- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.139 Wed, 02 Jul 2025, 01:13:31

Rassegna bibliografica ragionata

Stent medicati: il difficile equilibrio tra benefici e rischi

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.

PREMESSA. Sebbene studi randomizzati abbiano evidenziato un effetto benefico degli stent a rilascio di farmaco nel ridurre il rischio di rivascolarizzazione ripetuta, tali studi non disponevano della potenza sufficiente per confrontare i tassi di mortalità e di infarto miocardico. La sicurezza a lungo termine degli stent a rilascio di farmaco è stata recentemente messa in discussione.
METODI. Abbiamo effettuato un'analisi aggregata su 1748 pazienti partecipanti a quattro studi clinici randomizzati per la valutazione della sicurezza degli stent a rilascio di sirolimus rispetto a quella degli stent tradizionali. I dati a livello di paziente sono stati ottenuti e analizzati da statistici indipendenti presso due istituzioni accademiche. L'endpoint primario di sicurezza era rappresentato dalla sopravvivenza a 4 anni. Abbiamo effettuato test per evidenziare un'eventuale eterogeneità degli effetti del trattamento in sottogruppi di pazienti.
RISULTATI. Il tasso di sopravvivenza a 4 anni risultava pari a 93.3% nel gruppo trattato con stent a rilascio di sirolimus, rispetto al 94.6% osservato nel gruppo trattato con stent tradizionali (rischio di morte 1.24; intervallo di confidenza [IC] 95% 0.84-1.83; p = 0.28). Nei 428 pazienti affetti da diabete, è stata osservata una differenza significativa nel tasso di sopravvivenza, a favore del gruppo trattato con stent tradizionali rispetto a quello trattato con stent a rilascio di sirolimus (95.6 vs 87.8%; rischio di morte nel gruppo trattato con stent a rilascio di sirolimus 2.9; IC 95% 1.38-6.10; p = 0.008). Il minore tasso di sopravvivenza registrato tra i soggetti diabetici trattati con stent a rilascio di sirolimus era dovuto ad un maggior numero di decessi per cause sia cardiovascolari che non cardiovascolari. Tra i pazienti non diabetici non è stata osservata alcuna differenza nel tasso di sopravvivenza. I tassi di infarto miocardico e di trombosi dello stent sono risultati simili nei due gruppi.
CONCLUSIONI. In un'analisi aggregata di dati relativi a quattro studi clinici che mettevano a confronto stent a rilascio di sirolimus con stent tradizionali, non sono state osservate differenze significative tra i due trattamenti per quanto riguarda i tassi di mortalità, infarto miocardico o trombosi dello stent (numeri ClinicalTrials.gov: NCT00233805, NCT00381420, NCT00232765 e NCT00235144).

Stone GW, Moses JW, Ellis SG, Schofer J, Dawkins KD, Morice MC, Colombo A, Schampaert E, Grube E, Kirtane AJ, Cutlip DE, Fahy M, Pocock SJ, Mehran R, Leon MB. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. N Engl J Med 2007; 356: 998-1008.

PREMESSA. La sicurezza degli stent a rilascio di farmaco è stata messa in discussione da recenti segnalazioni che hanno evidenziato un aumento di trombosi dello stent, infarto miocardico e mortalità. Tali studi non sono risultati tuttavia conclusivi a causa delle loro dimensioni non sufficienti, dell'uso di soggetti di controllo storici, della durata limitata del follow-up e del mancato accesso ai dati originali.
METODI. Abbiamo effettuato un'analisi aggregata di dati relativi a quattro studi clinici in doppio cieco in cui 1748 pazienti erano stati randomizzati a ricevere stent a rilascio di sirolimus o stent tradizionali e cinque studi clinici in doppio cieco in cui 3513 pazienti erano stati randomizzati a ricevere stent a rilascio di paclitaxel o stent tradizionali. Abbiamo quindi analizzato gli endpoint clinici maggiori degli studi.
RISULTATI. I tassi a 4 anni di trombosi dello stent risultavano pari a 1.2% nel gruppo trattato con stent a rilascio di sirolimus rispetto a 0.6% del gruppo trattato con stent tradizionali (p = 0.20) e a 1.3% nel gruppo trattato con stent a rilascio di paclitaxel rispetto a 0.9% del gruppo trattato con stent tradizionali (p = 0.30). Dopo 1 anno, tuttavia, si sono registrati cinque episodi di trombosi dello stent in pazienti con stent a rilascio di sirolimus rispetto a nessun episodio in pazienti con stent tradizionali (p = 0.025), e nove episodi in pazienti con stent a rilascio di paclitaxel rispetto a due episodi in pazienti con stent tradizionali (p = 0.028). I tassi a 4 anni di rivascolarizzazione della lesione bersaglio risultavano marcatamente ridotti sia nel gruppo trattato con stent a rilascio di sirolimus sia in quello trattato con stent a rilascio di paclitaxel, rispetto ai gruppi trattati con stent tradizionali. I tassi di mortalità o infarto miocardico non differivano in maniera significativa tra i gruppi trattati con stent a rilascio di farmaco e quelli con stent tradizionali.
CONCLUSIONI. La trombosi dello stent a 1 anno è risultata più comune sia con gli stent a rilascio di sirolimus che con quelli a rilascio di paclitaxel rispetto agli stent tradizionali. Entrambi i tipi di stent a rilascio di farmaco sono risultati associati a riduzioni marcate nella rivascolarizzazione della lesione bersaglio. Non si sono osservate differenze significative nei tassi cumulativi di mortalità o infarto miocardico a 4 anni.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.139 Wed, 02 Jul 2025, 01:13:31

Lagerqvist B, James SK, Stenestrand 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.

PREMESSA. Recenti segnalazioni hanno evidenziato la possibilità di un aumentato rischio di trombosi tardiva dello stent con gli stent a rilascio di farmaco rispetto agli stent tradizionali.
METODI. Abbiamo valutato 6033 pazienti trattati con stent a rilascio di farmaco e 13 738 pazienti trattati con stent tradizionali nel 2003 e nel 2004, utilizzando dati provenienti dal Coronary Angiography and Angioplasty Registry svedese. L'analisi degli esiti, che copriva un periodo di durata fino a 3 anni, era basata su 1424 casi di morte e 2463 infarti miocardici, ed è stata aggiustata per differenze nelle caratteristiche al basale.
RISULTATI. Non si sono registrate differenze significative tra i due gruppi dello studio per quanto riguarda l'endpoint composito costituito da mortalità e infarto miocardico nei 3 anni di follow-up. A 6 mesi, è stata osservata una tendenza verso un minore tasso non aggiustato di eventi nei pazienti con stent a rilascio di farmaco rispetto a quelli con stent tradizionali, con 13.4 di tali eventi in meno ogni 1000 pazienti. Dopo i 6 mesi, tuttavia, i pazienti con stent a rilascio di farmaco facevano osservare un tasso di eventi significativamente più elevato, con 12.7 eventi in più ogni 1000 pazienti per anno (rischio relativo aggiustato 1.20; intervallo di confidenza [IC] 95% 1.05-1.37). A 3 anni, la mortalità risultava significativamente superiore nei pazienti con stent a rilascio di farmaco (rischio relativo aggiustato 1.18; IC 95% 1.04-1.35) e, dai 6 mesi ai 3 anni, il rischio relativo aggiustato per mortalità in questo gruppo era pari a 1.32 (IC 95% 1.11-1.57).
CONCLUSIONI. Gli stent a rilascio di farmaco sono risultati associati ad un aumentato tasso di mortalità rispetto agli stent tradizionali. Questa tendenza è apparsa dopo i 6 mesi, quando il rischio di morte risultava superiore di 0.5 punti percentuali e un endpoint composito costituito da mortalità e infarto miocardico risultava superiore di 0.5-1.0 punti percentuali per anno. Appare necessario determinare la sicurezza a lungo termine degli stent a rilascio di farmaco in studi clinici randomizzati di grandi dimensioni.

Mauri L, Hsieh WH, 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.

PREMESSA. Le definizioni di trombosi dello stent utilizzate in studi clinici su stent a rilascio di farmaco sono state restrittive e non sono state applicate in maniera uniforme.
METODI. Abbiamo applicato una classificazione gerarchica di trombosi dello stent definita dall'Academic Research Consortium (ARC) a studi clinici randomizzati che coinvolgevano 878 pazienti trattati con stent a rilascio di sirolimus, 1400 pazienti trattati con stent a rilascio di paclitaxel e 2267 pazienti trattati con stent tradizionali. Abbiamo quindi accorpato i dati relativi a 4 anni di follow-up. Tutti gli eventi sono stati assegnati da un comitato indipendente di revisione degli eventi clinici.
RISULTATI. L'incidenza cumulativa di trombosi dello stent, così come definita nel protocollo originario, risultava pari a 1.2% nel gruppo trattato con stent a rilascio di sirolimus rispetto a 0.6% nel gruppo trattato con stent tradizionali (p = 0.20; intervallo di confidenza [IC] 95% da -0.4 a 1.5) e a 1.3% nel gruppo trattato con stent a rilascio di paclitaxel rispetto a 0.8% nel gruppo trattato con stent tradizionali (p = 0.24; IC 95% da -0.3 a 1.4). L'incidenza di trombosi dello stent certa o probabile, così come definita dall'ARC, è risultata pari a 1.5% nel gruppo trattato con stent a rilascio di sirolimus rispetto a 1.7% nel gruppo trattato con stent tradizionali (p = 0.70; IC 95% da -1.5 a 1.0) e a 1.8% nel gruppo trattato con stent a rilascio di paclitaxel rispetto a 1.4% nel gruppo trattato con stent tradizionali (p = 0.52; IC 95% da -0.7 a 1.4). L'incidenza di eventi certi o probabili a distanza di 1-4 anni dall'impianto era pari a 0.9% nel gruppo trattato con stent a rilascio di sirolimus rispetto a 0.4% nel gruppo trattato con stent tradizionali e a 0.9% nel gruppo trattato con stent a rilascio di paclitaxel rispetto a 0.6% nel gruppo trattato con stent tradizionali.
CONCLUSIONI. L'incidenza di trombosi dello stent non è risultata significativamente differente tra i pazienti con stent a rilascio di farmaco e quelli con stent tradizionali in studi clinici randomizzati, sebbene la potenza per rilevare differenze di lieve entità nei tassi fosse limitata.

Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Kaiser C, Valgimigli M, Kelboek H, Menichelli M, Sabate M, Suttorp MJ, Baumgart D, Seyfarth M, Pfisterer ME, Schomig A. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. N Engl J Med 2007; 356: 1030-9.

PREMESSA. Gli effetti a lungo termine del trattamento con stent a rilascio di sirolimus, rispetto a quelli di stent tradizionali, non sono stati stabiliti.
METODI. Abbiamo effettuato un'analisi di dati individuali relativi a 4958 pazienti arruolati in 14 studi clinici randomizzati che mettevano a confronto stent a rilascio di sirolimus con stent tradizionali (intervallo di follow-up medio 12.1-58.9 mesi). L'endpoint primario era costituito da mortalità per tutte le cause. Altri esiti comprendevano trombosi dello stent, endpoint composito costituito da mortalità o infarto miocardico e un secondo endpoint composito costituito da mortalità, infarto miocardico o nuovo intervento.
RISULTATI. Il rischio complessivo di morte (rapporto di rischio 1.03; intervallo di confidenza [IC] 95% 0.80-1.30) e il rischio combinato di morte o infarto miocardico (rapporto di rischio 0.97; IC 95% 0.81-1.16) non sono risultati significativamente differenti tra i pazienti che avevano ricevuto stent a rilascio di sirolimus e quelli che erano stati trattati con stent tradizionali. È stata osservata una riduzione significativa nel rischio combinato di morte, infarto miocardico o nuovo intervento (rapporto di rischio 0.43; IC 95% 0.34-0.54) associata all'utilizzo di stent a rilascio di sirolimus. Non si sono registrate differenze significative nel rischio complessivo di trombosi dello stent con stent a rilascio di sirolimus rispetto a stent tradizionali (rapporto di rischio 1.09; IC 95% 0.64-1.86). Si sono tuttavia osservate evidenze di un lieve incremento nel rischio di trombosi dello stent associato a stent a rilascio di sirolimus dopo il primo anno.
CONCLUSIONI. L'utilizzo di stent a rilascio di sirolimus non ha un effetto significativo sulla sopravvivenza complessiva a lungo termine e sulla sopravvivenza libera da infarto miocardico, rispetto all'uso di stent tradizionali. Dopo l'utilizzo di stent a rilascio di sirolimus si osserva una riduzione prolungata della necessità di ricorrere a nuovo intervento. Il rischio di trombosi dello stent è almeno pari a quello osservato con stent tradizionali.

Commento

Il rischio di trombosi tardiva dello stent, un evento avverso grave che ha accompagnato gli stent coronarici fin dalla loro introduzione nella pratica clinica e che si manifesta nella maggior parte dei casi con infarto mio-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.139 Wed, 02 Jul 2025, 01:13:31

cardico con una letalità del 45% circa, ha continuato a costituire una preoccupazione costante anche per gli stent medicati (DES) introdotti nel 2002 in Europa e tra il 2003 e il 2004 negli Stati Uniti. Al di là del fatto che i fattori di rischio per tale evento fossero molteplici e relativi alle modalità di impianto, alla complessità della lesione trattata e ad alcune più o meno riconosciute condizioni del paziente, nel caso degli stent bioattivi la guarigione ritardata del vaso, dovuta all'effetto dei farmaci antiproliferativi, ha reso il fenomeno più insidioso che in passato, diluendo per un tempo più lungo e non ancora ben definito il rischio di trombosi dopo l'impianto dello stent.

Va ricordato che il forte impatto che i DES hanno avuto sul trattamento della cardiopatia ischemica, grazie alla riduzione drastica (70-80% in meno) del rischio di ristenosi, era stato previsto e che i rischi ("the dark side of DES euphoria") furono riconosciuti fin dagli inizi dalla comunità della cardiologia interventistica[1] che si sforzò di definire il corretto utilizzo di questi preziosi strumenti nell'ambito di una medicina basata sulle evidenze[2]. Rispetto ai timori iniziali, le evidenze emerse anche dopo la recente tempesta relativa alla sicurezza a lungo termine non sono riuscite ad intaccare la certezza che i DES rappresentino la terza pietra miliare, dopo l'angioplastica con pallone introdotta da Gruntzig e gli stent tradizionali (BMS), nell'evoluzione della cardiologia interventistica[3].

Le segnalazioni di trombosi tardiva in soggetti trattati con lo stent Cypher avevano già indotto la Food and Drug Administration (FDA) a pochi mesi dalla loro approvazione[4] a richiedere ai produttori il follow-up di 5 anni dei pazienti arruolati nei trial utilizzati per l'approvazione. Nel 2005 due studi osservazionali europei documentavano il rischio di trombosi tardiva in una popolazione non selezionata sottoposti a impianto di DES con un'incidenza compresa tra 0.35% e 0.6%[5,6]. Nel marzo 2006 al meeting dell'American College of Cardiology di Atlanta venivano presentati i dati dello studio svizzero BASKET LATE secondo i quali l'incidenza di morte e infarto miocardico tra 7 e 18 mesi dall'impianto era quasi 4 volte superiore nei pazienti trattati con un DES (DES 4.9% vs BMS 1.3%, $p = 0.01$)[7].

Nel settembre 2006 al Congresso Mondiale di Cardiologia di Barcellona due presentazioni riproponevano con molta enfasi la questione della sicurezza dei DES, focalizzando nuovamente l'attenzione su endpoint clinici come morte e infarto miocardico[8,9]. Un terzo studio osservazionale, condotto in due centri che avevano adottato una politica di utilizzo dei DES in tutti i casi di angioplastica (8164 pazienti in circa 3.5 anni di attività), confermava inoltre che il rischio di trombosi dello stent persisteva nel tempo a un tasso di circa 0.6% all'anno nel periodo compreso tra 1 mese e 3 anni dopo l'impianto[10].

In seguito a queste segnalazioni la FDA convocava un meeting di discussione per il 7-8 dicembre le cui conclusioni sono state precedute e accompagnate da una serie di nuove analisi, pubblicazione di registri, commenti e articoli che hanno contribuito ad aggiungere tasselli al complesso mosaico e che rappresentano uno sforzo conoscitivo forse senza precedenti anche per il breve lasso di tempo nel quale nuovi dati sono stati prodotti.

Le presentazioni e le discussioni che hanno avuto luogo al meeting promosso dalla FDA in dicembre sono ben rappresentate dai cinque articoli recentemente pubblicati dal *New England Journal of Medicine* accompagnati da due editoriali che sintetizzano i principali aspetti del problema dal punto di vista della FDA. La rianalisi dei risultati dei principali studi randomizzati, condotta non sui dati pubblicati, ma su un nuovo conteggio degli eventi dai database originali ("patient-level analysis") e includendo gli eventi trombotici avvenuti anche dopo un eventuale reintervento per ristenosi, non ha mostrato alcuna differenza nell'incidenza di morte e infarto a 4 anni dall'impianto tra i pazienti trattati con BMS e con DES (sia con sirolimus che con paclitaxel)[11,12]. L'incidenza globale di trombosi intrastent (sia precoce che tardiva), secondo le definizioni di trombosi adottate nei vari studi, è risultata numericamente maggiore nei soggetti trattati con DES, senza raggiungere però una differenza significativa dal punto di vista statistico. L'incidenza di trombosi tardiva (cioè dopo 1 anno dalla procedura) è risultata significativamente maggiore nei pazienti trattati con i due tipi di DES, pur essendo il rischio assoluto di tale evento molto contenuto (0.9% tra 1 e 4 anni dalla procedura). Utilizzando invece la definizione di trombosi dello stent proposta dall'Academic Research Consortium (ARC), la sua evenienza per impianto di DES risultava sovrapponibile a quella osservata per impianto di BMS, anche se l'incidenza del fenomeno tra 1 e 4 anni dalla procedura risultava leggermente maggiore nei pazienti trattati con entrambi i tipi di DES[13].

Considerando invece le indicazioni all'impianto di DES del mondo reale (utilizzo "off-label"), i risultati appaiono meno soddisfacenti. Il registro condotto in Svezia, anch'esso pubblicato nello stesso numero del *New England Journal of Medicine*, ha infatti mostrato un lieve ma significativo aumento di mortalità tra i pazienti con DES rispetto a quelli trattati con BMS tra 6 mesi e 3 anni dalla procedura[14].

I due articoli di commento riassumono la posizione della FDA secondo la quale l'utilizzo dei DES che riproduca le condizioni studiate nei grandi trial di riferimento (indicazioni "on-label") è associato a una minore necessità di reinterventi sostenuta nel tempo senza un evidente aumento di mortalità o infarto. L'incidenza globale di trombosi intrastent a 4 anni dall'impianto non è differente tra i BMS e i DES, tuttavia i due tipi di stent sono certamente differenti nella distribuzione temporale degli eventi trombotici, che nel caso dei DES possono avvenire anche dopo 1 anno dall'impianto. Non è chiaro perché questo aumentato rischio di trombosi tardiva dei DES non si traduca in un aumento di

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.139 Wed, 02 Jul 2025, 01:13:31

mortalità o infarto miocardico, nonostante l'elevata mortalità e morbilità della trombosi intrastent. Ciò può essere dovuto alla riduzione degli eventi avversi associati alla ristenosi e ai ripetuti interventi di rivascolarizzazione associati all'impianto dei BMS[15,16].

Il beneficio nell'utilizzo "off-label" dei DES in molte difficili condizioni anatomiche (biforcazioni, tronco comune, occlusioni totali, infarto miocardico) non può essere accertato sulla base dei dati oggi a disposizione, ma è certo che questo uso dei DES è gravato da un maggior rischio di trombosi sia precoce che tardiva rispetto alle indicazioni "on-label". Il registro svedese mostra una mortalità maggiore a partire dal sesto mese nei pazienti trattati con impianto di DES quando si considera l'esperienza del "mondo reale". Tuttavia in quel registro molte variabili di rischio (diabete, estensione della coronaropatia, insufficienza renale) erano significativamente più rappresentate nei pazienti che avevano ricevuto un impianto di DES, rendendo problematico il confronto con i pazienti trattati con BMS, pur tenendo conto degli immancabili "aggiustamenti" statistici. In attesa di studi randomizzati di confronto, in particolare con i risultati offerti dalla cardiochirurgia, è opportuno che per le indicazioni "off-label" gli operatori non dimentichino che la scelta terapeutica deve essere compiuta con saggezza clinica e che il paziente deve avere una informazione completa sui benefici, ma anche sui possibili rischi della procedura che si va a compiere e sulle eventuali alternative terapeutiche che gli possono essere fornite.

Pietro Vandoni, Stefano De Servi
Dipartimento Cardiovascolare
Azienda Ospedaliera, Ospedale Civile di Legnano (MI)

Bibliografia

1. Kereiakes DJ. Hyppocrates revisited: the evidence for drug-eluting stents. Circulation 2003; 107: 3012-4.
2. O'Neill WW, Leon MB. Drug-eluting stents: cost versus clinical benefit. Circulation 2003; 107: 3008-11.
3. Serruys PW, Kutryk MJ, Ong AT. Coronary-artery stents. N Engl J Med 2006; 354: 483-95.
4. Muni NI, Gross TP. Problems with drug-eluting coronary stents – the FDA perspective. N Engl J Med 2004; 351: 1593-5.
5. Ong AT, McFadden EP, Regar E, de Jaegere PP, van Domburg RT, Serruys PW. Late angiographic stent thrombosis (LAST) events with drug-eluting stents. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 2088-92.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Nordmann AJ, Briel M, Bucher HC. Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis. Eur Heart J 2006; 27: 2784-814.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Mauri L, Hsieh WH, 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. Lagerqvist B, James SK, Stenestrand 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.
15. Farb A, Boam AB. Stent thrombosis redux - the FDA perspective. N Engl J Med 2007; 356: 984-7.
16. Maisel WH. Unanswered questions – drug-eluting stents and the risk of late thrombosis. N Engl J Med 2007; 356: 981-4.