

## Gli stent medicati nei distretti arteriosi non coronarici

Filippo Scalise, Carla Auguadro, Mariella Manfredi, Giuseppe Specchia

Dipartimento Cardiovascolare, Policlinico di Monza, Monza (MI)

**Key words:**

Drug-eluting stents;  
Peripheral arterial disease;  
Peripheral circulation.

According to the available literature, drug-eluting stents (DES) are used mainly in coronary arteries. However, DES are used in non-coronary districts as well. The indication for DES implantation in non-coronary arteries is the same as that in the coronary circulation that is to prevent restenosis. Although data from both controlled studies and observational reports do exist, the use of DES in the non-coronary circulation is very limited and is not comparable with that for the treatment of coronary artery disease. The most important factors one has to consider before DES implantation in non-coronary arteries are histologic features, blood flow characteristics and compressive extrinsic forces. Further studies on larger populations are warranted to define the ideal combination stent/drug and the clinical indications for the correct use of DES in non-coronary vascular districts.

(G Ital Cardiol 2010; 11 (10): 753-760)

© 2010 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 10 giugno 2009; nuova stesura il 21 dicembre 2009; accettato il 4 gennaio 2010.

**Per la corrispondenza:**

Dr. Filippo Scalise

Dipartimento  
Cardiovascolare  
Policlinico di Monza  
Via Amati, 111  
20052 Monza (MI)  
E-mail: [filippo.scalise@policlinicodimonza.it](mailto:filippo.scalise@policlinicodimonza.it)

### Introduzione

L'introduzione degli stent medicati (DES) nel trattamento della patologia ostruttiva coronarica ha significativamente ridotto la frequenza della ristenosi rispetto agli stent metallici (BMS), modificando di conseguenza la storia clinica di tali pazienti<sup>1</sup>. Come noto, le caratteristiche fisiche richieste ad uno stent e al suo sistema di rilascio variano considerevolmente nei diversi distretti circolatori arteriosi. Ad esempio, gli stent sviluppati per il circolo coronarico espandibili con pallone non sono sicuramente appropriati per il circolo periferico femorale dove vengono utilizzati stent autoespandibili con lunghezze e diametri superiori. In questa rassegna verranno analizzati i distretti arteriosi dove i DES sono o possono essere utilizzati e per ciascuno di questi verranno fatte considerazioni sulla loro applicazione e sulle esperienze cliniche già pubblicate.

### Metodi

Per la realizzazione di questa rassegna sono stati analizzati 54 articoli pubblicati dal 1991 al 2009. La ricerca è stata effettuata utilizzando la banca dati di Medline e le parole chiave utilizzate sono state "stent" combinata con "eluting, paclitaxel, sirolimus" e con "peripheral, infrapopliteal, renal, carotid, femoral, iliac, intracranial". Sono stati altresì ricercati gli abstract e le presentazioni a congressi inerenti a tale argomento valutandone volta per volta la bibliografia.

### Arterie iliache

Non vi sono report sull'uso dei DES nel distretto iliaco perché i risultati del trattamento con BMS sono considerati eccellenti nel follow-up. In una nostra recente serie di 100 angioplastiche (PTA) iliache sono stati trattati 95 pazienti per un numero totale di 100 lesioni suddivise in 70 su arteria iliaca comune, 18 su arteria iliaca esterna e 12 su tratto iliaco-femorale. Sono stati impiantati un numero totale di 93 stent di cui 27 premontati su pallone e 66 autoespandibili. Il successo immediato è stato del 98%. Vi sono state due complicanze: un ematoma inguinale che non ha richiesto emotrasfusione ed un caso di localizzata dissezione iliaco-femorale non limitante il flusso. Il follow-up è stato eseguito mediante valutazione eco-Doppler a 12 mesi dal trattamento. Su 93 stent impiantati si sono osservati 3 casi di ristenosi critica intrastent (3.2%) che hanno richiesto nuovo trattamento con PTA (Tabella 1)<sup>2</sup>.

### Distretto femoro-popliteo

L'utilizzo della sola PTA per il trattamento della patologia ostruttiva del distretto arterioso femorale superficiale ha dimostrato un successo procedurale >95% con un basso rischio di complicanze<sup>3</sup>, ma la recidiva dei sintomi al follow-up rappresenta un importante problema clinico in quanto dopo 1 anno la frequenza di ristenosi varia tra 40-60%<sup>3-5</sup>. I peggiori risultati al follow-up si hanno nel trattamento delle lesioni lunghe dell'arteria femorale su-

**Chiave di Lettura**

**Ragionevoli certezze.** L'introduzione degli stent medicati (DES) nel trattamento della patologia ostruttiva coronarica ha significativamente ridotto la frequenza della ristenosi rispetto agli stent metallici (BMS) modificando la storia clinica di questi pazienti. Le caratteristiche fisiche richieste ad uno stent e al suo sistema di rilascio variano considerevolmente nei vari distretti arteriosi. La principale indicazione all'utilizzo dei DES nelle arterie non coronariche è la stessa che nella circolazione coronarica: la prevenzione della ristenosi. È chiaro che il rimarchevole successo dei DES nel distretto arterioso coronarico non può essere ripetuto applicando gli stessi farmaci nel medesimo modo negli altri distretti arteriosi. Allo stato attuale il DES esiste unicamente nella piattaforma premontata su pallone ed oltre ad essere costoso è potenzialmente esposto nei distretti femoro-popliteo e tibiale alla possibilità di schiacciamento. Il trattamento dell'ischemia critica degli arti inferiori è una delle indicazioni dove l'utilizzo del DES ha avuto il maggior impatto clinico.

**Questioni aperte.** Sebbene vi siano le indicazioni cliniche e diverse pubblicazioni supportano l'uso dei DES nella circolazione non coronarica, sono necessari ancora i risultati di lunghi follow-up. La superiorità attesa del DES nel trattamento della patologia intracranica ed infrapoplitea rispetto al BMS è teorica ed estrapolata dai dati della letteratura riguardante la patologia coronarica. Lo studio SIROCCO ha dimostrato che, pur evidenziandosi una inibizione della neoproliferazione intimale nei primi 6 mesi, successivamente l'effetto si perde per le differenti caratteristiche anatomiche delle arterie femorali superficiali. Nello studio GREAT, mentre si è osservata una chiara riduzione della ristenosi con i DES, questa non ha avuto un chiaro beneficio clinico e se ne consiglia l'utilizzo solo nel paziente monorene o in quelli con arterie renali <5 mm di diametro. Nel trattamento delle lesioni infrapoplitee i DES hanno dimostrato una superiorità rispetto ai BMS nella prevenzione della ristenosi. Gli studi preliminari sull'uso dei DES in questo distretto sono incoraggianti con una frequenza di amputazioni più bassa per i pazienti con ischemia critica trattati con la sola terapia medica.

**Le ipotesi.** I risultati preliminari di studi non randomizzati come ZILVER PTX e STRIDES sono stati anticipati con speranza. Saranno necessari studi controllati per stabilire il corretto utilizzo dei DES nei vari distretti vascolari non coronarici, soprattutto per stabilire la combinazione ideale stent/farmaco e le indicazioni cliniche appropriate. Ci vorrà da una parte uno sforzo industriale nella progettazione di stent dedicati al circolo infrapopliteo e dall'altra studi randomizzati controllati che ne confermino l'efficacia. Per superare alcune delle imperfezioni delle attuali generazioni di DES bisognerebbe auspicare uno sviluppo tecnologico per l'interventistica del distretto infrapopliteo. I pazienti con patologia infrapoplitea ed ischemia critica presentano spesso lesioni molto lunghe e per tale motivo bisognerebbe sviluppare stent al nitinolo autoespandibili dedicati al circolo infrapopliteo per prevenire lo schiacciamento e la frattura degli *strut*. Per la prima volta nell'industria dei dispositivi biomedicali ci troviamo di fronte ad una tecnologia molto costosa da sviluppare e soprattutto da testare con lo stesso rigore richiesto a tutti gli agenti farmacologici.

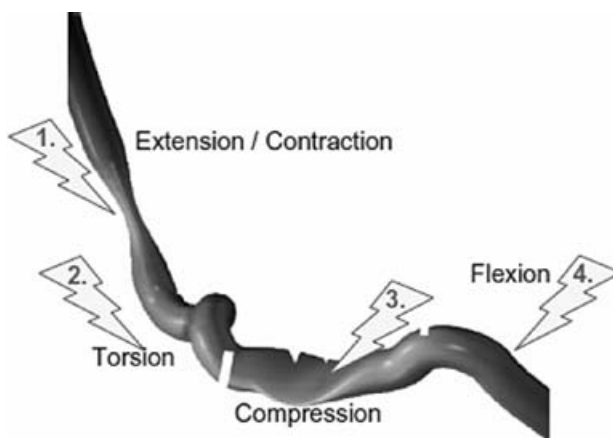
perficiale (AFS): ad 1 anno lesioni >100 mm hanno una ristenosi >70%<sup>6</sup>. Come noto nel distretto femoro-popliteo i segmenti arteriosi interessati dalla malattia possono essere lunghi anche 30 cm e le placche sono spesso ampie e calcifiche cosicché la malattia aterosclerotica è molto più dif-

**Tabella 1.** Caratteristiche delle lesioni trattate e degli stent utilizzati negli interventi di angioplastica iliaca.

	Iliaca comune	Iliaca esterna	Iliaco-femorale
Lesioni trattate	70	18	12
Stent	63	18	12
Occlusioni croniche	3	2	2
Lunghezza media stent (mm)	44.28	41.1	27.5
Diametro medio stent (mm)	8.98	7.80	8.50
Stent autoespandibile/stent pallone	40/23	14/4	12/0
Successo immediato (%)	98	98	100
Complicanze	0	1	1

Da Scalise e Manfredi<sup>2</sup>, con il permesso dell'Editore.

fusa di quella del circolo arterioso coronarico. Ma la principale caratteristica del distretto arterioso femorale è rappresentata dalle ricorrenti deformazioni in multiple direzioni legate ai movimenti delle gambe subite dalle strutture vascolari. Queste deformazioni consistono non solo nella flessione del ginocchio ma anche nella compressione entro lo iato degli adduttori e la rotazione e compressione longitudinale sulle arterie (Figura 1)<sup>7,8</sup>. Gli stent espansi da pallone, nonostante siano riusciti a trattare le dissezioni limitanti il flusso ed a prevenire il ritorno elastico del vaso, non hanno presentato risultati confortanti soprattutto per una limitazione della loro adattabilità alle sollecitazioni meccaniche; ben 5 trial randomizzati controllati non hanno dimostrato alcun beneficio a distanza del BMS rispetto alla sola PTA<sup>9-13</sup>. L'introduzione dell'uso degli stent di nitinolo è stata successivamente riportata come capace di incrementare il successo a distanza dello *stenting* dell'AFS<sup>14-16</sup>. Sebbene questo tipo di stent, per le sue caratteristiche di conformabilità, sia riuscito a prevenire il ritorno elastico e il rimodellamento costrittivo del vaso, non è riuscito ad influenzare il processo della proliferazione neointimale e



**Figura 1.** Deformazioni nelle multiple direzioni che agiscono sul distretto femoro-popliteo. Da Machan<sup>8</sup>, con il permesso dell'Editore.

quindi la percentuale di recidive per cui le linee guida raccomandano l'utilizzo degli stent solo in caso di fallimento della procedura di PTA o per la persistenza di stenosi significativa o per la presenza di dissezione limitante il flusso<sup>17</sup>. Quando si pensa e disegna uno stent per tale distretto è fondamentale quindi l'adattamento alle forze di distorsione, così come nel caso di DES la scelta del farmaco e la lunghezza del sistema di rilascio del farmaco sono prioritari. Il primo trial randomizzato che ha valutato i DES nel distretto femorale è lo SIROCCO (Sirolimus-Coated Cordis Self-Expandable Stent). Nella fase I del trial<sup>18</sup> 36 pazienti con lesioni ostruttive dell'AFS sono stati randomizzati in due gruppi di 18 pazienti e trattati o con stent autoespandibile di nitinolo (SMART, Cordis, Johnson & Johnson) o stent autoespandibile di nitinolo medicato con sirolimus a lento (>28 giorni) o rapido (<15 giorni) rilascio. A 6 mesi la percentuale di ristrenosi angiografica nel gruppo nitinolo-non medicato è stata del 17.6% contro 0% nel gruppo nitinolo-medicato. A 18 mesi nel gruppo nitinolo-non medicato il 23.5% dei pazienti aveva ristrenosi significativa e il 5.9% occlusione mentre nel gruppo nitinolo-medicato il 27% aveva ristrenosi (protocollo a rapido rilascio) e 0% (protocollo a lento rilascio). Nella fase II dello studio SIROCCO<sup>19</sup> 57 pazienti sono stati randomizzati a ricevere stent autoespandibili medicati con formula a lento rilascio (29 pazienti) e stent autoespandibili non medicati (28 pazienti). A 6 mesi la ristrenosi è stata 11.6% nel gruppo non medicato contro 0% del gruppo medicato, ma a 18 mesi la ristrenosi del gruppo medicato aumentava drasticamente al 21% contro il 17% del gruppo non medicato. Dopo tali dati in parte deludenti la commercializzazione dei DES è stata quantomeno rinviata.

Da sottolineare che nello studio SIROCCO è stata riportata una percentuale di frattura degli stent del 18.2% e che la sede di tali fratture ha riconosciuto come fattori favorevoli non solo le forze estrinseche agenti sul vaso ma anche quelle intrinseche legate al flusso sanguigno pulsatile. Nel SIROCCO le fratture degli stent si sono verificate nei segmenti con stent lunghi o stent sovrapposti verosimilmente per un aumento della rigidità del vaso che avrebbe predisposto alla frattura. In contrasto alle conclusioni dello studio SIROCCO, dove non è stata dimostrata una correlazione tra frattura di stent e ristrenosi del vaso, diversi dati sinora pubblicati hanno dimostrato il contrario. La frattura dello stent infatti non solo predisporrebbe alla ristrenosi intrastent, ma può comportare anche complicanze gravi come l'ischemia acuta per trombosi del vaso. In conclusione la presenza di una frattura dello stent è sicuramente associata ad una riduzione della pervietà del vaso a distanza<sup>20</sup>.

Il secondo studio sui DES nel distretto femorale è il registro ZILVER PTX (Dake M., dati non pubblicati), che ha valutato lo stent autoespandibile medicato con paclitaxel Zilver (Cook Medical Inc.). I primi dati di tale studio si riferiscono ad un follow-up di 12 mesi (593 pazienti) e 24 mesi (177 pazienti). La sopravvivenza da eventi (morte, rivascolarizzazione della lesione *target* [TLR], ischemia dell'arto richiedente intervento chirurgico, peggioramento della classe funzionale Rutherford) è stata dell'87% a 12 mesi e del 78% a 24 mesi. La necessità di ripetere il trattamento di TLR è stata dell'11% a 12 mesi e del 18% a 24 mesi. La dettagliata valutazione radiologica ha altresì dimostrato un'eccellente integrità strutturale dello stent a 12 mesi (99%).

Il trial STRIDES (SFA Treatment with Drug-Eluting Stents, Lammer J., dati non pubblicati) è stato disegnato per valutare lo stent autoespandibile Dynalink-E a rilascio di farmaco (everolimus) (Abbott Vascular Inc.) per il trattamento di pazienti affetti da arteriopatia obliterante sintomatica con stenosi dell'AFS di lunghezza compresa tra 3 e 17 cm. L'endpoint primario è stato la ristrenosi a 6 mesi valutata con eco-Doppler. La TLR è stata del 5% a 6 mesi e del 20% a 12 mesi; la percentuale di fratture dello stent a 12 mesi è stata dello 0%. È stato evidenziato un significativo beneficio clinico con miglioramento della classe funzionale di Rutherford nell'80% dei pazienti dopo 12 mesi.

## Arterie tibiali

La letteratura riguardante il trattamento endovascolare del distretto arterioso tibiale è molto abbondante ed i dati pubblicati evidenziano una migliore evoluzione clinica nel follow-up rispetto ai dati negativi iniziali<sup>21</sup>. Le arterie tibiali, pur essendo simili per dimensioni alle coronarie, hanno un flusso più lento, sono interessate da lesioni più lunghe e maggiori calcificazioni e, pur non essendo sottoposte alle stesse forze meccaniche presenti nel distretto femoro-popliteo, possono risentire delle forze compressive estrinseche muscolari del polpaccio<sup>22</sup>. Utilizzando in tale sede DES disegnati per il circolo coronarico non bisogna quindi aspettarsi lo stesso successo in termini di pervietà del vaso a distanza.

Feiring et al.<sup>23</sup> hanno per primi descritto e dimostrato la possibilità di utilizzare DES coronarici nel distretto infrapopliteo. Sono state successivamente descritte molteplici esperienze riguardo all'utilizzo di DES coronarici nel distretto arterioso tibiale. Sulla base dei risultati clinici di 4 studi indipendenti il DES coronarico Cypher (Cordis) ha ottenuto il marchio CE per l'utilizzo nel distretto tibiale<sup>24-27</sup>. La prima serie descritta con controllo angiografico a 6 mesi riguardo all'utilizzo di DES con sirolimus è rappresentata da uno studio prospettico di un singolo centro<sup>24</sup>. In tale studio un primo gruppo di 29 pazienti con 65 lesioni in 40 arterie infrapoplitee sono stati trattati con BMS ed un secondo gruppo di 29 pazienti con 66 lesioni di 41 vasi sono stati trattati con DES al sirolimus. La pervietà angiografica a 6 mesi è stata del 68% nel gruppo BMS in confronto al 92% del gruppo DES. La ristrenosi intrastent ed *in-segment* è stata 55.3% e 66% nel gruppo BMS contro 4% e 32% nel gruppo DES ( $p < 0.001$ ); la TLR a 6 mesi del 17% contro il 4% ( $p = 0.02$ ). Ad 1 anno tali risultati sono stati confermati<sup>25</sup>. Lo studio di Commeau et al.<sup>26</sup> ha valutato 31 pazienti affetti da severa claudicatio e/o ischemia critica degli arti inferiori in classe Rutherford 3-6 trattati con DES al sirolimus; 106 DES sono stati impiantati in 62 arterie ed a 7 mesi il salvataggio dell'arto è stato ottenuto nel 100% dei pazienti con una pervietà del vaso del 97%. Lo studio di Bosiers et al.<sup>27</sup> ha valutato l'utilizzo del DES Cypher in 18 pazienti con ischemia critica in classe Rutherford 4-5; a 6 mesi il salvataggio dell'arto vi è stato nel 94.4% con una *late loss* angiografica di solo 0.38 mm. Un'elevata significativa differenza tra lo stent Cypher e il BMS Bx Sonic è stata confermata da Scheinert et al.<sup>28</sup> in un follow-up angiografico a 6 mesi in un trial controllato non randomizzato che ha valutato 60 pazienti consecutivi affetti da stenosi critiche

infrapoplitee; la frequenza di ristenosi è stata dello 0% nel gruppo DES e del 56% nel gruppo BMS.

In una metanalisi di Biondi Zoccai et al.<sup>29</sup> sono stati valutati 18 studi non randomizzati per un totale di 468 pazienti dei quali 197 trattati con BMS premontato su pallone, 100 con DES autoespandibile, 151 con DES premontato su pallone, 20 con BMS bioassorbibile. Dopo un follow-up medio di 11 mesi il rischio totale di ristenosi nell'intera popolazione dei pazienti è stato del 28% (intervallo di confidenza 95% 12-44%) con salvataggio dell'arto nel 95.7% dei casi. Questa metanalisi ha dimostrato la superiorità del DES rispetto al BMS nel prevenire la ristenosi (6.3 vs 43.3%,  $p < 0.0001$ ) ma con simili percentuali di salvataggio dell'arto (95.9 vs 95.2%,  $p = 0.58$ ).

L'attuale generazione di DES utilizzati nel trattamento del distretto infrapopliteo è premontata su pallone e quindi, come noto, suscettibile di schiacciamento. Lo schiacciamento e la frattura dello stent sappiamo che possono influenzare negativamente la *performance* dello stent e quindi l'evoluzione clinica a distanza (pervietà). Lo sviluppo di DES di nitinolo autoespandibili per piccoli vasi potrebbe aumentare l'efficacia del dispositivo che sarebbe meno soggetto a schiacciamento e fratture e quindi avere percentuale di pervietà a distanza più elevata.

## Circolo cerebrale

Le procedure per il trattamento di stenosi dei vasi intracranici sono poco comuni, anche se circa il 10% degli ictus sono legati ad una malattia ostruttiva dei vasi intracranici<sup>30</sup>. Il distretto intracranico non è facilmente accessibile agli operatori e richiede il passaggio dei cateteri attraverso vasi molto tortuosi con malattia spesso diffusa. Lo sviluppo di stent flessibili ha permesso di iniziare a considerare questo distretto arterioso trattabile per via endovascolare anche se le complicanze, quali la trombosi, possono essere frequenti e determinare quadri neurologici molto gravi. Pur essendo le arterie intracraniche simili per dimensioni a quelle coronariche, hanno un flusso ematico più lento con una parete arteriosa più sottile ed una tonaca avventizia spesso incompleta che rende debole la parete e facile la sua rottura. Per tale motivo gli stent utilizzati sono spesso deliberatamente sottostimati per diametro, in quanto la rottura del vaso in tale sede avrebbe conseguenze catastrofiche. Ciò ovviamente comporta, come in tutte le arterie di piccolo calibro, un incremento della frequenza di ristenosi.

L'utilizzo dei BMS nel trattamento della patologia intracranica è associato ad una ristenosi del 32% nel primo anno<sup>31</sup>. Nello studio SSYLIVIA (Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries) 61 pazienti con una singola significativa stenosi della circolazione arteriosa intracranica e con una storia di recente ictus o attacco ischemico transitorio sono stati trattati con il BMS premontato su pallone NeuroLink (Guidant). Il successo procedurale è stato del 95% con mortalità pari a 0% e la frequenza di ristenosi a 6 mesi è stata, come sopra riportato, del 32% con una incidenza di ictus tardivi (oltre 30 giorni dopo il trattamento) del 7.3%<sup>31</sup>. Sulla base di tali dati la Food and Drug Administration ne ha consentito l'uso solo per scopo "compassionevole".

Poiché, come sopra descritto, la parete arteriosa dei vasi intracranici differisce istologicamente da quella coronarica, avendo un'avventizia poco rappresentata, la concentrazione del farmaco e la sua distribuzione sul sistema di rilascio di un ipotetico DES disegnato per il circolo cerebrale dovrebbero essere differenti da quelle comunemente utilizzate per il circolo coronarico, ma attualmente non abbiamo a disposizione un modello animale appropriato per studiarne l'impatto sul circolo intracranico. Non esistono dati provenienti da trial sull'utilizzo dei DES nelle arterie intracraniche. Sono state riportate piccole esperienze di singoli centri sull'uso di stent disegnati per il circolo coronarico. Nello studio di Abou-Chebl et al.<sup>32</sup> 8 pazienti con stenosi significative delle arterie intracraniche (3 carotide interna intracranica, 2 arteria cerebrale media, 2 arteria basilare, 1 arteria vertebrale) sono stati trattati con DES di uso coronarico: 4 stent Cypher (Cordis) e 4 stent Taxus (Boston Scientific). Un paziente ha avuto un'embolia retinica, gli altri nessuna complicanza. In un follow-up di circa 11 mesi nessuno dei pazienti ha avuto ristenosi angiografica o clinica o ha richiesto nuovo trattamento. In un altro studio di Boulos et al.<sup>33</sup>, in un periodo di 2 anni, 19 pazienti sono stati trattati con DES dei quali 5 per stenosi del decorso intracranico dell'arteria carotide interna, 2 della diramazione intracranica dell'arteria vertebrale, 3 dell'arteria basilare media, 6 dell'origine dell'arteria vertebrale e 3 dell'arteria cerebrale media senza alcuna complicanza immediata. Vi è stato un unico caso di ristenosi con ricorrenza dei sintomi che ha richiesto un nuovo trattamento; nessun paziente ha sviluppato nuovi sintomi o sintomi neurologici ricorrenti.

Nel 2006 anche Gupta et al.<sup>34</sup> hanno pubblicato i dati relativi ad una analisi retrospettiva di 29 casi di stenosi intracraniche trattate con DES; in 19 casi le lesioni erano localizzate nell'arteria vertebrale intracranica o nell'arteria basilare mentre nei rimanenti 10 casi erano localizzate nel decorso intracranico dell'arteria carotide interna. Il successo procedurale è stato del 90% con un unico ictus periprocedurale. Al follow-up angiografico a 3 mesi nessun paziente ha avuto ristenosi intrastent. Qureshi et al.<sup>35</sup> hanno anch'essi analizzato 18 pazienti trattati con DES per stenosi critiche intracraniche. In 14 casi è stato usato uno stent Cypher ed in 4 casi uno stent Taxus; il successo procedurale è stato dell'85% e nel primo mese dopo l'intervento un solo paziente ha avuto un ictus. Al follow-up angiografico a 6 mesi la frequenza di ristenosi è stata del 14%.

## Tronchi sovra-aortici

Il trattamento chirurgico con endoarterectomia (TEA) è stato da anni considerato il trattamento *gold standard* di tale patologia. Studi randomizzati ne hanno dimostrato l'efficacia superiore alla terapia medica nella prevenzione dell'ictus sia nei pazienti sintomatici che asintomatici con una morbilità chirurgica bassa<sup>36,37</sup>. Il trattamento endovascolare con PTA ed impianto di stent carotideo rappresenta ormai un'alternativa alla chirurgia e sempre maggiori dati ne hanno confermato l'efficacia e la fattibilità negli ultimi 5 anni<sup>38</sup>.

L'esperienza nel trattamento endovascolare delle carotidi con i BMS ha evidenziato una bassa frequenza di ristenosi, sebbene tale dato possa essere messo in discussione da una analisi più critica dei dati. Nello studio CaRESS (Ca-

rotid Revascularization Using Endarterectomy or Stenting Systems)<sup>39</sup>, noto trial multicentrico che ha confrontato pazienti sintomatici ed asintomatici trattati con TEA vs quelli trattati con protezione cerebrale e PTA, i dati non hanno riportato differenze significative per quanto riguarda l'endpoint combinato morte/ictus ad 1 anno (13.6% TEA vs 10% PTA) e la ristenosi (3.6% TEA vs 6.3% PTA); la ristenosi dello stent carotideo è stata più elevata di quella prevedibile (6.3%), quindi il potenziale uso di un DES autoespandibile potrebbe rappresentare un'applicazione interessante. Attualmente i dati a disposizione sono pochi, in quanto i DES disponibili sono premontati su pallone e non autoespandibili come comunemente usati in carotide. Si segnala un report di Akins et al.<sup>40</sup> nel quale 12 pazienti ad alto rischio con stenosi dell'arteria vertebrale sono stati trattati 7 con BMS e 5 con DES (Taxus); in un follow-up medio di 2 anni si è osservata percentuale di ristenosi del 43% nel gruppo BMS e 0% nel gruppo DES. Dati interessanti ci giungono anche da studi sugli animali. Bunger et al.<sup>41</sup> hanno utilizzato 15 maiali nei quali sono stati impiantati per via chirurgica 12 BMS carotidei e 12 stent biodegradabili dei quali 6 medicati con sirolimus: dopo 6 settimane è stata eseguita una valutazione istomorfometrica dello stent espantato insieme alla valutazione di uno score di danno-infiammazione vascolare. Lo stent biodegradabile non medicato ha dimostrato una riduzione dell'area luminale residua ed un aumento dell'area della neointima rispetto al BMS (Tabella 2). Lo stent biodegradabile medicato ha di-

mostrato una riduzione dello spessore neointimale del 50% rispetto al BMS (Figura 2). Un altro interessante studio sempre sugli animali è quello di Tepe et al.<sup>42</sup> che hanno trattato 8 maialini con DES in un'arteria carotide e BMS nella controlaterale; dopo 6 settimane attraverso uno studio con ecografia intravascolare si è valutata l'area della neointima che è risultata significativamente ridotta nel gruppo DES rispetto al gruppo BMS.

### Arterie renali

Le stenosi renali originano comunemente all'ostio dell'arteria con una placca che caratteristicamente si estende attraverso la parete aortica e presenta uno spessore molto più ampio delle arterie di simile diametro. Il trattamento con la sola PTA di queste lesioni comporta quindi un'alta frequenza di ristenosi, perciò l'uso dello stent è la regola<sup>43</sup>. Come noto non vi è unanime consenso sul beneficio legato alla PTA renale, quindi tale trattamento dovrebbe essere eseguito con lo scopo di prevenire un successivo deterioramento della funzione renale o per migliorare il controllo dell'ipertensione arteriosa refrattaria alla terapia medica<sup>44</sup>. Nel trial RENAISSANCE (Renal Artery Stenting with Noninvasive Duplex Ultrasound Follow-up)<sup>45</sup> sono stati seguiti per 3 anni 100 pazienti affetti da stenosi renale critica; sono state trattate con impianto di BMS renale Express (Boston Scientific) 117 lesioni in vasi di diametro compreso tra 4 e 7 mm; il follow-up angiografico a 9 mesi ha evidenziato una ristenosi angiografica del 21%; una significativa riduzione della pressione sistolica e diastolica è stata dimostrata post-procedura solo nel 51.2% dei pazienti, mentre i valori di filtrazione glomerulare non si sono modificati significativamente rispetto ai valori di base.

Il trial GREAT (Sirolimus-Eluting Versus Bare-Metal Low-Profile Stent Renal Artery Treatment)<sup>46</sup> è uno studio prospettico che ha randomizzato 52 pazienti a ricevere un BMS renale Palmaz-Genesis (Cordis) e 53 pazienti a ricevere un DES renale medicato con sirolimus. A 6 mesi di distanza la percentuale di ristenosi è stata del 14.3% nei BMS e del 6.7% nei DES sebbene questa differenza non sia risultata statisticamente significativa (p = 0.30), né questa differenza sia stata espressione di una differente evoluzione clinica. Zahringer et al.<sup>46</sup> hanno riportato che dopo 1 anno la necessità di TLR è stata 11.5% nel gruppo BMS e 1.9%

**Tabella 2.** Analisi istomorfometrica delle aree di sezione dopo 6 settimane.

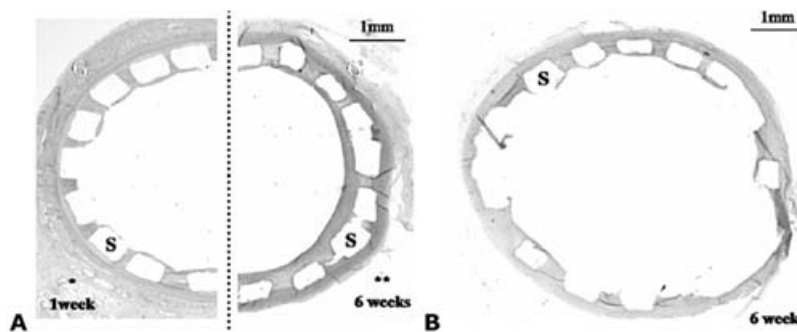
	PLLA (n=6)	SIR-PLLA (n=6)	316 L (n=6)	p
EEM-CSA (mm <sup>2</sup> )	15.4 ± 0.2	15.5 ± 0.4	16.2 ± 0.2	0.638 <sup>a</sup> , 0.022 <sup>b</sup>
IEM-CSA (mm <sup>2</sup> )	14.4 ± 0.4	14.8 ± 0.1	15.5 ± 0.2	0.06 <sup>a</sup> , <0.001 <sup>b</sup>
L-CSA (mm <sup>2</sup> )	11.5 ± 0.3	13.0 ± 0.3	13.9 ± 0.5	<0.001 <sup>a</sup> , 0.009 <sup>b</sup>
N-CSA (mm <sup>2</sup> )	2.85 ± 0.24	1.75 ± 0.3	1.54 ± 0.5	<0.001 <sup>a</sup> , 0.521 <sup>b</sup>

I dati sono espressi come media ± DS

316 L = acciaio; CSA = area di sezione; EEM = membrana elastica esterna; IEM = membrana elastica interna; L = lume; N = neointima; PLLA = acido polilattico; SIR = sirolimus.

<sup>a</sup>PLLA vs SIR-PLLA; <sup>b</sup>SIR-PLLA vs 316 L.

Da Bunger et al.<sup>41</sup>, con il permesso dell'Editore.



**Figura 2.** A: area di sezione istologica di stent in acido polilattico dopo 1 e 6 settimane. B: area di sezione istologica di stent in acido polilattico a rilascio di sirolimus dopo 6 settimane.

S = strut.

Da Bunger et al.<sup>41</sup>, con il permesso dell'Editore.

nel gruppo DES. L'impianto di entrambi i tipi di stent renale ha migliorato il controllo della pressione arteriosa, ma circa il 5% dei pazienti ha avuto un peggioramento della funzione renale. Zeller et al.<sup>47</sup> riportano che il DES renale può essere utile per i pazienti con arterie renali piccole e funzione renale deteriorata. In accordo con tali affermazioni non bisognerebbe utilizzare DES in pazienti con arterie renali di diametro >6 mm, perché il risultato è sempre buono in un'arteria di questa grandezza e il loro utilizzo è preferibile in pazienti con arterie renali di diametro <5 mm con rene singolo funzionante o con stenosi renale bilaterale e piccoli vasi. In questo studio nessuna differenza è stata riscontrata nei due gruppi riguardo al miglioramento del controllo della pressione arteriosa.

## Discussione

Allo stato attuale il DES esiste in commercio unicamente nella piattaforma premontata su pallone ed oltre ad essere relativamente costoso è, come sopra menzionato, potenzialmente esposto nei distretti femoro-popliteo e tibiale alla possibilità di deformazioni, schiacciamento e fratture. L'attesa superiorità del DES nel trattamento della patologia arteriosa periferica rispetto al BMS è teorica ed estrapolata dai dati della letteratura riguardante la patologia coronarica<sup>48,49</sup>. I risultati dei piccoli studi pubblicati non hanno enfatizzato in maniera sufficiente questo dato.

Sicuramente il trattamento dell'ischemia critica degli arti inferiori è una delle indicazioni dove l'utilizzo del DES ha avuto il maggior impatto clinico. È noto che il puro trattamento medico di questi pazienti è gravato da una frequenza di amputazioni maggiori di circa il 50% in 1 anno e che la presenza di numerose comorbilità spesso impedisce il trattamento di rivascolarizzazione chirurgica per questi pazienti<sup>25,50</sup>. L'utilizzo dello *stenting* infrapopliteo ha modificato la storia clinica di questi pazienti nonostante siano riportate attualmente percentuali di restenosi del BMS tra 30% e 50%<sup>24,26,28</sup>. Nel trattamento delle lesioni infrapoplitee l'utilizzo dei DES ha dimostrato una superiorità rispetto al BMS nella prevenzione della ristenosi dove arriva a percentuali anche del 50% in 1 anno<sup>29</sup>. Gli studi preliminari sull'uso dei DES in questo distretto sono incoraggianti con una frequenza di amputazioni più bassa (<5 vs 50%) per i pazienti con ischemia critica trattati con la sola terapia medica.

Anche se l'impatto clinico è sicuramente meno evidente, sembra che ci possa essere spazio per un miglioramento del follow-up clinico anche nel trattamento endovascolare della patologia intracranica. Nello studio WASID (Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease)<sup>51</sup> i pazienti con stenosi critica intracranica trattati con la sola terapia medica hanno una prevalenza di ictus del 23% ad 1 anno e se trattati con BMS (SSYLVA) presentano una ristenosi angiografica documentata del 35% dopo 1 anno. Nonostante l'elevata frequenza di ristenosi dopo impianto di BMS nello studio SSYLVA solo il 40% di queste ristenosi ha prodotto complicanze neurologiche.

### **Terapia antiplastrinica e stent medicati periferici**

Non è assolutamente chiaro, sebbene la frequenza di ristenosi possa essere ridotta dall'uso dei DES, cosa possa rappresentare il rischio di una trombosi precoce e tardiva as-

sociata al DES. Nonostante il fatto che la trombosi di un DES impiantato nel circolo periferico non sia letale come nel circolo coronarico<sup>52</sup>, la doppia terapia di aggregazione deve essere perseguita per ottimizzare la *performance* dello stent e quindi per una migliore evoluzione clinica. Tuttavia bisogna sempre tenere presente che la doppia terapia antiaggregante è correlata ad una incidenza annua di sanguinamenti maggiori dell'1-2% ed è relativamente costosa<sup>53,54</sup>. La durata del trattamento antiaggregante dopo impianto di DES sia nel distretto coronarico che in quello periferico rimane tuttora dibattuta, ma basandosi sulle evidenze emergenti la maggior parte dei cardiologi la raccomanda per 12 mesi, anche se alcuni sono propensi ad un uso per un tempo indefinito<sup>55</sup>.

## Conclusioni

Allo stato attuale, sebbene vi siano le indicazioni cliniche e diverse pubblicazioni supportano l'uso dei DES nella circolazione arteriosa periferica, sono necessari ancora molti dati e risultati di lunghi follow-up. I risultati dei registri ZILVER PTX e STRIDES sono stati anticipati con speranza ma saranno necessari studi controllati per stabilire il corretto utilizzo dei DES nei vari distretti vascolari non coronarici soprattutto per stabilire la combinazione ideale stent/farmaco e le indicazioni cliniche appropriate. È chiaro comunque che il rimarchevole successo dei DES nel distretto arterioso coronarico non potrà essere ripetuto applicando gli stessi farmaci nel medesimo modo negli altri distretti arteriosi. Ci vorrà evidentemente da una parte uno sforzo industriale nella progettazione di stent dedicati al circolo periferico e dall'altra studi randomizzati controllati che ne confermino l'efficacia. Sebbene l'efficacia di tali dispositivi sia stata dimostrata nei test pre-clinici e clinici, il ragionamento meramente economico potrebbe impedire lo sviluppo di alcune applicazioni richieste dalla realtà clinica e che appaiono in notevole crescita soprattutto con l'accrescersi della vita media della popolazione. Per superare alcune delle imperfezioni delle attuali generazioni di DES bisognerebbe auspicare uno sviluppo tecnologico soprattutto per l'interventistica del distretto infrapopliteo dove è sicuramente maggiore l'impatto sull'evoluzione clinica. I pazienti con patologia critica infrapoplitea ed ischemia critica presentano spesso lesioni molto lunghe e per tale motivo bisognerebbe sviluppare stent di nitinolo autoespandibili dedicati al circolo infrapopliteo per prevenire lo schiacciamento e la frattura degli *stent* evidenziata negli stent premontati su pallone.

## Riassunto

Quando si fa riferimento ai dati clinici sull'utilizzo degli stent medicati (DES) ci si deve necessariamente confrontare con gli studi inerenti al trattamento della malattia coronarica ma attualmente è ben conosciuto l'utilizzo dei DES anche negli altri distretti circolatori. L'indicazione all'utilizzo dei DES nelle arterie del distretto non coronarico è la stessa che nella circolazione coronarica ovvero la prevenzione della ristenosi. L'esperienza sull'utilizzo dei DES nella circolazione non coronarica è molto limitata e non confrontabile con quella ampia del trattamento della malattia coronarica. Esistono diversi dati in letteratura sia su studi controllati che su re-

port osservazionali. La differenza sostanziale esistente nei vari distretti vascolari riguardo a caratteristiche istologiche, caratteristiche del flusso ematico e forze compressive estrinseche alle arterie stesse rappresentano i fattori più importanti da considerare quando si intende utilizzare un DES. Per stabilire la combinazione ideale stent/farmaco e le indicazioni cliniche appropriate per il corretto utilizzo dei DES nei distretti vascolari non coronarici dovranno essere eseguiti studi su ampie popolazioni di pazienti di cui attualmente non disponiamo.

**Parole chiave:** Circolo periferico; Patologia arteriosa periferica; Stent medicato.

## Bibliografia

- Ong AT, Serruys PW. Technology insight: an overview of research in drug-eluting stents. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005; 2: 647-58.
- Scalise F, Manfredi M. L'angioplastica delle arterie iliache. *Giornale Italiano di Cardiologia Invasiva* 2006; 2: 21-31.
- Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg* 2000; 31 (1 Pt 2): S1-S296.
- Johnston KW. Femoral and popliteal arteries: reanalysis of results of balloon angioplasty. *Radiology* 1992; 183: 767-71.
- Minar E, Pokrajac B, Maca T, et al. Endovascular brachytherapy for prophylaxis of restenosis after femoropopliteal angioplasty: results of a prospective randomized study. *Circulation* 2000; 102: 2694-9.
- Capek P, McLean GK, Berkowitz HD. Femoropopliteal angioplasty: factors influencing long-term success. *Circulation* 1991; 83 (2 Suppl): I70-I80.
- Cheng PC, Wilson NM, Hallett RL, Herfkens RJ, Taylor CA. In vivo MR angiographic quantification of axial and twisting deformations of the superficial femoral artery resulting from maximum hip and knee flexion. *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17: 979-87.
- Machan L. Clinical experience and applications of drug-eluting stents in the noncoronary vasculature, bile duct and esophagus. *Adv Drug Deliv Rev* 2006; 58: 447-62.
- Cejna M, Thurnher S, Iliashch H, et al. PTA versus Palmaz stent placement in femoropopliteal artery obstructions: a multicenter prospective randomized study. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12: 23-31.
- Vroegindeweij D, Vos LD, Tielbeek AV, Buth J, van de Bosch HC. Balloon angioplasty combined with primary stenting versus balloon angioplasty alone in femoropopliteal obstructions: a comparative randomized study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1997; 20: 420-5.
- Grimm J, Muller-Hulsbeck S, Jahnke T, Hilbert C, Brossmann J, Heller M. Randomized study to compare PTA alone versus PTA with Palmaz stent placement for femoropopliteal lesions. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12: 935-42.
- Zdanowski Z, Albrechtsson U, Lundin A, et al. Percutaneous transluminal angioplasty with or without stenting for femoropopliteal occlusions? A randomized controlled study. *Int Angiol* 1999; 18: 251-5.
- Becquemain JP, Favre JP, Marzelle J, Nemoz C, Corsin C, Leizorovicz A. Systematic versus selective stent placement after superficial femoral artery balloon angioplasty: a multicenter prospective randomized study. *J Vasc Surg* 2003; 37: 487-94.
- Sabeti S, Mlekusch W, Amighi J, Minar E, Schillinger M. Primary patency of long-segment self-expanding nitinol stents in the femoropopliteal arteries. *J Endovasc Ther* 2005; 12: 6-12.
- Lugmayr HF, Holzer H, Kastner M, Riedelsberger H, Auterith A. Treatment of complex arteriosclerotic lesions with nitinol stents in the superficial femoral and popliteal arteries: a midterm follow-up. *Radiology* 2002; 222: 37-43.
- Sabeti S, Schillinger M, Amighi J, et al. Primary patency of femoropopliteal arteries treated with nitinol versus stainless steel self-expanding stents: propensity score-adjusted analysis. *Radiology* 2004; 232: 516-21.
- Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease). *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: e1-e192.
- Duda SH, Pusich B, Richter G, et al. Sirolimus-eluting stents for the treatment of obstructive superficial femoral artery disease: six-month results. *Circulation* 2002; 106: 1505-9.
- Duda SH, Bosiers M, Lammer J, et al. Sirolimus-eluting versus bare nitinol stent for obstructive superficial femoral artery disease: the SIROCCO II trial. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16: 331-8.  
**Studio multicentrico randomizzato in doppio cieco di confronto tra stent autoespandibile medicato e non medicato nel trattamento della patologia ostruttiva femorale. Mentre a 6 mesi i risultati sono nettamente a favore del gruppo trattato con stent medicato (11,6 vs 0%), a 18 mesi questo risultato si modifica evidenziando un risultato deludente dello stent medicato (17 vs 21%). Dopo tale studio la commercializzazione degli stent medicati autoespandibili è stata quantomeno rinviata.**
- Scheinert D, Scheinert S, Sax J, et al. Prevalence and clinical impact of stent fractures after femoropopliteal stenting. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 312-5.
- Faglia E, Mantero M, Caminiti M, et al. Extensive use of peripheral angioplasty, particularly infrapopliteal, in the treatment of ischaemic diabetic foot ulcers: clinical results of a multicentric study of 221 consecutive diabetic subjects. *J Intern Med* 2002; 252: 225-32.
- Schwarzmaier-D'Assie A, Karnik R, Bonner G, Vavrik J, Slany J. Fracture of a drug-eluting stent in the tibioperoneal trunk following bifurcation stenting. *J Endovasc Ther* 2007; 14: 106-9.
- Feiring AJ, Wesolowski AA, Lade S. Primary stent-supported angioplasty for treatment of below-knee critical limb ischemia and severe claudication: early and one-year outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 2307-14.
- Siablis D, Kraniotis P, Karnabatidis D, Kagadis GC, Katsanos K, Tsolakis J. Sirolimus-eluting versus bare stents for bailout after suboptimal infrapopliteal angioplasty for critical limb ischemia: 6-month angiographic results from a nonrandomized prospective single-center study. *J Endovasc Ther* 2005; 12: 685-95.
- Siablis D, Karnabatidis D, Katsanos K, et al. Sirolimus-eluting versus bare stents after suboptimal infrapopliteal angioplasty for critical limb ischemia: enduring 1-year angiographic and clinical benefit. *J Endovasc Ther* 2007; 14: 241-50.  
**Studio prospettico di un singolo centro con follow-up angiografico a 6 mesi e ad 1 anno. È stata dimostrata una pervietà angiografica per il gruppo stent medicato significativamente più elevata che nel gruppo stent metallico con una rivascularizzazione della lesione target a 6 mesi del 17% contro il 4%.**
- Commeau P, Barragan P, Roquebert PO. Sirolimus for below the knee lesions: mid-term results of SirioBTK study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006; 68: 793-8.
- Bosiers M, Deloose K, Verbist J, Peeters P. Percutaneous trans-

- luminal angioplasty for treatment of "below-the-knee" critical limb ischemia: early outcomes following the use of sirolimus-eluting stents. *J Cardiovasc Surg* 2006; 47: 171-6.
28. Scheinert D, Ulrich M, Scheinert S, Sax J, Braunlich S, Biamino G. Comparison of sirolimus-eluting vs bare-metal stents for the treatment of infrapopliteal obstructions. *EuroIntervention* 2006; 2: 169-74.
  29. Biondi Zoccai G, Moretti C, Sciuto F, et al. Percutaneous below-the-knee stent implantation among 468 patients with critical limb ischemia: pooled analysis and comparison of drug-eluting versus bare-metal stents [abstract]. *G Ital Cardiol* 2008; 9 (Suppl 1-12): 53S.
  30. Weinberger J. Diagnosis and prevention of atherosclerotic cerebral infarction. *CNS Spectr* 2005; 10: 553-64.
  31. **SSYLVA Study Investigators. Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries (SSYLVA): study results. *Stroke* 2004; 35: 1388-92.**  
**Lo studio ha dimostrato la fattibilità dello stenting delle arterie intracraniche con un successo procedurale del 95% ma la frequenza di ristenoasi a 6 mesi è stata del 32% con una incidenza di ictus tardivi del 7.3%.**
  32. Abou-Chebl A, Bashir Q, Yadav JS. Drug-eluting stents for the treatment of intracranial atherosclerosis: initial experience and midterm angiographic follow-up. *Stroke* 2005; 36: e165-e168.
  33. Boulos AS, Agner C, Deshaies EM. Preliminary evidence supporting the safety of drug-eluting stents in neurovascular disease. *Neurol Res* 2005; 27 (Suppl 1): S95-S102.
  34. Gupta R, Al-Ali F, Thomas AJ, et al. Safety, feasibility, and short-term follow-up of drug-eluting stent placement in the intracranial and extracranial circulation. *Stroke* 2006; 37: 2562-6.
  35. Qureshi AI, Kirmani JF, Hussein HM, et al. Early and intermediate-term outcomes with drug-eluting stents in high-risk patients with symptomatic intracranial stenosis. *Neurosurgery* 2006; 59: 1044-51.
  36. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991; 325: 445-53.
  37. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. *Lancet* 1991; 337: 1235-43.
  38. Bosiers M, Peeters P, Deloose K, Verbist J, Sprouse RL 2nd. Selection of treatment for patients with carotid artery disease: medication, carotid endarterectomy, or carotid artery stenting. *Vascular* 2005; 13: 92-7.
  39. CaRESS Steering Committee. Carotid Revascularization Using Endarterectomy or Stenting Systems (CaRESS) phase I clinical trial: 1-year results. *J Vasc Surg* 2005; 42: 213-9.
  40. Akins PT, Kerber CW, Pakbaz RS. Stenting of vertebral artery origin atherosclerosis in high-risk patients: bare or coated? A single-center consecutive case series. *J Invasive Cardiol* 2008; 20: 14-20.
  41. Bungler CM, Grabow N, Sternberg K, et al. Sirolimus-eluting biodegradable poly-L-lactide stent for peripheral vascular application: a preliminary study in porcine carotid arteries. *J Surg Res* 2007; 139: 77-82.
  42. Tepe G, Muschick P, Laule M, et al. Prevention of carotid artery restenosis after sirolimus-coated stent implantation in pigs. *Stroke* 2006; 37: 492-4.
  43. Mwipatayi BP, Beningfield SJ, White LE, Irish A, Abbas M, Sienaraine K. A review of the current treatment of renal artery stenosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 29: 479-88.
  44. Uder M, Humke U. Endovascular therapy of renal artery stenosis: where do we stand today? *Cardiovasc Intervent Radiol* 2005; 28: 139-47.
  45. **Rocha-Singh K, Jaff MR, Lynne Kelley E; RENAISSANCE Trial Investigators. Renal artery stenting with noninvasive duplex ultrasound follow-up: 3-year results from the RENAISSANCE renal stent trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008; 72: 853-62.**  
**In questo trial con un lungo follow-up (3 anni) si è dimostrata una ristenoasi angiografica a 9 mesi del 21% dello stent renale ma non è stata dimostrata nessuna variazione significativa dei valori di filtrazione glomerulare rispetto ai valori di base.**
  46. **Zahringer M, Sapoval M, Pattynama PM, et al. Sirolimus-eluting versus bare-metal low-profile stent for renal artery treatment (GREAT Trial): angiographic follow-up after 6 months and clinical outcome up to 2 years. *J Endovasc Ther* 2007; 14: 460-8.**  
**Trattasi di un trial prospettico randomizzato tra uso di stent medicato e metallico nel trattamento delle stenosi delle arterie renali. A 6 mesi di distanza dalla procedura la prevalenza di ristenoasi è stata del 14.3% nel gruppo stent metallico rispetto al 6.7% nel gruppo stent medicato e tale differenza non è stata espressione di una differente evoluzione clinica dei pazienti. Gli autori riportano che l'utilizzo dello stent medicato a livello renale può essere utile in pazienti con arterie di piccolo calibro e rene singolo funzionante.**
  47. Zeller T, Rastan A, Rothenpieler U, Muller C. Restenosis after stenting of atherosclerotic renal artery stenosis: is there a rationale for the use of drug-eluting stents? *Catheter Cardiovasc Interv* 2006; 68: 125-30.
  48. Holmes DR Jr, Leon MB, Moses JW, et al. Analysis of 1-year clinical outcomes in the SIRIUS trial: a randomized trial of a sirolimus-eluting stent versus a standard stent in patients at high risk for coronary restenosis. *Circulation* 2004; 109: 634-40.
  49. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al; TAXUS-IV Investigators. One-year clinical results with the slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stent: the TAXUS-IV trial. *Circulation* 2004; 109: 1942-7.
  50. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al; TASC II Working Group. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33 (Suppl 1): S1-S75.
  51. Ovbiagele B, Saver JL, Lynn MJ, Chimowitz M; WASID Study Group. Impact of metabolic syndrome on prognosis of symptomatic intracranial atherosclerosis. *Neurology* 2006; 66: 1344-9.
  52. Harper RW. Drug-eluting coronary stents - a note of caution. *Med J Aust* 2007; 186: 253-5.
  53. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al; MATCH Investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 331-7.
  54. Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 2007; 297: 159-68.
  55. Waksman R. Update on bioabsorbable stents: from bench to clinical. *J Interv Cardiol* 2006; 19: 414-21.