione degli stent medicati, ovvero la piattaforma metallica dello stent ordinario "imbevuta" di sostanze farmacologiche antiproliferative in grado di contrastare l'iperplasia intimale alla base della restenosi [3], punto debole degli stent ordinari. Anche in questo caso sono stati sviluppati numerosi tipi di stent medicato che differiscono, oltre che per la piattaforma di base, per il farmaco utilizzato e per i diversi modi di assemblamento dei due: tra questi, i più utilizzati e studiati sono gli stent medicati di prima generazione (con sirolimus e con paclitaxel), seguiti da quelli di seconda generazione come lo zotarolimus e gli altri composti [30,31].

In verità, la storia del sirolimus [32], iniziò ben prima del 2000, quando si scoprì che colture adeguate dello *Streptomyces hygroscopicus* producevano un macrolide caratterizzato da una potente attività antifungina, immunosoppressiva ed antimitotica. Tale antibiotico è anche conosciuto come rapamicina, da Rapa Nui, il nome autoctono dell'arcipelago nell'Oceano Pacifico (Isole di Pasqua) dove fu scoperto a metà degli anni '70. Nel 1999 ne fu poi approvato l'uso come farmaco anti-rigetto nei trapiantati d'organo e, nello stesso tempo, si iniziavano le sperimentazioni come antiproliferativo per combattere l'iperplasia intimale causa della restenosi intrastent: i primi dati scientifici in merito apparvero nel 2001, ma lo stent medicato con sirolimus venne approvato definitivamente per l'uso clinico nel 2002 in Europa e nel 2003 negli USA.

Il paclitaxel (taxolo), invece, venne scoperto nell'ambito di un progetto promosso dall'Istituto Nazionale Tumori degli USA in cui furono analizzati migliaia di estratti vegetali alla ricerca di sostanze antitumorali [33]. All'inizio degli anni '60 venne identificato un estratto di una pianta sempre verde capace di attività citotossica verso le cellule tumorali. Circa 10 anni dopo, fu isolato il componente attivo di tale pianta, che cresce nelle antiche foreste del Pacifico nord-occidentale e che si chiama *Taxus brevifolia*, da cui deriva appunto il nome taxolo. In seguito, venne poi testato come

antiproliferativo per combattere la restenosi intrastent e tale impiego fu infine approvato per l'uso clinico nel 2003.

RESTENOSI INTRASTENT

La restenosi è il tallone d'Achille della rivascularizzazione coronarica con stent: l'efficacia di questo presidio viene infatti limitata non tanto in fase acuta, quanto piuttosto a distanza di alcuni mesi, portando il paziente ad un nuovo intervento terapeutico [34].

La procedura di posizionamento, e lo stent medesimo, determinano l'allargamento del lume vasale tramite la combinazione di molteplici effetti quali la riduzione della placca per compressione ed embolizzazione, la redistribuzione assiale della placca prossimale e distale oltre lo stent e l'espansione del vaso. Inoltre, la distensione del segmento coronarico patologico provoca la rottura dell'endotelio con fratture della lamina elastica interna e dissezioni della media (Figura 4) [35].

Tali eventi dannosi innescano una serie di reazioni (Tabella 1), a livello della parte vascolare, caratterizzate dalla formazione di un tessuto cicatriziale endoteliale che riveste lo stent e che, se eccessivo, dà luogo appunto al fenomeno della restenosi, ovvero un nuovo restringimento del calibro vasale (Figura 5). In altre parole, nonostante il suo inequivocabile beneficio, lo stent metallico può sostituire, in questi casi, la stenosi da patologia aterosclerotica con quella da iperplasia intimale [36].

MECCANISMI

RITORNO ELASTICO

Tale fenomeno si manifesta raramente dopo impianto di stent; è invece più marcato in caso di angioplastica semplice ed è dovuto alla presenza, a livello delle coronarie epicardiche umane di

fibre elastiche, disposte in lamina esterna ed interna, che tendono a riportare il vaso alle dimensioni originali dopo la dilatazione [35].

ORGANIZZAZIONE DEL TROMBO (Figura 4 e 5)

Il danno endoteliale che si accompagna allo stenting causa l'esposizione di componenti subintimali di varia natura con conseguente adesione ed aggregazione piastrinica. La fibrina e le piastrine si depositano precocemente sulle maglie dello stent, e l'organizzazione del trombo che ne deriva contribuisce alla restenosi [35].

FORMAZIONE DI NEOINTIMA (Figura 4 e 5)

Il danno vascolare parietale post-stent attiva le cellule muscolari lisce, presenti soprattutto nella media, e le stimola a proliferare e migrare nell'intima con produzione di matrice extracellulare e collagene. Ciò risulta in un'iperplasia intimale che è la causa principale della restenosi [35].

RIMODELLAMENTO

Il rimodellamento negativo della placca determina spesso restenosi in caso di angioplastica.

L'introduzione dello stent, però, limita fortemente questo processo che assume dimensioni esigue in questo contesto [35].

INFIAMMAZIONE (Figura 5) [37,38]

Il danno vascolare prodotto dalla procedura di posizionamento dello stent, e la permanenza dello stesso all'interno del vaso, provocano una precoce e duratura reazione infiammatoria aspecifica che appare rivestire un ruolo centrale nel processo di restenosi. Tale ipotesi è supportata dall'incremento degli indici di flogosi, dall'attivazione di numerose cellule tipiche dell'infiammazione e dalla produzione di molteplici mediatori locali. Inoltre, l'infiammazione può essere sostenuta e

accentuata anche dall'attivazione di agenti infettivi latenti, come la chlamydia o il citomegalovirus ad esempio, stimolati anch'essi dal danno vascolare iatrogeno.

GENETICA [38]

Come altre patologie, e come l'aterosclerosi stessa, l'assetto genetico di ognuno si associa a reazioni differenti nei confronti dello stesso tipo di stimolazione, anche in presenza di caratteristiche basali apparentemente simili. La risposta proliferativa vascolare al danno prodotto dall'impianto di uno stent è diversa nei singoli individui e, nonostante non sia un'ipotesi condivisa universalmente, il profilo genetico del singolo potrebbe essere associato allo sviluppo successivo di restenosi dopo impianto di stent.

STENT MEDICATO

CARATTERISTICHE GENERALI [3,30,31,39]

Lo stent medicato è costituito dallo stent ordinario “imbevuto” di sostanze farmacologiche in grado di agire direttamente sulla parete vasale e di evitare la restenosi. Generalmente, vi sono tre componenti fondamentali che costituiscono lo stent medicato: la piattaforma metallica, il carrier ed il farmaco (Figura 6).

La piattaforma metallica è rappresentata dallo stent ordinario, il sistema ideale per trasportare le altre componenti a livello del segmento coronarico interessato.

Il carrier ha il ruolo fondamentale di trasportare il farmaco e di rilasciarlo nei modi e nei tempi corretti. Lo sviluppo di questa parte dello stent medicato è stata particolarmente impegnativa in quanto il carrier deve modificare il meno possibile la facilità di impianto dello stent, deve essere resistente all’abrasione che si crea durante il passaggio attraverso i vasi, deve poter essere sterilizzato, deve consentire il rilascio del farmaco nel tempo preposto in dosi controllate, non deve facilitare la trombogenicità e, infine, non deve promuovere l’inflammatione del vaso e dei tessuti circostanti. I carrier più utilizzati sono polimeri biocompatibili per ora non riassorbibili.

Per quanto riguarda i farmaci, infine, il sirolimus (con il gruppo dei “limus”) ed il paclitaxel sono i più diffusi e testati, sia in termini di efficacia che di sicurezza; in Tabella 2 sono riportati i livelli di studio e di approvazione dei diversi stent medicati.

TIPI DI STENT E FARMACI

STENT MEDICATI DI PRIMA GENERAZIONE

STENT MEDICATO CON SIROLIMUS

E' il primo e più studiato farmaco del gruppo dei limus ed è stato lanciato in ambito coronarico con lo stent Cypher (Cordis, Johnson & Johnson Co, Florida, USA). Tale device è costituito da una piattaforma metallica, prodotta dall'azienda medesima, su cui è montato un copolimero misto di polietilene-covinil acetato e poli-n-butil metacrilato a lento rilascio, che consente di cedere il 75% della rapamicina nei primi 10 giorni successivi all'impianto ed il 100% entro i 30 giorni. Il sirolimus inibisce la fase G1 del ciclo cellulare, tramite la sua azione su mTOR, ed ha un potente effetto antiproliferativo, immunosoppressore ed antinfiammatorio (Figura 7).

Questo stent medicato è stato il primo a ricevere l'approvazione per uso clinico ed attualmente è uno degli stent medicati più utilizzati e studiati.

STENT MEDICATO CON PACLITAXEL

Il secondo stent medicato approvato dall'FDA subito dopo il Cypher, è il Taxus (Boston Scientific, Massachussets, USA). Il paclitaxel stabilizza i microtubuli e così inibisce alcune fasi del ciclo cellulare (Figura 7), risultando in una potente azione antiproliferativa. Il Taxus è, con il Cypher, lo stent medicato più diffuso e studiato al momento.

STENT MEDICATI DI SECONDA GENERAZIONE

STENT MEDICATO CON EVEROLIMUS

L'everolimus rientra nella famiglia dei limus e differisce dal sirolimus per un'unica variazione della struttura molecolare alla posizione 40, con la stessa proprietà di inibizione a livello di mTOR (Figura 7), oltre che per un'immissione in commercio più recente. Viene utilizzato su più stent ordinari e montato attraverso un polimero sulla piattaforma di base. Rispetto ai fratelli del gruppo dei limus sembrerebbe offrire un'endotelizzazione più rapida.

STENT MEDICATO CON ZOTAROLIMUS

Un altro derivato della famiglia dei limus è lo zotarolimus che, come l'everolimus, si differenzia per un cambiamento della struttura molecolare alla posizione 40, conservando egualmente l'azione su mTOR (Figura 7).

L'Endeavor (Medtronic Vascular, California, USA) ha una piattaforma al cobalto-cromo su cui, tramite un polimero alla fosforilcolina, viene caricato lo zotarolimus. Una delle proprietà principali, rispetto allo stent con sirolimus, è la maggior rapidità di cessione del farmaco che raggiunge il 75% dopo 3 giorni. Dopo il Cypher ed il Taxus è il device più studiato.

STENT MEDICATO CON TACROLIMUS

Il tacrolimus, pur appartenendo alla famiglia dei limus, non agisce attraverso l'inibizione dell'mTOR e blocca le cellule nella fase G0 del ciclo cellulare (Figura 7), ovvero impedisce alle cellule di replicarsi pur mantenendo inalterate le altre funzioni. Inoltre, a differenza del sirolimus e dello zotarolimus, esercita una potente azione inibitoria in particolare sulle cellule muscolari lisce, piuttosto che sulle cellule endoteliali.

La Sorin Biomedica Cardio (Italia) carica questo farmaco sulla piattaforma metallica del carbostent, prodotto dall'azienda medesima, senza utilizzare polimeri, a formare lo stent Janus che, per ora, non ha dato risultati promettenti in termini di restenosi nel confronto con lo stent non medicato analogo.

ALTRI STENT MEDICATI

Nonostante i suddetti stent medicati siano i più diffusi ed abbiano una superiore corposità scientifica a supporto, vi sono anche altri device che hanno ottenuto l'approvazione per uso clinico o che sono attualmente in fase di studio (Tabella 2). Tali prodotti si differenziano sulla base di numerose caratteristiche che vanno dalla piattaforma metallica di base, al polimero ed al farmaco usati.

DIFFERENZE TRA STENT MEDICATO E NON MEDICATO

L'analisi dei risultati a lungo termine (fino a 4 anni) del Cypher e del Taxus, gli stent medicati più usati, ha dimostra una netta e significativa riduzione della restenosi angiografica e clinica, rispetto alle corrispettive piattaforme non medicate [40]. Nonostante questa inequivocabile superiorità, però, sono emerse in questi anni alcune conseguenze apparentemente inaspettate che non erano state riscontrate con gli stent ordinari non medicati:

RIENDOTELIZZAZIONE

Dopo almeno 30 giorni dall'impianto dello stent, la riendotelizzazione delle lesioni coronariche è molto più scarsa negli stent medicati rispetto a quelli non medicati (Figura 8); allo stesso modo, la presenza di segni di trombosi intrastent supera il 60% in caso di stent medicati rispetto a meno del 10% di un uno stent non mediato [41]. Ciò significa che il processo naturale di guarigione dopo

impianto di stent medicato non è così rapido come si ipotizzava; allo stesso modo, la produzione di una neoformazione intimale più scarsa rispetto al device non medicato, con un'inadeguata copertura delle maglie metalliche, espone il device alla formazione di trombosi [41,42].

“THE BIGGER, THE BETTER”

L'era dello stent non medicato è stata caratterizzata dalla teoria del “the bigger, the better”, ovvero la necessità di ottenere il massimo lume endovascolare dello stent a fine procedura, visto che ciò si associava ad un migliore risultato a distanza. Con l'avvento degli stent medicati questo motto ha perso temporaneamente importanza: da un lato sulla base delle superiori doti antiproliferative degli stent medicati, dall'altro sul timore che eccessive sovradistensioni potessero alterare la struttura del polimero con un conseguente rilascio anomalo del farmaco. Anzi, è emerso da analisi più recenti che la sottoespansione dello stent è un forte predittore di restenosi soprattutto quando si utilizzano gli stent medicati [43,44,45]. Infatti, mentre la sottoespansione dello stent non medicato è stata riscontrata solo nel 20% delle restenosi intrastent, la sottoespansione dello stent medicato arrivava quasi a 2/3 dei casi esaminati [43,44,45].

DISFUNZIONE ENDOTELIALE

L'impianto degli stent medicati sembra provocare un'importante disfunzione dell'endotelio [46] che può condurre ad un incremento delle complicanze cardiache da anomala risposta vasomotoria della coronaria [47].

INFIAMMAZIONE

Gli stent provocano una risposta infiammatoria e di ipersensibilità a livello tissutale, accentuata dal polimero utilizzato come carrier, che può manifestarsi anche con effetto protrombogeno; tale

fenomeno si protrae per un tempo più lungo in caso di stent medicato rispetto al non medicato (Figura 9 e 10) [48].

CIRCOLO COLLATERALE

Le sostanze antiproliferative utilizzate negli stent medicati inibiscono la produzione di molteplici mediatori e fattori di crescita cellulari al fine di contrastare la restenosi; d'altro canto, questa medesima azione, in particolare sui fattori di crescita cellulari, può ridurre anche la crescita di circoli collaterali che potrebbero proteggere il miocardio in caso di occlusione del vaso [49].

TROMBOSI INTRASTENT [50]

Le maglie metalliche degli stent hanno una forte capacità trombotica quando vengono esposte al flusso sanguigno; pertanto, subito dopo l'impianto, si instaura una duplice antiaggregazione piastrinica in grado di prevenire questo evento. La capacità di riendotelizzazione del device è fondamentale in questo contesto; infatti, quando lo stent viene completamente ricoperto dall'endotelio, cessa il rischio trombotico.

L'importanza di evitare la trombosi intrastent risiede nel fatto che porta quasi sempre ad occlusione acuta del vaso: si tratta, quindi, di un evento avverso maligno che clinicamente si estrinseca spesso con infarto miocardico acuto e morte [51].

Questo argomento, proprio per il suo peso clinico, è divenuto negli ultimi tempi il centro della discussione scientifica mondiale sull'impiego degli stent medicati: sono in atto, infatti, numerose polemiche, non solo sulla sicurezza di questi device, ma anche sull'uso eccessivo che se ne è fatto, al di fuori delle comprovate indicazioni [4,5].

DEFINIZIONE DI TROMBOSI INTRASTENT

Nonostante la definizione di trombosi intrastent appaia ovvia, i criteri d'identificazione di questo evento presenti in letteratura sono molteplici, sia di tipo clinico che di tipo angiografico.

Ad un estremo, la definizione angiografica prevede un flusso TIMI 0 o 1, in concomitanza di trombosi a livello del vaso con lo stent: ciò potrebbe sottostimare il fenomeno poiché i pazienti che esordiscono con arresto cardiaco potrebbero non essere sottoposti a coronarografia o autopsia.

All'altro estremo, invece, la definizione clinica si caratterizza per una presentazione acuta con alterazioni ECG in corrispondenza del territorio di distribuzione del vaso con lo stent, o per una morte improvvisa inspiegabile, in assenza di un riscontro certo di pervietà intrastent angiografica o autoptica: ciò potrebbe sovrastimare il fenomeno includendo eventi non correlati allo stent.

Pertanto, in seguito alla necessità di ottenere dati confrontabili tra loro e definizioni univoche, l'Academic Research Consortium (ARC) ha proposto una standardizzazione dei criteri per definire e classificare la trombosi intrastent (Tabella 3) [52].

TROMBOSI CLINICA

STENT NON MEDICATO

La maggioranza degli studi pubblicati in letteratura riporta solo i dati relativi alla trombosi acuta e subacuta (entro i primi 30 giorni dall'impianto dello stent), che si attesta mediamente attorno all'1-1.5% [53]. I dati sulle trombosi tardive, invece, sono piuttosto scarsi e fuorvianti, poiché legati spesso alla sospensione dell'aspirina [54].

La trombosi intrastent è comunque un evento maligno che si estrinseca fino a quasi il 50% dei casi con il decesso e fino al 40% con infarto miocardio non fatale [52,55-57].

STENT MEDICATO

Anche in questo caso la rilevanza clinica della trombosi è importante visto che determina la morte del 40-50% dei pazienti, e la morte o l'infarto miocardico non fatale nel 50-70% di essi.[40,58-63].

In realtà, però, tali riscontri si modificano a seconda della definizione di trombosi adottata; infatti, un piccolo ma elegante studio pubblicato da Ong et al [64] mostra come varino i tassi di mortalità utilizzando diverse definizioni di trombosi intrastent: se si considerava una trombosi documentata angiograficamente la mortalità a 30 giorni era del 15%, se invece si utilizzava la definizione di “presunta trombosi clinica” la mortalità si moltiplicava fino al 75%.

La lenta e talvolta incompleta riendotelizzazione degli stent medicati, poi, ha allungato il periodo in cui si era abituati ad osservare la trombosi con i device non medicati, arrivando a rilevare l'evento anche ad anni di distanza dall'impianto [65]. Perciò, allo scopo di individuare in tutta la sua completezza questo fenomeno, e quindi la sicurezza dello stent, saranno richiesti in futuro follow-up molto lunghi.

Infine, mentre l'incidenza di trombosi intrastent con device non medicati sembra piuttosto omogenea nei vari gruppi di pazienti e con le diverse piattaforme, quella dei device medicati potrebbe essere diversa. La causa di tale evento potrebbe correlarsi all'introduzione di altre variabili in grado di concorrere a tale fenomeno: il polimero di assemblamento, il tipo di rilascio della sostanza antiproliferativa e la sostanza stessa. D'altro canto, considerando che l'incidenza attualmente accertata di trombosi intrastent resta comunque molto bassa (mediamente 1-1.5%), sarebbe improponibile disegnare studi di confronto tra i diversi stent sufficientemente potenti da rilevare significative differenze statistiche in questo contesto.

CONFRONTO TRA TROMBOSI DELLO STENT MEDICATO E NON MEDICATO

La valutazione dell'incidenza della trombosi intrastent, che si attesta su valori medi di 1-1.5%, è molto difficile per vari motivi. In primo luogo, la definizione e la classificazione di trombosi intrastent dovrebbero essere uguali nei diversi lavori scientifici. In secondo luogo, la complessità dei pazienti, in base alle caratteristiche cliniche e strumentali, dovrebbe essere confrontabile, così come il tipo di trattamento farmacologico aggiuntivo a cui vengono sottoposti prima e dopo l'impianto dello stent. In terzo luogo, i principali trial randomizzati disponibili includono popolazioni a rischio prevalentemente basso, perciò potrebbero sottostimare sia la restenosi che la trombosi intrastent, rispetto alla pratica clinica corrente dove vengono trattati anche casi più complessi.

Negli ultimi tempi sono state eseguite analisi su dati interpolati pubblicati in precedenza [40,58,60-62] che comprendono anche gli stessi trial randomizzati legati all'approvazione del sirolimus e del paclitaxel (gli stent medicati con follow-up più lunghi) da parte dell'FDA, ma con l'adozione della definizione di trombosi secondo l'ARC. Complessivamente, da queste analisi, emerge come non vi siano significative differenze tra stent medicato e non medicato in termini di morte ed infarto miocardico non fatale, con una necessità di nuova rivascolarizzazione per restenosi decisamente superiore in caso di stent non medicato, ad un follow-up di 4-5 anni (Figura 11). D'altro canto, alcuni di questi autori [60] sottolineano come, nonostante l'evenienza degli eventi risulti simile complessivamente, vi sia anche un incremento, seppur minimo e non significativo, di trombosi nello stent medicato dopo il primo anno dall'impianto.

PATOLOGIA DELLA TROMBOSI INTRASTENT MEDICATO

[48,50]

Al momento attuale, le informazioni sulla patologia della trombosi intrastent sono piuttosto relative. Gli studi autoptici, però, nonostante coinvolgano numeri esigui di casi rispetto al numero totale di stent impiantati in pazienti viventi, hanno permesso di eseguire alcune osservazioni in merito: innanzitutto gli stent medicati presentano depositi di fibrina persistenti, indicativi di guarigione ritardata, e una scarsa riendotelizzazione (Figura 8) con un ridotto spessore neointimale, rispetto alle piattaforme non medicate (Figura 9). Inoltre, sono emerse, come possibili concause di trombosi, la presenza di una reazione locale di ipersensibilità e di infiammazione tessutale, il posizionamento dello stent a livello ostiale o in biforcazioni, l'incompleta apposizione dello stent alla parete, la restenosi intrastent e la penetrazione dello stent nel cuore necrotico della placca (Figura 10 e 12):

MORFOLOGIA DELLA PLACCA

Il cuore necrotico della placca aterosclerotica è scarsamente irrorato, perciò la penetrazione delle maglie dello stent al suo interno può portare ad una lunga persistenza degli antiproliferativi che vengono smaltiti più lentamente. La localizzazione a livello di rami collaterali può predisporre alla trombosi perché può indurre modificazioni del flusso sanguigno e dello stress di parete. Nelle lesioni molto calcifiche si può verificare un rilascio dello stent disomogeneo, con conseguente malapposizione e alterazioni del flusso sanguigno, che potrebbe determinare un'anomala guarigione del vaso.

MALAPPOSIZIONE DELLO STENT ALLA PARETE (Figura 13)

Quando si impianta uno stent può accadere che le sue maglie non aderiscano perfettamente alla parete vascolare; ciò avviene al momento del rilascio per un'incompleta espansione del device, o a

distanza di tempo per un collasso dello stent verso il lume. La mancata aderenza tra queste due strutture ritarda la guarigione del vaso, lasciando le maglie metalliche esposte più a lungo al flusso sanguigno. Inoltre, tale fenomeno si associa alla deposizione di materiale prevalentemente trombotico nello spazio che permane tra le maglie metalliche e la parete vascolare.

INFIAMMAZIONE/IPERSENSIBILITA' (Figura 10)

L'azione molecolare dei farmaci antiproliferativi contribuisce indirettamente a mantenere attivo un processo infiammatorio a livello vasale con effetti protrombotici che nel tempo tende ad aumentare rispetto allo stent non medicato. Inoltre, si aggiunge una reazione di ipersensibilità, verosimilmente ai polimeri dello stent, che concorre al processo infiammatorio e protrombotico.

PREDITTORI DI TROMBOSI INTRASTENT [50,66]

Sono stati individuati in questi anni molteplici fattori di rischio per trombosi intrastent che coinvolgono numerosi aspetti, non solo di tipo clinico, ma anche di tipo angiografico (Tabella 4). Tra questi i più significativi sono il diabete mellito, l'insufficienza renale cronica, la disfunzione ventricolare sinistra, le dimensioni (lunghezza totale e diametro) dello stent, la sovrapposizione tra stent contigui, la biforcazione, la sottoespansione e la malapposizione dello stent e, infine, la durata e l'interruzione della duplice antiaggregazione piastrinica.

DUPLICE ANTIAGGREGAZIONE PIASTRINICA

[50,67]

La terapia antiaggregante piastrinica, dopo impianto di stent medicato, ha assunto una rilevanza di grande spessore, proprio perché dovrebbe essere in grado di proteggere il paziente dalla trombosi del device. Attualmente, le case produttrici indicano una durata di tale terapia (che per gli stent non medicati è di un mese) variabile a seconda del device, ma comunque mediamente tra 3 e 6 mesi.

L'interruzione prematura di questa terapia produce effetti devastanti legati all'incremento esponenziale di trombosi intrastent e costituisce, infatti, il predittore indipendente più forte nelle analisi multivariate: l'hazard ratio arriva fino a 160 volte per la trombosi subacuta e fino a 60 volte per la trombosi tardiva.

Da questo punto di vista, però, esistono alcune contraddizioni scientifiche; infatti, se un'estensione della duplice antiaggregazione piastrinica oltre 6 mesi sembrerebbe offrire netti benefici clinici in termini di sopravvivenza e di libertà da infarto miocardico, non è ben chiaro come mai, a dispetto delle indicazioni di produzione, una più marcata osservazione di trombosi si realizzi dopo 1 anno e non tra 6 e 12 mesi nei trial randomizzati. In ogni caso, le società scientifiche internazionali raccomandano di prolungare tale terapia ad almeno 1 anno dopo l'impianto, se il rischio di sanguinamenti del paziente non è elevato, e di deferire eventuali procedure chirurgiche elettive dopo tale periodo di tempo.

Non bisogna dimenticare, inoltre, altri due aspetti legati al prolungamento della doppia terapia antiplastrinica: in primo luogo, l'impatto economico dovuto al costo delle tienopiridine, in particolare del clopidogrel, non è trascurabile e, negli USA, si attesta attorno a 4 dollari al giorno per paziente. In secondo luogo, un prolungamento della terapia espone il paziente ad un rischio di sanguinamento teorico superiore che passa da 0.4% dopo un mese a 1% dopo 2 anni di prolungamento, rispetto all'aspirina da sola [68]. Tale rischio di sanguinamento si ripropone anche

nel caso in cui il paziente debba essere sottoposto a procedure invasive o chirurgiche; inoltre, pur non essendoci un consenso assoluto scientificamente supportato, è pratica comune sospendere questi farmaci anche in caso di interventi più semplici, come ad esempio un'estrazione dentaria. Di certo non è facile soppesare il rapporto tra rischio e beneficio in questo contesto, dato che l'evenienza di una trombosi intrastent resta comunque piuttosto rara, nonostante sia grave.

INDICAZIONI ALL'USO DI STENT MEDICATO [69]

L'approvazione dell'FDA per l'uso clinico di stent medicato e le indicazioni delle linee guida internazionali [4,5] si riferiscono solo ad alcuni tipi di lesioni con caratteristiche ben precise evinte dagli studi randomizzati relativi (Tabella 5). In verità, sulla scorta dei primi risultati positivi in termini di restenosi, associati ad una prematura euforia dei cardiologi interventisti, e ad una certa spinta commerciale, si è fatto un uso dello stent medicato che esula da tali criteri. A tale proposito, alcuni recenti lavori scientifici [70,71] dimostrano come potrebbe esserci, in effetti, un rischio maggiore di eventi avversi nell'utilizzo dello stent medicato al di fuori dei criteri di approvazione dell'FDA (Tabella 5) e delle linee guida internazionali [4,5]. Non esistono al momento, però, significativi confronti in questo senso rispetto agli stent non medicati e, tanto meno, rispetto alla rivascolarizzazione chirurgica: ovvero, se il profilo clinico ed anatomico del paziente è a maggior rischio cardiovascolare, lo è per tutti i device e anche per il CABG; perciò, non è scontato che lo stent medicato non sia comunque una scelta vantaggiosa per il paziente rispetto agli altri trattamenti.

PROSPETTIVE, INCERTEZZE E VERITA'

La letteratura scientifica contiene ormai numerosi studi di vario tipo e misura sugli stent medicati, con follow-up che arrivano fino a 5 anni: a fronte di una netta e significativa riduzione della restenosi intrastent (indicativamente un quarto), si evince un rischio di trombosi attorno all'1.5% circa, che si tramuta in morte nello 0.4-0.5% dei casi, in particolare dopo il primo anno. L'analisi di questi dati ha formato due correnti di pensiero: una, meno favorevole, che sostiene si faccia un uso eccessivo dello stent medicato senza adeguate cautele, trascurando i criteri di approvazione (Tabella 5) e tralasciando i rischi legati alle trombosi intrastent. L'altra, più favorevole, pur riconoscendo i pericoli legati al device, ritiene invece che vi siano comunque dei benefici inconfutabili ad un prezzo di rischio minimo e con un vantaggio clinico globale per il paziente.

Purtroppo, però, differenti approcci ai dati scientifici producono spesso risultati diversi ed i dettagli di queste analisi sono di importanza critica per trarre poi delle conclusioni in merito. Ma se dobbiamo tenere conto della più vasta e recente metanalisi (su quasi 20000 pazienti in 38 studi) [72], prodotta da un gruppo di autori bilanciato sul tema, emerge come il rischio di trombosi tra sirolimus e piattaforma non medicata non sembri differire significativamente, con un assodato vantaggio clinico generale, però, a favore dello stent medicato; al contrario nel paclitaxel sembrerebbe manifestarsi un lieve eccesso di trombosi rispetto alla piattaforma metallica nuda. Questa disputa probabilmente non avrà fine in tempi brevi ma di sicuro l'attenzione per lo stent medicato si è spostata dall'efficace capacità di contrastare la restenosi alla pericolosa complicità della trombosi: in pratica, la restenosi, tallone d'Achille dello stent non medicato, è stata in qualche modo sostituita dal fenomeno della trombosi tardiva (Figura 14) che rappresenta il nuovo tallone d'Achille dello stent medicato [32,73].

Il futuro della rivascolarizzazione percutanea ci riserva nuovi tipi di device (Tabella 2), che sono già in corso d'opera, adeguamenti terapeutici, che sono già raccomandati dalle società scientifiche [67],

e tecniche di impianto più precise, che sono già praticate, per contrastare le trombosi tardive, fenomeno che, tutto sommato, a dispetto di una risonanza mondiale enorme, resta comunque davvero raro seppur grave.

RIVASCOLARIZZAZIONE DEL TRONCO COMUNE CORONARICO

Il restringimento critico del TC colpisce meno del 10% dei pazienti sottoposti a coronarografia, ma si associa ad una mortalità a 5 anni quasi del 50% se trattato con la sola terapia medica [74,75].

Le linee guida internazionali raccomandano la rivascolarizzazione chirurgica come intervento di prima scelta per questo tipo di lesione coronarica [4,5], dato che offre un netto vantaggio di sopravvivenza rispetto alla terapia medica [76,77]. L'angioplastica coronarica con stent non medicato, al contrario, ha mostrato risultati clinici contrastanti; infatti, la restenosi sembrerebbe manifestarsi in modo più maligno in questo contesto rispetto ad altre sedi coronariche [14,15].

La successiva introduzione dello stent medicato, però, ha contribuito in modo determinante ad una rivalutazione della rivascolarizzazione percutanea: sono così emerse in letteratura le prime esperienze pratiche relative all'utilizzo di questi devices nel TC [6-13]. In questo nuovo panorama, con una migliore gestione della terapia antiaggregante piastrinica, i risultati clinici sono stati ottimi con un'incidenza di eventi cardiovascolari molto contenuta [6-13]. Questa evoluzione dello stent, assieme ai risultati positivi appena citati, ha rinnovato l'interesse per la strategia percutanea nel trattamento del TC.

TIPI DI RIVASCOLARIZZAZIONE

BY-PASS AORTO-CORONARICO

La rivascularizzazione chirurgica determina un inconfutabile beneficio clinico per il paziente con stenosi critica del TC: tale vantaggio si manifesta con un miglioramento della sopravvivenza che perdura almeno fino a 15 anni di distanza [76,77]. Queste evidenze scientifiche, che risalgono ad oltre 20 anni fa, hanno sancito il by-pass aorto-coronarico come il gold standard terapeutico per questa patologia. In quest'arco di tempo, però, la terapia medica ed il trattamento percutaneo con stent hanno avuto sviluppi e miglioramenti notevoli e non vi sono, in verità, confronti attuali tra queste diverse strategie.

Anche, il by-pass aorto-coronarico si è evoluto in questi anni e, nonostante ciò e l'indubbia pervietà dell'arteria mammaria che sfiora il 90% a 15 anni, rimane comunque legato a complicanze perioperatorie non trascurabili. I rischi principali dell'intervento chirurgico di rivascularizzazione coronarica del TC sono una mortalità intraospedaliera del 2-2.5%, che arriva al quasi 12% dopo 1 anno [78]. Oltre a ciò, bisogna considerare anche altri svantaggi meno gravi quali il rischio di complicanze neurocognitive (24% a 6 mesi) [79] o la convalescenza prolungata con lenta ripresa totale delle attività quotidiane. Infine, vi sono poi le altre complicazioni tipiche degli interventi chirurgici maggiori come ad esempio le infezioni, la deiscenza della ferita, i sanguinamenti con necessità di trasfusione o re-intervento, e così via [11,12].

ANGIOPLASTICA CON STENT

Il trattamento percutaneo del TC è stato ripreso in considerazione negli anni '90 con l'introduzione dello stent, dato che i risultati con angioplastica semplice sono stati pessimi con una mortalità che superava il 50% [80]. In seguito, sono state pubblicate molteplici casistiche con l'uso dello stent non medicato che, nonostante un ovvio miglioramento rispetto all'angioplastica semplice, hanno mostrato un'incidenza di restenosi piuttosto elevata con eventi cardiovascolari fino al 34% e mortalità ad oltre il 10% [14,15,81-83].

L'introduzione dello stent medicato ha prodotto, con le sue doti antirestenotiche, una ripresa del trattamento del TC non protetto con questo device: i risultati sembrano buoni con un'importante riduzione degli eventi cardiaci ed una mortalità a distanza che va dal 2%, nei casi a basso rischio, al 14%, nei casi ad alto rischio [6-13,84,85].

CONFRONTO TRA BY-PASS AORTO-CORONARICO E STENT MEDICATO

I dati presenti in letteratura su questo argomento sono scarsi ed eterogenei; inoltre, sono in corso alcuni trial randomizzati con grandi popolazioni proprio al fine di confrontare stent medicati e by-pass aorto-coronarico per la coronaropatia multivasale, compresa la patologia del TC.

I dati attualmente disponibili [11,12,86] suggeriscono che nelle prime fasi ci sia uno scontato vantaggio a favore dello stent dovuto ai maggiori eventi perioperatori che si verificano con il by-pass aorto-coronarico. Questa differenza, con il passare dei mesi, tende ad annullarsi prevalentemente trascinata dallo sviluppo di restenosi intrastent, con tassi di mortalità simili, almeno fino al follow-up disponibile [11,12,86]. Tutto ciò si modifica, però, a seconda della sede in cui si trova la lesione sul TC; infatti, se colpisce la biforcazione distale il trattamento con stent è

maggiormente soggetto a complicanze e restenosi [87,88], piuttosto che nelle localizzazioni al corpo o all'ostio, dove i risultati sono molto migliori [89].

SEDE ED ANATOMIA DELLA STENOSI

Le linee guida internazionali [4,5] non prevedono distinzioni particolari sulla localizzazione della stenosi nel TC; infatti, le lesioni possono coinvolgere l'ostio, il corpo o la biforcazione distale verso i rami principali, l'arteria discendente anteriore e circonflessa.

L'efficacia e la sicurezza dello stent per lesioni del corpo e dell'ostio sono molto elevati in confronto alle lesioni che interessano la biforcazione distale. Infatti, meno dell'8% dei pazienti ha un evento cardiovascolare maggiore in caso di stenosi senza biforcazione con una mortalità cardiaca totale di 2.7% ad un follow-up medio di circa 2 anni [89]. Se invece bisogna trattare la biforcazione distale, gli eventi a distanza sembrano moltiplicarsi fino a quasi metà dei pazienti trattati in alcuni casi [88].

Da ciò si può desumere che la vera sfida dello stent medicato nel TC è diretta verso la localizzazione della stenosi a livello della biforcazione. Tale sede può essere coinvolta dalla stenosi in modi differenti a seconda del grado di coinvolgimento delle diramazioni che costituiscono la biforcazione stessa (Figura 15).

TRATTAMENTO DELLA BIFORCAZIONE

DISTALE

Le biforcazioni rappresentano per il cardiologo interventista una sfida; ciò dipende dal fatto che queste lesioni sono gravate da un successo procedurale minore e che si associano ad una maggiore incidenza di restenosi a distanza, nei confronti delle lesioni che non interessano una biforcazione [90-92]. L'avvento degli stent medicati, però, ha permesso di migliorare i risultati, soprattutto a distanza, del trattamento di queste lesioni, anche se la restenosi a livello dell'ostio del ramo secondario rimane comunque un problema [93].

Allo scopo di trattare queste stenosi coronariche in biforcazione, si sono sviluppate varie tecniche di approccio che utilizzano uno o due stent [17,18,92]. La strategia del "provisional stenting" prevede di eseguire l'angioplastica con stent sul vaso principale ed un'eventuale successiva angioplastica semplice, preferibilmente con kissing-balloon, sul ramo secondario [17,18,92]: solo nel caso in cui il risultato non sia buono si procede all'impianto di un secondo stent anche nel ramo secondario. Le altre strategie prevedono l'utilizzo diretto di due stent, sia nel ramo principale che secondario, che vengono posizionati con tecniche differenti come riportato in Figura 16.

La scelta del tipo di strategia terapeutica dipende da vari fattori quali l'anatomia della lesione e l'esperienza dell'operatore; in genere, comunque, è consigliabile usare due stent solo se il rischio di chiusura del ramo secondario è alto e clinicamente pericoloso per il paziente [17,18,92]. Inoltre, bisogna anche ricordare che il rischio di trombosi intrastent è superiore quando si utilizzano due stent rispetto ad uno singolo, tanto più se sono medicati [16].

SCOPO

Lo scopo di questa tesi è analizzare la sicurezza e l'efficacia clinica dell'angioplastica percutanea con stent medicato nel trattamento di stenosi coronariche sintomatiche localizzate a livello del tronco comune, fornendo anche una più ampia visione di questo innovativo device di recente introduzione ed un confronto con il trattamento di riferimento costituito dal by-pass aorto-coronarico.

Lo studio condotto mira a dimostrare che l'angioplastica percutanea con stent medicato a carico del tronco comune coronarico è gravata da eventi avversi maggiori contenuti in popolazioni selezionate, mantenendo un adeguato profilo di sicurezza sia in termini di complicanze intraospedaliere che in termini di eventi cardiovascolari al follow-up, anche nei confronti dell'opzione chirurgica.

CONTRIBUTO ORIGINALE

MATERIALI E METODI

POPOLAZIONE E DISEGNO DELLO STUDIO

Tutti i paziente con stenosi critica a carico del TC della coronaria sinistra, studiati nel Laboratorio di Emodinamica e Cardiologia Interventistica di un singolo presidio ospedaliero da Novembre 2003 a Settembre 2007, sono stati valutati per ricevere una rivascolarizzazione percutanea. Ognuno di essi presentava angina con segni di ischemia, spontanei o indotti, compatibili con la sede della lesione coronarica. I criteri di esclusione comprendevano la presentazione con infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST o l'impossibilità a sostenere una duplice antiaggregazione piastrinica per un lungo periodo. Il TC è stato considerato non protetto in assenza di una precedente by-pass aorto-coronarico funzionante per i rami della coronaria sinistra. In caso di TC non protetto, tale trattamento è stato adottato se l'anatomia coronarica era favorevole, se vi era una controindicazione alla chirurgia o per espressa preferenza del paziente, dopo colloquio con il Cardiochirurgo.

Quarantaquattro pazienti, che presentavano queste caratteristiche, sono stati inseriti in un registro prospettico e suddivisi in due gruppi in base alla presenza di procedura percutanea in TC protetto (PP) o non protetto (PNP). Il follow-up prevedeva un controllo ambulatoriale ad 1 mese, a 3 mesi, a 6 mesi e poi annuale.

Tramite la Cardiocirurgia, sono stati identificati retrospettivamente 25 pazienti consecutivi, tra Marzo 1999 e Novembre 2003, paragonabili al gruppo percutaneo per età, sesso, frazione di eiezione del ventricolo sinistro, diabete mellito ed EuroSCORE: tali pazienti, trattati con by-pass aorto-coronarico per il medesimo tipo di patologia (in assenza di vizi valvolari significativi), sono stati utilizzati come gruppo di controllo (PC).

L'osservazione degli eventi avversi maggiori (MAE) comprendeva la morte cardiaca, gli altri eventi cardiovascolari, le altre complicanze procedurali e le nuove procedure di rivascolarizzazione coronarica a livello del vaso colpevole. E' stata posta particolare attenzione, però, anche alla mortalità totale (cardiaca e non cardiaca). Il follow-up angiografico era previsto solo nel caso di recidiva di angina o di nuova evidenza di ischemia.

DEFINIZIONI

La lesione coronarica è stata considerata critica se era $\geq 50\%$ nella proiezione più severa, previa somministrazione di nitrati intracoronarici, quando possibile.

La morte è stata suddivisa in cardiaca e non cardiaca; i decessi per causa ignota sono stati considerati di origine cardiaca. Tra gli eventi cardiovascolari sono stati considerati l'infarto miocardico acuto, le emorragie maggiori, gli eventi cerebrovascolari non transitori periprocedurali, le aritmie ventricolari maligne, lo scompenso cardiaco, la sindrome da bassa portata cardiaca. Tra le altre complicanze procedurali sono state considerate le infezioni che abbiano provocato il prolungamento del ricovero o la necessità di intervento, le complicanze vascolari femorali che abbiano richiesto la riparazione chirurgica, l'insufficienza renale con necessità di dialisi, l'impianto di pace-maker definitivo, l'insufficienza respiratoria con necessità di intubazione prolungata, le trombosi venose profonde o l'embolia polmonare.

L'infarto miocardico è stato definito un aumento della creatinina-kinasi totale (almeno 2 volte il valore basale nel caso di procedura percutanea e almeno 5 volte nel caso di intervento chirurgico) con un concomitante incremento della frazione miocardica. Lo sviluppo di nuove onde Q patologiche (>0.04 s) all'ECG, invece, è stato utilizzato come criterio distintivo di infarto miocardico Q rispetto al non-Q.

Un'emorragia è stata definita maggiore se responsabile di compromissione emodinamica, di intervento o trasfusione e, infine, tutti i sanguinamenti a livello intracranico.

Le lesioni a livello della biforcazione distale del TC sono state suddivise secondo la classificazione adottata nel Laboratorio di Emodinamica e Cardiologia Interventistica della Duke University (Durham, North Carolina, USA) (Figura 17) [94]: tipo A) vaso principale pre-biforcazione, tipo B) vaso principale post-biforcazione, tipo C) vaso principale pre- e post-biforcazione, tipo D) ramo principale e secondario in toto, tipo E) ostio del ramo secondario, tipo F) vaso principale pre-biforcazione e ramo secondario ostiale.

Per i gruppi PP e PNP, il successo angiografico è stato definito come una stenosi residua post-procedurale $<30\%$ con flusso intracoronarico normale ed in assenza di dissezioni coronariche; il successo procedurale, invece, prevedeva anche l'assenza di MAE intraospedalieri.

La rivascularizzazione del vaso colpevole è stata intesa in due modi differenti: per i gruppi PP e PNP come ogni nuova procedura eseguita a carico del vaso trattato; per il gruppo PC come ogni nuova procedura eseguita a carico del vaso trattato o dei by-pass aorto-coronarici per la coronaria sinistra. Per restenosi della lesione trattata abbiamo inteso un restringimento $\geq 50\%$ all'interno o ai bordi (5 mm prossimale o distale) dello stent o a livello dell'ostio del ramo secondario.

L'analisi quantitativa della lesione coronarica è stata eseguita con il Software Medimatic (Genova, Italia) prima e dopo della procedura.

La stratificazione del rischio chirurgico di morte a 30 giorni è stata eseguita mediante l'EuroSCORE: rischio basso ≤ 2 , rischio medio 3-5 e rischio alto ≥ 6 [95].

PROCEDURE

La maggior parte delle procedure sono state effettuate adottando la strategia del “provisional stenting” con eventuale kissing-balloon finale. Questa tecnica prevede l’impianto di stent solo nel ramo principale, con la possibilità di posizionarne un altro sul ramo secondario se il risultato non è soddisfacente. A giudizio del singolo operatore, in base alle caratteristiche della lesione, alcune stenosi sono state trattate con due stent con tecniche diverse (Figura 13). L’ecografia intracoronarica è stata utilizzata solo in casi selezionati su decisione del singolo operatore. Sono stati impiegati stent medicati con sirolimus (Cypher, Cordis, Johnson and Jhonson Co, Florida, USA), con paclitaxel (Taxus, Boston Scientifics Co, Massachusetts, USA) e zotarolimus (Endeavor, Medtronic Vascular, California, USA).

L’intervento di by-pass aorto-coronarico è stato eseguito con tecniche standard.

TERAPIA MEDICA

L’uso di inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa era consentita a discrezione del singolo operatore. Tutti i pazienti che hanno ricevuto la rivascolarizzazione percutanea sono stati trattati con aspirina (≥ 100 mg al dì) e una tienopiridina (clopidogrel 75 mg al dì o ticlopidina 250 mg 2 volte al dì) per 3-6 mesi; dall’inizio del 2006 la durata della duplice antiaggregazione piastrinica è stata prolungata ad almeno 1 anno. I pazienti trattati con rivascolarizzazione chirurgica, invece, hanno ricevuto solo l’aspirina. Le tienopiridine sono state somministrate preferibilmente almeno 3 giorni prima dell’angioplastica; in alternativa i pazienti ricevevano una dose di carico di clopidogrel (300-600 mg in base al peso corporeo) al termine della procedura.

ANALISI STATISTICA

I dati sono stati esaminati con il software SPSS 11 per Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Le variabili continue sono state espresse come $\text{media} \pm \text{deviazione standard}$ e sono state confrontate con il test t-Student per campioni indipendenti. Le variabili categoriche sono state riportate come valore percentuale e sono state paragonate con il chi-quadrato di Pearson. Le curve di sopravvivenza sono state costruite con il metodo di Kaplan-Meier adottando il test di log-Rank per individuare le differenze. Il valore della $p < 0.05$ è stato utilizzato per confermare la significatività statistica.

RISULTATI

CARATTERISTICHE CLINICHE E STRUMENTALI (Tabelle 6-8)

L'età media della popolazione studiata era di 69 anni. Circa un terzo dei pazienti aveva il diabete o aveva avuto un precedente infarto miocardico. Il rischio chirurgico di morte, calcolato con l'EuroSCORE, era elevato anche se non proibitivo (media 7.4) e, nella maggior parte dei casi ≥ 6 . Poco più della metà della popolazione si è presentata con un'angina da sforzo stabile. La frazione di eiezione del ventricolo sinistro era ridotta in circa metà dei casi, anche se raramente $< 40\%$. La lesione colpevole si trovava a livello della biforcazione distale del TC nella maggior parte dei casi: si trattava prevalentemente di biforcazioni vere o coinvolgenti il vaso principale in toto (tipo C/D). Il tipo di stent più utilizzato è stato il paclitaxel seguito dal sirolimus, più raramente lo zotarolimus. Il ramo secondario ha richiesto il posizionamento di un successivo stent solo nel 15.9% dei casi. Il kissing-balloon finale è stato eseguito nel 81.8% dei pazienti. Il successo angiografico è stato ottenuto in tutti i casi che hanno subito una procedura percutanea.

EVENTI INTRAOSPEDALIERI ED AL FOLLOW-UP (Tabella 9)

PERIODO INTRAOSPEDALIERO

La degenza ospedaliera media è risultata circa il doppio nel gruppo PC rispetto agli altri 2 gruppi. Gli eventi osservati durante questo periodo sono stati 4: un decesso per insufficienza cardiaca refrattaria, un tamponamento ematico pericardico (che ha richiesto un nuovo intervento), un'estesa

infezione della ferita con deiscenza ed un'occlusione acuta (I giornata) del by-pass per il ramo circonflesso trattato con un'angioplastica urgente: tutti questi sono avvenuti solo nel gruppo PC.

FOLLOW-UP

Il follow-up clinico è stato completato per ognuno dei pazienti con una mediana lievemente superiore nel gruppo con terapia chirurgica (PP 24.4, PNP 23.9, PC 27.9, range 0-50, mesi). Non si sono verificati decessi correlati a cause cardiache, trombosi dello stent ed emorragie maggiori.

EVENTI AVVERSI MAGGIORI

I MAE osservati sono stati lievemente superiori nel gruppo chirurgico (PP 21.1%, PNP 24%, PC 28%), seppur non significativamente: tale superiorità è stata attribuita ad un eccesso di eventi perioperatori (PP e PNP 0%, PC 16%, $p < 0.01$), a vantaggio però di una minor necessità di nuove rivascolarizzazioni (PP 21.2%, PNP 24%, PC 16%, p ns).

Nei gruppi PP e PNP, la restenosi ha colpito lo stent con paclitaxel in 5/23 casi (21.7%), lo stent con sirolimus in 3/16 casi (18.8%) e lo stent con zotarolimus in 1/5 casi (20%): tra questi, otto presentavano all'angiografia di controllo una restenosi intrastent prevalentemente diffusa ed uno solo una restenosi focale. Nel gruppo PC, invece, è stato necessario ripetere una rivascolarizzazione a distanza in 3 pazienti: due di essi avevano sviluppato una stenosi sintomatica a carico dei by-pass in safena per la coronaria sinistra, mentre il terzo aveva una progressione di malattia sul vaso nativo a valle del precedente graft.

La maggioranza dei pazienti (69.2%) ha subito una nuova rivascolarizzazione di tipo percutaneo ed il rimanente 30.8%, tutti nel gruppo PNP, ha ricevuto una nuova rivascolarizzazione di tipo chirurgico. La curva di sopravvivenza relativa è riportata in Figura 18.

MORTALITA' TOTALE

I decessi, 6 (8.9%) in totale, sono risultati più frequenti nel gruppo PNP rispetto agli altri due (PP 5.3%, PNP 12%, PC 8%, p ns). L'unica morte per causa cardiaca è stata osservata nel gruppo PC durante il periodo intraospedaliero, mentre i rimanenti 5 decessi sono avvenuti per cause non cardiache. Tra questi, 3 pazienti sono morti in seguito ad una neoplasia: due facevano parte del gruppo PNP, e tale malattia era già presente al momento della procedura iniziale, ed 1 era del gruppo PP, ed aveva sviluppato la neoplasia a distanza di 2 anni dall'intervento chirurgico. Il quarto paziente (gruppo PNP) ha avuto un ictus cerebrale ischemico fatale avvenuto in corso di duplice antiaggregazione piastrinica. Il quinto decesso è avvenuto nel gruppo PC in seguito ad incidente stradale. Infine, non sono state osservate morti improvvise.

DISCUSSIONE

Questa esperienza clinica su pazienti selezionati trattati con stent medicato per una patologia sintomatica del TC, confrontati con un gruppo di controllo che ha ricevuto un by-pass aorto-coronarico, suggerisce che: 1) l'intervento percutaneo comporta rischi peri-procedurali minimi a differenza di quello cardiocirurgico, 2) la strategia del "provisional stenting" consente di ottenere ottimi risultati immediati e permette di evitare spesso il posizionamento di ulteriori stent sul ramo secondario, 3) i MAE a medio-lungo termine sono contenuti e sostanzialmente simili nelle popolazioni esaminate, 4) non sono state osservate morti improvvise né trombosi dello stent.

La malattia ateromasica del TC è relativamente rara (<10%) [74] e, di conseguenza, rappresenta una nicchia della patologia coronarica, associata però ad una mortalità elevata con la sola terapia medica [75,76]. Al contrario, la rivascolarizzazione chirurgica offre un netto vantaggio in termini di sopravvivenza rispetto ai farmaci [76], mentre l'angioplastica coronarica con stent metallico nudo ha mostrato risultati clinici contrastanti [14,15] in questo contesto. La successiva introduzione dello stent medicato, però, ha contribuito in modo determinante ad una rivalutazione della rivascolarizzazione percutanea del TC coronarico: sono così emerse in letteratura le prime esperienze pratiche relative all'utilizzo di questi devices [6-13]. In questo nuovo panorama, con una migliore gestione della terapia antiaggregante piastrinica, i risultati clinici sono stati ottimi con un'incidenza di eventi cardiovascolari contenuta [6-13,84,85].

Nell'esperienza clinica quotidiana del nostro centro, nonostante la popolazione considerata sia molto limitata ed abbia talvolta una procedura protetta da un precedente by-pass aorto-coronarico, i risultati sono paragonabili alle più ampie casistiche presenti negli studi già pubblicati [6-13,84,85]. Infatti, non sono state osservate complicazioni intraospedaliere, in linea con i dati della letteratura che dimostrano un successo procedurale $\geq 96\%$ [6-13,84,85]. Al follow-up, invece, l'incidenza di

MAE è stata accettabile (PP 21.2%, PNP 24%) con valori che si inseriscono al limite medio, in termini di eventi cardiovascolari (2-44%), rispetto agli altri studi già pubblicati [6-13,84,85]: la spiegazione risiede verosimilmente in alcuni elementi distintivi legati a caratteristiche cliniche, angiografiche e procedurali dei pazienti. Innanzitutto, le popolazioni sono sempre molto eterogenee e con differenti profili di rischio, sia di tipo clinico che di tipo angiografico, con un'ovvia influenza sui risultati finali osservati come, ad esempio, il coinvolgimento della biforcazione distale che va dal 65 al 94% [6-13] contro l'88.6% della nostra casistica, di cui il 75% di tipo C/D (Figura 17). Ciò può aver influito sull'esito a distanza, dato che l'interessamento della biforcazione distale del TC rappresenta un predittore sfavorevole di eventi cardiaci a distanza [87].

In secondo luogo, il nostro studio è di tipo clinico: non avendo eseguito un follow-up angiografico di routine, alcune restenosi significative potrebbero essere passate inosservate, come dimostrato dai dati prodotti da Price et al [88]; quindi, l'occorrenza di MAE riportata (PP 21.2%, PNP 24%) potrebbe essere sottostimata.

Ovviamente, poi, anche la durata del follow-up influenza l'esito a distanza, visto che lo sviluppo di restenosi è tardivo nello stent medicato. In tal senso la durata del nostro follow-up è piuttosto lunga con una mediana di oltre 2 anni: questo dato è molto favorevole perché oltrepassa abbondantemente il tempo canonico presunto di 3-9 mesi in cui è più facile che si verifichi la restenosi dello stent medicato, motivo per cui, tra l'altro, le linee guida americane consigliano un follow-up angiografico di routine in questo periodo (classe IIa - livello di evidenza C) [5].

L'approccio al trattamento della biforcazione è oggetto di discussione, tanto più se è localizzata a livello del TC distale o se viene trattata con stent medicati [17,96]. E' nostra pratica comune adoperare la strategia del "provisional stenting" con eventuale kissing-balloon finale in questo contesto. Tale tecnica offre due vantaggi, sia a favore del paziente che a favore degli operatori: da un lato rende la procedura il più semplice e veloce possibile [97,98], dall'altro contiene il rischio di trombosi intrastent, che si è rivelato molto maggiore se si posiziona uno stent anche nel ramo secondario [16]. Questa casistica rivela come si possa trattare la maggioranza dei casi con questa

tecnica; infatti, solo il 15.9% dei casi ha richiesto l'impiantato di uno stent anche nel ramo secondario. In ogni caso, i risultati immediati sono stati comunque ottimi con tale strategia, con una restenosi clinica a distanza contenuta, anche rispetto a tecniche più complesse legate all'uso di due stent. [6,96]

Analizzando i dati in base al tipo di stent medicato utilizzato, non è possibile evincere osservazioni significative in termini di confronto clinico tra i diversi device. Comunque, il successo immediato è stato analogo e gli eventi avversi al follow-up non sono stati in grado di individuare lo stent migliore tra quelli utilizzati, considerata l'entità della casistica ed il numero limitato di eventi stessi. Oltre tutto, il sirolimus ed il paclitaxel, gli stent più utilizzati nella nostra popolazione, si sono rivelati sostanzialmente sovrapponibili nel confronto a distanza dei più numerosi registri RESEARCH e T-SEARCH [13,87], anche se potrebbe esserci un maggior beneficio con l'uso del sirolimus estendendo l'osservazione ad una popolazione maggiore, come riportato nella metanalisi di Stettler et al [72].

CONFRONTO TRA GRUPPO PC E PNP. Al di là di questo studio, è sempre più attuale la discussione sull'uso che viene fatto degli stent medicati, soprattutto al di fuori dei limiti prefissati dalle società scientifiche internazionali [4,5,70,71] La patologia del TC è uno di questi ambiti dove, a dispetto delle accertate indicazioni chirurgiche tradizionali [4,5], diventano sempre più numerose le esperienze di trattamento con lo stent medicato [6-13,84-89]. Esistono, però, in questo contesto, limitati studi di confronto tra questo nuovo device e l'opzione cardiocirurgica [11,12,86]: il pensiero comune che emerge è che l'opzione percutanea, in rapida e costante evoluzione tecnologica, non sembri poi così lontana dall'opzione chirurgica, se si considerano tutti gli elementi propri delle differenti procedure. I risultati riportati [11,12,86], seppur con un follow-up più limitato del nostro, ricalcano la nostra osservazione che il by-pass aorto-coronarico garantisce una minor incidenza di eventi a distanza (prevalentemente nuove rivascolarizzazioni), al prezzo di una netta superiorità di complicanze periprocedurali, con un'incidenza totale degli eventi considerati non significativamente differente.

Un altro aspetto fondamentale interessa il profilo di rischio del paziente; infatti, i nostri risultati di confronto, così come quelli riportati da altri, [11,12,86], provengono da popolazioni a rischio chirurgico medio-alto. Non è detto che, riducendo il rischio chirurgico, i risultati clinici permangano simili tra le due opzioni terapeutiche: ciò potrà essere chiarito dagli studi randomizzati attualmente in corso.

LIMITAZIONI DELLO STUDIO

Questo studio è di tipo osservazionale e presenta un gruppo di controllo chirurgico paragonabile per le principali caratteristiche cliniche ma comunque non randomizzato; pertanto, i risultati vanno interpretati considerando sempre questi aspetti di fondamentale importanza. Inoltre, l'entità della casistica e degli eventi clinici considerati è relativamente contenuta, perciò la rilevanza clinica e le differenze tra i gruppi vanno osservate con la dovuta cautela. Infine, come già sottolineato, nonostante la durata del follow-up sia rispettabile, lo stent medicato ha determinato un allargamento del periodo di osservazione della restenosi ed ha introdotto il rischio di trombosi intrastent tardiva: tutti elementi che richiedono un periodo di follow-up lungo, in modo tale che, nel confronto con la terapia chirurgica tradizionale, siano comprese tutte le possibili complicanze di questo device.

CONCLUSIONI

Questo studio clinico mostra come l'approccio percutaneo con stent medicato alla patologia stenotante del tronco comune coronarico sia fattibile e sembra legato ad un successo procedurale elevato con un'evenienza contenuta di eventi avversi maggiori a distanza, non solo in senso assoluto ma anche nei confronti della popolazione di controllo che ha ricevuto la rivascolarizzazione chirurgica standard. D'altra parte, è altrettanto vero che è necessario selezionare con attenzione il singolo caso, soprattutto se è coinvolta la biforcazione distale del tronco comune o se vi sono dubbi sulla possibilità di mantenere una duplice antiaggregazione piastrinica prolungata. Infine, sembra sempre più plausibile la possibilità che l'angioplastica con stent medicato possa concorrere con il by-pass aorto-coronarico anche in questo contesto particolare.

FIGURE

Figura 1. La stenosi coronarica può essere trattata attraverso due tipi di rivascolarizzazione: per via percutanea, tramite l'angioplastica e lo stent (PCI), o per via chirurgica, tramite il by-pass aorto-coronarico (CABG) [99].

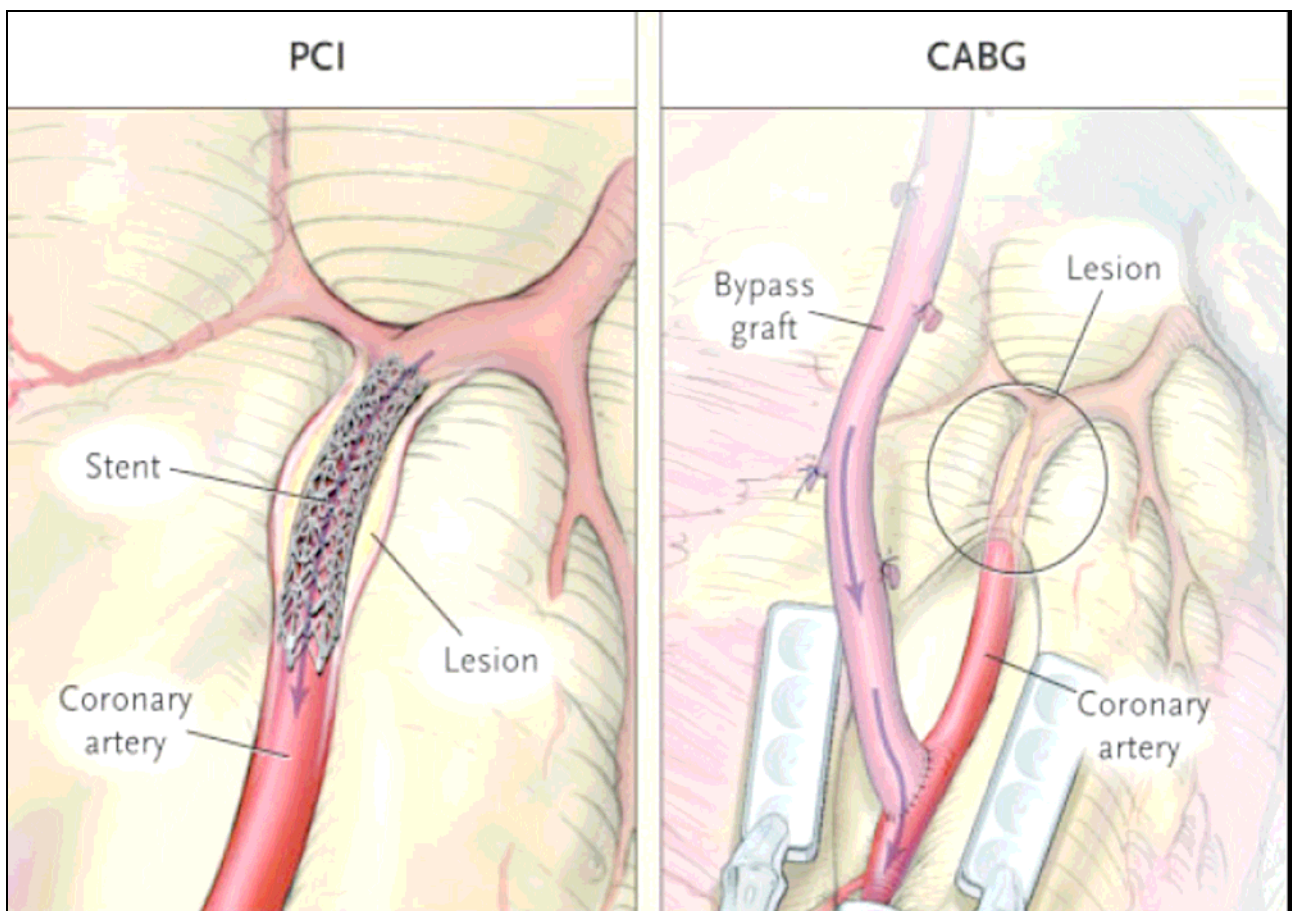
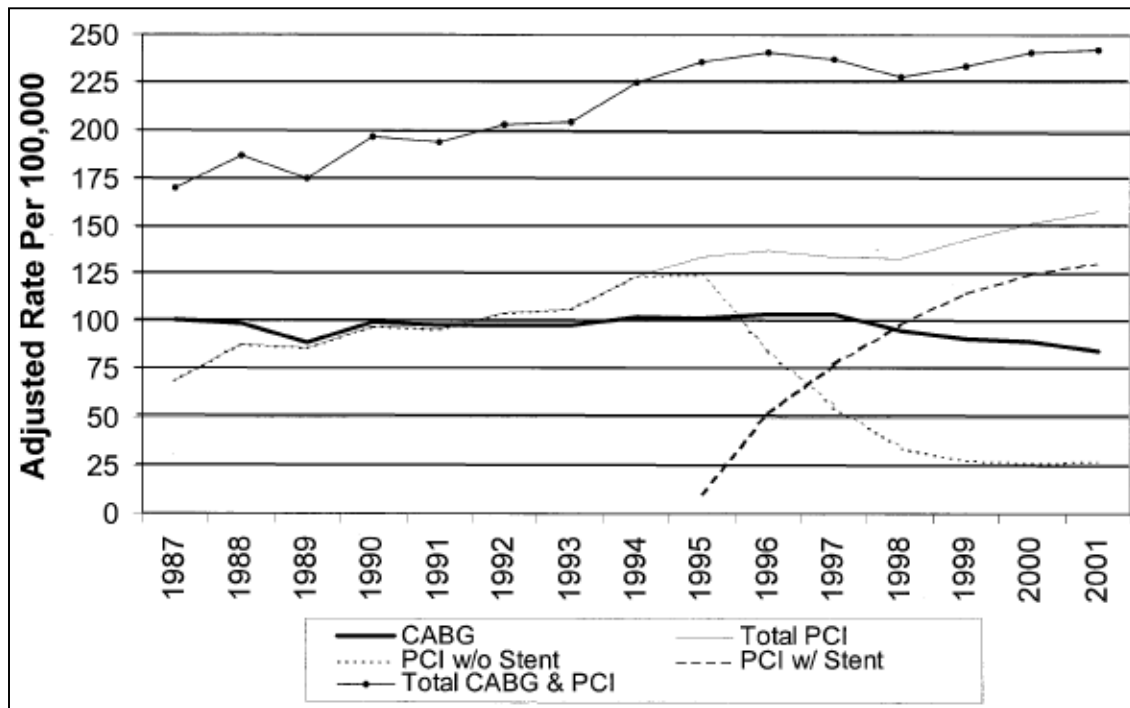


Figura 2. A) Analisi della quantità di rivascularizzazioni coronariche percutanea (PCI) e chirurgica (CABG) dal 1987 al 2001 nello stato di Washington (USA) [28].



B) Confronto numerico tra rivascularizzazioni coronariche percutanea (PCI) e chirurgica (CABG) per stenosi del tronco comune nell'ACC-NCD Registry dal 2002 al 2004 [28].

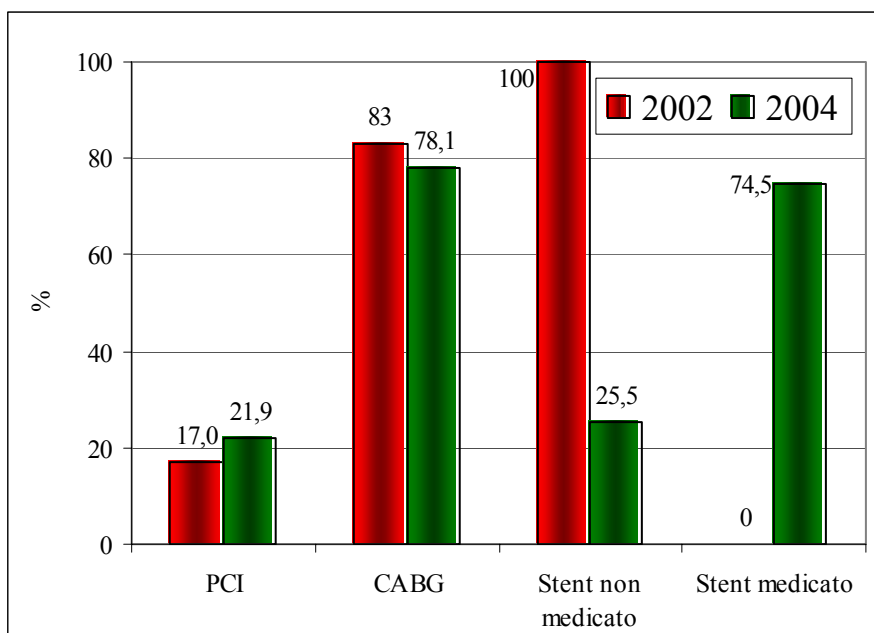


Figura 3. Andamento numerico temporale delle rivascolarizzazioni coronariche percutanee eseguite in Italia dal 1995 al 2002 [29].

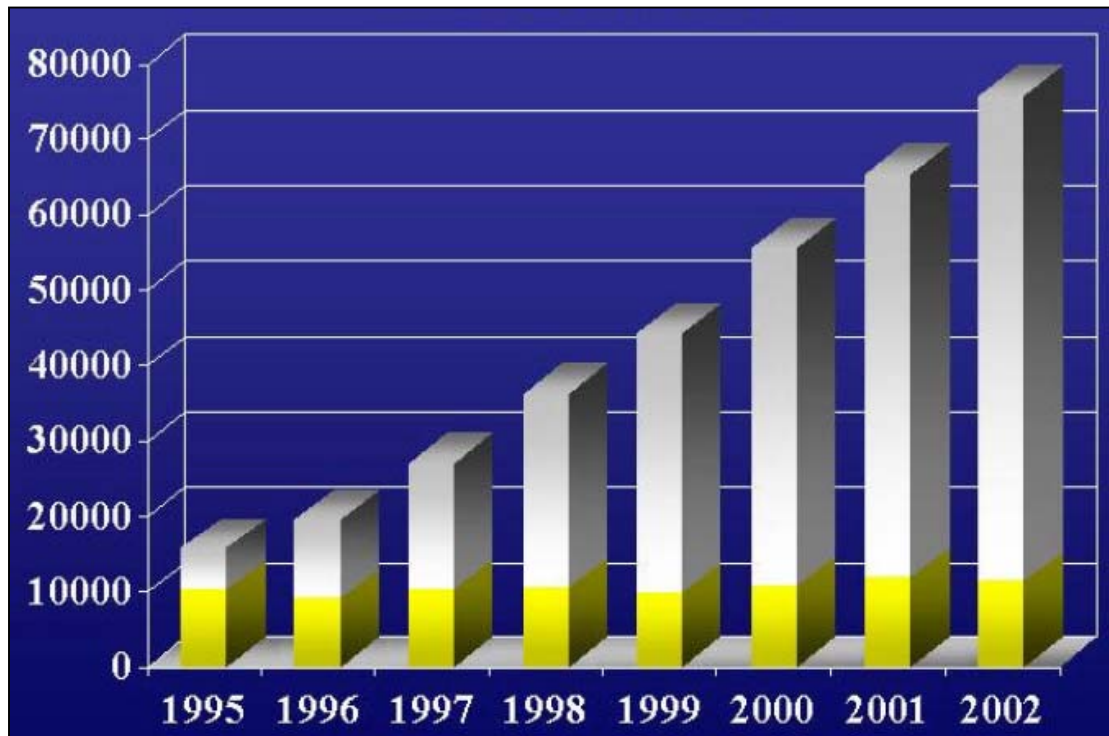


Figura 4. Danno meccanico dell'angioplastica sulla parete del vaso. A) Placca aterosclerotica prima della procedura. Dopo la procedura si crea una dissezione (B) che coinvolge l'intima e la media con successiva adesione di piastrine, formazione di trombo (C) e liberazione di mediatori dell'inflammazione [35].

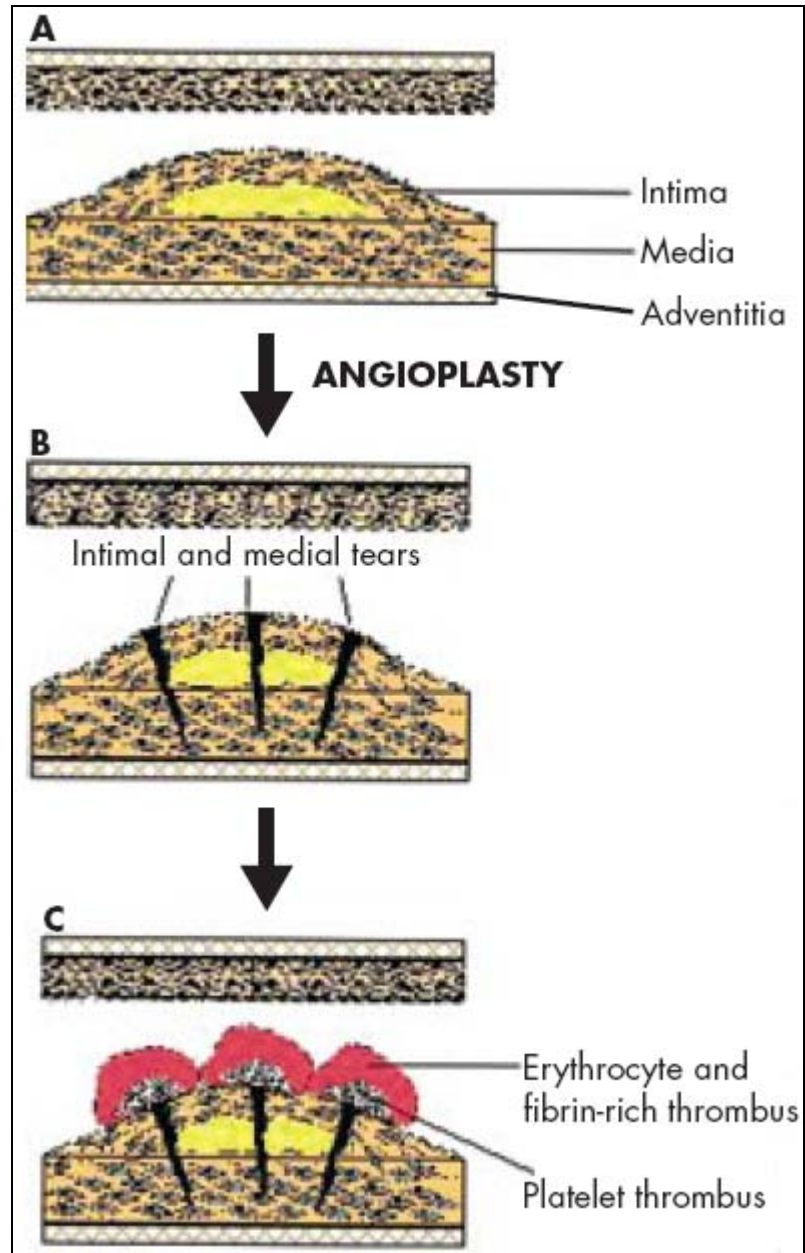


Figura 5. A) Placca aterosclerotica prima della procedura di stenting. B) Risultato immediato dopo l'impianto dello stent con denudazione dell'endotelio e deposizione di piastrine e fibrinogeno. C e D) Attivazione ed infiltrazione dei leucociti con proliferazione e migrazione di cellule muscolari lisce (SMC) nei giorni successivi alla procedura. E) Ispessimento neointimale con persistente proliferazione di SMC ed attivazione di monociti. F) Modificazioni a lungo termine (mesi/settimane) della placca, da una composizione prevalentemente cellulare ad una prevalentemente ricca di matrice extracellulare (ECM) [37].

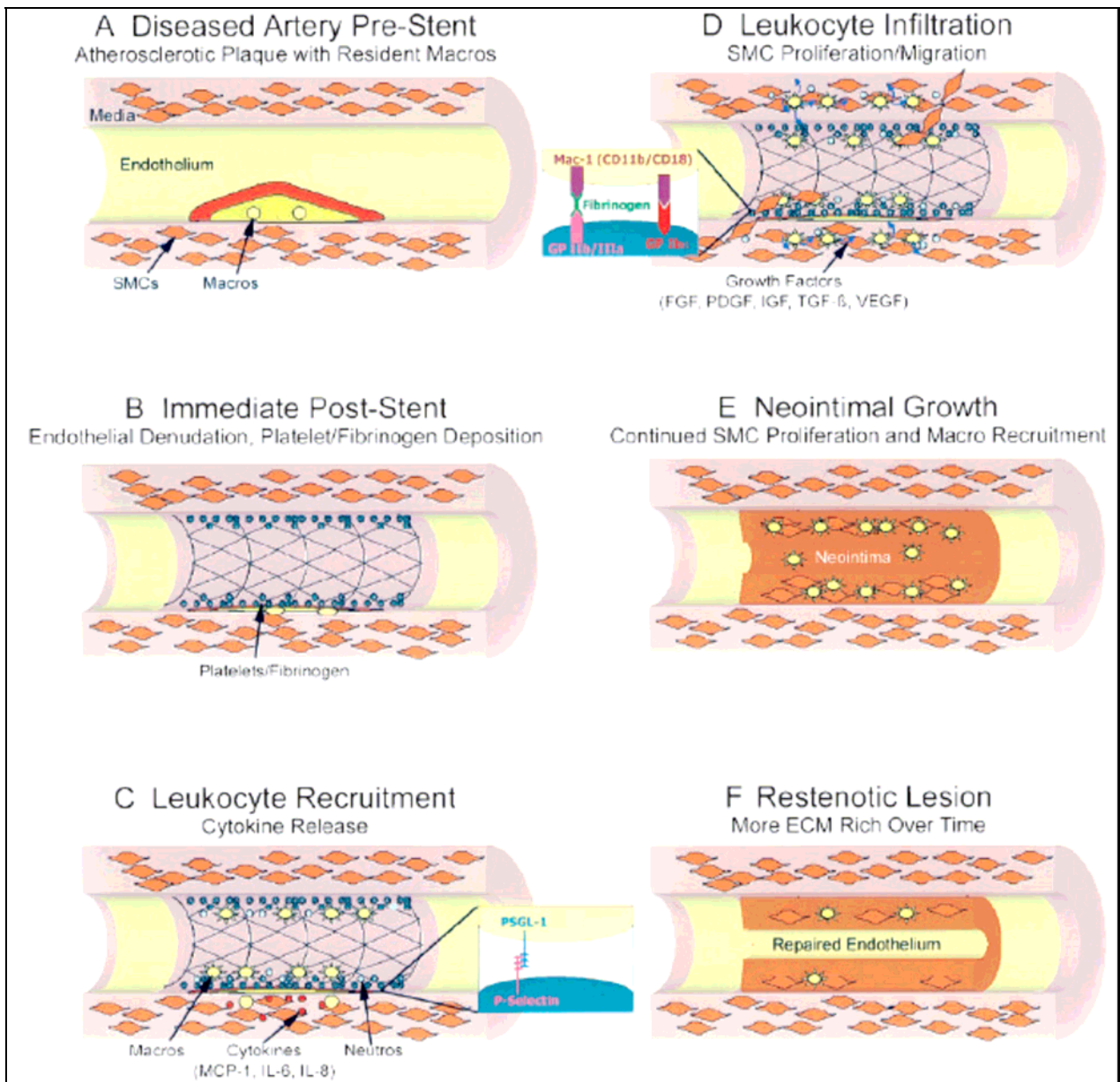


Figura 6. Rappresentazione dello stent medicato con la piattaforma metallica, il farmaco ed il carrier [63].

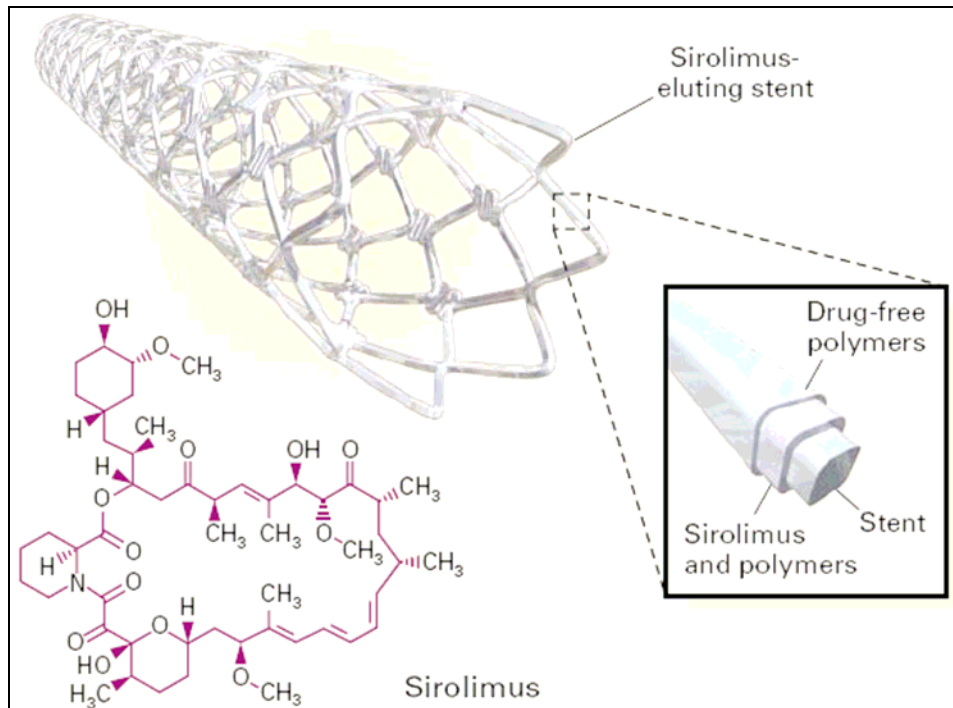


Figura 7. Meccanismo della restenosi dovuta ad impianto di stent e sede d'azione del sirolimus (e sostanze analoghe) e del paclitaxel [30,31,39].

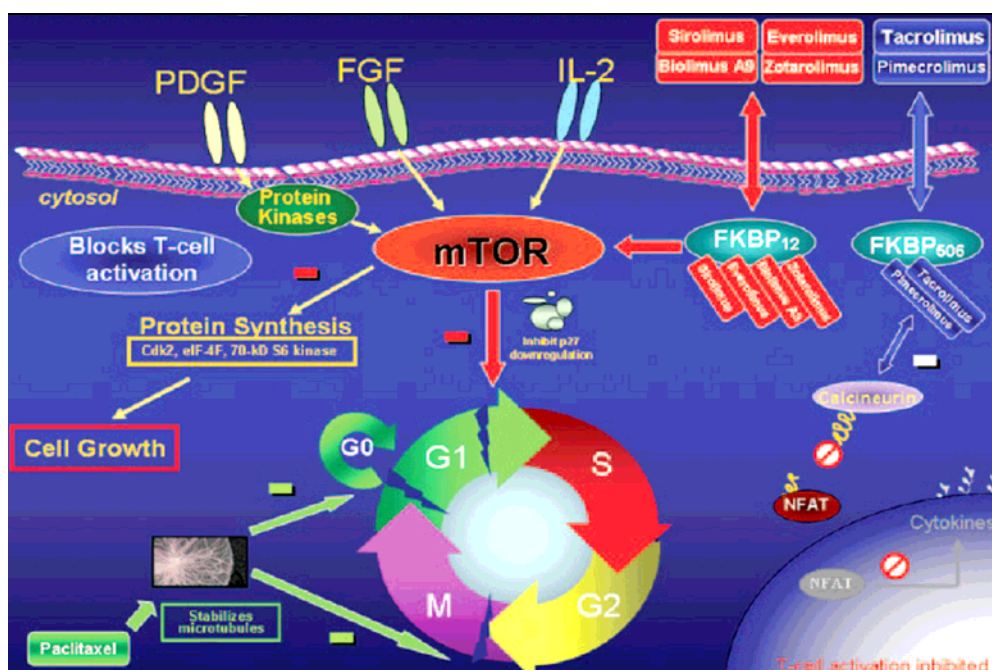


Figura 8. Andamento temporale della riendotelizzazione negli stent medicati (DES) e non medicati (BMS) [41].

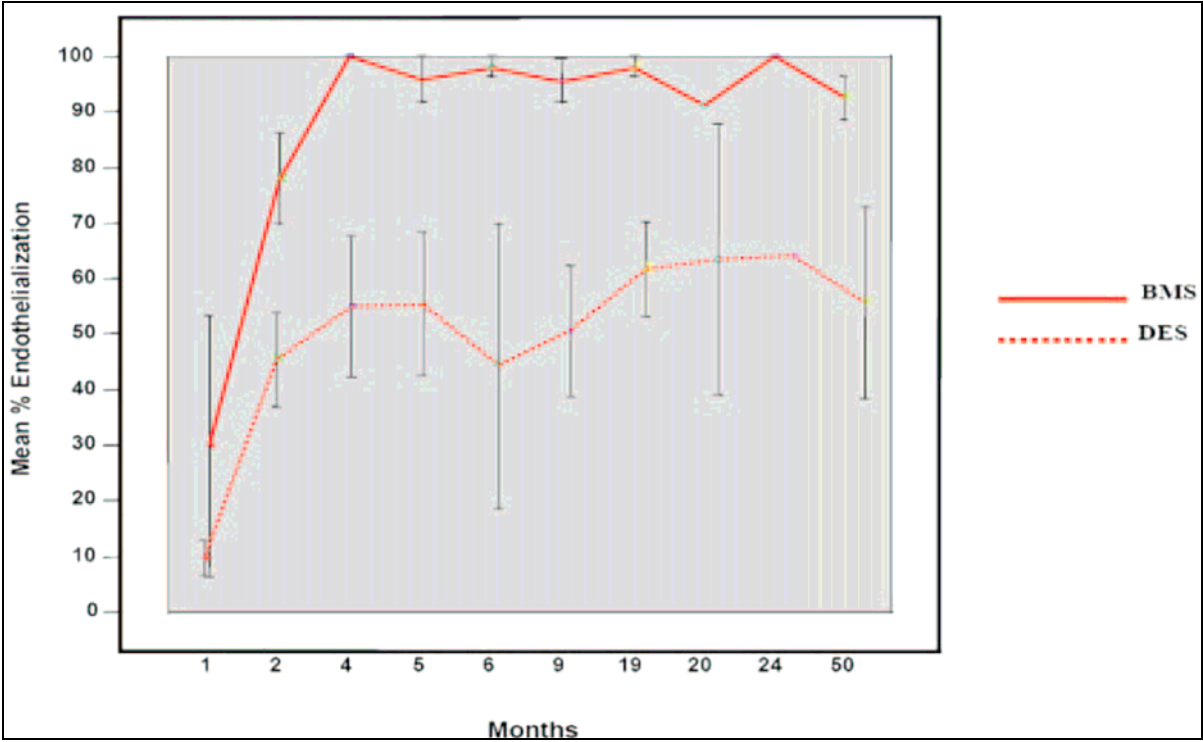


Figura 9. Modificaizoni morfologiche tessutali dopo impianto di stent medicato (Cypher e Taxus) e non medicato (BMS) tra le 2 settimane e i 18 mesi [48].

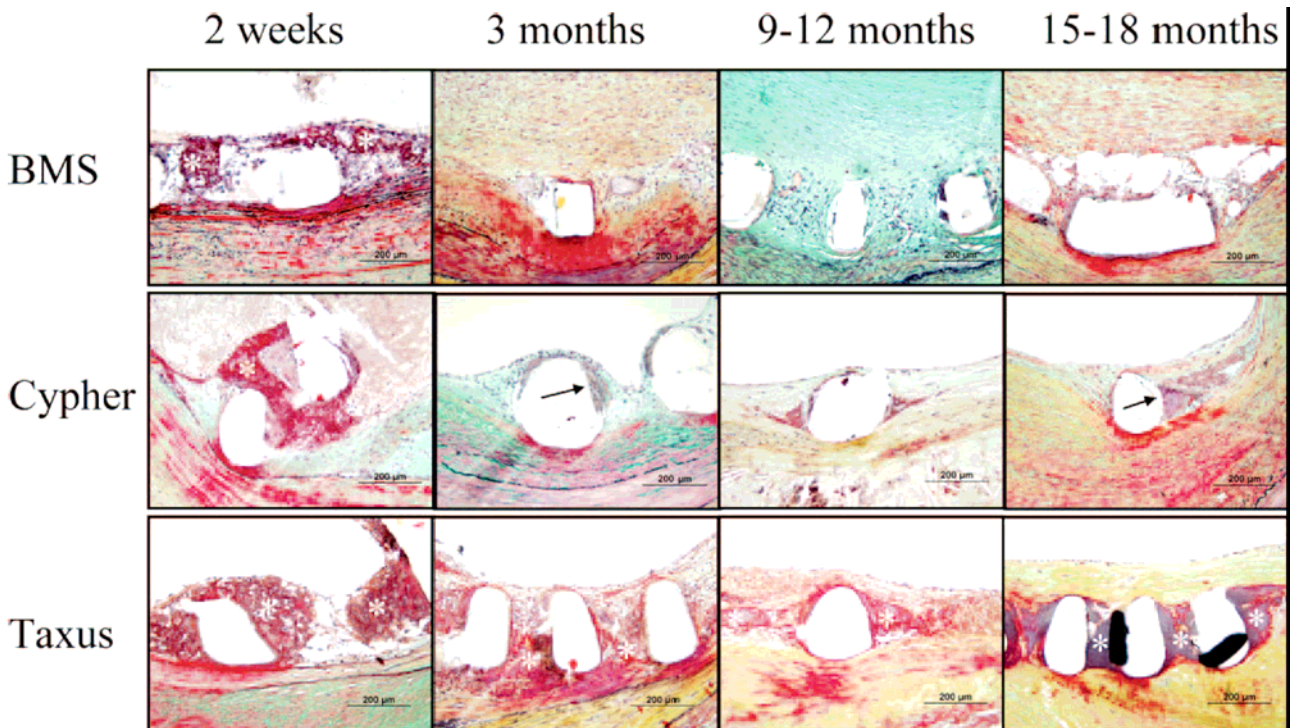


Figura 10. Andamento temporale dell'inflammazione nello stent medicato con sirolimus (Cypher) e nello stent non medicato (Bare metal) [48].

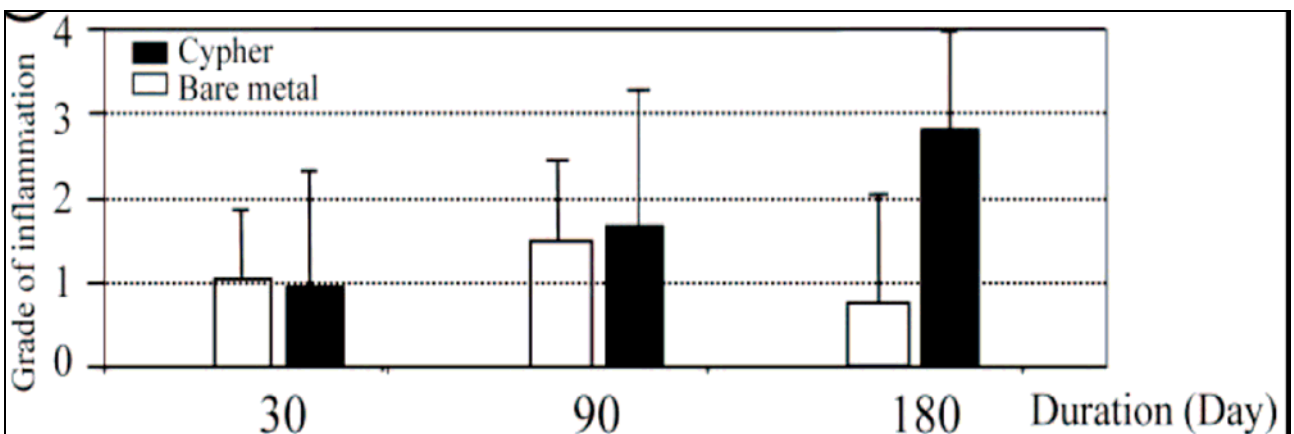


Figura 11. Confronto a 4 anni tra gli stent medicati con sirolimus (A) e paclitaxel (B) e le corrispettive piattaforme non medicate (bare-metal). Non vi sono significative differenze di mortalità ma vi è un trend di incremento, seppur minimo, a sfavore degli stent medicati, in particolare per il sirolimus, dopo 1 anno dall'impianto. L'occorrenza di infarto miocardico non fatale è simile, mentre le nuove rivascolarizzazioni per restenosi sono nettamente superiori nei device non medicati [40].

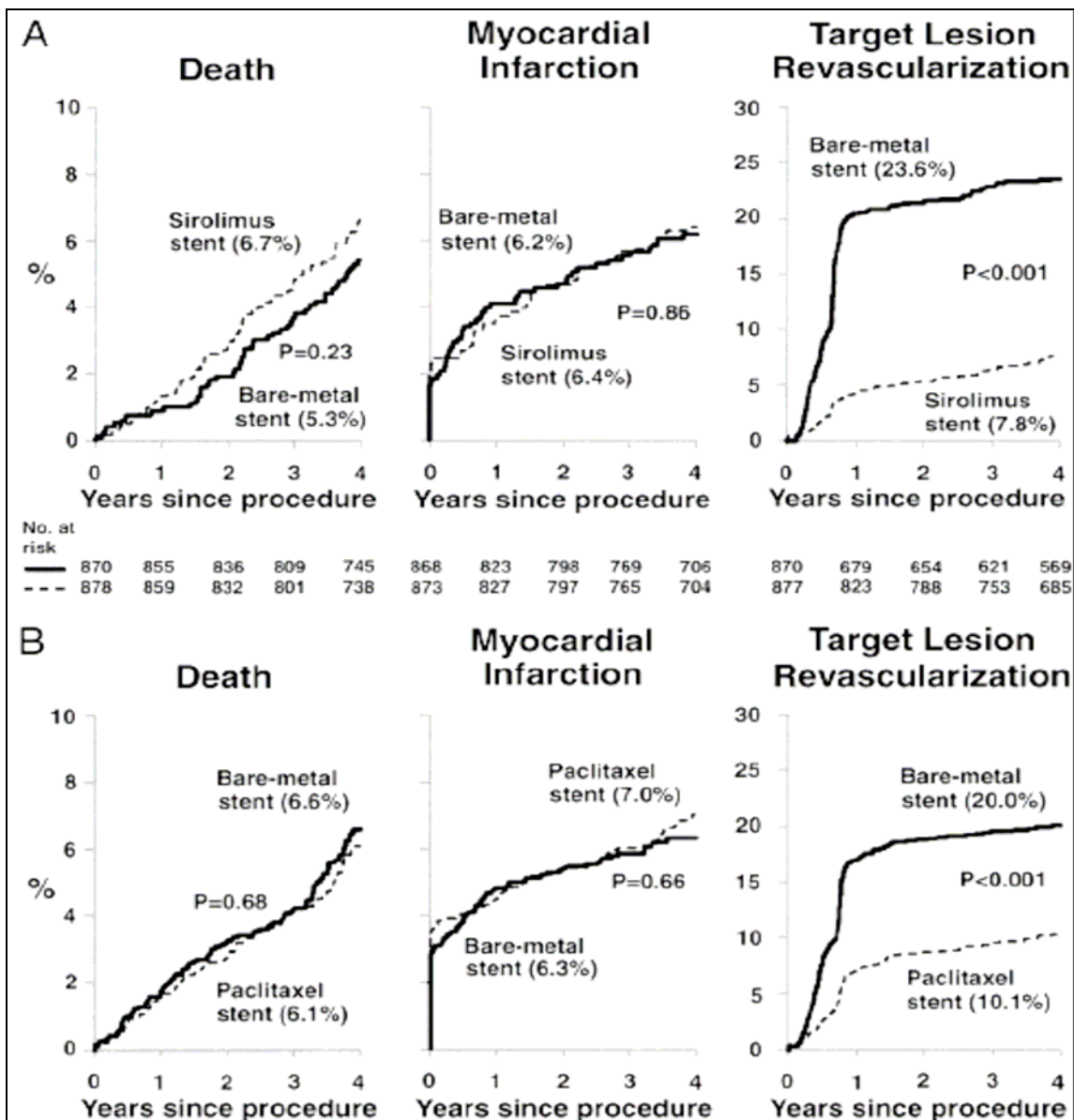


Figura 12. Esempio di trombosi intrastent (Th) con malapposizione delle maglie metalliche (*) che aggettano verso il lume [41].

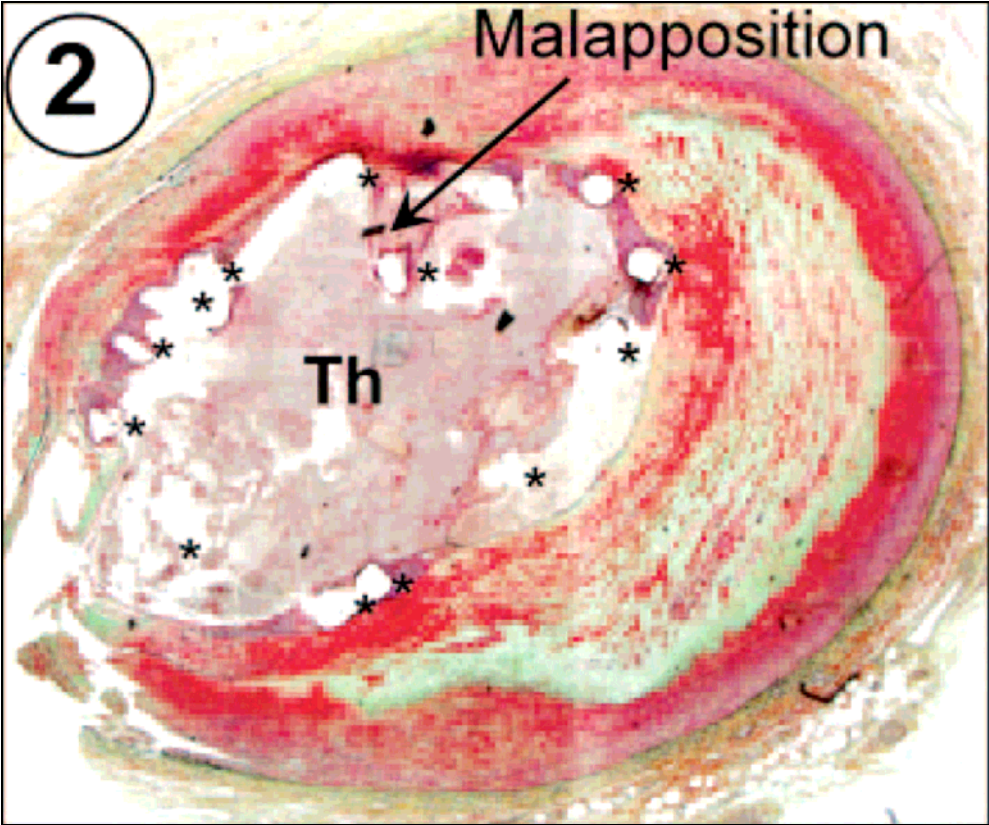


Figura 13. Rappresentazione schematica dei meccanismi patologici alla base della trombosi tardiva intrastent associata all'alterata riparazione neointimale [100].

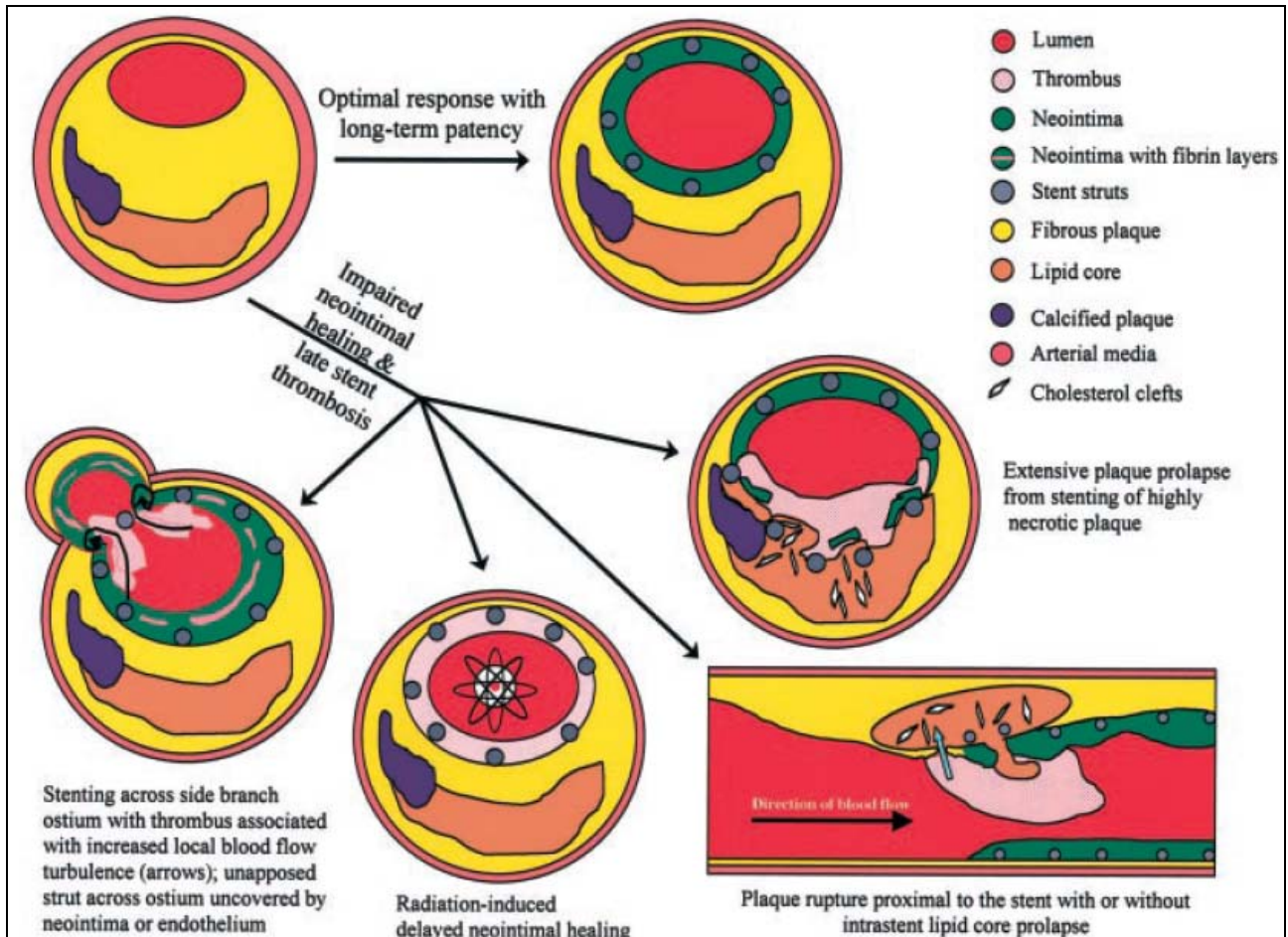


Figura 14. Meccanismi di ostruzione degli stent: lo stent metallico nudo può andare incontro a iperplasia intimale, lo stent medicato inibisce tale processo ma può essere più esposto alla trombosi visto che le maglie metalliche restano scoperte [73].

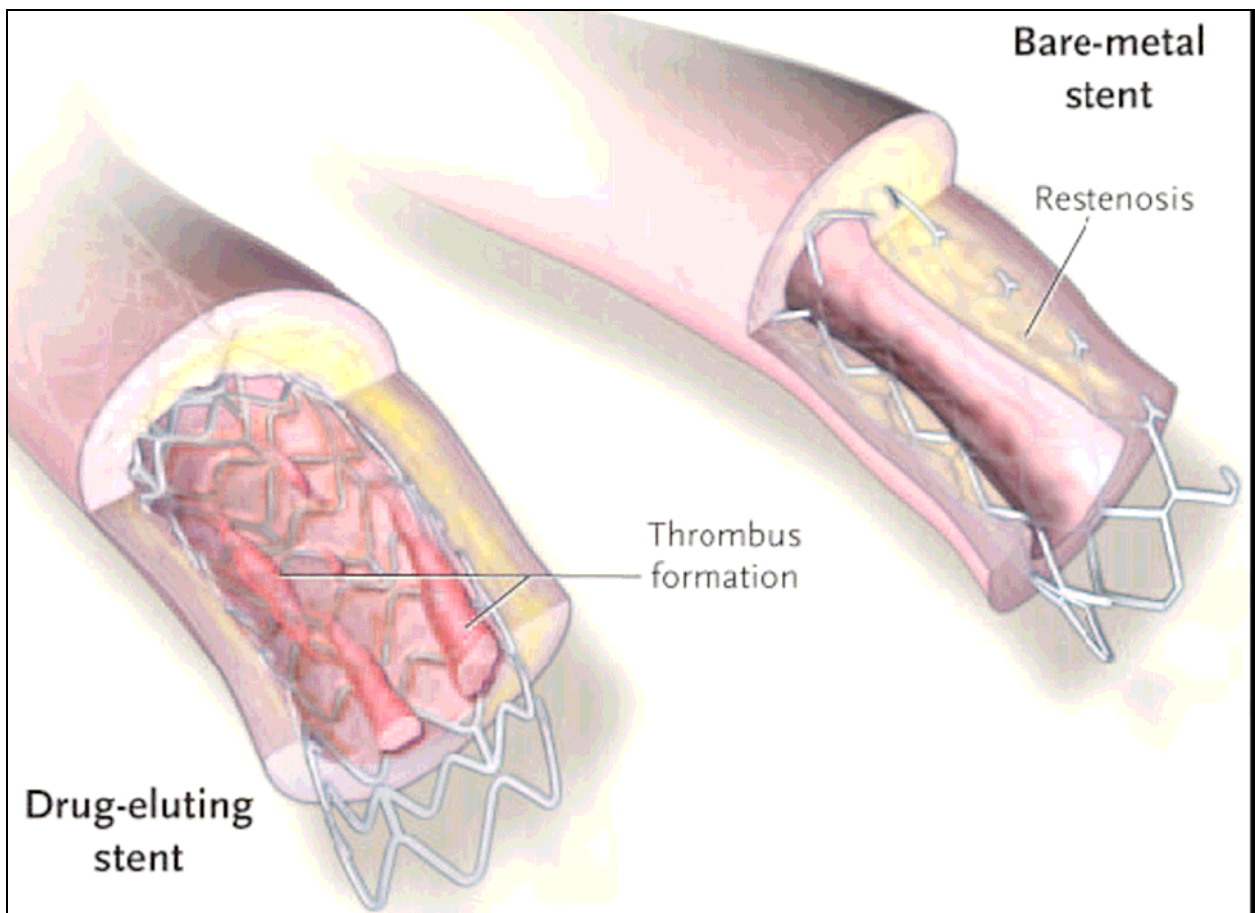


Figura 15. Rappresentazione delle stenosi coronariche in biforcazione con i diversi gradi di coinvolgimento delle diramazioni che la compongono [17].

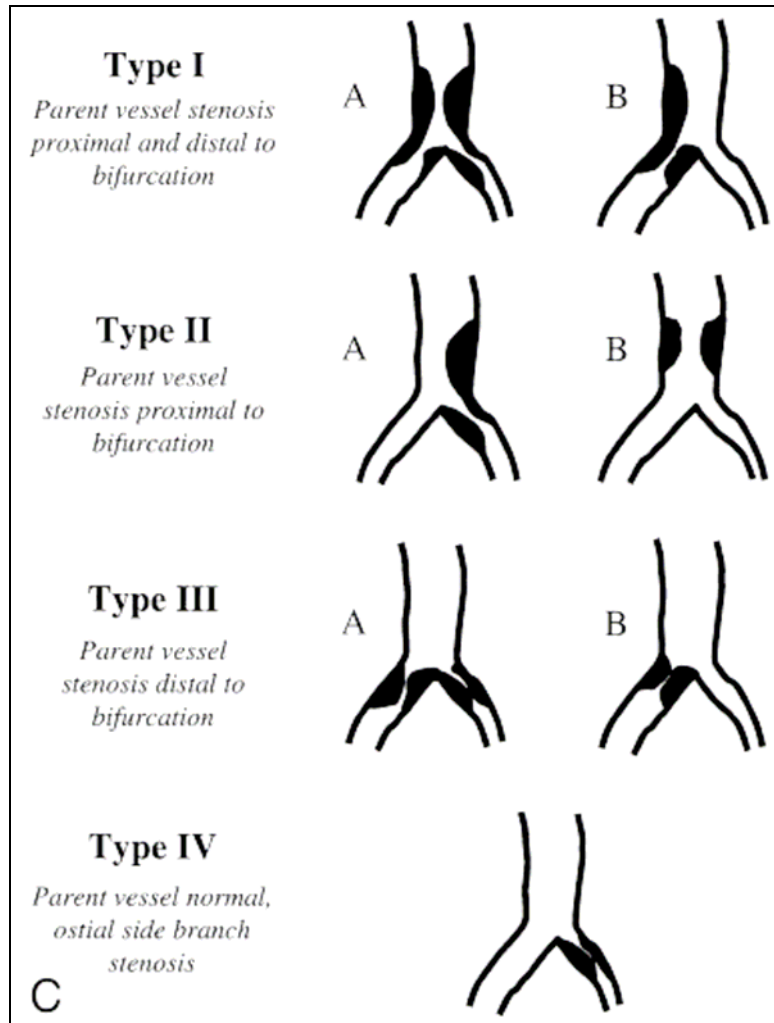
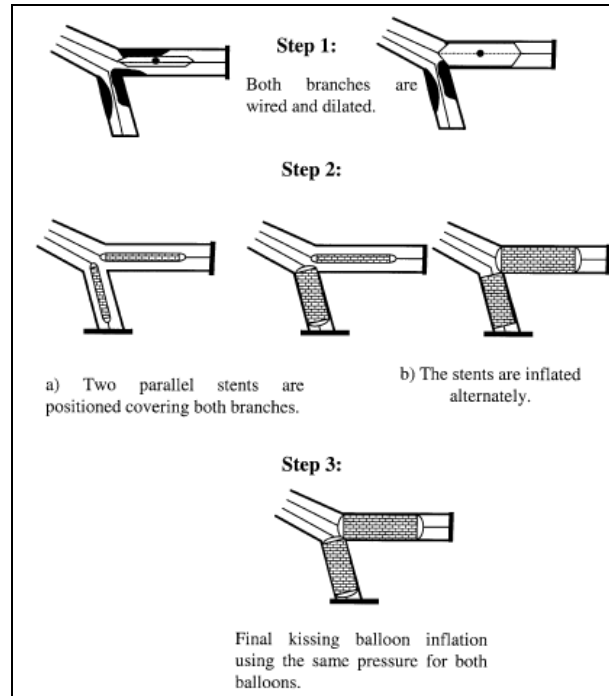
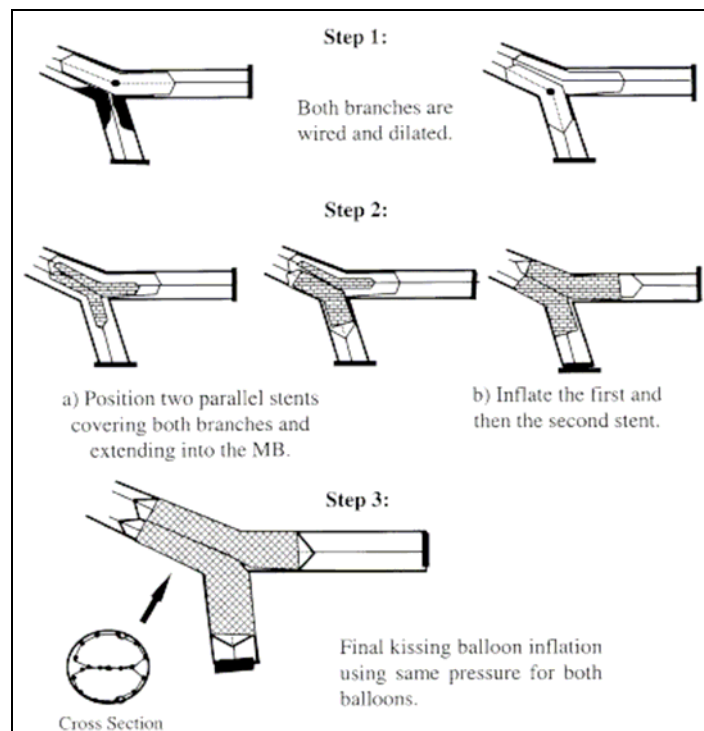


Figura 16. Tecniche di trattamento della biforcazione coronarica con due stent [17].

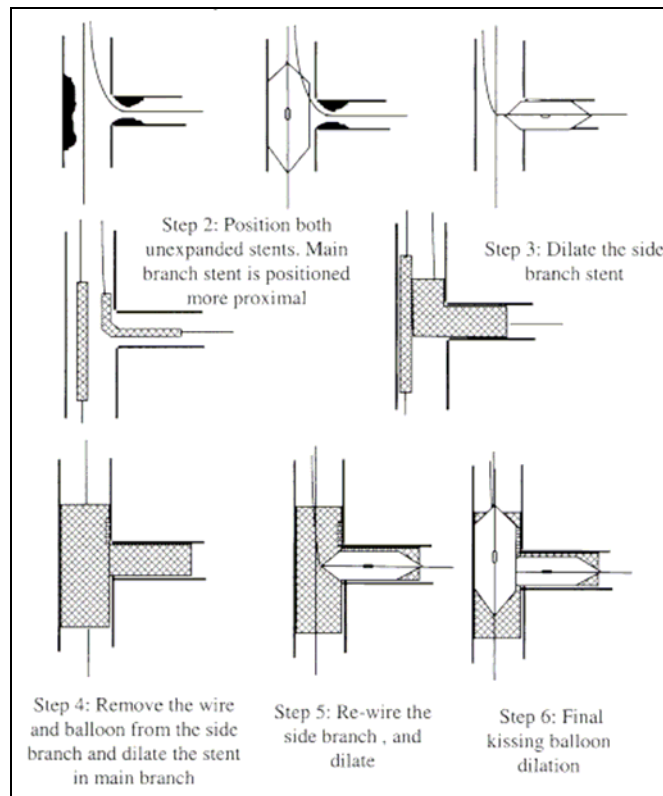
V-stent



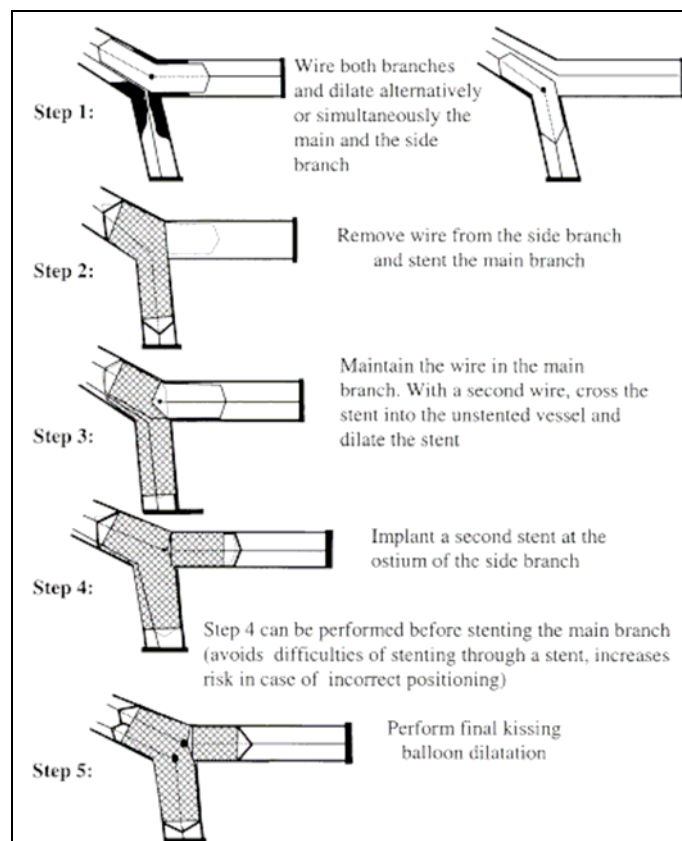
Kissing-stent



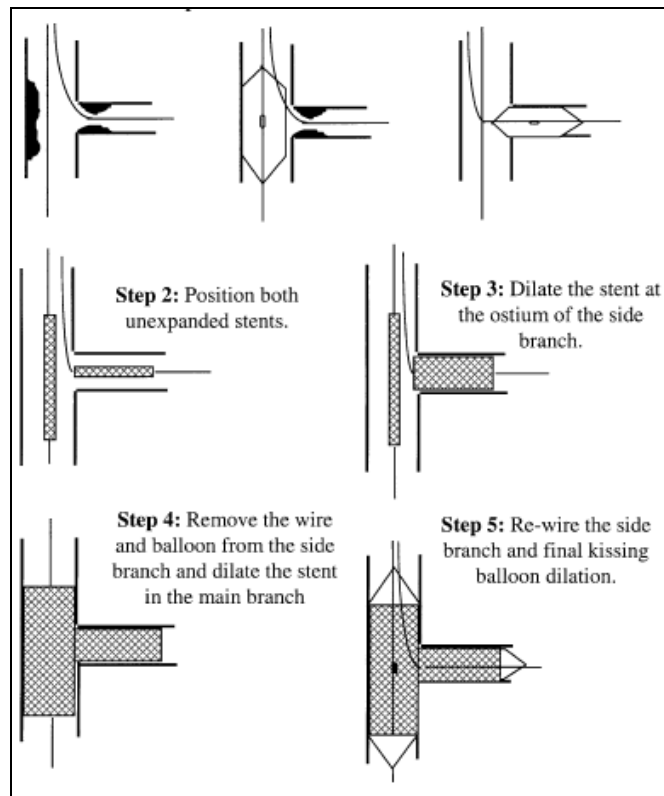
Crush



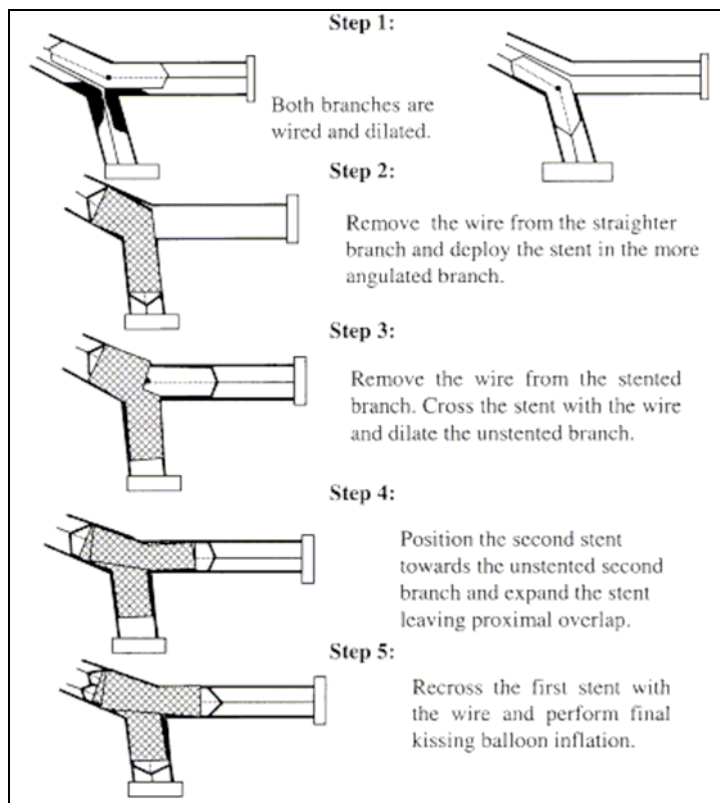
T-stent



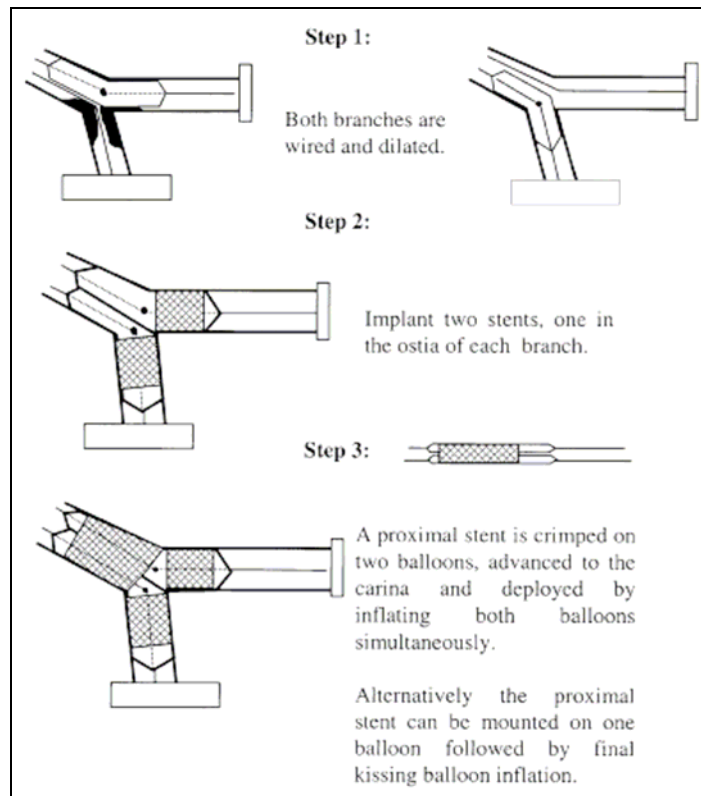
Modified T-stent



Culottes



Y-stent



Skirt-stent

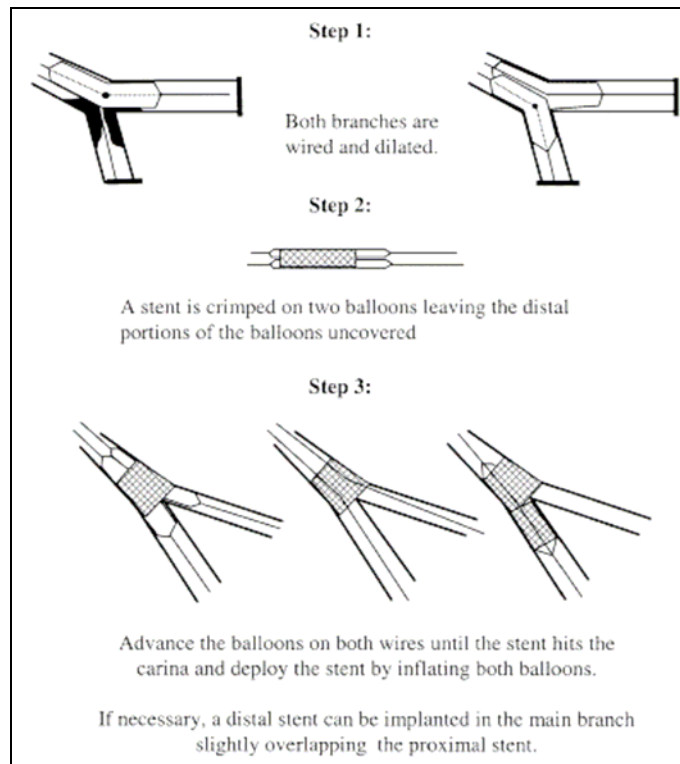


Figura 17. Classificazione e frequenza delle lesioni coronariche in biforcazione adottata in questo studio e ripresa dal Laboratorio di Emodinamica e Cardiologia Interventistica della Duke University (Durham, North Carolina, USA) [92,94].

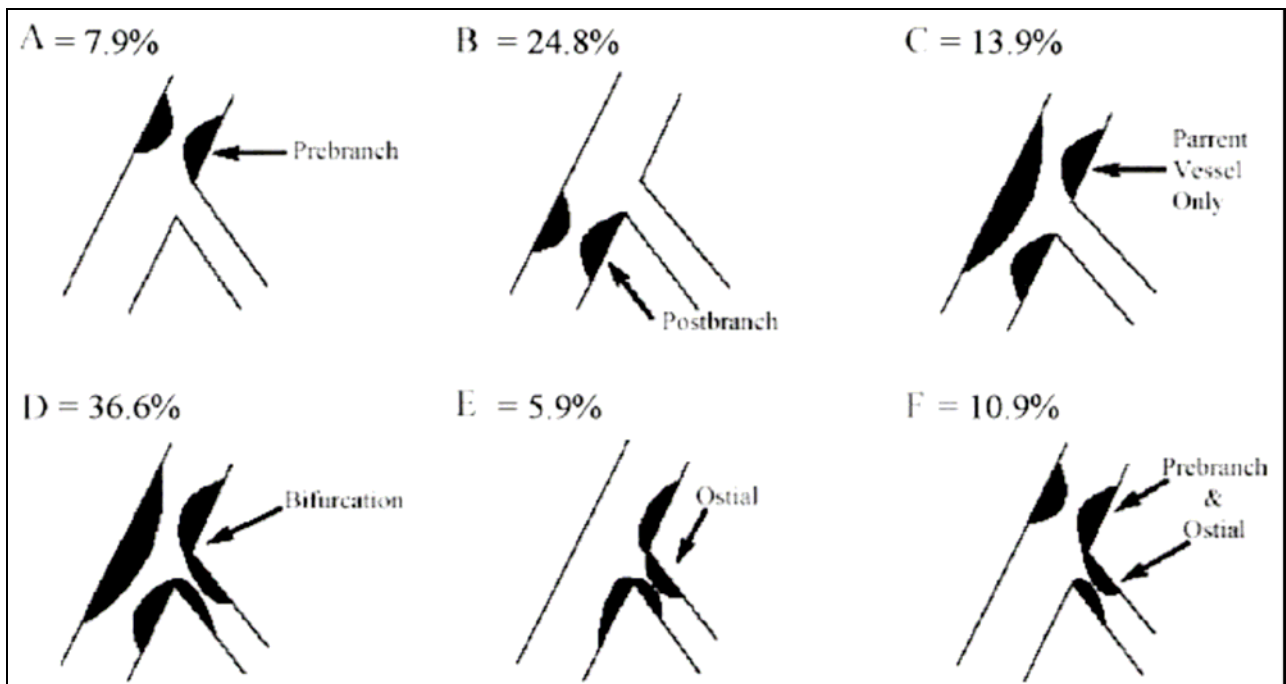
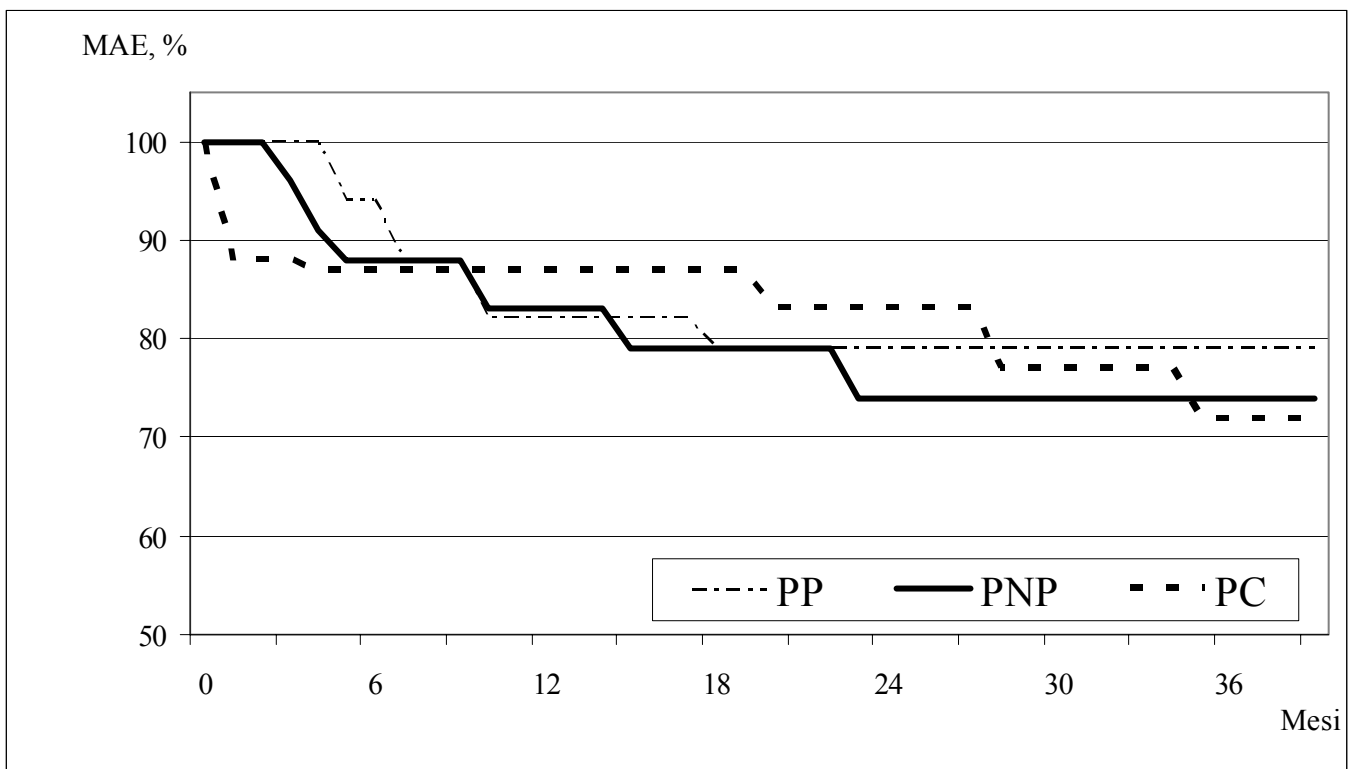


Figura 18. Curva di sopravvivenza libera da MAE (morte cardiaca, infarto miocardico, trombosi intrastent, emorragia ed eventi cardiovascolari maggiori, nuova rivascolarizzazione del vaso colpevole/by-pass aorto-coronarico, altre complicanze maggiori procedurali non cardiache) dei pazienti con rivascolarizzazione coronarica percutanea non protetta (PNP) e protetta (PP) e di quelli con rivascolarizzazione coronarica chirurgica (PC) (log-Rank, p ns).



TABELLE

Tabella 1. Meccanismi patogenetici legati alla restenosi.

	Angioplastica	Stent
Ritorno elastico	++++	+/-
Organizzazione del trombo	++	++
Formazione di neointima	++	++++
Rimodellamento vascolare	++++	+/-
Infiammazione	+++	++++

Tabella 2. Caratteristiche salienti degli stent medicati attualmente disponibili (adattata da Daemen et al) [30-31].

Azienda produttrice	Nome	Farmaco	Polimero	Stato
Cordis/J&J	Cypher Select	Sirolimus	Non riassorbibile	FDA/CE
Boston Scientific	Taxus Libertè	Paclitaxel	Non riassorbibile	FDA/CE
Medtronic	Endeavor	Zotarolimus	Non riassorbibile	CE
Abbott	Xcience V	Everolimus	Non riassorbibile	CE
Abbott	ZoMaxx	Zotarolimus	Non riassorbibile	Trial
Biosensors	BioMatrix	Biolimus-A9	Riassorbibile	CE
Conor	CoStar	Paclitaxel	Riassorbibile	CE
Sahajanand	Supralimus	Sirolimus	Riassorbibile	CE
Sahajanand	Infinium	Paclitaxel	Riassorbibile	CE
Terumo	Notori	Biolimus-A9	Riassorbibile	Trial
Sorin	Janus	Tacrolimus	Nessuno	CE
Orbus Neich	Genous	EPC capture	Non riassorbibile	CE
Biotronik	-	AVT-03	-	Trial
Abbott	-	Everolimus	-	Trial

Tabella 3. Definizione e classificazione di trombosi intrastent secondo l'Academic Research Consortium [52].

Definizione	
Certa	Sdr coronarica acuta con riscontro angiografico/autoptico di trombo/occlusione.
Probabile	- Decesso inspiegabile nei 30 giorni successivi all'impianto. - IMA nel territorio di distribuzione del vaso impiantato senza angiografia.
Possibile	Decesso inspiegabile oltre 30 giorni dall'impianto.
Classificazione	
Acuta	Durante l'impianto o entro 24 ore dallo stesso.
Subacuta	Dopo 24 ore ma entro 30 giorni dall'impianto.
Tardiva	Dopo un mese ma entro un anno dall'impianto.
Molto tardiva	Dopo un anno dall'impianto.

Tabella 4. Fattori di rischio di trombosi intrastent tardiva e molto tardiva [66].

Patient characteristics	Diabetes, acute coronary syndrome, renal failure, advanced age, reduced ejection fraction, major adverse cardiac event within 30 days of the original procedure, previous myocardial infarct
Coronary anatomy	Type C lesion, bifurcation, in-stent restenosis, multivessel disease, calcification, total occlusion, stent length, bypass graft
Procedural characteristics	Reduced coronary flow after stenting, stent underexpansion, residual dissection, "crush" technique, side branch occlusion, need for glycoprotein IIb/IIIa inhibitor
Discontinuation of dual antiplatelet therapy	
Clopidogrel resistance	
Hypersensitivity reaction	
Delayed arterial healing	

Tabella 5. Indicazioni all'uso di stent medicato secondo l'approvazione dell'FDA ed al di là dell'approvazione dell'FDA [69].

<p>1. "On-label" or FDA-approved use</p> <hr/> <p>CYPHER Sirolimus-eluting Coronary Stent (5)</p> <p>For improving coronary luminal diameter in patients with symptomatic ischemic disease due to discrete de novo lesions in native coronary arteries</p> <ul style="list-style-type: none">• ≤ 30 mm in length• 2.5–3.5 mm in diameter• 50%–99% stenosis <p>TAXUS Express 2 Paclitaxel-Eluting Coronary Stent System (6)</p> <p>For improving luminal diameter for the treatment of de novo lesions in native coronary arteries</p> <ul style="list-style-type: none">• ≤ 28 mm in length• 2.5–3.75 mm in diameter• 50%–99% stenosis <p>2. "Off-label" or beyond FDA-approved use</p> <hr/> <p>Lesion subsets</p> <ul style="list-style-type: none">• Multivessel disease• Left main disease• Bifurcation lesions• Chronic total occlusions (CTO)• In-stent restenosis (ISR)• Small vessels (< 2.5 mm in diameter) or large vessels (> 3.75 mm in diameter)• Long lesions requiring multiple or overlapping stents• Saphenous vein grafts (SVG)• Thrombus containing lesions (acute MI) <p>High-risk patient subsets</p> <ul style="list-style-type: none">• Diabetics• Renal dysfunction
--

Tabella 6. Caratteristiche cliniche basali della popolazione totale, dei pazienti con rivascularizzazione coronarica percutanea protetta (PP) e non protetta (PNP) e di quelli con rivascularizzazione coronarica chirurgica (PC).

	PP n=19	PNP n=25	PC N=25
Età, aa, media ± DS	70.4±11.1	68.4±10.6	69.1±12.2
Sesso femminile, n (%)	7 (36.8)	10 (40)	9 (36)
Iperensione, n (%)	15 (78.9)	21 (84)	20 (80)
Fumo, n (%)	5 (26.3)	5 (25)	4 (16)
Ipercolesterolemia, n (%)	17 (89.5)	17 (68)	15 (60)
Diabete, n (%)	6 (31.6)	9 (36)	10 (40)
Insulino-dipendente	1 (5.3)	3 (12)	3 (12)
Non insulino-dipendente	5 (26.3)	6 (24)	7 (28)
Pregresso IM, n (%)	6 (35.3)	9 (36)	10 (40)
Restenosi, n (%)	2 (10.5)	5 (20)	0 (0)
Pregresso by-pass aorto-coronarico, n (%)	19 (100)	6 (24)	0 (0)
Creatinina >180 micromol/L, n (%)	5 (26.3)	6 (24)	6 (24)
Polivasculopatia, n (%)	10 (52.6)	6 (24)	6 (24)
Broncopneumopatia cronica ostruttiva, n (%)	5 (26.3)	2 (8)	1 (4)
EuroSCORE, media ± DS	8.1±3.3	7.1±3.1	7.5±4.1
3-5, n (%)	4 (21.1)	8 (32)	11 (44)
≥6, n (%)	14 (73.7)	16 (64)	14 (56)
Angina, Stabile, n (%)	11 (57.9)	14 (56)	15 (60)
Instabile/IM non Q, n (%)	8 (42.1)	11 (44)	10 (40)

DS: deviazione standard; IM: infarto miocardico.

Tabella 7. Caratteristiche strumentali basali della popolazione totale, dei pazienti con rivascularizzazione coronarica percutanea protetta (PP) e non protetta (PNP) e di quelli con rivascularizzazione coronarica chirurgica (PC).

		PP	PNP	PC
		n=19	n=25	n=25
Frazione di eiezione del VSn, %	media±DS	49.5±6.4	48.9±7.8	47±10.1
	<50, n (%)	6 (31.6)	14 (56)	13 (52)
	<40, n (%)	1 (5.3)	4 (16)	6 (24)
Insufficienza della mitrale,	media ± DS	1.36±0.53	1.45±0.67	1.65±0.42
	≥3, n (%)	1 (5.3)	2 (8)	0 (0)
Numero vasi malati,	media ± DS	2.51±0.51	2.79±0.36	2.89±0.16
	3 vasi, n (%)	17 (89.5)	13 (52)	19 (76)
Lesione,	Sede, Ostio/corpo, n (%)	2 (10.5)	3 (12)	1 (4)
	Biforcazione [94], n (%)	17 (89.5)	22 (88)	24 (96)
	Tipo A	1 (5.3)	2 (8)	1 (4)
	Tipo B	0 (0)	2 (8)	1 (4)
	Tipo C	4 (21.1)	8 (32)	9 (36)
	Tipo D	12 (63.2)	9 (36)	14 (56)
	Tipo E	0 (0)	1 (4)	0 (0)
	Tipo F	0 (0)	0 (0)	1 (4)
	Tipo, B2, n (%)	7 (36.8)	18 (72)	16 (64)
	C, n (%)	11 (57.9)	6 (24)	8 (32)
	Calificazioni severe, n (%)	6 (31.6)	3 (12)	4 (16)
	Lunghezza, mm, media ± DS	14.7±6.7	17.0±7.5	18.1±9.5
	Diametro, %, media ± DS	64.2±17.9	68.1±19.7	70.1±21.3
	Calibro del vaso, mm, media±DS	3.47±0.36	3.51±0.34	3.41±0.94

VSn: ventricolo sinistro; DS: deviazione standard.

Tabella 8. Caratteristiche procedurali e risultati immediati nella popolazione totale, dei pazienti con rivascolarizzazione coronarica percutanea protetta (PP) e non protetta (PNP) e di quelli con rivascolarizzazione coronarica chirurgica (PC).

	PP n=19	PNP n=25	PC n=25
Numero di lesioni trattate, media±DS	1.92±1.07	1.81±0.83	2.11±0.93
Procedura “non protetta”, n (%)	0 (0)	25 (100)	25 (100)
Contropulsatore intraortico, n (%)	0 (0)	4 (16)	6 (24)
Inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa, n (%)	2 (10.5)	5 (20)	-
By-pass in arteria mammaria, n (%)	-	-	24 (96)
Predilatazione, n (%)	16 (84.2)	13 (52)	-
Stent nel ramo principale			
Tipo, Paclitaxel, n (%)	10 (52.6)	13 (52)	-
Sirolimus, n (%)	6 (31.6)	10 (40)	-
Zotarolimus, n (%)	3 (15.8)	2 (8)	-
Diametro, mm, media±DS	3.36±0.82	3.41±0.79	-
Lunghezza tot/lesione, mm, media±DS	30.6±18.2	29.8±16.4	-
Max gonfiaggio, atm, media±DS	13.6±1.6	13.9±2.1	-
Numero totale per lesione, media±DS	1.28±0.71	1.37±0.36	-
Postdilatazione, n (%)	17 (89.5)	25 (100)	-
Diametro, mm, media±DS	3.78±0.48	3.77±0.44	-
Max gonfiaggio, atm, media±DS	15.9±3.0	16.5±4.3	-
Kissing-balloon finale, n (%)	14 (73.7)	22 (88)	-
Stent nel ramo secondario, n (%)	3 (15.8)	4 (16)	-
T-stent,	1 (5.3)	3 (6.8)	-
V-stent	1 (5.3)	0 (0)	-
Culotte	1 (5.3)	0 (0)	-
Crush	0 (0)	1 (4)	-
Successo, Angiografico, n (%)	19 (100)	25 (100)	-

DS: deviazione standard.

Tabella 9. Eventi avversi maggiori (MAE) nelle popolazione analizzata.

	PP n=19	PNP n=25	PC n=25
Periodo intraospedaliero	0 (0)	0 (0)	4 (16)
Durata della degenza, giorni, media \pm DS	3.9 \pm 4.6	4.1 \pm 5.3	8.4 \pm 4.0
Morte cardiaca, n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (4)
non cardiaca, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Infarto miocardico, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trombosi intrastent, n (%)	0 (0)	0 (0)	-
Nuova rivascolarizzazione urgente, n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (4)
Emorragia maggiore, n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (4)
Complicanze procedurali, n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (4)
Follow-up, n	19	25	24
Durata, mesi, mediana	24.4	23.9	27.9
Morte cardiaca, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
non cardiaca, n (%)	1 (5.3)	3 (12)	1 (4.2)
Infarto miocardico acuto	2 (10.5)	1 (4)	1 (4.2)
Trombosi intrastent, n (%)	0 (0)	0 (0)	-
Emorragia maggiore, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nuova rivascolarizzazione vaso colpevole, n (%)	4 (21.1)	6 (24)	3 (12.6)
Angioplastica coronarica	3 (100)	2 (33.3)	3 (100)
By-pass aorto-coronarico	0 (0)	4 (66.7)	0 (0)
Morte totale, n (%)	1 (5.3)	3 (12)	2 (8)
MAE totali, n (%)	4 (21.1)	6 (24)	7 (28)

MAE: morte cardiaca, infarto miocardico, trombosi intrastent, emorragia ed eventi cardiovascolari maggiori, nuova rivascolarizzazione del vaso colpevole/by-pass aorto-coronarico, altre complicanze maggiori procedurali non cardiache. PP: rivascolarizzazione coronarica percutanea protetta. PNP: rivascolarizzazione coronarica percutanea non protetta. PC: rivascolarizzazione coronarica chirurgica. DS: deviazione standard.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Kern MJ. Coronary blood flow and myocardial ischemia. In: Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Part VI: Atherosclerotic cardiovascular disease; Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, editors. 7th edition 2005, Elsevier Saunders, Philadelphia, Pennsylvania, USA.
- [2] Cutlip D, Chauhan M, Baim D, et al. Clinical restenosis after coronary stenting: perspectives from multicenter clinical trials. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 40 (12): 2082-2089.
- [3] Popma JJ, Tulli M. Drug-eluting stents. *Cardiol Clin*, 2006; 24: 217-231.
- [4] Silber S, Albertsson P, Aviles SS, et al. The task force for percutaneous coronary interventions of the European Society of Cardiology: Guidelines for percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2005; 26: 804-847.
- [5] Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, et al. ACC/ AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2005; 113: 156-175.
- [6] Chieffo A, Stankovic G, Bonizzoni E, et al. Early and mid-term results of drug-eluting stent implantation in unprotected left main, *Circulation*, 2005; 111: 791-795.
- [7] Park SJ, Kim YH, Lee BK, et al. Sirolimus-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery stenosis: comparison with bare metal stent implantation. *J Am Coll Cardiol*, 2005. 45 (3): 351-356.
- [8] Arampatzis CA, Lemos PA, Tanabe K, et al. Effectiveness of sirolimus-eluting stent for treatment of left main coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 2003; 92: 327-329.
- [9] Arampatzis CA, Lemos PA, Hoye A, et al. Elective sirolimuseluting stent implantation for left main coronary artery disease: six-month angiographic follow-up and 1-year clinical outcome. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2004; 62: 292-296.
- [10] de Lezos JS, Medina A, Pan M, et al. Rapamycin-eluting stents for the treatment of unprotected left main coronary disease. *Am Heart J*, 2004. 148 (3): 481-485.
- [11] Buszman P. LEMANS. A prospective, randomized trial of stent implantation vs by-pass graft surgery in patients with left main coronary artery disease. TCT 2005; October 16-21, 2005; Washington, DC, USA.

- [12] Lee MS, Kapoor N, Jamal F, et al. Comparison of coronary artery bypass surgery with percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents for unprotected left main coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 864-70.
- [13] Valgimigli M, Malagutti P, Aoki J, et al. Sirolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stent implantation for the percutaneous treatment of left main coronary artery disease. A combined RESEARCH and T-SEARCH long-term analysis. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 507-514.
- [14] Takagi T, Stankovic G, Finci L, et al. Results and long-term predictors of adverse clinical events after elective percutaneous interventions on unprotected left main coronary artery. *Circulation*, 2002; 106: 698-702.
- [15] Tan WA, Tamai H, Park SJ, et al, for the ULTIMA Investigators. Long-term clinical outcomes after unprotected left main trunk revascularization in 279 patients. *Circulation* 2001; 104: 1609-1614.
- [16] Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*, 2005; 293: 2126-2130.
- [17] Iakovou I, Ge L, Colombo A. Contemporary stent treatment of coronary bifurcations. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 46: 1446-1455.
- [18] Colombo A. Bifurcation lesions. *Ital Heart J*, 2005. 6 (6): 475-488.
- [19] Dotter CT, Judkins MP. Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction: description of a new technic and a preliminary report of its application. *Circulation* 1964; 30: 654-670.
- [20] Grüntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1979; 301: 61-68.
- [21] Palmaz JC, Sibbitt RR, Reuter SR, Tio FO, Rice WJ. Expandable intraluminal graft: a preliminary study: work in progress. *Radiology* 1985; 156: 73-77.
- [22] Schatz RA, Palmaz JC, Tio FO, Garcia F, Garcia O, Reuter SR. Balloon-expandable intracoronary stents in the adult dog. *Circulation* 1987; 76: 450-457.
- [23] Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffe F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987; 316: 701-706.
- [24] Roubin GS, Cannon AD, Agrawal SK, et al. Intracoronary stenting for acute and threatened closure complicating percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1992; 85: 916-927.
- [25] Altmann DB, Racz M, Battleman DS, et al. Reduction in angioplasty complications after the introduction of coronary stents: results from a consecutive series of 2242 patients. *Am Heart J* 1996; 132: 503-507.
- [26] Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 489-495.
- [27] Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 496-501.

- [28] Ulrich MR, Brock DM, Ziskind AA. Analysis of trends in coronary artery bypass grafting and percutaneous coronary intervention rates in Washington State from 1987 to 200. *Am J Cardiol*, 2003; 92: 836-839.
- [29] Indolfi C. Attività dei Laboratori Italiani di Emodinamica e Cardiologia Interventistica nel 2002. *Emodinamica*, 2003; Suppl. 35: 2-5.
- [30] Daemen J, Serruys P. Drug eluting stent update 2007. Part I: a survey of current and future generation drug-eluting stents: meaningful advances or more of the same?. *Circulation*, 2007; 116: 316-328.
- [31] Daemen J, Serruys P. Drug eluting stent update 2007. Part II: unsettled issues. *Circulation*, 2007; 116: 961-968.
- [32] Curfman GD. Sirolimus-eluting stents. *N Engl J Med*, 2002; 346 (23): 1770-1771.
- [33] Rowinsky EK, Donehower RC. Paclitaxel (Taxol). *N Eng J Med*, 1995; 331 (15): 1004-1015.
- [34] Kimura T, Abe K, Shizuta S, et al. Long-term clinical and angiographic follow-up after coronary stent placement in native coronary arteries. *Circulation*, 2002; 105: 2986-2991.
- [35] Bennett MR. In-stent stenosis: pathology and implications for the development of drug eluting stents. *Heart*, 2003; 89: 218-224.
- [36] Virmani R, Farb A. Pathology of in-stent restenosis. *Curr Opin Lipidol*, 1999; 10: 499-506.
- [37] Welt FGP, Rogers C. Inflammation and restenosis in the stent era. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*, 2002; 22: 1769-1776.
- [38] Ribichini F. In-stent restenosis. *Ital Heart J*, 2001; 2: 728-735.
- [39] Serruys PW, Kutryk MJB, Ong ATL. Coronary-artery stents. *N Engl J Med*, 2006; 354 (5): 483-495.
- [40] Stone GW, Moses JW, Ellis SG, et al. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med*, 2007; 356: 998-1008.
- [41] 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.
- [42] Kotani J, Awata M, Nanto S, et al. Incomplete neointimal coverage of sirolimus eluting stents: angioscopic findings. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 47: 2108-2111.
- [43] Castagna MT, Mintz GS, Leiboff BO, et al. The contribution of “mechanical” problems to in-stent restenosis: an intravascular ultrasonographic analysis of 1090 consecutive in-stent restenosis lesions. *Am Heart J*, 2001; 142: 970-974.
- [44] Takebayashi H, Kobayashi Y, Mintz GS, et al. Intravascular ultrasound assessment of lesions with target vessel failure after sirolimus-eluting stent implantation. *Am J Cardiol*, 2005; 95: 498-502.
- [45] Kastrati A, Dibra A, Mehilli J, et al. Predictive factors of restenosis after coronary implantation of sirolimus- or paclitaxel-eluting stents. *Circulation*, 2006; 113: 2293-2300.
- [46] Hofma SH, van der Giessen WJ, van Dalen BM, et al. Indication of long-term endothelial dysfunction after sirolimus-eluting stent implantation. *Eur Heart J*, 2006; 27: 166-170.

- [47] Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation*, 2000; 101: 1899-1906.
- [48] Finn AV, Nakazawa G, Joner M, et al. Vascular response to drug-eluting stents. Importance of delayed healing. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007; 27: 1500-1510.
- [49] Meier P, Zbinden R, Togni M, et al. Coronary collateral function long after drug-eluting stent implantation. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 49: 15-20.
- [50] Holmes DR Jr, Kereiakes DJ, Laskey WK, et al. Thrombosis and drug-eluting stents. An objective appraisal. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 50: 109-118.
- [51] Cutlip DE, Baim DS, Ho KK, et al. Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation*, 2001; 103: 1967-1971.
- [52] Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*, 2007; 115: 2344-2351.
- [53] Kereiakes DJ, Choo JK, Young JJ, Broderick, TM. Thrombosis and drug eluting stents: a critical appraisal. *Rev Cardiovasc Med*, 2004; 5: 9-15.
- [54] Ferrari E, Benhamou M, Cerboni P, et al. Coronary syndromes following aspirin withdrawal: a special risk for late stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 45: 456-459.
- [55] Karrillon GJ, Morice MC, Benveniste E, et al. Intracoronary stent implantation without ultrasound guidance and with replacement of conventional anticoagulation by antiplatelet therapy: 30-day clinical outcome of the French Multicenter Registry. *Circulation*, 1996; 94: 1519-1527.
- [56] Orford JL, Lennon R, Melby S, et al. Frequency and correlates of coronary stent thrombosis in the modern era: analysis of a single center registry. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 40: 1567-1572.
- [57] Moussa I, Mario CD, Reimers B, et al. Subacute stent thrombosis in the era of intravascular ultrasound-guided coronary stenting without anticoagulation: frequency, predictors, and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol*, 1997; 29: 6-12.
- [58] Mauri L, Hsieh W, Massaro JM, et al. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med*, 2007; 356: 1020-1029.
- [59] U.S. Food and Drug Administration. Circulatory System Devices Panel meeting. December 7– 8, 2006. www.fda.gov. February 7, 2007.
- [60] Kastrati A, Mehilli J, Pache J, et al. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med*, 2007; 356: 1030-1039.
- [61] Spaulding C, Daemen J, Boersma E, et al. A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med*, 2007; 356: 989-997.
- [62] Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, et al. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med* 2007; 356: 1009 -1019.
- [63] Curfman GD, Morrissey S, Jarcho JA, et al. Drug-eluting coronary stents—promise and uncertainty. *N Engl J Med*, 2007; 356: 1059-1060.

- [64] 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: 947-953.
- [65] Ong AT, McFadden EP, Regar E, de Jaegere PP, van Domburg RT, Serruys PW. Late angiographic stent thrombosis (LAST) events with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 45: 2088-2092.
- [66] Jaffe R, Strauss BH. Late and very late thrombosis of drug-eluting stents. Evolving concepts and perspectives. *J AM Coll Cardiol*, 2007; 50: 119-127.
- [67] 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. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 49: 734-739.
- [68] Eikelboom JW, Hirsh J. Bleeding and management of bleeding. *Eur Heart J*, 2006; 8 Suppl: G38-G45.
- [69] Kaul S, Shah PK, Diamond GA. As time goes by. Current status and future directions in the controversy over stenting. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 50: 128-137.
- [70] Beohar N, Davidson CJ, Kip KE, et al. Outcomes and complications associated with off-label and untested use of drug-eluting stents. *JAMA*, 2007; 297: 1992-2000.
- [71] Win HK, Caldera AE, Maresh K, et al. Clinical outcomes and stent thrombosis following off-label use of drug-eluting stents. *JAMA*, 2007; 297: 2001-2009.
- [72] Stettler C, Wandel S, Allemann S, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet*, 2007; 370: 937-948.
- [73] Shuchman M. Trading restenosis for thrombosis? New questions about drug-eluting stents. *N Engl J Med*, 2007; 355: 1949-1952.
- [74] Lenzen MJ, Boersma E, Bertrand ME, et al. Management and outcome of patients with established coronary artery disease: the Euro Heart Survey on coronary revascularization. *Eur Heart J*, 2005; 26: 1169-1179
- [75] Taylor HA, Deumite NJ, Chaitman BR, Davis KB, Killip T, Rogers WJ. Asymptomatic left main coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *Circulation*, 1989; 79: 1171-1179.
- [76] Caracciolo EA, Davis KB, Sopko G, et al for the CASS Investigators. Comparison of surgical and medical group survival in patients with left main coronary artery disease: long-term CASS experience. *Circulation*, 1995; 91: 2325-2334
- [77] Chaitman BR, Fisher LD, Bourassa MG, et al. Effect of coronary bypass surgery on survival patterns in subsets of patients with left main coronary artery disease. Report of the Collaborative Study in Coronary Artery Surgery (CASS). *Am J Cardiol*, 1981; 48: 765-777.
- [78] Ellis SG, Hill CM, Lytle BW. Spectrum of surgical risk for left main coronary stenoses: benchmark for potentially competing percutaneous therapy. *Am Heart J*, 1998; 135: 335-338.

- [79] Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, et al. Neurological outcome research group and the cardiothoracic anesthesiology research endeavors investigators. *N Engl J Med*, 2001; 344: 395-402.
- [80] O'Keefe JH Jr, Hartzler GO, Rutherford BD, et al. Left main coronary angioplasty: early and late results of 127 acute and elective procedures. *Am J Cardiol*, 1989; 64: 144-147.
- [81] Black A, Cortina R, Bossi I, et al. Unprotected left main coronary artery stenting: correlates of midterm survival and impact of patient selection. *J Am Coll Cardiol*, 2000; 35: 1543-1550.
- [82] Silvestri M, Barragan P, Sainsous J, et al. Unprotected left main coronary artery stenting: immediate and medium-term outcomes of 140 elective procedures. *J Am Coll Cardiol*, 2000; 35: 1543-1550.
- [83] Wong P, Wong V, Tse KK, et al. A prospective study of elective stenting in unprotected left main artery disease. *Catheter Cardiovasc Interv*, 1999; 46: 153-159.
- [84] Palmerini T, Marzocchi A, Marrozzini C, et al. Comparison between coronary angioplasty and coronary artery bypass surgery for the treatment of unprotected left main coronary artery stenosis (the Bologna Registry). *Am J Cardiol*, 2006; 98: 54-59.
- [85] Sheiban I, Meliga E, Moretti C, et al. Long-term clinical and angiographic outcomes of treatment of unprotected left main coronary artery stenosis with sirolimus-eluting stents. *Am J Cardiol*, 2007; 100: 431-435.
- [86] Chieffo A, Morici N, Maisano F, et al. Percutaneous treatment with drug-eluting stent implantation versus bypass surgery for unprotected left main stenosis: a single-center experience. *Circulation*, 2006; 113: 2541-2547.
- [87] Valgimigli M, Malagutti P, Rodriguez-Granillo GA, et al. Distal left main coronary disease is a major predictor of outcome in patients undergoing percutaneous intervention in the drug-eluting stent era: an integrated clinical and angiographic analysis based on the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) and Taxus-Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (T-SEARCH) registries. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47:1530-1537.
- [88] Price MJ, Cristea E, Sawhney N, et al. Serial angiographic follow-up of sirolimus-eluting stent for unprotected left main coronary artery revascularization. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 47: 871-877.
- [89] Chieffo A, Park SJ, Valgimigli M, et al. Favorable long-term outcome after drug-eluting stent implantation in nonbifurcation lesions that involve unprotected left main coronary artery a multicenter registry. *Circulation*, 2007; 116: 158-162.
- [90] Al Suwaidi J, Berger PB, Rihal CS, et al. Immediate and long-term outcome of intracoronary stent implantation for true bifurcation lesions. *J Am Coll Cardiol*, 2000; 35: 929-936.
- [91] Yamashita T, Nishida T, Adamian MG, et al. Bifurcation lesions: two stents versus one stent - immediate and follow-up results. *J Am Coll Cardiol*, 2000; 35: 1145-1451.
- [92] Lefèvre T, Louvard Y, Morice MC, et al. Stenting of bifurcation lesions: classification, treatments, and results. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2000; 49: 274-283.
- [93] Colombo A, Moses JW, Morice MC, et al. Randomized study to evaluate sirolimus-eluting stents implanted at coronary bifurcation lesions. *Circulation*, 2004; 109: 1244-1249.

- [94] Lefèvre T, Ormiston J, Guagliumi G, et al. The FRONTIER Stent Registry. Safety and feasibility of a novel dedicated stent for the treatment of bifurcation coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 592-8.
- [95] Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamoi R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothoracic Surg*, 1999; 16: 9-13.
- [96] Colombo A, Chieffo A. Drug-eluting stent update 2007. Part III: technique and unapproved/unsettled indications (left main, bifurcations, chronic total occlusions, small vessels and long lesions, saphenous vein grafts, acute myocardial infarctions, and multivessel disease. *Circulation*, 2007; 116: 1424-1432.
- [97] Pan M, de Lezo JS, Medina A, et al. Rapamycin-eluting stents for the treatment of bifurcated coronary lesions: a randomized comparison of a simple versus a complex strategy. *Am Heart J*, 2004; 148: 857-64.
- [98] Steigen TK, Maeng M, Wiseth R, et al; for the Nordic PCI Study Group. Randomized study on simple versus a complex stenting of coronary artery bifurcation lesions: the Nordic Bifurcation Study. *Circulation*, 2006; 114: 1955-1961.
- [99] Gersh BJ, Frye RL. Methods of coronary revascularization - things may not be as they seem. *N Engl J Med*, 2005; 352: 2235-2237.
- [100] Farb A, Burke AP, Kolodgie FD, Virmani R. Pathological mechanisms of fatal late coronary stent thrombosis in humans. *Circulation*, 2003; 108: 1701-1706.