

Trombosi tardiva dopo impianto di stent medicato: aspetti epidemiologici, clinici e fisiopatologici

Salvatore Notaristefano, Paolo Sbarzaglia, Claudio Cavallini

S.C. di Cardiologia, Azienda Ospedaliera di Perugia, Perugia

Key words:

Drug-eluting stents;
Late thrombosis;
Percutaneous coronary
intervention;
Stent thrombosis.

Stent thrombosis (ST) is an uncommon, but potentially catastrophic, complication of percutaneous coronary intervention, since it can be associated with acute myocardial infarction and death. The advent of drug-eluting stents (DES) has raised concerns regarding numerous reports about very-late occurrences of ST.

Data from the literature seem to suggest an increased incidence of ST in patients treated with DES vs bare-metal stents after the first year from percutaneous coronary intervention (very-late ST). The magnitude of this phenomenon is quite modest in absolute value (between 0.35% and 0.6% per year) and it does not translate into a worse hard outcome (death and myocardial infarction) for patients treated with DES vs bare-metal stents.

ST is a multifactorial process, linked to many causes, each of which may play a different role in early, late or very-late ST. In the development of early ST procedural factors, antiplatelet response/compliance and lesion complexity are of primary importance; patient's risk factors, delayed endothelialization and healing of the arterial wall are involved in the late and very-late ST.

Nowadays appropriate selection of DES candidates, technically accurate implantation procedures, and adequate instructions to the patient for increasing therapy compliance are the basis for the reduction of the risk of ST; the identification of more effective antiplatelet drugs and new-generation DES (i.e. bioabsorbable polymers or stents) are promising innovations for the future.

(G Ital Cardiol 2008; 9 (10): 674-683)

© 2008 AIM Publishing Srl

Introduzione

Per la corrispondenza:

Dr. Claudio Cavallini

S.C. di Cardiologia
Azienda Ospedaliera
di Perugia
Piazzale G. Menghini
San Sisto
06156 Perugia
E-mail: clcaval@tin.it

L'introduzione dello stent ha rappresentato una tappa fondamentale nel processo di evoluzione tecnologica della cardiologia interventistica, in quanto ha permesso di migliorare il risultato angiografico immediato e di ridurre il tasso di restenosi coronarica dopo procedure di rivascolarizzazione percutanee (PCI). Una delle complicanze potenzialmente associate all'impiego di questi dispositivi, la trombosi dello stent (ST), è un evento non frequente, ma dall'impatto prognostico potenzialmente catastrofico, potendosi associare ad infarto miocardico acuto (IMA) e a morte in un'elevata percentuale di casi. Gli stent tradizionali (BMS) presentano un rischio di trombosi molto basso (<1%), e prevalentemente concentrato nel primo mese dopo la procedura: il trattamento antitrombotico con doppia antiaggregazione (aspirina + tienopiridinico) per 30 giorni è ritenuto sufficiente per ridurre al minimo tale rischio.

L'entrata nella pratica clinica degli stent medicati (DES) ha sollevato preoccupazione in seguito alle ripetute segnalazioni di

ST tardive, possibili a distanza di mesi o anni dopo la PCI. I primi dati riguardanti la ST tardiva nei pazienti trattati con DES correlavano questo evento solo all'interruzione prematura della terapia antiaggregante. Successivamente, invece, le evidenze emerse dai trial e dai registri hanno riconosciuto la possibilità dell'insorgenza di ST anche dopo un trattamento antiplastrinico correttamente eseguito per un adeguato arco di tempo.

Lo scopo di questa rassegna è di valutare, attraverso una revisione della letteratura, l'incidenza e le conseguenze della trombosi associata all'utilizzo dei DES, di mettere a fuoco gli aspetti fisiopatologici salienti e di discutere le problematiche connesse con la sua prevenzione.

Definizione e manifestazioni cliniche

La definizione di ST rappresenta un punto centrale ai fini di una corretta valutazione epidemiologica del fenomeno. Un primo elemento per definire e classificare la ST è il tempo di insorgenza rispetto alla PCI. Si

definisce come “ST precoce” un evento insorto entro 1 mese dalla procedura (suddiviso in “acuto” quando insorge nelle prime 24 h e “subacuto” nei giorni successivi), “ST tardiva” quando l’intervallo è maggiore di 30 giorni ma inferiore ad 1 anno ed infine “ST molto tardiva” quando si manifesta ad oltre 1 anno dall’impianto di stent.

Il secondo aspetto qualificante considera la probabilità dell’evento ST e spazia dalla documentazione angiografica o autoptica di ST alla valorizzazione di eventi clinicamente molto sospetti, fino ad includere episodi meno probabili ma potenzialmente possibili di morte improvvisa non altrimenti spiegabili.

La dimostrazione di un flusso coronarico rallentato (flusso TIMI 0 o 1 all’angiografia), a causa di un trombo occludente all’interno di uno stent, costituisce un indicatore di certezza del fenomeno ma, essendo riscontrabile solo in una parte della popolazione, rischia di sottostimarne la reale incidenza. Per converso le definizioni basate solo sul quadro clinico rischiano di sovrastimarne l’importanza, in quanto includono anche eventi che possono derivare da progressione della malattia coronarica o da aritmie maligne in assenza di ST.

Per renderne omogenea la definizione, nel 2007 l’Academic Research Consortium¹ ha introdotto una classificazione che si basa sul livello di probabilità della ST e suddivide gli eventi in accertati, probabili e possibili (Tabella 1).

L’impatto clinico che fa seguito ad un episodio di ST è molto significativo. Esso può infatti determinare un’ostruzione improvvisa e completa del ramo trattato con stent e associarsi ad un elevato rischio di IMA e morte improvvisa.

Una revisione del 2001² ed un singolo studio di grosse dimensioni³ su pazienti sottoposti ad impianto di BMS hanno evidenziato una mortalità a 30 giorni dopo ST del 7%. Tra i dati che provengono dagli studi su DES, il registro di Daemen et al.⁴ dimostra una mortalità del 7% intraospedaliera e del 9% a 30 giorni senza differenze significative tra ST precoce e tardiva. Il medesimo studio evidenzia anche un’incidenza di IMA,

come evento clinico secondario a ST, del 70%. Dati sulla prognosi a lungo termine indicano una mortalità del 24% e un’incidenza di IMA non fatale del 60% a 9 mesi dopo ST su DES⁵.

I valori di mortalità di questi studi, benché prevedano tutti una documentazione angiografica della ST, sono relativamente modesti se messi in relazione alle conseguenze fisiopatologiche potenzialmente gravi della ST. La classificazione dell’Academic Research Consortium, utilizzata nella maggior parte di questi studi, considera “ST accertati” gli eventi nei quali si documenta un trombo all’interno di uno stent precedentemente impiantato, ma non richiede la presenza di un trombo occludente. Si può quindi ipotizzare che questi studi comprendano anche episodi di angina instabile associati, dal punto di vista coronarografico, a piccoli difetti di riempimento angiograficamente sospetti per trombosi intrastent, in assenza di ostruzione completa. L’impatto clinico di tali osservazioni coronarografiche è ovviamente assai meno rilevante di un’occlusione improvvisa e totale del flusso coronarico; quindi l’outcome globale della casistica ne può risultare mitigato in termini di mortalità.

Quando invece la trombosi determini un’occlusione repentina e completa dello stent, la ricaduta prognostica è assai maggiore, come confermato da un recente studio di Chechi et al.⁶ In questa ricerca sono stati considerati 92 pazienti ricoverati per IMA con sopraslivellamento persistente del tratto ST (STEMI) come conseguenza di una ST e in questa casistica la mortalità intraospedaliera è risultata del 17.4%, mentre quella a 6 mesi del 20.1%. La prognosi di questi pazienti appariva inoltre significativamente peggiore rispetto a quella di un gruppo di controllo con STEMI in assenza di ST (mortalità intraospedaliera 7.1% e a 6 mesi 10.2%); in base a tale differenza gli autori concludevano che lo STEMI in corso di ST costituisce un’entità clinica associata a rischio molto elevato di morte a breve e medio termine.

Incidenza della trombosi di stent tardiva e molto tardiva

Storicamente le ST tardiva e molto tardiva dopo impianto di BMS sono considerate un evento eccezionale, anche se 4 registri di pazienti trattati con BMS (Figura 1)⁷ hanno documentato incidenze di ST tardiva che si attestano sullo 0.4-0.8%^{3,8-10}. Dopo l’introduzione dei DES il fenomeno della ST tardiva (ed in particolare quella molto tardiva) ha catalizzato notevole attenzione soprattutto dopo la presentazione dei risultati dello studio BASKET-LATE¹¹. Questo trial confrontava l’outcome a lungo termine dei pazienti trattati con DES e con BMS ed ha messo in evidenza che nell’intervallo di tempo compreso tra il sesto e diciottesimo mese (cioè nei 12 mesi successivi alla sospensione del clopidogrel) il trattamento con DES si associava ad un’incidenza cu-

Tabella 1. Definizione di probabilità della trombosi di stent (ST) elaborata dall’Academic Research Consortium¹.

ST accertata/confermata
Sindrome coronarica acuta e
[conferma angiografica di trombo od occlusione coronarica
o
conferma anatomo-patologica di trombosi acuta]
ST probabile
Morte altrimenti non spiegabile entro 30 giorni dalla PCI
IMA nella sede del vaso “target” senza conferma angiografica
di trombosi e in assenza di altre cause
ST possibile
Morte non spiegabile dopo 30 giorni dalla PCI

IMA = infarto miocardico acuto; PCI = procedura di rivascolarizzazione percutanea.

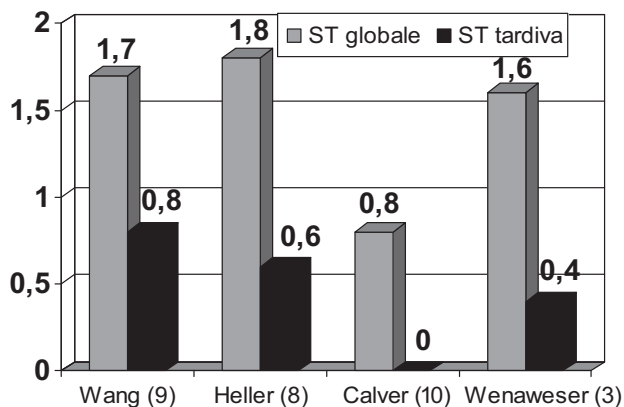


Figura 1. Incidenza di trombosi di stent (ST) globale e tardiva (>30 giorni) in 4 studi^{3,8-10} eseguiti sugli stent tradizionali. Da Windecker e Meier⁷, modificata.

mulativa maggiore di morte cardiaca ed IMA non fatale rispetto al BMS (4.9 vs 1.3%, $p < 0.05$)¹¹. Questo dato è stato messo in relazione alla differente incidenza di ST tardiva tra i due gruppi, anche se questo parametro da solo (2.6 vs 1.3%, $p < 0.05$) non sembrerebbe spiegare completamente la differenza di prognosi tra le due coorti di pazienti. Analoghe conclusioni sono state tratte in una metanalisi presentata da Camenzind et al.¹² al Congresso della Società Europea di Cardiologia nel 2006 a Barcellona. Questa analisi valutava l'endpoint combinato morte-IMA in tutti i trial di confronto tra DES e BMS indipendentemente dalla durata del follow-up ed i risultati mostravano un outcome globale significativamente peggiore dei DES (6.3% stent a rilascio di sirolimus [SES] vs 3.9% BMS $p = 0.03$; 2.6% stent a rilascio di paclitaxel [PES] vs 2.3% BMS; $p = 0.68$)¹².

In generale, mentre non sembrano esservi significative differenze tra DES e BMS riguardo all'incidenza di ST precoce e tardiva (entro 1 anno dalla procedura), numerosi dati suggeriscono un maggiore rischio di ST molto tardiva (oltre 1 anno dopo l'intervento) con i DES; le differenze nella definizione, l'eterogeneità delle casistiche e del tipo di DES ed una incostante modalità di valutazione dei casi di ST successivi a nuova rivascolarizzazione della lesione "target" che spesso penalizza il gruppo DES, possano rendere difficilmente paragonabili i risultati. Peraltro, essendo l'incidenza assoluta dell'evento ST molto bassa, non sono ipotizzabili trial con una sufficiente potenza statistica per poter confrontare direttamente DES e BMS in merito alla ST tardiva e molto tardiva. Pertanto, la maggior parte dei dati disponibili sull'outcome dei due differenti stent deriva da metanalisi e raggruppamenti di dati.

Una recente revisione di 8 trial di confronto tra DES (SES e PES) e BMS¹³ ha valutato l'incidenza cumulativa di ST ad un follow-up di 4 anni. Dopo aver sostituito le definizioni di ST utilizzate nei singoli trial ed aver ricollocato ogni singolo evento all'interno delle tre categorie proposte dall'Academic Research Consortium, i valori di ST nei vari bracci non evidenziano dif-

ferenze statisticamente significative in termini di ST globale tra BMS e DES. In particolare emerge un tasso di ST accertate e probabili dell'1.5% nei SES vs 1.7% nei BMS; nel confronto tra PES e BMS, l'analisi dimostra una incidenza di ST dell'1.8 vs 1.4%, rispettivamente (differenze non significative).

I dati che emergono da 3 metanalisi (la prima eseguita su 14 trial, la seconda e la terza su 4 trial) confortano le evidenze già emerse, in quanto non hanno rilevato significative differenze tra DES e BMS in termini di endpoint combinato morte-IMA e di ST globale¹⁴⁻¹⁶. Due di queste metanalisi^{14,15} hanno però riscontrato nei pazienti sottoposti a DES un rischio significativamente maggiore di ST molto tardiva, ovvero oltre l'anno di follow-up.

Un'analisi eseguita su un registro di oltre 8000 pazienti trattati in due centri ad elevato volume di procedure (Rotterdam e Berna) con DES (SES o PES) ha mostrato un'incidenza globale di ST (documentata angiograficamente) a 3 anni del 2.9% (152 pazienti su 8146) con il 40% degli eventi verificatisi oltre 30 giorni dalla procedura. Tali eventi tardivi si verificherebbero con cadenza regolare, con un tasso annuale di ST dello 0.6% e senza alcuna tendenza ad un abbattimento del rischio negli anni successivi⁴ (Figura 2).

Alla luce di questi risultati si possono interpretare anche i dati dello studio svedese SCAAR¹⁷, che ha arruolato 19 771 pazienti dal 2001 al 2005 (6033 trattati con DES e 13 738 con BMS). Questo registro ha mostrato che ad oltre 6 mesi di distanza dalla procedura si verifica un incremento dell'endpoint composito morte-IMA nei pazienti trattati con DES rispetto ai pazienti sottoposti a BMS. Per quanto non vengano specificamente valutate l'incidenza di ST, il ruolo della ST oltre i 6 mesi dalla PCI può costituire un elemento chiave nell'interpretare il peggior outcome clinico a lungo termine dei pazienti sottoposti ad impianto di DES.

Nonostante alcune evidenze indicherebbero un peggioramento dell'outcome a lungo termine nei pazienti trattati con DES, altri studi evidenziano un andamento opposto. Nello specifico, un'amplissima metanalisi di Kirtane e Stone, presentata recentemente e non ancora pubblicata (<http://www.clinicaltrialresults.org>), ha eseguito un duplice confronto tra BMS e DES utilizzando, da un lato, i risultati di 22 trial randomizzati (>9400 pazienti) e, dall'altro, 30 registri per un totale di quasi 175 000 pazienti. Mentre dall'analisi dei trial randomizzati non emergono significative differenze degli endpoint morte o IMA, la valutazione dei registri mostra una significativa riduzione del rischio relativo di morte (20%) e di IMA non fatale (10%).

Indicazioni "off-label" degli stent medicati

La grande maggioranza dei trial clinici randomizzati ha confrontato DES e BMS in lesioni non complesse (lesioni <30 mm di lunghezza, non occlusive, non restenotiche, in vasi nativi con diametro di riferimento compreso tra 2.5 e 3.5 mm). L'utilizzo dei DES per tali le-

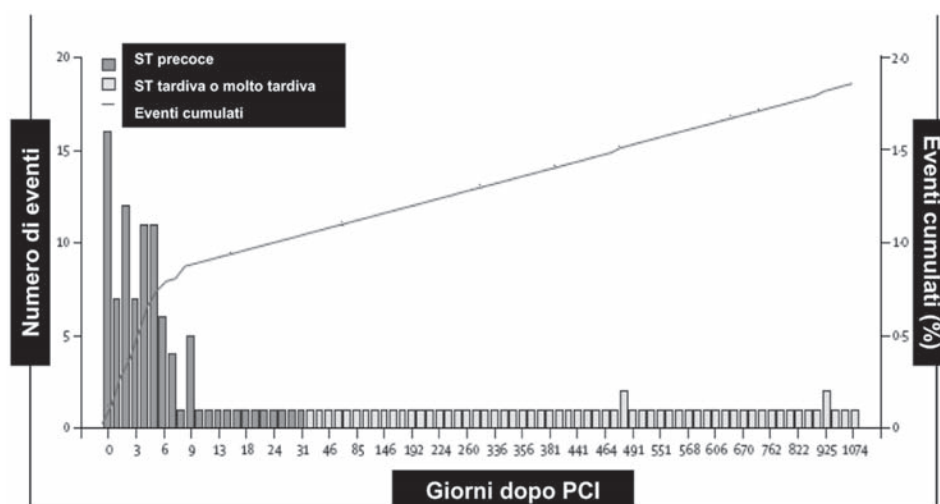


Figura 2. Incidenza della trombosi di stent (ST) globale (documentata angiograficamente) a 3 anni del 2.9% (152 pazienti su 8146). Gli eventi tardivi si verificano con cadenza regolare, con un tasso annuale di ST dello 0.6% e senza alcuna tendenza ad un abbattimento del rischio negli anni successivi. PCI = procedura di rivascolarizzazione percutanea. Da Daemen et al.⁴, modificata.

sioni viene considerato “on-label” dagli organi regolatori, perché per queste vi è documentata evidenza di efficacia e sicurezza dei dispositivi.

In realtà l'impiego dei DES nelle lesioni “off-label” (lesioni restenotiche, stenosi in bypass, stenosi del tronco comune, lesioni in biforcazione, stenosi ostiali, occlusioni croniche, stenosi in vasi di calibro <2.5 mm o >3.75 mm) si è diffuso molto rapidamente, anche se alcune segnalazioni indicherebbero un maggiore rischio di ST in questi casi¹⁸. La spiegazione di un largo utilizzo “off-label” dei DES va ricercata nel fatto che tutte queste lesioni presentano un rischio incrementale di restenosi e quindi possono trovare un beneficio aggiuntivo dall'utilizzo dei DES. Peraltro uno studio randomizzato di grandi dimensioni per valutare la sicurezza a lungo termine dei DES in questo contesto viene considerato difficilmente proponibile a causa della difficoltà presunta all'arruolamento di pazienti che potrebbero essere fortemente penalizzati dal ricevere un BMS.

Importanti informazioni sono ricavabili da analisi di sottogruppi e da registri.

Una sottoanalisi dello studio SCANDSTENT¹⁹ ha valutato a 3 anni 322 pazienti trattati con DES o BMS su lesioni complesse. L'analisi dimostra che i pazienti dei due bracci non presentano differenze significative di ST (anche quella molto tardiva), mentre i pazienti sottoposti ad impianto di DES mostrano una riduzione significativa dell'incidenza di infarto non fatale (3.7 vs 9.5%).

Un recente studio su 6551 pazienti inclusi nel National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry²⁰ ha eseguito un confronto tra BMS e DES impiantati in pazienti che presentavano indicazioni “off-label”. I soggetti trattati con DES erano più frequentemente ipertesi, diabetici, affetti da insufficienza renale e con lesioni più frequentemente lunghe e di tipo C. Nonostante queste differenze nel profilo di rischio, ad 1 anno di follow-up, la mortalità dei due gruppi era so-

vrapponibile, mentre si documentava una riduzione di IMA (hazard ratio 0.71, intervallo di confidenza [IC] 0.5-1.0) e di rivascolarizzazione della lesione “target” (hazard ratio 0.63, IC 0.52-0.77) nel gruppo dei pazienti trattati con DES. Sebbene questi risultati appaiano incoraggianti, attualmente non sono disponibili dati con follow-up di durata >1 anno, cut-off cronologico cruciale oltre il quale molti studi identificano un incremento degli eventi nei DES.

Miglioramento dell'outcome negli studi più recenti

Dall'ampia coorte del già citato studio SCAAR è stata eseguita una valutazione in relazione all'anno in cui veniva eseguita la procedura (James S. et al., dati non pubblicati). La differenza dell'endpoint combinato morte-IMA (che favoriva il BMS per gli interventi eseguiti negli anni 2003 e 2004) si annulla nel corso del 2005 e quindi l'andamento delle curve di sopravvivenza per i DES ed i BMS diventa sovrapponibile nel corso del terzo anno di analisi. I risultati di questa analisi permettono di ipotizzare che più accurate tecniche di impianto ed una migliore selezione dei pazienti sviluppate nel corso degli anni di attività, in conseguenza delle conoscenze progressivamente acquisite in merito ai DES, abbiano permesso di migliorare i risultati a lungo termine. Una conferma a questa ipotesi sembra provenire dal registro spagnolo ESTROFA²¹. Questo registro policentrico, che comprende il periodo 2002-2006, ed è quindi più recente rispetto all'analisi di Daemen et al.⁴, documenta un tasso annuale di ST molto tardiva significativamente inferiore rispetto allo studio olandese (0.35 vs 0.6%/anno).

In conclusione, dalla complessità dei dati riportati e pur con la difficoltà di una valutazione globale di studi talora non concordanti, riteniamo si possano trarre le seguenti conclusioni:

- il DES presenta una incidenza significativamente maggiore di ST rispetto al BMS, che tuttavia si evidenzia solo a partire dall'anno successivo alla procedura (ST molto tardiva);
- la ricorrenza del fenomeno, gravato da elevata mortalità a breve e lungo termine, è tuttavia modesta in termini assoluti (compresa tra lo 0.6% e lo 0.35%/anno) con una progressiva tendenza alla riduzione nelle casistiche più recenti;
- tale maggiore incidenza di ST molto tardiva con i DES non si associa ad un incremento di mortalità a lungo termine, generando così l'ipotesi che l'impatto prognostico sfavorevole associato ad una maggiore tendenza alla ST nei DES venga compensato da potenziali ripercussioni favorevoli su mortalità o infarto determinate dalla riduzione di restenosi e di nuovi interventi di rivascularizzazione.

Meccanismi alla base della trombosi di stent e differenze tra stent tradizionali e stent medicati

Una delle maggiori preoccupazioni riguardanti i DES e riportate soprattutto da studi anatomo-patologici, angioscopici, e con tomografia a coerenza ottica è la ritardata endotelizzazione delle maglie dello stent²²⁻²⁵ (Figura 3). Dati derivanti da autopsie di pazienti deceduti per ST dopo impianto di SES o PES, dimostrano come, a livello del DES, vi sia una ritardata guarigione della parete arteriosa che si manifesta con una persistente deposizione di fibrina e un'endotelizzazione ridotta^{23,26}. Tali aspetti istopatologici sono più frequentemente riscontrabili nei pazienti sottoposti ad impianto di DES che sviluppano una ST tardiva o molto tardiva rispetto ai pazienti con BMS o DES pervi. Questi siti ricchi di fibrina, solo parzialmente endotelizzati, rimangono un potente stimolo trombogeno che, in particolari circostanze di alto rischio, come lo stenting di biforcazioni, l'eccessiva lunghezza dello stent o la sospensione della terapia antiaggregante orale, possono fungere da "trigger" per la trombosi. Sebbene la ST

molto tardiva sia, nella stragrande maggioranza dei pazienti, correlata alla mancata/ritardata riparazione della parete coronarica nel sito di impianto del DES, anche altri meccanismi probabilmente concorrono al determinismo della ST tardiva o molto tardiva; tra questi l'infiammazione cronica, una vasculite localizzata da ipersensibilità, caratterizzata dalla presenza di linfociti, macrofagi ed abbondante infiltrato eosinofilo nella tonaca intima e media²⁷. Tale reazione, spesso riconducibile ad ipersensibilità al polimero, sarebbe responsabile di fenomeni di rimodellamento positivo della parete vasale con conseguente malapposizione tardiva. Quest'ultima risulta un fattore associato ad un maggiore rischio di ST molto tardiva²⁸.

Va segnalato che pur essendo l'incompleta endotelizzazione dello stent un evento molto comune dopo impianto di DES, la sua complicazione con la ST è un evento molto raro. La ST rappresenta infatti l'espressione finale di un processo multifattoriale, legato al variabile articolarsi di molteplici concause (Tabella 2), ciascuna delle quali può assumere un ruolo differente a seconda della fase (precoce, tardiva, molto tardiva) nella quale si sviluppa la ST. Oltre all'incompleta endotelizzazione altri fattori, correlati al paziente, alla complessità della lesione coronarica trattata, a problematiche procedurali, al tipo di stent utilizzato e alla terapia antiaggregante, possono svolgere un ruolo importante nel determinismo della ST (Tabella 3).

Fattori clinici

Tra i fattori di rischio del paziente che risultano maggiormente coinvolti nella ST vanno annoverati il diabete mellito, l'insufficienza renale cronica e le sindromi coronariche acute^{5,29,30}. L'aumento del rischio di ST nel paziente diabetico potrebbe essere correlato da un lato ad uno stato pro-trombotico tipico della malattia, dall'altro ad una più diffusa e severa aterosclerosi coronarica, a maggiore quantità di placca, spesso associati a risultati procedurali subottimali⁴. L'insufficienza renale cronica si accompagna frequentemente ad alterazioni microvascolari e metaboliche che predispongono alla trombosi^{31,32}, mentre una severa calcificazione vasa-

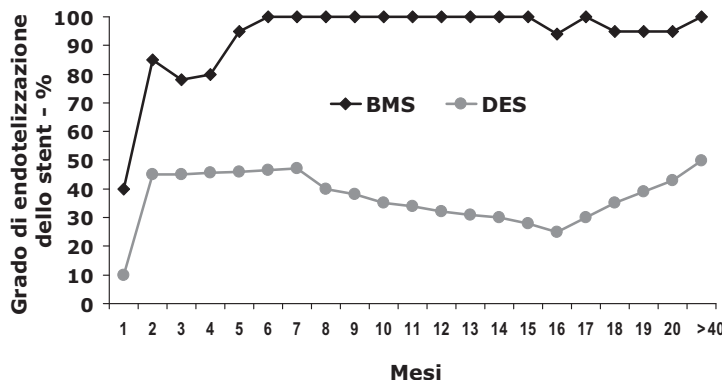


Figura 3. Grado di endotelizzazione dello stent in funzione del tempo. BMS = stent tradizionale; DES = stent medicato. Da Joner et al.²³, modificata.

Tabella 2. Origine multifattoriale della trombosi di stent.

Fattori clinici
Polimorfismi genetici
Funzione ventricolare sinistra
Sindromi coronariche acute
Insufficienza renale
Diabete mellito
Reazione biologica allo stent
Endotelizzazione/guarigione
Reazione da ipersensibilità
Terapia antiaggregante
Compliance al trattamento
Risposta al farmaco e interazioni
Attività della coagulazione
Fattori procedurali
Dissezione residua
Apposizione incompleta dello stent
Espansione dello stent
Fattori riguardanti le lesioni
Diametro del vaso
Lunghezza della lesione
Trombo
Biforcazioni
Fattori legati al dispositivo
Superficie dello stent
Farmaco
Polimero

Tabella 3. Predittori multivariati di trombosi di stent (ST).

Predittore	HR	IC 95%	p
ST acuta e subacuta			
SCA	2.6	1.3-4.9	0.0027
STEMI	6.9	4-12	<0.0001
Insufficienza renale	3.1	1.05-9.2	0.038
Diabete mellito	1.75	1.04-2.95	0.035
Lunghezza dello stent	1.08	1.06-1.1	0.0001
Discendente anteriore	2.2	1.4-3.7	0.0011
ST tardiva			
STEMI	5.2	5.5-7.6	<0.0001
Discendente anteriore	3.03	2.07-4.4	<0.0001
Lunghezza dello stent	1.07	1.05-1.09	<0.0001

HR = hazard ratio; IC = intervallo di confidenza; SCA = sindrome coronarica acuta; STEMI = infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST. Da de la Torre-Hernandez et al.²¹, modificata.

le spesso presente in questi pazienti può limitare la possibilità di un'adeguata espansione dello stent³³⁻³⁵.

L'angioplastica primaria in corso di STEMI può teoricamente predisporre alla ST soprattutto a causa della possibile sottoespansione dello stent, sia per un'errata valutazione del diametro di riferimento vasale (flusso rallentato, presenza di grandi quantità di trombo, vasocostrizione) sia per la comune tendenza da parte degli operatori ad evitare elevate pressioni di gonfiaggio allo scopo di ridurre il rischio di "no-reflow".

Alcuni registri riportano un aumento del rischio di trombosi dopo impianto di SES e PES nel contesto delle sindromi coronariche acute^{4,30}, mentre studi clinici randomizzati di confronto tra DES e BMS in questo

contesto clinico non trovano differenze statisticamente significative³⁶⁻³⁸. È possibile che la durata del follow-up e la dimensione della casistica di questi ultimi non siano adeguati per cogliere l'eventuale maggiore incidenza di un evento raro quale la ST.

Variabili procedurali

La trombosi vasale e un ridotto flusso coronarico a fine procedura, stent lunghi e di piccolo diametro, espansione subottimale dello stent, dissezione residua a monte o a valle e tecniche complesse per il trattamento di biforcazioni, sono associati ad un maggior rischio di trombosi soprattutto nei primi mesi dopo impianto di DES^{30,39,40}.

I DES hanno permesso un trattamento più aggressivo delle stenosi coronariche in biforcazione, per la possibilità di coprire completamente la parete vasale senza esporre il paziente ad un rischio incrementale di restenosi. L'approccio che sembra garantire un buon risultato a distanza con un basso rischio di ST sembra essere quello dello stent/pallone, cioè stent nel vaso principale e solo pallone nel collaterale⁴¹. Tuttavia in particolari lesioni coinvolgenti biforcazioni può essere indispensabile l'utilizzo di due DES ed in questi casi la tecnica "crushing" è quella che viene più comunemente utilizzata. Sebbene essa offra un migliore risultato angiografico immediato, il rischio di ST è elevato (4.3% a 9 mesi)⁴²; l'evoluzione della metodica con l'impiego della tecnica del "kissing balloon" finale, che garantisce una migliore espansione dello stent ed apposizione delle maglie alla parete vasale nel punto di biforcazione, sembra garantire un miglior outcome dei pazienti^{5,43}.

Sospensione della duplice terapia antiaggregante

Sebbene la ST dei DES si possa verificare anche durante terapia antiaggregante corretta¹³, la sua sospensione prematura rappresenta il singolo e più importante predittore di ST nei primi mesi dopo impianto di DES. Nello studio osservazionale di Iakovou et al.⁵ la sospensione prematura della doppia antiaggregazione era responsabile del 27% (5/29) di tutti i casi di ST osservati; la sospensione della duplice antiaggregazione si associava ad un valore di odds ratio di 161 (IC 95% 26.03-997.94) per la trombosi subacuta e di 57 (IC 95% 14.84-219.96) per la trombosi tardiva, a dimostrazione del fatto che la prematura interruzione della terapia antiaggregante si associa ad un rischio progressivamente decrescente di ST con l'aumentare dell'intervallo di tempo dall'impianto del DES⁵.

Tali osservazioni sono state confermate anche in studi successivi^{11,44,45}. La sospensione precoce della terapia si associava, rispetto alla sua prosecuzione, ad una maggiore probabilità di morte e di riospedalizzazione negli 11 mesi successivi (rispettivamente, 7.5% vs 0.7% e 23 vs 14%)⁴⁵. Fattori predittivi di scarsa adesione al trattamento antitrombotico corretto sono una più elevata comorbilità, uno stato socio-economico più basso, una inadeguata informazione sull'utilità della terapia al mo-

mento della dimissione e il non aver frequentato programmi di riabilitazione cardiologica dopo la procedura.

Altre importanti cause di sospensione prematura della terapia antiaggregante sono procedure dentarie, interventi chirurgici e sanguinamenti.

L'aggettivo "prematura" prevede una durata ottimale della terapia antiaggregante, al di sotto della quale ci si può aspettare un rischio incrementale di ST. In realtà, per la mancanza di evidenze scientifiche, la durata ottimale della terapia non è chiaramente definita e tuttora si fa riferimento a dati osservazionali, suggerimenti e raccomandazioni su tale argomento.

I dati osservazionali disponibili evidenziano come i pazienti sottoposti a PCI con almeno un DES e che ricevono la terapia a lungo termine (cioè oltre 6 o 12 mesi) con clopidogrel ed aspirina hanno una prognosi migliore⁴⁴.

Un recente documento dell'American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association⁴⁶ raccomanda, in assenza di controindicazioni, la prosecuzione della duplice antiaggregazione per almeno 1 anno e di posticipare interventi chirurgici elettivi dopo tale termine; su analoghe posizioni si colloca il position paper della Società Italiana di Cardiologia Invasiva (GISE)⁴⁷ – il quale raccomanda inoltre di protrarre indefinitamente il trattamento in presenza di situazioni di altissimo rischio, quali ad esempio lo stenting del tronco comune della coronaria sinistra o di ultimo vaso pervio.

Trombosi in corso di terapia antiaggregante

Come accennato precedentemente, molti casi di ST si verificano durante la regolare assunzione della terapia antiaggregante piastrinica. Nello studio di Daemen et al.⁴, il 23% di tutti i casi di trombosi tardiva di DES si è verificato durante regolare assunzione della terapia antitrombotica; percentuali superiori sono riportate nell'esperienza del Washington Hospital Center⁴⁸. Una scarsa/insufficiente risposta al clopidogrel è stata invocata quale possibile fattore predisponente della ST in questi casi. Varie segnalazioni riportano come un'elevata aggregabilità piastrinica residua in corso di trattamento corretto con clopidogrel e aspirina per impianto di DES si associ ad un rischio più elevato di ST^{49,50} e di morte e infarto⁵¹.

Nonostante queste segnalazioni rendano ipotizzabile nel prossimo futuro un trattamento antiplastrinico commisurato alle caratteristiche di risposta nel singolo paziente, il ricorso ai test di aggregazione piastrinica residua, oggi possibile anche con sistemi "bedside", non appare attualmente proponibile per un'applicazione clinica estensiva⁵². In assenza di una standardizzazione dei metodi di valutazione, della dose di agonista da impiegare, del valore di cut-off e di una chiara definizione delle opzioni terapeutiche possibili a fronte di una risposta insufficiente, la valenza clinica di tali indagini è infatti discutibile⁵³⁻⁵⁶.

In conclusione,

- la ST rappresenta il risultato di un processo multifattoriale al quale concorrono in diversa misura fattori procedurali, farmacologici, intrinseci del paziente e locali di risposta biologica all'impianto;
- ciascuno di questi fattori gioca un ruolo di importanza variabile a seconda del momento di sviluppo della ST;
- nella ST tardiva e, soprattutto, molto tardiva, prevalgono sul piano patogenetico i fattori intrinseci del paziente e il tipo di risposta biologica locale nella sede di impianto.

Prevenzione e aspettative future

Lo sforzo di ridurre il rischio di ST dei pazienti sottoposti ad impianto di un DES deve agire sui diversi fattori di rischio modificabili che concorrono nel determinismo della ST: un'adeguata selezione dei pazienti, il miglioramento delle tecniche di impianto, lo sviluppo di nuovi farmaci antiplastrinici e di nuovi stent con polimeri o farmaci antiproliferativi con profilo di efficacia e sicurezza migliore.

Per quanto riguarda le problematiche procedurali, sicuramente l'ecografia intravascolare può aiutare al raggiungimento, tramite palloni di diametro adeguato, di una migliore espansione dello stent, riducendo così il rischio di una malapposizione precoce alla parete vasale. L'utilizzo di questo dispositivo dovrebbe essere consigliato quando vengano trattate lesioni coronariche che sottendono ampi territori di miocardio⁵⁷⁻⁵⁹.

Una dose di carico di clopidogrel maggiore rispetto a quella standard (600/900 mg) riduce la variabilità ed anticipa il picco di risposta nel singolo paziente potendo così risolvere problemi di aggregazione intraprocedurali⁶⁰; un raddoppio della dose in cronico (150 mg/die) si associa ad un aumento dell'inibizione piastrinica se confrontato con i consueti 75 mg/die ma non è documentato se ciò si possa tradurre in un beneficio clinico reale^{61,62}. Altre e più potenti tienopiridine sono attualmente allo studio. Tra questi il prasugrel (CS-747), che in uno studio di fase 3 di confronto con clopidogrel in pazienti candidati a PCI per sindrome coronarica acuta ha dimostrato di ridurre l'incidenza di eventi ischemici al prezzo di un modesto aumento di sanguinamenti⁶³. Inoltre, in un'analisi eseguita nel sottogruppo di pazienti trattati con stenting, il prasugrel ha determinato una significativa riduzione della ST indipendentemente dal tipo di stent (DES o BMS) utilizzato⁶⁴. Il prasugrel potrebbe quindi rappresentare una terapia idonea in pazienti ad alto rischio di ST e con un basso profilo di sanguinamento.

Un fattore di rischio difficilmente evitabile è la necessità di interrompere la terapia antiaggregante in previsione di un intervento chirurgico indilazionabile. Di estrema importanza appare, quindi, l'accurata selezione del paziente da sottoporre ad impianto di DES, dal cui utilizzo

andrebbero categoricamente esclusi coloro nei quali è ipotizzabile un intervento nei 12 mesi successivi. Interventi chirurgici che si rendessero comunque necessari e non differibili dovrebbero essere pianificati seguendo adeguatamente i pazienti durante la fase di sospensione della terapia antiaggregante orale. In questa fase potrebbero essere utili, come ponte per l'intervento, l'eparina a basso peso molecolare e/o gli inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa (piccole molecole) anche se la sicurezza e l'efficacia di questi interventi sono sconosciute⁶⁵.

Infine, sono attualmente in fase di studio nuovi stent interamente riassorbibili o con solo polimero riassorbibile, che eviterebbero le reazioni di ipersensibilità con le conseguenze note già descritte in precedenza. I dati attualmente disponibili ad 1 anno dimostrano come l'efficacia sia simile a quella del SES o PES, ma resta ancora da vedere se posseggano un profilo di sicurezza migliore dello stent DES tradizionale con polimero permanente⁶⁶⁻⁶⁹.

Riassunto

La trombosi dello stent (ST) costituisce una complicanza non frequente, ma potenzialmente catastrofica dell'angioplastica coronarica in quanto può associarsi ad infarto miocardico acuto ed a morte in un'elevata percentuale di casi. L'introduzione degli stent medicati (DES) ha sollevato preoccupazione a causa delle ripetute segnalazioni di ST, insorte anche molto tardivamente rispetto alla procedura.

Numerosi dati presenti in letteratura sembrano suggerire una maggiore incidenza di ST nei pazienti trattati con DES, rispetto agli stent tradizionali, che si evidenzerebbe solo dopo il primo anno (trombosi molto tardiva dello stent). La ricorrenza del fenomeno è tuttavia modesta in valore assoluto (compresa tra lo 0.35% e lo 0.6% all'anno) e non comporterebbe una incidenza complessivamente peggiore di morte e infarto nei pazienti trattati con DES.

Sul piano patogenetico la ST è l'espressione di un processo multifattoriale, legato a molteplici concause ciascuna delle quali assume un ruolo differente a seconda della fase (precoce, tardiva, molto tardiva) nella quale si sviluppa la ST. Nel determinismo della ST precoce prevalgono fattori procedurali, farmacologici, fattori legati alla complessità del paziente o della lesione; per la ST tardiva e, soprattutto, molto tardiva, prevalgono i fattori intrinseci del paziente e il tipo di risposta biologica locale nella sede di impianto (ritardata endotelizzazione e reazione infiammatoria).

Oggi la prevenzione della ST si basa soprattutto su un'adeguata selezione dei pazienti da sottoporre ad impianto di DES, su un'accurata tecnica di impianto e sull'educazione del paziente alla corretta assunzione della terapia antitrombotica; per il prossimo futuro nuovi contributi potranno derivare dallo sviluppo di farmaci antiplastrinici più potenti, di stent e di polimeri di nuova generazione e con profilo di sicurezza maggiore.

Parole chiave: Intervento coronarico percutaneo; Stent medicati; Trombosi intrastent; Trombosi tardiva.

Bibliografia

1. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al, for the Academic Research Consortium. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007; 115: 2344-51.

2. 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: 1967-71.
3. Wenaweser P, Rey C, Eberli FR, et al. Stent thrombosis following bare-metal stent implantation: success of emergency percutaneous coronary intervention and predictors of adverse outcome. *Eur Heart J* 2005; 26: 1180-7.
4. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet* 2007; 369: 667-78.
5. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005; 293: 2126-30.
6. Chechi T, Vecchio S, Vittori G, et al. ST-segment elevation myocardial infarction due to early and late stent thrombosis: a new group of high-risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 2396-402.
7. Windecker S, Meier B. Late coronary stent thrombosis. *Circulation* 2007; 116: 1952-65.
8. Heller LI, Shemwell KC, Hug K. Late stent thrombosis in the absence of prior intracoronary brachytherapy. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 53: 23-8.
9. Wang F, Stouffer GA, Waxman S, Uretsky BF. Late coronary stent thrombosis: early vs late stent thrombosis in the stent era. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 55: 142-7.
10. Calver AL, Blows LJ, Harmer S, et al. Clopidogrel for prevention of major cardiac events after coronary stent implantation: 30-day and 6-month results in patients with smaller stents. *Am Heart J* 2000; 140: 483-91.
11. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, et al, for the BASKET-LATE Investigators. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2584-91.
12. Camenzind E, Steg PG, Wijns W. Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation* 2007; 115: 1440-55.
13. Mauri L, Hsieh W, Massaro JM, Ho KK, D'Agostino R, Cutlip DE. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2007; 356: 1020-9.
14. 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: 1030-9.
15. 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.
16. Spaulding C, Daemen J, Boersma E, Cutlip DE, Serruys PW. A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare metal stents. *N Engl J Med* 2007; 356: 989-97.
17. Lagerqvist B, James SK, Stenstrand U, Lindback J, Nilsson T, Wallentin L, for the SCAAR Study Group. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med* 2007; 356: 1009-19.
18. Win HK, Caldera AE, Maresh K, et al, for the EVENT Registry Investigators. Clinical outcomes and stent thrombosis following off-label use of drug-eluting stents. *JAMA* 2007; 297: 2001-9.
19. Kelbaek H, Klovgaard L, Helqvist S, et al. Long-term outcome in patients treated with sirolimus-eluting stents in complex coronary artery lesions: 3-year results of the SCAND-STENT (Stenting Coronary Arteries in Non-Stress/Benestent Disease) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 2011-6.
20. Marroquin OC, Selzer F, Mulukutla SR, et al. A comparison of bare-metal and drug-eluting stents for off-label indications. *N Engl J Med* 2008; 358: 342-52.

21. de la Torre-Hernandez JM, Alfonso F, Hernandez F, et al, for the ESTROFA Study Group. Drug-eluting stent thrombosis: results from the multicenter Spanish registry ESTROFA (Estudio ESpañol sobre TROmbosis de stents FArmacoactivos). *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 986-90.
22. Luscher TF, Steffel J, Eberli FR, et al. Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications. *Circulation* 2007; 115: 1051-8.
23. 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.
24. Kotani J, Awata M, Nanto S, et al. Incomplete neointimal coverage of sirolimus-eluting stents: angioscopic findings. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2108-11.
25. Chen BX, Ma FY, Luo W, et al. Neointimal coverage of bare-metal and sirolimus-eluting stents evaluated with optical coherence tomography. *Heart* 2008; 94: 566-70.
26. Finn AV, Joner M, Nakazawa G, et al. Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization. *Circulation* 2007; 115: 2435-41.
27. Virmani R, Guagliumi G, Farb A, et al. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? *Circulation* 2004; 109: 701-5.
28. Siqueira DA, Abizaid AA, Costa Jde R, et al. Late incomplete apposition after drug-eluting stent implantation: incidence and potential for adverse clinical outcomes. *Eur Heart J* 2007; 28: 1304-9.
29. Kuchulakanti PK, Chu WW, Torguson R, et al. Correlates and long-term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *Circulation* 2006; 113: 1108-13.
30. Urban P, Gershlick AH, Guagliumi G, et al, for the e-Cypher Investigators. Safety of coronary sirolimus-eluting stents in daily clinical practice: one-year follow-up of the e-Cypher registry. *Circulation* 2006; 113: 1434-41.
31. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Comparative survival of dialysis patients in the United States after coronary angioplasty, coronary artery stenting, and coronary artery bypass surgery and impact of diabetes. *Circulation* 2002; 106: 2207-11.
32. Amann K, Ritz E. Cardiac disease in chronic uremia: pathophysiology. *Adv Ren Replace Ther* 1997; 4: 212-24.
33. Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, et al. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1542-8.
34. Rubenstein MH, Harrell LC, Sheynberg BV, Schunkert H, Bazari H, Palacios IF. Are patients with renal failure good candidates for percutaneous coronary revascularization in the new device era? *Circulation* 2000; 102: 2966-72.
35. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1393-9.
36. Valgimigli M, Percoco G, Malagutti P, et al, for the STRATEGY Investigators. Tirofiban and sirolimus-eluting stent vs abciximab and bare-metal stent for acute myocardial infarction: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293: 2109-17.
37. Spaulding C, Henry P, Teiger E, et al, for the TYPHOON Investigators. Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 355: 1093-104.
38. Laarman GJ, Suttrop MJ, Dirksen MT, et al. Paclitaxel-eluting versus uncoated stents in primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2006; 355: 1105-13.
39. Fujii K, Carlier SG, Mintz GS, et al. Stent underexpansion and residual reference segment stenosis are related to stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 995-8.
40. Biondi-Zoccai GG, Agostoni P, Sangiorgi GM, et al, for the Real-World Eluting-Stent Comparative Italian Retrospective Evaluation Study Investigators. Incidence, predictors, and outcomes of coronary dissections left untreated after drug-eluting stent implantation. *Eur Heart J* 2006; 27: 540-6.
41. Colombo A, Moses JW, Morice MC, et al. Randomized study to evaluate sirolimus-eluting stents implanted at coronary bifurcation lesions. *Circulation* 2004; 109: 1244-9.
42. Hoye A, Iakovou I, Ge L, et al. Long-term outcomes after stenting of bifurcation lesions with the "crush" technique: predictors of an adverse outcome. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1949-58.
43. Ge L, Airolidi F, Iakovou I, et al. Clinical and angiographic outcome after implantation of drug-eluting stents in bifurcation lesions with the crush stent technique: importance of final kissing balloon post-dilation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 613-20.
44. Eisenstein EL, Anstrom DJ, Kong DF, et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 2007; 297: 159-68.
45. Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C, et al. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. *Circulation* 2006; 113: 2803-9.
46. 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: 734-9.
47. Guagliumi G, Musumeci G, Rossini R, et al. Antiplatelet therapy in patients undergoing coronary stent implantation: Italian Society of Interventional Cardiology consensus document. *J Cardiovasc Med* 2007; 8: 782-91.
48. Torguson R, Smith K, Buch A, et al. Can high clopidogrel compliance post drug-eluting stent implantation be obtained and what is the impact on stent thrombosis? [abstract] *Circulation* 2006; 114: II-452.
49. Buonamici P, Marcucci R, Migliorini A, et al. Impact of platelet reactivity after clopidogrel administration on drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2312-7.
50. Wang TH, Bhatt DL, Topol EJ. Aspirin and clopidogrel resistance: an emerging clinical entity. *Eur Heart J* 2006; 27: 647-54.
51. Trenk D, Hochholzer W, Fromm MF, et al. Cytochrome P450 2C19 681G>A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1925-34.
52. Price MJ, Wong GB, Valencia R, Lee SS, Gollapudi R, Teirstein PS. Measurement of clopidogrel inhibition with a point-of-care assay identifies patients at risk for stent thrombosis after percutaneous coronary intervention. [abstract] *Circulation* 2006; 114: II-452.
53. Soffer D, Moussa I, Harjai KJ, et al. Impact of angina class on inhibition of platelet aggregation following clopidogrel loading in patients undergoing coronary intervention: do we

- need more aggressive dosing regimens in unstable angina? *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 59: 21-5.
54. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. Platelet function profiles in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment. *Diabetes* 2005; 54: 2430-5.
 55. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. Contribution on gene sequence variations of the hepatic cytochrome P450 3A4 enzyme to variability in individual responsiveness to clopidogrel. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 1895-900.
 56. Angiolillo DJ, Bernardo E, Ramirez C, et al. Insulin therapy is associated with platelet dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus on dual oral antiplatelet treatment. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 298-304.
 57. Alfonso F, Suarez A, Angiolillo DJ, et al. Findings of intravascular ultrasound during acute stent thrombosis. *Heart* 2004; 90: 1455-9.
 58. Alfonso F, Suarez A, Perez-Vizcayno MJ, et al. Intravascular ultrasound findings during episodes of drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2095-7.
 59. Gerber R, Colombo A. Does IVUS guidance of coronary interventions affect outcome? A prime example of the failure of randomized clinical trials. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008; 71: 646-54.
 60. Gurbel PA, Bliden KP, Hayes KM, Yoho JA, Herzog WR, Tantry US. The relation of dosing to clopidogrel responsiveness and the incidence of high post-treatment platelet aggregation in patients undergoing coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1392-6.
 61. Hochholzer W, Trenk D, Bestehorn HP, et al. Impact of the degree of peri-interventional platelet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1742-50.
 62. 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 (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to update 2001 guidelines for percutaneous coronary intervention). *Circulation* 2006; 113: e166-e286.
 63. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al, for the TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001-15.
 64. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al, for the TRITON-TIMI 38 Investigators. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 1353-63.
 65. Hodgson JM, Stone GW, Lincoff AM, et al. Late stent thrombosis: considerations and practical advice for the use of drug-eluting stents: a report from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions Drug-Eluting Stent Task Force. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 69: 327-33.
 66. Chevalier B, Serruys PW, Silber S, et al, for the NOBORI 1 Clinical Investigators. Randomized comparison of Nobori™, biolimus A9-eluting coronary stent with a Taxus®, paclitaxel-eluting coronary stent in patients with stenosis in native coronary arteries: the NOBORI 1 trial. *EuroInterv* 2007; 2: 426-34.
 67. Ostojic M, Sagic D, Beleslin B, et al, for the NOBORI CORE Investigators. First clinical comparison of Nobori-biolimus A9 eluting stents with Cypher-sirolimus eluting stents: NOBORI CORE nine month angiographic and one year clinical outcomes. *EuroInterv* 2008; 3: 574-9.
 68. Mehilli J, Byrne RA, Wiecek A, et al, for the Intracoronary Stenting and Angiographic Restenosis Investigators - Test Efficacy of Rapamycin-Eluting Stents with Different Polymer Coating Strategies (ISAR-TEST-3). Randomized trial of three rapamycin-eluting stents with different coating strategies for the reduction of coronary restenosis. *Eur Heart J* 2008, in press.
 69. Ormiston JA, Serruys PW, Regar E, et al. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de-novo coronary artery lesions (ABSORB): a prospective open-label trial. *Lancet* 2008; 371: 899-907.