

Linee guida

Linee guida per le procedure coronariche percutanee

Task Force per le Procedure Coronariche Percutanee della Società Europea di Cardiologia

Autori/Membri della Task Force

Sigmund Silber (Chairperson) (Germania), Per Albertsson (Svezia), Francisco F. Avilés (Spagna), Paolo G. Camici (UK), Antonio Colombo (Italia), Christian Hamm (Germania), Erik Jørgensen (Danimarca), Jean Marco (Francia), Jan-Erik Nordrehaug (Norvegia), Witold Ruzyllo (Polonia), Philip Urban (Svizzera), Gregg W. Stone (USA), William Wijns (Belgio)

Commissione della Società Europea di Cardiologia per le Linee Guida Pratiche

Silvia G. Priori (Chairperson) (Italia), Maria Angeles Alonso Garcia (Spagna), Jean-Jacques Blanc (Francia), Andrzej Budaj (Polonia), Martin R. Cowie (UK), Veronica Dean (Francia), Jaap Deckers (Olanda), Enrique Fernandez Burgos (Spagna), John Lekakis (Grecia), Bertil Lindahl (Svezia), Gianfranco Mazzotta (Italia), Keith McGregor (Francia), João Morais (Portogallo), Ali Oto (Turchia), Otto A. Smiseth (Norvegia)

Revisori del Documento

Jaap Deckers (Coordinatore) (Olanda), Jean-Pierre Bassand (Francia), Alexander Battler (Israele), Michel Bertrand (Francia), Amadeo Gibert Betriu (Spagna), Dennis Cokkinos (Grecia), Nicolas Danchin (Francia), Carlo Di Mario (Italia), Pim de Feyter (Olanda), Kim Fox (UK), Ciro Indolfi (Italia), Karl Karsch (UK), Manfred Niederberger (Austria), Philippe Gabriel Steg (Francia), Michal Tendera (Polonia), Frans Van de Werf (Belgio), Freek W.A. Verheugt (Olanda), Petr Widimski (Repubblica Ceca)

Versione italiana a cura di Germano Di Sciascio e Francesco Prati

Riprodotta da Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology (www.escardio.org, 15 marzo 2005).

Ricevuto il 4 maggio 2005.

Per la corrispondenza:

Prof. Germano Di Sciascio

Dipartimento di Scienze Cardiovascolari
Università Campus Bio-Medico
Via Emilio Longoni, 83
00155 Roma
E-mail: g.disciascio@unicampus.it

Dr. Francesco Prati

Via N. Piccolomini, 34
00165 Roma
E-mail: f.prati@libero.it

(Ital Heart J Suppl 2005; 6 (7): 427-474)

Riassunto	428	Eparine a basso peso molecolare.....	446
Prefazione	428	Inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa	448
INTRODUZIONE E DEFINIZIONI	429	Inibitori diretti della trombina	451
Metodologia di analisi.....	429	ALTRI DISPOSITIVI PER LA PCI	455
Definizione dei livelli di raccomandazione	429	Brachiterapia intracoronarica per la restenosi intrastent	455
INDICAZIONI PER LA PROCEDURA CORONARICA PERCUTANEA (PCI)	429	Cutting balloon.....	455
Indicazioni per la PCI in pazienti con malattia coronarica stabile.....	429	Aterectomia rotazionale	455
Indicazioni per la PCI in pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST.....	432	Aterectomia coronarica direzionale	456
Indicazioni per la PCI in pazienti con sindrome coronarica acuta con sopraslivellamento del tratto ST.....	435	Dispositivi per la prevenzione dell'embolizzazione	456
TERAPIA FARMACOLOGICA AGGIUNTIVA NELLA PCI	443	Tecnologia diagnostica aggiuntiva	458
Acido acetilsalicilico	444	STENT A RILASCIO DI FARMACO	459
Ticlopidina e clopidogrel	444	Dimensioni vascolari, lesioni lunghe, diabete	460
Eparina non frazionata	446	Trombosi degli stent a rilascio di farmaco.....	460
		Indicazioni all'impianto di stent a rilascio di farmaco	461
		BIBLIOGRAFIA	461

Riassunto

Nei pazienti con malattia coronarica stabile, la procedura coronarica percutanea (PCI) può essere considerata una valida modalità iniziale di rivascolarizzazione in tutti i pazienti con documentata ischemia estesa e per quasi ogni tipo di lesione ad eccezione delle occlusioni totali croniche che non possono essere attraversate. Studi iniziali hanno dimostrato un lieve vantaggio, in termini di sopravvivenza, per il bypass aortocoronarico (CABG) rispetto alla PCI senza stenting. L'introduzione degli stent e di nuovi farmaci associati alla procedura hanno migliorato i risultati della PCI. La scelta tra PCI e CABG sarà basata sui miglioramenti tecnici in cardiologia o in chirurgia, sull'esperienza locale e sulla preferenza del paziente. Tuttavia, fino a prova contraria, la PCI dovrebbe essere impiegata con riserva nei pazienti diabetici con lesioni multiple e nei pazienti con stenosi del tronco comune non protetto. L'introduzione degli stent a rilascio di farmaco potrebbe cambiare questa situazione.

I pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST (angina instabile o infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST) dovranno essere stratificati innanzitutto sulla base del rischio di complicanze trombotiche acute. È stato dimostrato un chiaro beneficio nel caso di coronarografia precoce (< 48 ore) e, quando necessario, per la PCI o il CABG soltanto in pazienti ad alto rischio. Il rinvio della procedura non si associa ad una prognosi migliore. Lo stenting di routine è raccomandato sulla base della prevedibilità del risultato e sulla sua sicurezza immediata.

Nei pazienti con infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST, la PCI primaria dovrebbe essere il trattamento di scelta quando l'ospedale è fornito di laboratorio di emodinamica per l'esecuzione della PCI e di personale sufficientemente esperto. I pazienti con controindicazioni alla trombolisi dovrebbero essere trasferiti immediatamente per essere sottoposti a PCI primaria, in quanto ciò potrebbe essere la loro unica possibilità di rapida riapertura dell'arteria coronaria. In caso di shock cardiogeno, la PCI d'emergenza con rivascolarizzazione completa potrebbe essere una procedura salva-vita e dovrebbe essere presa in considerazione precocemente. Studi randomizzati in cui i pazienti venivano trasferiti ad un "Centro per l'infarto miocardico acuto" per essere sottoposti a PCI primaria hanno evidenziato una prognosi migliore rispetto alla trombolisi, nonostante i tempi di trasporto che comportavano intervalli di tempo significativamente più lunghi tra la randomizzazione e l'inizio della terapia. Dal punto di vista clinico, la superiorità della PCI primaria rispetto alla trombolisi sembra essere particolarmente rilevante per l'intervallo di tempo che va da 3 a 12 ore dopo la comparsa di dolore toracico o di altri sintomi, in virtù della migliore preservazione di tessuto miocardico associata alla PCI. Inoltre, con il prolungarsi del tempo di arrivo

in ospedale, l'incidenza di eventi cardiaci avversi maggiori aumenta dopo trombolisi, mentre sembra rimanere stabile dopo PCI primaria. Entrambe le strategie di riperfusione, applicate entro le prime 3 ore dalla comparsa dei sintomi, sembrano essere ugualmente efficaci nel ridurre l'estensione della zona infartuale e la mortalità. Per questo motivo la trombolisi rappresenta tuttora una valida alternativa alla PCI primaria a condizione che venga attuata entro 3 ore dalla comparsa di dolore toracico o di altri sintomi. Paragonata alla trombolisi, la PCI primaria si associa ad un'incidenza significativamente più bassa di ictus. Nel complesso, è preferibile la PCI primaria nelle prime 3 ore dopo la comparsa di dolore toracico per prevenire l'ictus e dalle 3 alle 12 ore dopo la comparsa dei sintomi per salvare tessuto miocardico oltre che per prevenire l'ictus. Attualmente non vi sono evidenze per poter raccomandare la PCI facilitata. La PCI di salvataggio è raccomandata in caso di evidenza di trombolisi fallita entro 45-60 min dall'inizio della terapia. In caso di trombolisi di successo, la coronarografia di routine entro 24 ore e la PCI, se eseguibile, sono raccomandate per migliorare la prognosi anche in caso di pazienti asintomatici e senza evidenza di ischemia. In caso di mancata disponibilità entro 24 ore di un posto in un centro dove si esegui la PCI, i pazienti trattati con trombolisi di successo e con segni di ischemia spontanea o inducibile prima della dimissione, dovrebbero essere indirizzati verso la coronarografia e, se necessario, verso la rivascolarizzazione – indipendentemente dalla somministrazione di terapia medica "massimale".

Prefazione

Le linee guida ed i documenti di consenso degli esperti hanno l'obiettivo di presentare tutte le evidenze disponibili su una specifica materia al fine di aiutare i medici nella valutazione dei benefici e dei rischi connessi ad una particolare procedura diagnostica o terapeutica. Questi documenti dovrebbero essere di ausilio nell'iter decisionale della pratica clinica quotidiana.

Negli ultimi anni la Società Europea di Cardiologia (ESC), diverse organizzazioni scientifiche ed altre società affiliate hanno emanato un gran numero di linee guida e di documenti di consenso. Questa profusione rischia di ridurre l'autorevolezza e la validità delle linee guida, che possono essere garantite solo se stabilite attraverso un iter decisionale incontestabile. Questa è una delle ragioni per cui l'ESC e le altre società scientifiche hanno definito raccomandazioni per la formulazione e l'emissione di linee guida e di documenti di consenso.

Nonostante gli standard per l'emissione di linee guida e di documenti di consenso siano ben definiti, ad un recente riesame delle linee guida e dei documenti di consenso pubblicati su riviste specialistiche tra il 1985 e il 1998 è emerso che, nella maggior parte dei casi, gli

standard metodologici non sono stati rispettati. È pertanto di fondamentale importanza che le linee guida e le raccomandazioni vengano presentate in un formato facilmente interpretabile. Di conseguenza anche la loro successiva applicazione deve essere attuata in modo adeguato. Si è anche tentato di stabilire se le linee guida determinino un miglioramento della qualità della pratica clinica e l'utilizzo delle risorse destinate alla sanità.

La Commissione ESC per le Linee Guida Pratiche supervisiona e coordina la preparazione di nuove linee guida e di documenti di consenso prodotte dalle Task Force e dai gruppi di esperti. Gli esperti selezionati per queste Commissioni devono fornire dichiarazioni pubbliche su ogni loro rapporto che possa rappresentare un reale o potenziale conflitto d'interesse. Queste dichiarazioni sono conservate alla European Heart House, quartiere generale dell'ESC. La Commissione è altresì responsabile dell'approvazione di queste linee guida e di questi documenti.

La Task Force ha classificato l'utilità e l'efficacia della procedura e/o dei trattamenti raccomandati e il livello di evidenza come indicato nelle seguenti tabelle:

Classi delle raccomandazioni.

Classe I	Evidenza e/o consenso generale che un approccio diagnostico/trattamento sia vantaggioso, utile ed efficace
Classe II	Evidenza contrastante e/o divergenza di opinione circa l'utilità/efficacia del trattamento
Classe IIa	Il peso dell'evidenza/opinione è a favore dell'utilità/efficacia
Classe IIb	L'utilità/efficacia risulta meno chiaramente stabilita sulla base dell'evidenza/opinione

Livelli di evidenza.

Livello di evidenza A	Dati derivati da numerosi trial clinici randomizzati o metanalisi
Livello di evidenza B	Dati derivati da un singolo trial clinico randomizzato o da ampi studi non randomizzati
Livello di evidenza C	Consenso degli esperti e/o studi di piccole dimensioni; studi retrospettivi e registri

INTRODUZIONE E DEFINIZIONI

Con l'aumento enorme del numero di pubblicazioni disponibili, le linee guida sono diventate sempre più importanti per fornire ai clinici l'informazione più rilevante e allo stesso tempo migliorare l'assistenza dei pazienti basata sulle evidenze scientifiche^{1,2}. Inoltre, le linee guida vengono sempre più utilizzate da parte di personale sanitario e politici per determinarne "l'utilizzo appropriato" e per sviluppare programmi di trattamento delle diverse patologie. L'ESC ha la tradizione – iniziata nel 1992 – di pubblicare rapporti annuali ed analisi sulla cardiologia interventistica³. Tuttavia, le li-

nee guida dell'ESC sulle procedure coronariche percutanee (PCI) non erano state ancora definite. L'obiettivo di queste linee guida è quello di fornire raccomandazioni pratiche su quando eseguire una PCI, sulla base dei dati pubblicati in studi clinici randomizzati e non ed attualmente disponibili.

Metodologia di analisi

Una revisione della letteratura "peer-reviewed" è stata eseguita utilizzando Medline (PubMed). Gli abstract non dovrebbero essere utilizzati per formulare linee guida. Sulla base delle raccomandazioni ESC per la creazione di Task Force e la produzione di rapporti, sono stati inclusi gli studi clinici presentati ai meeting più importanti di cardiologia, a condizione che gli autori avessero presentato una bozza del lavoro finale inviato per pubblicazione⁴.

Definizione dei livelli di raccomandazione

I livelli di raccomandazione sono stati stabiliti in base alle raccomandazioni ESC⁴. Contrariamente ai livelli di raccomandazione dell'American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)⁵, l'ESC sconsiglia l'utilizzo della classe III ("condizioni per le quali c'è evidenza e/o consenso generale che la procedura non sia utile/efficace e può talvolta essere dannosa")⁴ (vedere la *Tabella* sulle Classi delle raccomandazioni). Si può raggiungere il consenso per tutte le raccomandazioni sulla base delle evidenze scientifiche (vedere *Tabella* sui Livelli di evidenza). Per verificare l'applicabilità delle raccomandazioni in un ambito specifico, il comitato di esperti ha enfatizzato l'importanza dell'endpoint primario degli studi clinici randomizzati, dando alta priorità a quegli endpoint mirati al miglioramento significativo della prognosi investigati in popolazioni di pazienti con adeguato potere statistico.

INDICAZIONI PER LA PROCEDURA CORONARICA PERCUTANEA

Indicazioni per la procedura coronarica percutanea in pazienti con malattia coronarica stabile

Indicazioni generali per la procedura coronarica percutanea in pazienti con malattia coronarica stabile. *Procedura coronarica percutanea vs terapia medica.* Tre studi randomizzati hanno paragonato la PCI con la terapia medica. Lo studio ACME^{6,7} era stato disegnato per valutare se la PCI fosse superiore alla terapia medica ottimale nel risolvere l'angina in pazienti con malattia coronarica (CAD) mono o bivasale. La PCI era associata ad una risoluzione più precoce e completa dell'angina rispetto alla terapia medica e ad una

migliore tolleranza all'attività fisica e/o ad una minor ischemia durante il test da sforzo⁶. In pazienti con CAD monovasale, alcuni dei benefici iniziali dovuti alla PCI sono durevoli e ciò rende questa procedura un'opzione terapeutica attraente in tali pazienti⁷. Lo studio ACIP⁸ si è focalizzato su pazienti con ischemia severa durante attività fisica quotidiana. I pazienti mostravano ischemia inducibile ai test funzionali ed almeno un episodio di ischemia silente al monitoraggio Holter di 48 ore (Tab. I). Due anni dopo la randomizzazione, la mortalità globale era significativamente ridotta da 6.6% nel gruppo angina-guidato a 4.4% nel gruppo ischemia-guidato ed 1.1% nel gruppo sottoposto a rivascolarizzazione⁹. (*Raccomandazione per PCI nel trattamento dell'ischemia documentata estesa: I A*).

Tuttavia, nei pazienti asintomatici o paucisintomatici, lo scenario clinico è differente ed è improbabile che venga migliorato dalla PCI, come dimostrato dallo studio AVERT^{10,11}. A 18 mesi, il 13% dei pazienti sottoposti a terapia ipolipemizzante aggressiva andava incontro ad eventi ischemici rispetto al 21% dei pazienti sottoposti a PCI elettiva. Questa differenza era inizialmente statisticamente significativa, ma perdeva la sua significatività dopo aggiustamento per l'analisi *interim*. Lo studio AVERT ha due principali limitazioni: a) non rappresenta un paragone adeguato tra terapia medica e PCI poiché nel braccio terapia medica è stata utilizzata una terapia ipolipemizzante più aggressiva; soltanto nel 30% dei pazienti è stato impiantato uno stent ed è noto che la restenosi che necessita una re-PCI è più probabile in caso di PCI che in caso di terapia conservativa; b) lo studio AVERT non ha dimostrato gli effetti antischemici delle statine ma ha provato che questi farmaci possono prevenire gli eventi coronarici acuti. Lo studio randomizzato RITA-2 ha paragonato gli effetti a lungo termine della PCI con quelli della terapia conservativa (farmacologica) in pazienti con CAD giudicati idonei per entrambe le strategie terapeutiche¹². Dopo un follow-up medio di 2.7 anni, il 6.3% dei pazienti sottoposti a PCI era deceduto o aveva avuto un infarto miocardico acuto, mentre questi eventi si erano verificati nel 3.3% dei pazienti trattati con sola terapia medica ($p =$

0.02). Di converso, la PCI era associata ad un miglioramento dei sintomi più marcato, soprattutto nei pazienti con angina più severa, ma i risultati dello studio RITA-2 non possono essere applicati alla pratica odierna della PCI. Soltanto il 7.6% dei pazienti era stato trattato con impianto di stent e la ticlopidina, il clopidogrel e gli inibitori delle glicoproteine (GP) IIb/IIIa non erano neppure citati nello studio.

Una metanalisi di studi controllati randomizzati ha evidenziato che la PCI, rispetto alla terapia medica, può condurre ad un miglioramento più marcato dell'angina, anche se gli studi considerati non includevano un numero sufficientemente grande di pazienti per formulare stime informative sugli effetti della PCI su infarto miocardico, morte e successiva rivascolarizzazione¹³. La sopravvivenza a lungo termine dei pazienti di età ≥ 75 anni con angina classe II o più severa secondo la Società Canadese di Cardiologia era indipendente dall'inclusione nel braccio di trattamento invasivo o medico (studio TIME¹⁴) e dalla terapia con almeno due farmaci antianginosi. I benefici di entrambi i trattamenti in termini di risoluzione dell'angina e miglioramento della qualità di vita erano mantenuti, ma gli eventi non fatali erano più frequenti tra i pazienti trattati con terapia medica. Indipendentemente dal fatto che i pazienti venissero sottoposti a cateterismo cardiaco fin dall'inizio o soltanto dopo il fallimento della terapia farmacologica, i tassi di sopravvivenza erano migliori se il paziente veniva sottoposto a rivascolarizzazione entro il primo anno¹⁴. I costi non dovrebbero costituire un argomento contrario alla terapia invasiva dei pazienti anziani con angina cronica¹⁵.

Procedura coronarica percutanea vs bypass aortocoronarico. I dati che paragonano la PCI con il bypass aortocoronarico (CABG) derivano da 13 studi che complessivamente hanno randomizzato 7964 pazienti tra il 1987 e il 1999. In un periodo di follow-up di 8 anni, non c'era alcuna differenza statisticamente significativa nel rischio di morte tra le due strategie di rivascolarizzazione ad 1, 3 o 8 anni (ad eccezione che a 5 anni)¹⁶. L'impiego degli stent riveste un ruolo principale: negli

Tabella I. Raccomandazioni per le indicazioni alla procedura coronarica percutanea in pazienti con malattia coronarica stabile.

Indicazione	Classi delle raccomandazioni e livelli di evidenza	Studi randomizzati per i livelli A o B
Ischemia documentata estesa	I A	ACME* ACIP**
Occlusione totale cronica	IIa C	—
Alto rischio chirurgico, inclusa LVEF < 35%	IIa B	AWESOME
Malattia coronarica multivasale/diabetici	IIb C	—
Tronco comune non protetto in assenza di altre opzioni di rivascolarizzazione	IIb C	—
Stenting di routine di lesioni <i>de novo</i> in coronarie native	I A	BENESTENT-I, STRESS
Stenting di routine di lesioni <i>de novo</i> in bypass venosi	I A	SAVED, VENESTENT

Presumendo che le lesioni considerate come le più significative siano tecnicamente idonee per la dilatazione e lo stenting, i livelli di raccomandazione fanno riferimento all'utilizzo di stent di acciaio inossidabile. LVEF = frazione di eiezione ventricolare sinistra. * il beneficio era limitato al miglioramento sintomatologico e della capacità funzionale; ** l'ACIP non è uno studio puro che paragona la procedura coronarica percutanea con la terapia medica in quanto metà dei pazienti sono stati trattati con bypass aortocoronarico. Gli stent a rilascio di farmaco sono discussi successivamente.

studi iniziali senza utilizzo di stent è stato notato un trend a favore del CABG rispetto alla PCI a 3 anni, trend che non si osserva più negli studi più recenti con impiego di stent¹⁶. Il trend a favore del CABG non si confermava nonostante una diminuzione nella mortalità dopo intervento di CABG da 5.2% negli studi senza impiego di stent al 3.5% negli studi più recenti con impiego di stent¹⁶. Lo stenting ha dimezzato la differenza del rischio di rivascolarizzazione ripetuta¹⁶. Sia la PCI che il CABG erano associati ad un buon miglioramento dei sintomi.

Indicazioni per la procedura coronarica percutanea in sottogruppi particolari di pazienti stabili. Occlusioni totali croniche. L'occlusione totale cronica (CTO) costituisce tuttora il sottogruppo anatomico associato alle percentuali di successo più basse dopo PCI. Quando l'occlusione può essere attraversata con il guidino ed è stato raggiunto il lume distale, si possono ottenere risultati soddisfacenti con l'impianto di stent, come dimostrato da numerosi studi con endpoint primari prevalentemente angiografici (GISSOC¹⁷, PRISON¹⁸, SARECCO¹⁹, SICCO²⁰, SPACTO²¹, STOP²² e TOSCA²³) sebbene a discapito di un'alta incidenza di restenosi (dal 32 al 55%). Il ruolo degli stent a rilascio di farmaco (DES) in questo ambito è attualmente in fase di valutazione. Nello studio PACTO, il trattamento delle CTO con lo stent Taxus ha ridotto considerevolmente gli eventi cardiaci avversi maggiori (MACE) e la restenosi ed ha quasi eliminato la riocclusione – tutti eventi tipicamente frequenti dopo l'impianto di stent metallici²⁴. I risultati iniziali di un registro sullo stent Cypher erano incoraggianti²⁵. Prima di procedere al trattamento delle CTO, va presa in considerazione la possibilità di un rischio maggiore di occlusione delle branche collaterali o di perforazione del vaso. (*Raccomandazione per PCI in pazienti con CTO: IIa C*).

Procedura coronarica percutanea in pazienti ad alto rischio chirurgico. Lo studio AWESOME²⁶ ha esaminato l'ipotesi che la PCI sia un'alternativa sicura ed efficace al CABG in pazienti con ischemia refrattaria ed elevata probabilità di prognosi sfavorevole. In un'analisi del sottogruppo di pazienti con storia di precedente CABG, la sopravvivenza a 3 anni dopo CABG ripetuta e dopo PCI era rispettivamente del 73 e 76%²⁷. I pazienti con severa compromissione della funzionalità ventricolare sinistra sembrano trarre beneficio dalla rivascolarizzazione mediante PCI, specie in caso di evidenza di vitalità miocardica residua del miocardio disfunzionante. Un registro condotto tra pazienti sottoposti a CABG (AWESOME registry) ha rivelato che la PCI sarebbe stata preferita al CABG da parte di molti pazienti operati²⁷. Le conclusioni dello studio randomizzato AWESOME e del registro sono applicabili anche al sottogruppo di pazienti con bassa frazione di eiezione ventricolare sinistra²⁸. (*Raccomandazione per PCI in pazienti ad alto rischio chirurgico: IIa B*).

Procedura coronarica percutanea in pazienti con malattia coronarica multivasale e/o diabete mellito. È stato notato che in pazienti con CAD multivasale e molteplici fattori di alto rischio, il CABG era associato ad una sopravvivenza migliore di quella dopo PCI, dopo aggiustamento statistico in base al profilo di rischio²⁹. Tuttavia, in pazienti con CAD multivasale le differenze iniziali nei costi e nella qualità di vita non rimanevano significative a 10-12 anni di follow-up³⁰. La decisione di eseguire la rivascolarizzazione solamente del vaso colpevole o una rivascolarizzazione completa può essere presa su base individuale³¹.

Benché non sia ancora disponibile un trial formale che paragoni la PCI con il CABG in pazienti diabetici, tutte le analisi per sottogruppi e le analisi *post-hoc* hanno invariabilmente mostrato nei pazienti diabetici un outcome peggiore post-PCI rispetto a quello post-CABG. Nello studio ARTS^{32,33}, che ha paragonato la PCI con la chirurgia in pazienti con CAD multivasale, la prognosi nei pazienti diabetici era sfavorevole per entrambi i trattamenti, ma soprattutto dopo PCI. Dopo 3 anni, la mortalità era del 7.1% nel gruppo PCI e del 4.2% nel gruppo CABG con una differenza ancora significativa nella sopravvivenza libera da eventi del 52.7% nel gruppo PCI e dell'81.3% nel gruppo CABG³³. In presenza di CAD multivasale, la PCI eseguita in pazienti con una o due stenosi emodinamicamente significative, confermate da una riserva frazionale di flusso (FFR) < 0.75 (vedere sezione "Riserva frazionale di flusso"), era associata ad una prognosi ugualmente favorevole a quella osservata dopo CABG in pazienti con tre o più stenosi colpevoli, nonostante un'estensione angiografica sovrapponibile della CAD³⁴. (*Raccomandazione per PCI in pazienti con CAD multivasale e/o diabete mellito: IIb C*). I dati sull'utilizzo dei DES in pazienti con CAD multivasale e/o diabete mellito, a breve disponibili, potrebbero cambiare questa situazione.

Procedura coronarica percutanea del tronco comune non protetto. La presenza di stenosi del tronco comune identifica un sottogruppo anatomico che tuttora necessita di CABG per la rivascolarizzazione. Si potrebbe eseguire PCI in caso di tronco comune protetto (cioè parzialmente protetto da un bypass), anche se l'incidenza di MACE del 25% ad 1 anno è ancora piuttosto elevata e potrebbe riflettere un'aumentata mortalità nei pazienti con CAD severa precedentemente sottoposti a CABG^{35,36}. La mortalità periprocedurale del 2% e la sopravvivenza ad 1 anno del 95% in caso di stenting del tronco comune protetto sono paragonabili ai dati di outcome del CABG ripetuto, evitando allo stesso tempo la morbidità potenziale associata alla ripetizione dell'intervento chirurgico³⁶.

Lo stenting del tronco comune non protetto dovrebbe essere preso in considerazione soltanto in assenza di altre opzioni di rivascolarizzazione³⁶. Pertanto, la PCI può essere raccomandata per questi sottogruppi di pazienti qualora l'intervento di CABG sia associato ad un rischio

perioperatorio molto elevato (ad esempio, EuroSCORE > 10%). I dati preliminari sull'utilizzo dei DES in pazienti con malattia del tronco comune non protetto sembrano promettenti^{37,38}. *(Raccomandazione per PCI in pazienti con stenosi del tronco comune non protetto in assenza di altre opzioni di rivascolarizzazione: IIb C).*

Malattia coronarica stabile: stenting elettivo o al bisogno? Non c'è alcun dubbio che gli stent siano uno strumento valido in caso di dissezioni con minaccia di occlusione acuta del vaso o di risultato insoddisfacente dopo angioplastica con solo palloncino. Complessivamente, gli stent sono superiori al palloncino (BENESTENT-I³⁹, STRESS⁴⁰, REST⁴¹ e altri⁴²⁻⁴⁵) per i seguenti motivi:

- la rottura della placca e la dissezione di parete provocate dall'angioplastica con palloncino sono spesso responsabili di un pseudosuccesso della procedura ed ottengono un ingrandimento limitato del lume vasale;
- se da una parte l'occlusione brusca ed acuta del vaso, entro 48 ore dal trattamento con palloncino, non è un evento raro (incidenza fino al 15% in presenza di severa dissezione residua), dopo l'impianto di stent la lesione trattata è caratterizzata da una maggiore stabilità acuta e subacuta;
- i risultati angiografici ottenibili dopo stenting sono prevedibili indipendentemente dalla complessità della stenosi trattata;
- nel medio e lungo termine, l'impianto di stent si associa ad occlusioni e riuclusioni vascolari meno frequenti e con percentuali più basse di restenosi clinica.

In una metanalisi di 29 studi che hanno incluso complessivamente 9918 pazienti, lo stenting coronarico, paragonato all'angioplastica con solo palloncino, era associato ad una riduzione del 50% circa dell'incidenza di restenosi e di necessità di interventi ripetuti⁴⁶. Una recente metanalisi⁴⁷ ha evidenziato come lo stenting si associ ad una mortalità inferiore rispetto a quella osservata dopo angioplastica con palloncino. Inoltre, i pazienti sottoposti a stenting presentavano un rischio di MACE significativamente minore quando la rivascolarizzazione della lesione trattata (TLR) veniva inclusa fra gli endpoint⁴⁸. Il beneficio dello stenting di routine è ancora più evidente in caso di trattamento delle coronarie più piccole⁴⁹. Si potrebbe ottenere un simile beneficio nel caso di bypass safenici (SAVED⁵⁰, VENESTENT⁵¹). Dopo l'impianto di stent metallici, la prognosi clinica a 5 anni dipende anche dalla progressione della malattia in segmenti coronarici diversi dalla lesione trattata, che di per sé rimane relativamente stabile^{52,53}. *(Raccomandazione per stenting di routine di lesioni de novo nelle coronarie native o per bypass venosi in pazienti con CAD stabile: IA).*

Aumento delle troponine dopo procedura coronarica percutanea in pazienti con malattia coronarica stabile. Il rilascio di troponine è un evento relativamente frequente dopo PCI eseguita in pazienti con

CAD stabile e si associa a complicanze procedurali che comprendono l'occlusione dei rami collaterali, la formazione di trombi, le procedure su graft venosi, l'impiego di più stent e l'utilizzo degli inibitori delle GP IIb/IIIa^{54,55}. Nel caso di pazienti che non hanno avuto un infarto miocardico acuto, l'aumento delle troponine dopo PCI non si è dimostrato predittivo di una maggiore mortalità⁵⁶ e un aumento post-PCI oltre 3 volte il limite superiore della norma non era associato ad un rischio aggiuntivo di prognosi clinica sfavorevole a 8 mesi⁵⁷. Una metanalisi di 2605 pazienti ha evidenziato che l'utilizzo dopo PCI di basse concentrazioni soglia non era correlato con una maggiore incidenza di eventi avversi compositi (morte cardiaca, bypass per infarto miocardico acuto o ripetizione della PCI del vaso trattato) e che, per la predizione di tali eventi, potrebbe essere più appropriato l'uso di valori di concentrazioni dell'ordine di qualche multiplo del valore soglia (cut-off)⁵⁸. Uno studio recente ha dimostrato che anche aumenti della troponina I fino a 5 volte il limite superiore della norma non erano predittivi di eventi dopo la dimissione⁵⁹. Pertanto, per quanto attiene all'aumento periprocedurale dei marker cardiaci, una mole sempre più consistente di evidenze suggerisce che soltanto un aumento dei livelli di creatinichinasi-MB oltre 5 volte la norma (e non qualsiasi aumento della troponina I) si associa ad una maggiore mortalità durante il follow-up, mentre lievi aumenti dei livelli di creatinichinasi-MB (da 1 a 5 volte la norma) vengono sempre più considerati come un evento frequente associato alla procedura e di scarsa rilevanza prognostica⁵⁶.

In sintesi, la PCI può essere considerata una valida metodica iniziale di rivascolarizzazione in tutti i pazienti con CAD stabile ed ischemia oggettivamente estesa per quasi ogni sottogruppo di lesione ad eccezione della CTO che non può essere attraversata. Gli studi iniziali avevano dimostrato un lieve vantaggio del CABG rispetto alla PCI senza stenting. L'introduzione degli stent e di nuovi farmaci associati alla procedura ha migliorato la prognosi dopo PCI. La decisione di raccomandare la PCI o il CABG sarà guidata dai miglioramenti tecnici in cardiologia o in cardiocirurgia, dall'esperienza locale e dalla preferenza del paziente. Ad ogni modo, fino a prova contraria, la PCI va utilizzata soltanto con riserva in pazienti diabetici con CAD multivasale e nei pazienti con stenosi del tronco comune non protetto. L'impiego di DES potrebbe cambiare questa situazione.

Indicazioni per la procedura coronarica percutanea in pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST

L'ESC ha recentemente pubblicato le linee guida per il trattamento delle sindromi coronariche acute (ACS) in pazienti senza persistente sopraslivellamento

del tratto ST (NSTEMI)⁶⁰. Le presenti linee guida si occupano della PCI eseguita per ottimizzare il trattamento dei pazienti con NSTEMI-ACS. I pazienti con evidenza di aumento dei marker sierici (troponina I, troponina T o creatinichinasi-MB) saranno successivamente considerati affetti da infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI).

Stratificazione del rischio in pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST. L'importanza di stratificare i pazienti con angina instabile o NSTEMI in gruppi ad alto vs basso rischio è legata al fatto che solamente nei gruppi ad alto rischio è stato dimostrato un chiaro beneficio dalla strategia costituita da coronarografia precoce e successiva PCI, quando necessaria⁶¹⁻⁶⁵.

Nella tabella II⁶⁶⁻⁷⁶ sono elencate le caratteristiche dei pazienti ad alto rischio di rapida progressione verso l'infarto miocardico o la morte che dovrebbero essere sottoposti a coronarografia entro 48 ore, secondo le linee guida dell'ESC sulle NSTEMI-ACS⁶⁰.

Inoltre, i seguenti marker di grave patologia associata, cioè di elevato rischio a lungo termine, potrebbero parimenti essere utili per la valutazione del rischio in caso di NSTEMI-ACS^{63-73,77-80}:

- età > 65-70 anni,
- anamnesi positiva per CAD, precedente infarto miocardico, PCI o CABG,
- scompenso cardiaco congestizio, edema polmonare, nuovo soffio da rigurgito mitralico,
- aumento dei marker infiammatori (ovvero proteina C reattiva, fibrinogeno, interleuchina-6),
- concentrazioni di peptide natriuretico di tipo B (BNP) o NT-proBNP nei quartili superiori,
- insufficienza renale.

Un'analisi *post-hoc* del TACTICS-TIMI 18 ha suggerito che una strategia precocemente invasiva eseguita di routine in pazienti anziani con NSTEMI-ACS migliora significativamente gli outcome ischemici⁸¹.

Strategia conservativa, precocemente invasiva o immediatamente invasiva? Studi recenti hanno evidenziato che meno del 50% dei pazienti con NSTEMI-ACS viene sottoposta a procedure invasive (GRACE⁸² e CRUSADE⁸³). I fautori di una strategia conservativa per

il trattamento dell'angina instabile e del NSTEMI basano le loro posizioni sui risultati dei trial TIMI IIIB⁸⁴, MATE⁸⁵ e VANQWISH⁸⁶. Questi studi sono caratterizzati da numerosi errori metodologici (frequenti scambi di pazienti da un ramo all'altro, utilizzo minimo o assente degli stent, nessun impiego degli inibitori delle GP IIb/IIIa), facendo sì che le loro conclusioni non siano attualmente applicabili. Nello studio GUSTO IV-ACS, la rivascolarizzazione entro 30 giorni era associata ad una prognosi migliore⁸⁷. La mortalità relativamente alta tra i pazienti sottoposti a terapia medica potrebbe essere dovuta in parte ai criteri di selezione dei pazienti.

Oltre a 2 studi europei di piccole dimensioni (TRUCS⁸⁸ e VINO⁸⁹), la preferenza per un approccio precocemente invasivo rispetto ad uno inizialmente conservativo si basa sui risultati di 3 studi per un totale di 6487 pazienti arruolati: FRISC II⁹⁰, TACTICS-TIMI 18⁹¹ e RITA 3⁹² (Tabb. III e IV, Fig. 1). (*Raccomandazione per PCI precoce in pazienti con NSTEMI-ACS ad alto rischio: I A*).

Sebbene i dati debbano essere interpretati con cautela, ci potrebbero essere delle differenze legate al sesso⁹³. Sono in corso altri studi (ad esempio ICTUS) che includono un regime terapeutico antiaggregante piastrinico più potente e che quindi potrebbero mettere in discussione la strategia invasiva attualmente raccomandata. Lo studio ISAR-COOL⁹⁴ ha paragonato una strategia medica ("di raffreddamento" dell'ACS) con la PCI immediata in pazienti ad alto rischio con sottoslivellamento del tratto ST (65%) o con elevati livelli di troponina T (67%). Il tempo medio per la coronarografia è stato di 86 ore nel gruppo terapia inizialmente medica e di 2.4 ore nel gruppo assegnato a PCI immediata. Soltanto il 5.8% dei pazienti per i quali la PCI era stata inizialmente differita ha avuto bisogno di essere sottoposto a coronarografia più precocemente. L'endpoint primario, definito come morte da qualsiasi causa ed infarto miocardico esteso non fatale a 30 giorni, si è verificato nell'11.6% dei pazienti randomizzati al gruppo terapia medica ("pretrattamento antiplastrinico prolungato") contro il 5.9% dei pazienti randomizzati a strategia immediatamente invasiva ($p = 0.04$). Questo endpoint poteva essere attribuito ad eventi occorsi prima del cateterismo cardiaco. Gli autori hanno concluso che in pazienti ad alto rischio con NSTEMI-ACS, rimandare la procedura invasiva non migliora la prognosi e che il pretrattamento con farmaci antiplastrinici dovrebbe essere proseguito per il tempo minimo necessario per poter organizzare il cateterismo cardiaco e la rivascolarizzazione coronarica. (*Raccomandazione per PCI immediata, ovvero < 2.5 ore, nei pazienti ad alto rischio con NSTEMI-ACS: IIa B*).

Nella maggior parte degli studi che hanno fatto uso della PCI in caso di angina instabile o NSTEMI, lo stenting coronarico è stato il trattamento finale più frequentemente impiegato. (*Raccomandazione per stenting di routine nelle lesioni de novo di pazienti ad alto rischio con NSTEMI-ACS: I C*).

Tabella II. Caratteristiche dei pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST ad elevato rischio trombotico acuto per rapida progressione verso l'infarto miocardico o la morte, che dovrebbero essere sottoposti a coronarografia entro 48 ore.

1. Dolore a riposo recidivante
2. Variazioni dinamiche del tratto ST: sottoslivellamento del tratto ST ≥ 0.1 mV o sopraslivellamento transitorio (> 30 min) del tratto ST ≥ 0.1 mV
3. Livelli elevati di troponina I, troponina T o creatinichinasi-MB
4. Instabilità emodinamica durante il periodo di osservazione
5. Aritmie maggiori (tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare)
6. Angina instabile precoce postinfartuale
7. Diabete mellito

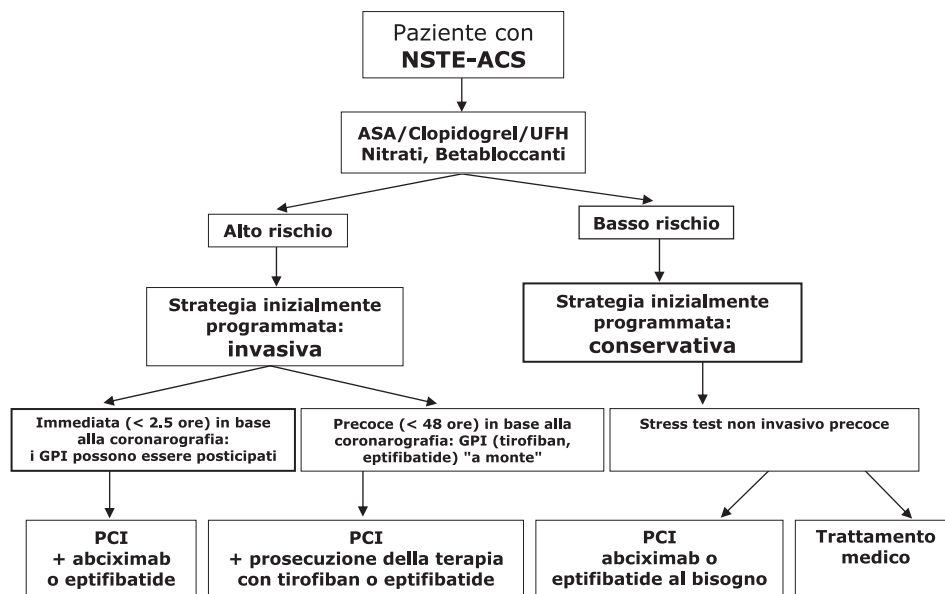
Tabella III. I tre studi controllati randomizzati che hanno paragonato la strategia inizialmente conservativa (cateterismo cardiaco sinistro se necessario) con quella inizialmente invasiva (cateterismo cardiaco sinistro di routine con rivascularizzazione, se necessaria) in pazienti con sindrome coronarica acuta (ACS) senza sopraslivellamento del tratto ST.

	FRISC II	TACTICS-TIMI 18	RITA 3
Periodo di arruolamento	1996-1998	1997-1999	1997-2001
N. pazienti	2457	2220	1810
Caratterizzazione dei pazienti (criteri di inclusione)	UA/NSTEMI	UA/NSTEMI	UA/NSTEMI
Terapia anticoagulante	Inizialmente farmaco disponibile (UFH o LMWH dall'eparina) fino a 72 ore, successiva randomizzazione in 4 gruppi	Tutti UFH	Prima della randomizzazione: 84% LMWH (enoxaparina), 11% UFH (uguale in entrambi i gruppi); dopo la randomizzazione: tutti enoxaparina
Utilizzo delle GP IIb/IIIa (%) considerando solamente i casi di PCI (inizialmente conservativa/inizialmente invasiva)	Abciximab 10/10	Tirofiban 59/94	Qualsiasi 25
Strategie	Inizialmente conservativa (invasiva in casi selezionati) vs invasiva di routine (PCI < 7 giorni dall'inizio del trattamento in aperto)	Inizialmente conservativa (invasiva in casi selezionati) vs invasiva precoce di routine (< 4-48 ore dopo la randomizzazione e rivascularizzazione quando indicata)	Inizialmente conservativa (invasiva in casi selezionati) vs invasiva di routine: (coronarografia < 72 ore dopo la randomizzazione); la maggior parte dei pazienti era trasferita a centri PCI
Cateterismo cardiaco sinistro eseguito (%) (conservativa/invasiva a 4 o 6 mesi)	47/98	61/98	16/96
PCI eseguita (%) (conservativa/invasiva a 4 o 6 mesi)	37/77	29/42	7/33
Utilizzo di stent (%) (conservativa/invasiva a 4 o 6 mesi)	70/61	86/83	90/88
Qualsiasi rivascularizzazione (%) (conservativa/invasiva a 4 o 6 mesi)	37/77	45/64	10/44
Endpoint primario definito	Morte/IM 6 mesi	Morte/IM non fatale/riospedalizzazione per ACS 6 mesi	Morte/IM/angina refrattaria 4 mesi
Dopo	12.1/9.4*	19.4/15.9*	14.5/9.6*
Risultati dell'endpoint primario (conservativa/invasiva)	Si	Si	Si
Endpoint primario raggiunto	Si	Si	Si

Tutti e tre gli studi hanno raggiunto il loro endpoint primario. GP = glicoproteine; IM = infarto miocardico; LMWH = eparina a basso peso molecolare; NSTEMI = infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST; PCI = procedura coronarica percutanea; UA = angina instabile; UFH = eparina non frazionata. * $p < 0.05$.

Tabella IV. Raccomandazioni per l'indicazione alla procedura coronarica percutanea (PCI) in pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI-ACS) (angina instabile o infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST).

Procedura	Indicazione	Classi delle raccomandazioni e livelli di evidenza	Studi randomizzati per i livelli A o B
PCI precoce (< 48 ore)	NSTEMI-ACS ad alto rischio	I A	FRISC II, TACTICS-TIMI 18, RITA 3
PCI immediata (< 2.5 ore)	NSTEMI-ACS ad alto rischio	IIa B	ISAR-COOL
Stenting di routine in pazienti con lesioni <i>de novo</i>	Tutti i casi di NSTEMI-ACS	I C	–

**Figura 1.** Diagramma di flusso per la pianificazione della coronarografia e della procedura coronarica percutanea (PCI), se indicata, in base alla stratificazione del rischio nei pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI-ACS) (angina instabile o infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST). Se, per qualsiasi motivo, il ritardo tra cateterismo diagnostico e PCI programmata è fino a 24 ore, può essere somministrato anche abciximab. In pazienti ad alto rischio con NSTEMI-ACS, si può prendere in considerazione l'enoaparina in sostituzione dell'eparina non frazionata (UFH) qualora non possa essere applicata una strategia invasiva. I livelli di raccomandazione sono elencati nelle tabelle IV, VIII e XIII. ASA = acido acetilsalicilico; GPI = inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa.

In sintesi, i pazienti con NSTEMI-ACS (angina instabile o NSTEMI) devono essere innanzitutto stratificati in base al rischio di complicanze trombotiche acute. Un beneficio chiaro della coronarografia precoce (< 48 ore) e, quando necessario, della PCI o del CABG è stato dimostrato soltanto in gruppi di pazienti ad alto rischio. Rimandare la procedura non migliora la prognosi. Lo stenting di routine è raccomandato per la prevedibilità del risultato e la sua sicurezza immediata.

Indicazioni per la procedura coronarica percutanea in pazienti con sindrome coronarica acuta con sopraslivellamento del tratto ST

L'ESC ha recentemente pubblicato le linee guida per il trattamento dei pazienti con infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI), ovvero pazienti con storia di dolore toracico/fastidio associato a persistente sopraslivellamento del tratto ST o (presunto) nuovo blocco di branca⁹⁵. Le presenti linee gui-

da trattano più specificatamente dell'impiego della PCI in questa condizione (Fig. 2).

La PCI eseguita in pazienti con STEMI necessita di un gruppo di cardiologi interventisti esperti che lavori insieme a personale competente. Ciò significa che soltanto ospedali con un programma definito di cardiologia interventistica dovrebbero avvalersi della PCI al posto della trombolisi endovenosa in caso di STEMI. La maggior parte degli studi che hanno paragonato la trombolisi alla PCI primaria sono stati condotti in centri ad alto volume di procedure e con personale esperto con brevi tempi di reperibilità. Pertanto i risultati potrebbero non essere necessariamente applicabili ad altri contesti. Sono state documentate ampie variazioni nei risultati tra un'istituzione e l'altra⁹⁶⁻¹⁰⁴. In generale, per la PCI primaria sono necessari un livello maggiore di esperienza e casistiche più numerose che per la PCI eseguita in pazienti con CAD stabile¹⁰⁴. In pazienti con CAD multivasale, la PCI primaria dovrebbe essere eseguita soltanto sulla coronaria responsabile dell'infarto (vaso colpevole), mentre le decisioni riguardanti la PCI delle lesioni non responsabili dell'infarto dovrebbero

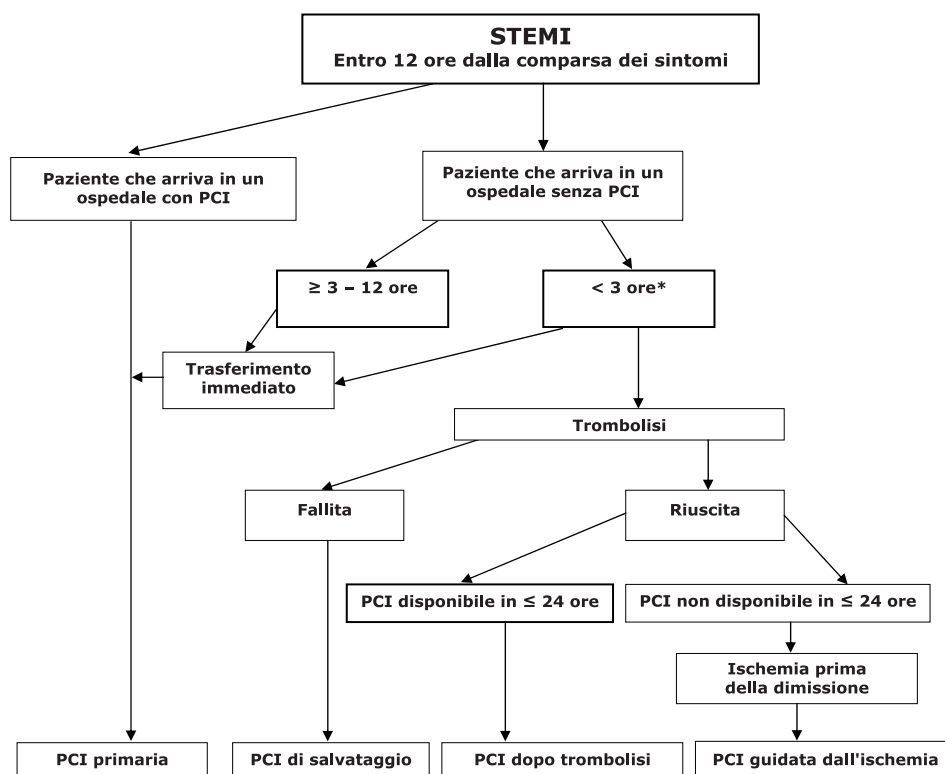


Figura 2. Entro le prime 3 ore dalla comparsa di dolore toracico, la trombolisi rappresenta una valida alternativa alla procedura coronarica percutanea (PCI). STEMI = infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST. * se la trombolisi è controindicata, o se il paziente è ad alto rischio, si raccomanda fortemente il trasferimento immediato per la PCI primaria. Il razionale principale per una possibile preferenza per la PCI primaria rispetto alla trombolisi entro le prime 3 ore è la prevenzione dell'ictus. Il razionale principale per la preferenza per la PCI primaria rispetto alla trombolisi entro 3-12 ore è il salvataggio di miocardio e la prevenzione dell'ictus. Se si opta per la trombolisi, questa non va considerata come terapia definitiva. Anche in caso di trombolisi riuscita, la coronarografia e la PCI, se necessaria, vanno prese in considerazione. Lo shock cardiogeno viene discusso nella sezione "Procedura coronarica percutanea d'emergenza in pazienti con shock cardiogeno". I livelli di raccomandazione sono elencati nella tabella VII.

essere guidate dall'evidenza oggettiva di ischemia residua durante il follow-up¹⁰⁵.

Fortunatamente, l'implementazione delle linee guida per pazienti con infarto miocardico acuto ha dimostrato di migliorare la qualità dell'assistenza¹⁰⁶. Uno studio ha riportato che i pazienti trattati fuori orario lavorativo avevano un'incidenza più alta di angioplastica non riuscita e quindi una prognosi clinica peggiore rispetto ai pazienti trattati durante le ore lavorative¹⁰⁷. In un altro studio, i pazienti sottoposti a PCI primaria durante le ore di minore attività lavorativa avevano percentuali di flusso TIMI-3, mortalità a 30 giorni e ad 1 anno, miglioramento della frazione di eiezione e della contrattilità parietale regionale simili a quelli dei pazienti trattati durante i giorni infrasettimanali¹⁰⁸.

Procedura coronarica percutanea primaria. Si definisce PCI primaria l'intervento sul vaso responsabile dell'infarto miocardico entro 12 ore dalla comparsa di dolore toracico o di altri sintomi, in assenza di precedente (piena o contemporanea) terapia trombolitica o altra in grado di dissolvere il trombo. La prima PCI primaria è stata eseguita nel 1979¹⁰⁹, ovvero soltanto 2 anni dopo l'introduzione della PCI¹¹⁰. Da allora, molti studi randomizzati controllati hanno documentato come la PCI primaria sia superiore alla trombolisi per via

endovenosa nella terapia immediata dello STEMI (ripristino più efficace della pervietà coronarica, minore incidenza di ischemia miocardica ricorrente, di riocclusione coronarica e di recidiva di infarto miocardico, migliore funzione ventricolare sinistra residua e migliore prognosi clinica, ivi inclusa l'incidenza di ictus). Sembra che specialmente le donne¹¹¹ ed i pazienti anziani¹¹² traggano maggior beneficio dalla PCI primaria rispetto alla trombolisi.

Una metanalisi di 23 trial randomizzati¹¹³ che globalmente hanno assegnato alla PCI primaria o alla trombolisi 7739 pazienti con STEMI eleggibili per trombolisi, ha riportato i seguenti risultati: la PCI primaria era superiore alla terapia trombolitica nel ridurre la mortalità globale a breve termine (definita come morte a 4-6 settimane) (9.3 vs 7.0%, $p = 0.0002$), l'incidenza di reinfarto non fatale (6.8 vs 2.5%, $p < 0.0001$), l'incidenza globale di ictus (2.0 vs 1.0%, $p = 0.0004$) e l'endpoint composito di morte, reinfarto non fatale e ictus (14.5 vs 8.2%, $p < 0.0001$). Nel follow-up a lungo termine (6-18 mesi), i risultati osservati dopo PCI primaria rimanevano migliori di quelli dopo terapia trombolitica (12.8 vs 9.6% per morte, 10.0 vs 4.8% per infarto non fatale e 19 vs 12% per endpoint composito di morte, reinfarto non fatale e stroke)¹¹³⁻¹¹⁶.

La differenza più evidente tra trombolisi e PCI primaria era rappresentata dalla significativa diminuzione di ischemia ricorrente dal 21% per la trombolisi al 6% dopo PCI primaria non solo nel follow-up a breve termine ($p < 0.0001$) ma anche in quello a lungo termine (39 vs 22%, $p < 0.0001$)¹¹³. (*Raccomandazione per PCI primaria in caso di STEMI: I A*).

Gli studi principali che hanno contribuito al livello di evidenza A per la PCI primaria sono stati lo studio PAMI¹¹⁷, GUSTO IIb¹¹⁸, C-PORT¹¹⁹, PRAGUE-1¹²⁰, PRAGUE-2¹²¹ e DANAMI-2¹²² (Tab. VII).

Trasferimento del paziente per procedura coronarica percutanea primaria. Non c'è alcun dubbio che i pazienti con controindicazioni alla trombolisi che si presentano entro 12 ore dalla comparsa di dolore toracico o di altri sintomi in ospedali senza strutture per PCI dovrebbero essere immediatamente trasferiti in un altro ospedale per la coronarografia e, se è il caso, per la PCI primaria, in quanto la PCI potrebbe essere la loro unica possibilità per la riapertura rapida della coronaria. Le seguenti condizioni sono controindicazioni assolute alla trombolisi: dissezione aortica, stato emorragico post-ictus, recente trauma/chirurgia maggiore, emorragia gastrointestinale nell'ultimo mese o coagulopatie accertate⁹⁵. È noto che i pazienti con controindicazioni alla trombolisi hanno una morbidità ed una mortalità superiori a quelli eleggibili per tale terapia¹²³. La PCI primaria in questo sottogruppo di pazienti non è stata formalmente valutata in uno studio randomizzato e controllato ma è stato dimostrato che è fattibile e sicura nella grande maggioranza dei casi¹²⁴. (*Raccomandazione per PCI primaria nei pazienti con controindicazioni alla trombolisi: I C*).

La decisione di trasferire un paziente ad un ospedale con un centro per la PCI dipenderà anche dalla valutazione del rischio clinico individuale. La scelta tra PCI e trombolisi viene spesso dettata da restrizioni logistiche e da ritardi nel trasporto¹²⁵. Gli studi che hanno valutato la possibile superiorità della PCI primaria nonostante la necessità di trasportare il paziente da un ospedale senza strutture per la PCI ad uno con strutture per la PCI sono il Limburg (LIMI)¹²⁶, PRAGUE-1¹²⁰, PRAGUE-2¹²¹, Air-PAMI¹²⁷ e DANAMI-2¹²². I dettagli degli studi sono riportati nella tabella V.

Lo studio DANAMI-2¹²² è stato il primo a dimostrare una diminuzione significativa nell'endpoint primario di morte, reinfarto e ictus a 30 giorni dalla PCI primaria nonostante i ritardi dovuti al trasporto (Tab. V). Lo studio PRAGUE-2¹²¹ è stato interrotto anticipatamente a causa di una mortalità 2.5 volte superiore nel gruppo di pazienti sottoposto a trombolisi > 3 ore dopo la comparsa dei sintomi. La mortalità, tra i pazienti randomizzati > 3 ore dopo la comparsa dei sintomi, ha raggiunto il 15.3% nel gruppo sottoposto a trombolisi rispetto al 6% in quello sottoposto a PCI ($p < 0.02$). I pazienti randomizzati entro 3 ore dall'insorgenza dei sintomi non hanno mostrato alcuna differenza in termini di

mortalità sia che fossero trattati con trombolisi (7.4%) o trasferiti per PCI primaria (7.3%). Circa due terzi dei pazienti sono stati randomizzati entro 3 ore dalla comparsa di dolore toracico: per tale motivo non c'era alcuna possibilità che lo studio PRAGUE-2 raggiungesse l'endpoint primario.

Come suggerito dagli studi PRAGUE-2¹²¹, STOPAMI-1 e -2¹²⁸, MITRA e MIR¹²⁹, nonché da CAPTIM¹³⁰ per la trombolisi preospedaliera, entro le prime 3 ore dopo la comparsa di dolore toracico, la trombolisi rappresenta una valida alternativa¹³¹ (Fig. 2). Quindi, entro le prime 3 ore dopo la comparsa di dolore toracico, entrambe le strategie di ripercussione sembrano ugualmente efficaci nel ridurre l'estensione dell'infarto e la mortalità. La presunta superiorità della PCI primaria vs la trombolisi entro le prime 3 ore può essere ulteriormente valutata con l'analisi combinata dello STOPAMI-1 e -2¹²⁸. Tuttavia, "l'indice di salvataggio miocardico" non era significativamente diverso tra trombolisi e PCI primaria entro i primi 165 min (0.45 vs 0.56), mostrando una superiorità altamente significativa a favore della PCI primaria dopo 165-280 min (0.29 vs 0.57, $p = 0.003$) ed oltre i 280 min (0.2 vs 0.57). Questa superiorità tempo-dipendente della PCI primaria rispetto alla trombolisi (ovvero con l'aumentare dell'intervallo di tempo prima dell'arrivo in ospedale, le percentuali di MACE aumentano dopo la trombolisi mentre sembrano rimanere relativamente stabili dopo PCI), è stata osservata anche in precedenza nella metanalisi PCAT di 2635 pazienti¹³² e tra i pazienti che arrivano in ospedale dopo più di 3 ore (registri MITRA e MIR¹²⁹). Quindi, "tardi potrebbe non essere troppo tardi"¹³³.

Il motivo principale per cui si potrebbe preferire, anche entro le prime 3 ore dalla comparsa dei sintomi, la PCI primaria alla trombolisi è la prevenzione dell'ictus. Una metanalisi di 23 studi randomizzati¹¹³ ha dimostrato che la PCI primaria riduceva l'incidenza globale di ictus rispetto alla trombolisi in modo significativo (2.0 vs 1.0%). Secondo la metanalisi PCAT¹³², il vantaggio della PCI primaria vs la trombolisi in termini di diminuzione dell'incidenza di ictus è dello 0.7% per i pazienti che si recano in ospedale entro 2 ore, 1.2% per quelli che si presentano entro 2-4 ore e 0.7% per coloro che giungono in ospedale 4-12 ore dopo la comparsa di dolore toracico. Questi dati concordano con quelli riportati nello studio CAPTIM: 1% di ictus (4/419) nel gruppo sottoposto a trombolisi e 0% (0/421) in quello sottoposto a PCI primaria¹³⁰. Una metanalisi degli studi che contemplavano il trasferimento del paziente, ha riportato una diminuzione significativa dell'1.2% nell'incidenza di ictus da 1.88% (gruppo trombolisi) a 0.64% (gruppo PCI primaria)¹³⁴. Pertanto, il razionale principale per cui la PCI è preferibile alla trombolisi nei pazienti che si recano in ospedale entro 3-12 ore dopo la comparsa di dolore toracico comprende non soltanto il salvataggio di tessuto miocardico ma anche la prevenzione dell'ictus. (*Raccomandazione per PCI primaria in pazienti che si presentano*

Tabella V. Prognosi clinica in pazienti trasferiti per procedura coronarica percutanea (PCI) primaria rispetto alla trombolisi iniziata in ospedale.

	Limburg	PRAGUE-1	PRAGUE-2	Air-PAMI	DANAMI-2
Periodo di arruolamento	1995-1997	1997-1999	1999-2002	2000-2001	1997-2001
N. pazienti	224	300	850	138	1572
Criteri di inclusione	Paziente con STEMI che si presenta < 6 ore	Paziente con STEMI che si presenta < 6 ore (incluso nuovo LBBB)	Paziente con STEMI che si presenta < 12 ore	Paziente con STEMI ad alto rischio che si presenta < 12 ore (incluso nuovo LBBB)	Paziente con STEMI che si presenta < 12 ore
N. pazienti (trombolisi/PCI)	75/75	99/101	421/429	66/71	782/790
Intervallo tra la comparsa dei sintomi all'ammissione o randomizzazione (min)	125 ± 80	110 (122)	173 ± 119	NA	105-107 (54-202)
Farmaco trombolitico	Alteplase (t-PA)	Streptochinasi	Streptochinasi	Streptochinasi (32%) o alteplase/reteplase (68%)	Alteplase (t-PA)
Impiego di stent (%)	21	79	63	34	93
Distanza tra il primo ospedale e quello con PCI (km)	25-50	5-75	5-120	51 ± 58; via aerea 92 ± 80; via terra 42 ± 45	50 (3-150)
Tempo di trasporto per i pazienti trasferiti per PCI primaria (min)	20 (massimo 30)	35	48 ± 20	33 ± 29	32 (20-45)
Intervallo medio tra pronto soccorso o randomizzazione fino alla PCI (min)	85 ± 25	95	94 (20 ± 9 + 48 ± 20 + 26 ± 11)	174 ± 80	Ospedale referente: 90 (74-108) Centri PCI: 63 (49-77)
Intervallo medio dal pronto soccorso o randomizzazione fino all'inizio della trombolisi (min)	10	22	12 ± 10	63 ± 39	Ospedale referente: 20 (15-30) Centri PCI: 20 (13-30)
Endpoint primario definito	Morte e IM ricorrente (endpoint secondario)	Morte (qualsiasi causa)/reinfiarto/ictus	Morte (qualsiasi causa)	Morte/reinfiarto non fatale/ictus invalidante	Morte/evidenza clinica di reinfiarto/ictus invalidante
Dopo (giorni)	42	30	30	30	30
Risultato dell'endpoint primario (trombolisi/PCI, %)	16/8	23/8*	10.0/6.8	13.6/8.4	13.7/8.0*
Endpoint primario raggiunto	NA (studio pilota)	NA (calcolo di potenza)	NA (terminato prematuramente)	NA (terminato prematuramente)	Si

I tempi sono espressi come valori medi ± DS (Limburg, PRAGUE-1 e -2, Air-PAMI) o come mediane e interquartili (DANAMI-2). Soltanto due di questi cinque studi erano statisticamente significativi, e soltanto uno ha raggiunto l'endpoint primario. IM = infarto miocardico; LBBB = blocco di branca sinistro; NA = non applicabile; STEMI = infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST. * p < 0.05.

entro 3-12 ore dopo la comparsa di dolore toracico: I C).

Gli studi PRAGUE-2 e DANAMI-2 sono particolarmente importanti in quanto dimostrano che la PCI primaria in caso di STEMI potrebbe essere attuata con buoni risultati in ampi territori dell'Europa parzialmente urbanizzati¹³⁵. In caso di pazienti ad alto rischio con STEMI, ricoverati in ospedali senza centro di cardiocirurgia, la PCI primaria sembra essere sicura ed efficace^{136,137}.

Stenting di routine in caso di infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST. Uno studio ha evidenziato che lo stenting diretto (ovvero senza predilatazione con palloncino) si associa ad una risoluzione più completa del sopraslivellamento del tratto ST¹³⁸. Tre studi hanno documentato l'utilità dello stenting in pazienti con STEMI: Zwolle¹³⁹, Stent-PAMI¹⁴⁰ e CADILLAC¹⁴¹. (*Raccomandazione per stenting di routine in pazienti con STEMI: I A).*

Procedura coronarica percutanea facilitata. La PCI facilitata viene definita come un intervento programmato entro 12 ore dalla comparsa di dolore toracico o di altri sintomi, immediatamente dopo la somministrazione di terapia trombolitica per coprire l'intervallo tra il primo contatto del paziente con il personale medico e la PCI primaria. Tuttavia, il termine "PCI facilitata" non viene utilizzato in modo uniforme negli stessi contesti clinici: dovrebbe essere utilizzato per indicare una PCI programmata fin dall'inizio subito dopo l'inizio della trombolisi e/o della terapia con gli inibitori delle GP IIb/IIIa. Quindi, in studi randomizzati che valutano il concetto di PCI facilitata, tutti i pazienti (pretrattati e non) dovrebbero essere sottoposti a PCI primaria programmata.

Procedura coronarica percutanea primaria facilitata con trombolisi. La PCI facilitata è stata valutata in piccoli sottogruppi degli studi PRAGUE-1¹²⁰ e SPEED (GUSTO-4 Pilot¹⁴²). Recenti acquisizioni riguardanti la somministrazione di una mezza dose di attivatore tissutale del plasminogeno prima della PCI primaria sistematica hanno dimostrato che essa si associa a migliori percentuali di flusso TIMI-3 all'arrivo in laboratorio di emodinamica, senza che ciò comporti un beneficio clinico rilevante (studio PACT¹⁴³). Nello studio BRAVE¹⁴⁴ i pazienti, prima del trasferimento per PCI programmata con stenting, sono stati randomizzati a metà dose di reteplase più abciximab o ad abciximab da solo: la somministrazione precoce di reteplase più abciximab non ha comportato una diminuzione dell'estensione dell'infarto rispetto al pretrattamento con solo abciximab. Sebbene il concetto di "trombolisi a bassa dose"¹⁴⁵ associata a clopidogrel e ad inibitori delle GP IIb/IIIa poco prima dello stenting sia un concetto interessante, gli studi che hanno valutato la PCI facilitata dimostrano che non c'è alcun beneficio e che tale trat-

tamento potrebbe essere addirittura dannoso¹¹⁶. Ulteriori dati sull'argomento saranno disponibili dagli studi attualmente in corso: ASSENT-4 (nel quale i pazienti sono randomizzati a PCI primaria facilitata con tenecteplase vs PCI primaria con inibitori delle GP IIb/IIIa al bisogno) e FINESSE¹⁴⁶ (che sta paragonando la PCI primaria facilitata con reteplase vs quella facilitata con abciximab vs quella non facilitata). Però al momento attuale, non c'è alcuna evidenza per poter raccomandare la PCI facilitata con trombolisi.

Procedura coronarica percutanea primaria facilitata con inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa. Nello studio ADMIRAL¹⁴⁷, l'analisi del sottogruppo precedentemente assegnato ad abciximab somministrato in pronto soccorso o in ambulanza ha mostrato una prognosi migliore rispetto a quella osservata nel gruppo di pazienti ai quali il farmaco era stato somministrato più tardi, suggerendo un vantaggio legato alla "facilitazione" farmacologica. Nello studio On-TIME¹⁴⁸, i pazienti sono stati randomizzati in modo prospettico a terapia precoce, preospedaliera con tirofiban (gruppo terapia precoce) o alla somministrazione di questo farmaco nel laboratorio di emodinamica (gruppo terapia tardiva). All'inizio della coronarografia, un flusso TIMI-3 era presente nel 19% dei pazienti del gruppo terapia precoce e nel 15% di quelli del gruppo terapia tardiva ($p = \text{NS}$). Non è stato osservato alcun beneficio dopo PCI da parte di questa facilitazione farmacologica, in termini di prognosi angiografica o clinica. Sebbene lo studio pilota TIGER-PA¹⁴⁹ e quello BRIDGING¹⁵⁰ abbiano evidenziato che la somministrazione precoce di tirofiban o di abciximab migliora la prognosi angiografica in pazienti sottoposti a PCI primaria e nonostante il fatto che in una metanalisi di 6 studi randomizzati¹⁵¹ la somministrazione precoce degli inibitori delle GP IIb/IIIa in caso di STEMI sembrava migliorare la percentuale di pervietà coronarica con trend favorevoli in termini di prognosi clinica, attualmente non può essere formulata alcuna raccomandazione basata sulle evidenze riguardo alla PCI primaria facilitata con gli inibitori delle GP IIb/IIIa al fine di migliorare la prognosi dei pazienti.

Procedura coronarica percutanea di salvataggio dopo trombolisi non riuscita. La PCI di salvataggio viene definita come PCI eseguita in una coronaria che rimane occlusa nonostante la terapia trombolitica. Generalmente, si sospetta un fallimento della trombolisi in caso di dolore toracico persistente e di mancata risoluzione del sopraslivellamento del tratto ST a 45-60 min dall'inizio della terapia. Il fallimento viene successivamente confermato angiograficamente (stenosi significativa di una coronaria epicardica con flusso ridotto < TIMI-3). Uno studio condotto presso la Cleveland Clinic ha valutato l'efficacia della PCI di salvataggio dopo trombolisi fallita¹⁵². I pazienti erano randomizzati a terapia con acido acetilsalicilico (ASA), eparina e vasodilatatori coronarici (terapia conservativa) o alla

stessa terapia medica e PCI. L'incidenza dell'endpoint primario (morte o scompenso cardiaco severo) era significativamente ridotta nel gruppo di pazienti sottoposti a PCI di salvataggio (dal 17 al 6%). Una metanalisi degli studi RESCUE I, RESCUE II e di altri studi clinici ha suggerito un probabile beneficio della PCI di salvataggio¹⁵³. Di converso, nello studio MERLIN¹⁵⁴ la PCI di salvataggio non ha migliorato la sopravvivenza a 30 giorni bensì ha migliorato la sopravvivenza libera da eventi, quasi esclusivamente per una riduzione della percentuale di rivascolarizzazioni successive. Tuttavia, il limite principale dello studio MERLIN è stato la mancanza di una sufficiente potenza statistica¹⁵⁵. Lo studio REACT¹⁵⁶, recentemente completato, che ha arruolato pazienti che all'ECG eseguito a 90 min non avevano una risoluzione > 50% delle alterazioni del tratto ST, indica che la PCI di salvataggio è superiore alla trombolisi ripetuta o al trattamento conservativo in pazienti senza segni di riperfusione dopo trombolisi. A 6 mesi, l'incidenza di qualsiasi evento era ridotta quasi del 50% nel gruppo sottoposto a PCI di salvataggio rispetto al gruppo di pazienti sottoposti a nuova trombolisi o a terapia conservativa (morte 18 vs 9%). Rispetto allo studio MERLIN, un maggior numero di pazienti sono stati sottoposti a terapia con inibitori delle GP IIb/IIIa e ad impianto di stent; inoltre, nello studio REACT, gli intervalli di tempo prima della PCI di salvataggio sono stati più brevi. Come per la PCI primaria, lo stenting coronarico risulta superiore all'angioplastica con solo palloncino anche in caso di PCI di salvataggio¹⁵⁷. (*Raccomandazione per PCI di salvataggio in pazienti con trombolisi non riuscita: I B*).

Procedura coronarica percutanea d'emergenza in pazienti con shock cardiogeno. Lo shock cardiogeno è un quadro clinico di ipoperfusione caratterizzato da una pressione arteriosa sistolica < 90 mmHg e da una pressione capillare > 20 mmHg o da un indice cardiaco < 1.8 l/min/m² (linee guida ESC per lo STEMI⁹⁵). La PCI d'emergenza o l'intervento chirurgico di bypass potrebbero essere salva-vita e vanno presi in considerazione precocemente⁹⁵. Se non vi è disponibilità né della PCI né della cardiocirurgia o qualora questi interventi fossero praticabili solamente dopo un intervallo di tempo prolungato, dovrebbe essere somministrata terapia trombolitica⁹⁵. Le donne presentano una mortalità più elevata degli uomini, indipendentemente dal tipo di trattamento ricevuto.

Due studi controllati e randomizzati (SHOCK^{158,159} e SMASH¹⁶⁰) hanno valutato la rivascolarizzazione precoce (PCI e CABG) in pazienti con shock cardiogeno da disfunzione ventricolare sinistra dopo STEMI. La PCI nei pazienti con shock cardiogeno si differenzia da quella eseguita in pazienti con STEMI senza shock per due caratteristiche principali: la finestra temporale normalmente raccomandata di 12 ore dopo la comparsa di dolore toracico è più ampia¹⁶¹ e inoltre va presa seriamente in considerazione la PCI multivasale. Tutti gli

studi sulla PCI primaria hanno valutato una strategia nella quale la procedura di rivascolarizzazione acuta si limita al vaso responsabile dell'infarto. Soltanto nel contesto di uno shock cardiogeno vi è consenso generale sul fatto che si debba tentare la PCI multivasale in pazienti selezionati con stenosi critiche multiple. Bisogna prendere seriamente in considerazione l'uso del contropulsatore aortico. Se la CAD multivasale non è suscettibile di rivascolarizzazione percutanea relativamente completa in questi pazienti, bisognerebbe prendere in considerazione l'intervento chirurgico di CABG¹⁶¹. Nel Benchmark Counterpulsation Outcomes Registry (25 136 pazienti arruolati), la mortalità intraospedaliera era più elevata nei pazienti trattati con sola terapia medica (32.5%) rispetto a quella osservata tra i pazienti sottoposti a rivascolarizzazione percutanea (18.8%) o chirurgica (19.2%)¹⁶². Va ricordato che la mortalità intraospedaliera dei pazienti con shock cardiogeno e NSTEMI è simile a quella dei pazienti con shock e STEMI¹⁶³. La mortalità intraospedaliera dei pazienti con infarto miocardico acuto complicato da shock cardiogeno rimane elevata, anche in coloro precocemente sottoposti a PCI¹⁶⁴. Per quanto riguarda i pazienti di età > 75 anni con infarto miocardico complicato da shock cardiogeno, la prognosi può essere migliore di quanto ci si attendesse in passato se la rivascolarizzazione viene eseguita precocemente. In questo gruppo di pazienti, il 56% è sopravvissuto durante il ricovero e tra questi il 75% era vivo ad 1 anno dalla dimissione¹⁶⁵. Negli ultimi anni è stato osservato un aumento del numero di procedure di rivascolarizzazione in pazienti con infarto miocardico acuto complicato da shock cardiogeno, probabilmente per il fatto che sempre più spesso pazienti candidati a tali procedure vengono ricoverati in ospedali dotati di sala di emodinamica¹⁶⁶. (*Raccomandazione per PCI d'emergenza in pazienti con shock cardiogeno: I C*).

Angiografia di routine precoce dopo trombolisi. Nello studio ALKK¹⁶⁷ 300 pazienti (inizialmente era stato programmato l'arruolamento di 800 pazienti) sono stati randomizzati a PCI oppure a terapia medica. Prima della randomizzazione, il 63% dei pazienti sottoposti a PCI e il 57% di quelli sottoposti a terapia medica avevano ricevuto trombolisi. La PCI era stata eseguita ad un intervallo di tempo medio di 24 giorni dopo STEMI. La sopravvivenza libera da eventi ad 1 anno ha mostrato una tendenza in favore della PCI (90 vs 82%). Questa differenza era principalmente attribuibile alla differenza nella necessità di (re)-intervento (5.4 vs 13.2%, $p = 0.03$). Un'analisi a più livelli dei pazienti arruolati nello studio ASSENT-2 ha dimostrato una mortalità minore nei paesi con le percentuali più alte di PCI dopo terapia trombolitica¹⁶⁸. Una metanalisi di 20 101 pazienti arruolati negli studi TIMI 4, 9, 10B e InTIME-II ha dimostrato che la PCI eseguita durante il ricovero in ospedale si associava ad una minore percentuale di recidiva infartuale intraospedaliera (4.5 vs 1.6%, $p < 0.001$)

così come ad una minore mortalità a 2 anni (11.6 vs 5.6%, $p < 0.001$)¹⁶⁹. Uno studio prospettico di coorte del registro Svedese sulle Cause Nazionali di Morte ha supportato l'impiego di un approccio precocemente invasivo dopo infarto miocardico acuto¹⁷⁰. Nel GUSTO-I, le percentuali di procedure di cateterismo cardiaco e di rivascularizzazione durante l'ospedalizzazione iniziale di pazienti statunitensi erano più di 2 volte superiori rispetto a quelle osservate fra i pazienti canadesi¹⁷¹. La mortalità a 5 anni era del 19.6% nei pazienti statunitensi e del 21.4% in quelli canadesi ($p = 0.02$). Quindi, una strategia terapeutica più conservativa nei confronti della rivascularizzazione precoce ha avuto un effetto negativo sulla sopravvivenza a lungo termine¹⁷¹.

Quattro studi randomizzati hanno contribuito alla raccomandazione della coronarografia di routine e – se indicato – della PCI eseguite precocemente dopo trombolisi: SIAM III¹⁷², GRACIA-1¹⁷³, CAPITAL-AMI¹⁷⁴ e il Leipzig Prehospital Lysis Study (LPLS)¹⁷⁵. I dettagli di questi quattro studi sono riportati nella tabella VI.

Quindi, SIAM III, GRACIA-1 e CAPITAL-AMI insieme a LPLS, lo studio ALKK, l'analisi ASSENT-2, la metanalisi dei trial TIMI 4, 9 e 10B e lo studio InTIME-II così come il GUSTO-I, hanno tutti contribuito alla soluzione di un vecchio ma ancora cruciale problema: l'incidenza di reinfarto, il “tallone di Achille” della trombolisi. Per questo motivo, la trombolisi, anche se riuscita, non va considerata come la terapia definitiva: “lisare adesso, mettere lo stent dopo”¹⁷⁶. (*Raccomandazione per coronarografia di routine e PCI, se indicata, in pazienti trattati con trombolisi riuscita: IA*).

Procedura coronarica percutanea eseguita per ischemia dopo trombolisi. Lo studio DANAMI-1¹⁷⁷ è stato il primo ed unico studio prospettico e randomizzato che

ha paragonato una strategia invasiva di PCI/CABG con una conservativa in pazienti con ischemia miocardica inducibile predimissione dopo terapia trombolitica di un primo STEMI. L'incidenza dell'endpoint primario (mortalità, reinfarto e ricovero per angina instabile) era significativamente ridotta: 15.4 vs 29.5% ad 1 anno, 23.5 vs 36.6% a 2 anni e 31.7 vs 44.0% a 4 anni. Pertanto, i pazienti trattati con terapia trombolitica per primo STEMI e con ischemia inducibile predimissione vanno indirizzati verso la coronarografia e rivascularizzati in base ai risultati dello studio angiografico – indipendentemente dal regime terapeutico medico ottimale. (*Raccomandazione per PCI eseguita per ischemia dopo trombolisi riuscita: IB*).

Procedura coronarica percutanea in pazienti non riperfusi entro le prime 12 ore. Spesso il paziente giunge in ospedale troppo tardi e quindi non riceve terapia riperfusiva oppure la terapia non riesce a ricanalizzare l'arteria. La terapia di riperfusione tardiva viene definita come trombolisi o PCI iniziate > 12 ore dalla comparsa dei sintomi (per la PCI tardiva in caso di shock cardiogeno vedere la sezione “Procedura coronarica percutanea d'emergenza in pazienti con shock cardiogeno”). La trombolisi, in caso di trattamento tardivo di pazienti con STEMI, non riduce l'estensione dell'infarto, né preserva la funzionalità ventricolare sinistra, probabilmente perché inefficace nel riaprire la coronaria¹⁷⁸.

Una cauta interpretazione degli studi PCAT¹³², PRAGUE-2¹²¹ e CAPTIM¹³⁰ potrebbe far considerare un possibile effetto benefico della PCI tardiva. Comunque, ciò non è in accordo con i risultati del più piccolo studio TOAT¹⁷⁹, che riporta un effetto sfavorevole della PCI tardiva sul rimodellamento ventricolare sinistro.

Tabella VI. Prognosi clinica ed estensione dell'infarto in pazienti trasferiti di routine per coronarografia e, se applicabile, procedura coronarica percutanea (PCI) di routine dopo trombolisi rispetto alla sola trombolisi e rispetto ad una strategia invasiva basata sull'ischemia.

	SIAM III	GRACIA-1	CAPITAL-AMI	LPLS
N. pazienti	197	500	170	164
Criteri di inclusione	STEMI < 12 ore	STEMI < 12 ore	STEMI < 6 ore	STEMI < 4 ore
Trombolisi eseguita	In ospedale	In ospedale	In ospedale	In ospedale
Farmaco trombolitico	Dose piena di reteplase	Dose accelerata di alteplase	Dose piena di tenecteplase	Metà dose di reteplase + abciximab
Tempo intercorso tra trombolisi e coronarografia di routine nel gruppo PCI (ore)	< 6	< 24	Trasferimento immediato	Trasferimento immediato
Endpoint primario	Combinazione di morte, reinfarto, eventi ischemici, TLR	Combinazione di morte, reinfarto, TLR	Combinazione di morte, reinfarto, ischemia ricorrente, ictus	Estensione dell'infarto alla MRI
Dopo	6 mesi	12 mesi	30 giorni	6 mesi
Risultato dell'endpoint primario (trombolisi da sola/trombolisi + coronarografia di routine ± PCI)	50.6/25.6%*	21/9%*	21.4/9.3%*	11.6/6.7%*
Endpoint raggiunto	Sì	Sì	Sì	Sì

Tutti e quattro gli studi hanno raggiunto il rispettivo endpoint primario. MRI = risonanza magnetica; STEMI = infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST; TLR = rivascularizzazione della lesione trattata. * $p < 0.05$.

Nello studio DECOPI¹⁸⁰, 212 pazienti con un primo infarto miocardico Q ed occlusione del vaso responsabile dell'infarto sono stati randomizzati a PCI eseguita 2-15 giorni dopo la comparsa dei sintomi oppure a terapia medica. L'endpoint primario era un endpoint composito di morte cardiaca, infarto miocardico non fatale e tachiaritmie ventricolari. Sebbene a 6 mesi, la frazione di eiezione ventricolare sinistra era significativamente più alta (5%) nel gruppo sottoposto a terapia invasiva rispetto a quella del gruppo terapia medica ed un numero significativamente maggiore di pazienti presentava pervietà della coronaria (82.8 vs 34.2%), al follow-up medio di 34 mesi l'incidenza dell'endpoint primario era simile nei due gruppi (rispettivamente 8.7 vs 7.3%). Siccome l'arruolamento e le percentuali di eventi sono stati più bassi del previsto, questo studio manca di potere statistico. Pertanto, sebbene "l'ipotesi dell'arteria aperta tardivamente" appaia attraente¹⁸¹, dovremo ancora attendere i risultati dello studio OAT. Al momento attuale, non c'è accordo sulle raccomandazioni terapeutiche per questo gruppo di pazienti.

Riduzione al minimo dei ritardi. Esiste accordo unanime sul fatto che per tutti i tipi di PCI eseguite in caso di STEMI (Tab. VII) vada intrapreso ogni sforzo possibile per minimizzare qualsiasi ritardo tra la comparsa di dolore toracico/altri sintomi e l'inizio della strategia di riperfusione sicura ed efficace^{182,183}. È di fondamentale importanza abbreviare il tempo ischemico totale, non soltanto per quanto riguarda la terapia trombolitica ma anche per la PCI primaria¹⁸⁴ (Fig. 3). Arrivare quanto prima in ospedale ed iniziare la terapia appena possibile sono due fattori che migliorano in modo significativo la prognosi clinica, mentre intervalli prolungati tra la comparsa dei sintomi e l'inizio della terapia si associa-

no ad una ridotta perfusione miocardica indipendentemente dal flusso epicardico¹⁸⁵. Vanno fatti tutti gli sforzi innanzitutto per educare il paziente ed anche per migliorare l'organizzazione dei servizi di ambulanza ed ottimizzare le procedure all'interno dell'ospedale o della clinica privata (Fig. 3). Per quanto riguarda la PCI primaria, vanno fatti tutti gli sforzi per mantenere l'intervallo di tempo tra il primo contatto del paziente con il personale medico e l'inizio della procedura al di sotto dei 90 min, incluso l'intervallo di tempo porta-palloncino ("door-to-balloon"). Evitare il pronto soccorso e trasferire il paziente direttamente nel laboratorio di emodinamica riduce ulteriormente l'intervallo porta-palloncino. Ad ogni modo, anche i pazienti con ritardi di tempo più lunghi dovrebbero essere sottoposti a PCI primaria, anche se si presentano a 3 ore dalla comparsa dei sintomi. La riperfusione con agenti fibrinolitici di seconda o terza generazione andrebbe presa in considerazione soltanto quando si preveda un consistente ritardo (ad esempio > 2-3 ore) prima di poter iniziare la PCI primaria¹⁸⁶.

In sintesi, la PCI primaria dovrebbe essere il trattamento di scelta nei pazienti con STEMI che giungono in un ospedale dotato di laboratorio di emodinamica e di una squadra esperta in PCI. I pazienti con controindicazioni alla trombolisi dovrebbero essere immediatamente trasferiti per la PCI primaria in quanto ciò potrebbe rappresentare la loro unica possibilità per una rapida riapertura della coronaria. In caso di shock cardiogeno, la PCI d'emergenza per la rivascolarizzazione completa potrebbe essere un intervento salva-vita e dovrebbe essere presa in considerazione già nelle fasi iniziali. Gli studi randomizzati nei quali i pazienti venivano trasferiti presso un "centro per l'infarto miocardico acuto" per essere sottoposti a PCI primaria,

Tabella VII. Raccomandazioni per procedura coronarica percutanea (PCI) in pazienti con sindrome coronarica acuta con sopraslivellamento del tratto ST (infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST, STEMI).

Procedura	Indicazioni	Classi delle raccomandazioni e livelli di evidenza	Studi randomizzati per i livelli A o B
PCI primaria	Pazienti che si presentano entro 12 ore dalla comparsa di dolore toracico/altri sintomi e preferibilmente entro 90 min dal primo contatto con il personale medico; la PCI dovrebbe essere eseguita da personale esperto	I A	PAMI, GUSTO-IIb, C-PORT, PRAGUE-1 e -2, DANAMI-2
Stenting primario	Stenting di routine durante PCI primaria	I A	Zwolle, Stent-PAMI, CADILLAC
PCI primaria	Quando la trombolisi è controindicata	I C	—
PCI primaria	È preferibile alla trombolisi nei pazienti che si presentano tra 3-12 ore dalla comparsa di dolore toracico/altri sintomi	I C	—
PCI di salvataggio	Se la trombolisi non è riuscita entro 45-60 min dopo l'inizio della terapia	I B	REACT
PCI d'emergenza multivasale	Shock cardiogeno associato a IABP anche tra 12-36 ore dalla comparsa dei sintomi	I C	—
Coronarografia e PCI, se applicabile, di routine dopo trombolisi	Fino a 24 ore dopo la trombolisi, indipendentemente da angina e/o ischemia	I A	SIAM III, GRACIA-1, CAPITAL-AMI
PCI basata sul grado di ischemia dopo trombolisi riuscita	Angina prima della dimissione e/o ischemia dopo un primo STEMI trattato con trombolisi	I B	DANAMI-1

IABP = contropulsatore aortico.

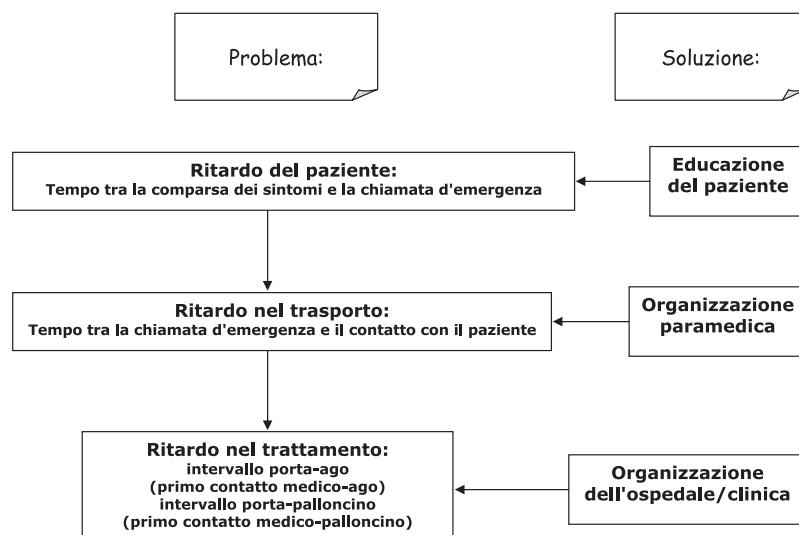


Figura 3. Fonti di possibili ritardi tra la comparsa dei sintomi e l'inizio della terapia di riperfusione in pazienti con infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST. Le soluzioni per ridurre al minimo la somma di questi ritardi ("tempo totale di ischemia") includono miglioramenti nell'organizzazione dei servizi di ambulanza nonché l'ottimizzazione dell'organizzazione dell'ospedale o delle cliniche private. La cosa più importante è che il paziente venga educato meglio per minimizzare il ritardo tra la comparsa dei sintomi e la chiamata d'emergenza.

hanno dimostrato che rispetto alla trombolisi questa strategia terapeutica è associata ad una prognosi migliore nonostante i tempi di trasporto abbiano comportato ritardi di tempo significativamente più lunghi tra la randomizzazione e l'inizio della terapia. La superiorità della PCI primaria rispetto alla trombolisi sembra essere particolarmente rilevante dal punto di vista clinico per l'intervallo di tempo tra 3 e 12 ore dopo la comparsa di dolore toracico o di altri sintomi, in virtù della migliore preservazione della vitalità miocardica. Inoltre, con l'aumentare dell'intervallo di tempo prima dell'arrivo in ospedale, l'incidenza di MACE sembra aumentare dopo trombolisi mentre sembra rimanere relativamente stabile dopo PCI primaria.

Entro le prime 3 ore dalla comparsa di dolore toracico o di altri sintomi, entrambe le strategie di riperfusione sembrano ugualmente efficaci nel ridurre l'estensione dell'infarto e la mortalità. Quindi, la terapia trombolitica rimane tuttora una valida alternativa quando può essere iniziata entro 3 ore dalla comparsa di dolore toracico o di altri sintomi. La PCI primaria ha dimostrato di ridurre significativamente l'incidenza di ictus rispetto alla trombolisi. In conclusione, è preferibile la PCI primaria alla trombolisi nelle prime 3 ore dalla comparsa dei sintomi per prevenire l'ictus e tra 3 e 12 ore dalla comparsa di dolore toracico per salvare tessuto miocardico oltre che per prevenire l'ictus. Attualmente non c'è alcuna evidenza per poter raccomandare la PCI facilitata.

La PCI di salvataggio è raccomandata in caso di trombolisi non riuscita entro 45-60 min dall'inizio della terapia. Dopo trombolisi di successo, l'utilizzo routinario della coronarografia entro 24 ore e, se indicata, della PCI è raccomandato anche per pazienti asintomatici senza ischemia dimostrabile al fine di migliora-

re la prognosi. In caso di mancata disponibilità di un centro per la PCI entro 24 ore, i pazienti sottoposti con successo a trombolisi e con segni di ischemia spontanea o inducibile prima della dimissione dovrebbero essere indirizzati alla coronarografia e, se indicato, rivascolarizzati, indipendentemente dalla terapia medica massimale.

TERAPIA FARMACOLOGICA AGGIUNTIVA NELLA PROCEDURA CORONARICA PERCUTANEA

Il pretrattamento di routine con bolo intracoronario di nitroglicerina (NTG) è raccomandato per risolvere l'eventuale vasospasmo, valutare le reali dimensioni del vaso e ridurre il rischio di reazioni vasospastiche durante la procedura (*Raccomandazione per NTG: I C*). Il bolo può essere ripetuto durante o alla fine della procedura a seconda dei valori di pressione arteriosa. Nei rari casi di vasospasmo resistente alla NTG, un'utile alternativa è rappresentata dal verapamil.

Nel quadro di "no/slow reflow" (vedere sezione "Dispositivi per la prevenzione dell'embolizzazione"), molti studi hanno valutato la somministrazione intracoronaria di verapamil e adenosina a diversi dosaggi¹⁸⁷. Il nitroprussiato, donatore diretto di ossido nitrico, sembra essere anch'esso una terapia sicura ed efficace in caso di "no/slow reflow" associato a PCI^{188,189}. Inoltre, anche il contropulsatore aortico potrebbe essere d'aiuto. La combinazione di adenosina e nitroprussiato si associa ad un miglioramento del flusso coronarico superiore a quello ottenibile con adenosina intracoronaria da sola¹⁹⁰. (*Raccomandazione per l'utilizzo di adenosina, verapamil e nitroprussiato in caso di "no/slow reflow": IIa C*).

Acido acetilsalicilico

Sin dall'inizio della cardiologia interventistica, i farmaci antiplastrinici costituiscono un caposaldo della terapia farmacologica aggiuntiva giacché il trauma indotto dalla PCI sull'endotelio e sugli strati sottostanti della parete vasale provoca invariabilmente un'attivazione plastrinica. La farmacologia di base e l'applicazione clinica generale degli agenti antiplastrinici in pazienti con malattia aterosclerotica cardiovascolare sono state recentemente elaborate in un documento di consenso dell'ESC¹⁹¹. Queste linee guida sulla PCI formulano le loro indicazioni più specificatamente nel contesto della PCI.

Acido acetilsalicilico in pazienti con malattia coronarica stabile. Nella metanalisi dell'Antithrombotic Trialists' Collaboration, l'ASA ha ridotto del 22% rispetto al placebo l'incidenza di morte vascolare, infarto miocardico ed ictus in tutti i pazienti ad alto rischio cardiovascolare¹⁹². Lo studio M-HEART II¹⁹³ è stato l'unico studio PCI placebo-controllato in cui è stato utilizzato l'ASA da solo che abbia dimostrato un miglioramento significativo della prognosi clinica dei pazienti trattati con ASA rispetto a quelli trattati con placebo (30 vs 41%). In caso di terapia con ASA, l'incidenza di infarto miocardico era significativamente ridotta dal 5.7 all'1.2%. Oggigiorno l'ASA continua ad avere un ruolo rilevante nella riduzione delle complicanze ischemiche associate alla PCI. Se il paziente non è in terapia cronica o nel caso di dubbi riguardo alla sua compliance farmacologica, una dose di carico orale di 500 mg dovrebbe essere somministrata oltre 3 ore prima della procedura invasiva oppure almeno 300 mg di ASA dovrebbero essere somministrati per via endovenosa immediatamente prima della procedura. Questa terapia dovrebbe essere omessa soltanto in caso di pazienti con allergia nota all'ASA. Così come sottolineato nel documento di consenso dell'ESC, per quanto riguarda la terapia cronica con ASA non è necessario superare la dose di 100 mg/die¹⁹¹. (*Raccomandazione per la terapia con ASA in caso di PCI per CAD stabile: I B*).

Acido acetilsalicilico in pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST. La metanalisi dell'Antithrombotic Trialists' Collaboration ha dimostrato una diminuzione del 46% dell'incidenza di morte cardiovascolare, infarto miocardico o ictus (dal 13.3 all'8.0%)¹⁹². Sebbene questi studi siano stati completati prima del diffuso impiego della PCI, essi hanno portato alla raccomandazione universale di utilizzare l'ASA come terapia standard in caso di NSTEMI-ACS con o senza PCI. (*Raccomandazione per la terapia con ASA in caso di PCI per NSTEMI-ACS: I C*).

Acido acetilsalicilico in pazienti con sindrome coronarica acuta con sopraslivellamento del tratto ST

(infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST). L'ASA è risultato efficace rispetto al placebo nello studio ISIS-2, il quale ne ha dimostrato un'efficacia simile alla streptochinasi¹⁹⁴. La somministrazione di entrambi i farmaci aveva un effetto additivo. Nonostante i limiti di impiego e gli effetti collaterali dell'ASA, questo farmaco dovrebbe essere somministrato in tutti i pazienti con STEMI (se giustificabile dal punto di vista clinico) non appena possibile dopo aver posto la diagnosi⁹⁵. (*Raccomandazione per la terapia con ASA in caso di PCI per STEMI: I B*).

Recentemente, è stato sollevato il problema della "resistenza all'aspirina"¹⁹⁵. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi prospettici per poter correlare la non risposta all'ASA con eventi clinici sfavorevoli.

Ticlopidina e clopidogrel

Tienopiridine (ticlopidina/clopidogrel) in pazienti con malattia coronarica stabile. La ticlopidina e il clopidogrel sono potenti farmaci antiplastrinici. C'è forte evidenza scientifica riguardo al fatto che la terapia di associazione di una tienopiridina con ASA sia superiore all'ASA da solo o all'ASA con un anticoagulante orale al fine di ridurre l'incidenza di trombosi acuta e subacuta dello stent impiantato in corso di PCI (Milano/Tokyo¹⁹⁶, ISAR¹⁹⁷, STARS¹⁹⁸, FANTASTIC¹⁹⁹ e MATTIS²⁰⁰). Sulla base dei risultati di 3 studi randomizzati controllati (CLASSICS²⁰¹, TOPPS²⁰² e Bad Krozingen²⁰³) e di numerosi registri e metanalisi²⁰⁴⁻²⁰⁹, il clopidogrel sembra efficace almeno quanto la ticlopidina e, rispetto a quest'ultima, ha meno effetti collaterali ed è meglio tollerato. (*Raccomandazione per 3-4 settimane di trattamento con ticlopidina o clopidogrel assieme all'ASA dopo impianto di stent metallico in pazienti con CAD stabile: I A*).

Al momento attuale, considerato che la stragrande maggioranza delle procedure di PCI si concludono con l'impianto di stent, il pretrattamento con clopidogrel dovrebbe essere preso in considerazione per ogni paziente per il quale è programmata una PCI, indipendentemente dalla precedente intenzione di impiantare uno stent o meno²¹⁰. Il pretrattamento con una dose di 300 mg entro 2.5 ore potrebbe, comunque, non essere sufficiente²¹¹. Al fine di assicurare un'attività antiplastrinica completa, la terapia con clopidogrel dovrebbe essere iniziata almeno 6 ore prima della procedura con una dose di carico di 300 mg, somministrata idealmente il giorno prima della PCI programmata (studio CREDO²¹² ed analisi TARGET²¹³). Se ciò non è possibile, bisognerebbe somministrare una dose di carico di 600 mg almeno 2 ore prima della PCI, sebbene non esistano a tal proposito dati randomizzati pubblicati in estenso^{94,214-216}. (*Nota del traduttore – lo studio ARMYDA-2 è stato nel frattempo pubblicato: Patti G, Colonna G, Pasceri V, Pepe LL, Montinaro A, Di Sciascio G. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of peri-*

procedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention: results from the ARMY-DA-2 [Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty] study. Circulation 2005; 111: 2099-106).

La terapia con clopidogrel può essere interrotta se la coronarografia diagnostica è risultata negativa, se non è stato impiantato uno stent oppure in caso di indicazione ad intervento cardiocirurgico in tempi brevi. I pazienti che non è stato possibile pretrattare con clopidogrel dovrebbero ricevere la dose carico possibilmente più alta immediatamente dopo la procedura. (*Raccomandazione per il pretrattamento con 300 mg di clopidogrel almeno 6 ore prima della PCI: I C*).

Dopo stenting non è necessario raccomandare una terapia prolungata (> 4 settimane) nei pazienti con angina stabile – ad eccezione di quelli sottoposti a brachiterapia oppure all'impianto di DES (Tab. VIII; vedere anche il Capitolo "Stent a rilascio di farmaco"). (*Raccomandazione per la terapia con clopidogrel dopo brachiterapia per 12 mesi o dopo l'impianto di DES per 6-12 mesi: I C*).

Clopidogrel in pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST. È oggetto di discussione il momento ideale per iniziare la terapia con clopidogrel in pazienti con NSTEMI-ACS: da un lato, lo studio CURE²¹⁷ ha dimostrato che la frequenza di eventi sfavorevoli era significativamente ridotta in caso di arruolamento entro le prime ore²¹⁸; dall'altro lato, il sanguinamento perioperatorio costituisce un motivo di preoccupazione nei pazienti inviati ad intervento cardiocirurgico in terapia con clopidogrel. Nello studio CURE non è stato osservato un eccesso significativo di episodi di sanguinamento maggiore dopo chirurgia con CABG (1.3 vs 1.1%). Tra i pazienti che non avevano sospeso la terapia nei 5 giorni precedenti l'intervento chirurgico, la percentuale di sanguinamenti

maggiori era più elevata nel gruppo trattato con clopidogrel (9.6 vs 6.3%)²¹⁷. Complessivamente, i benefici associati al fatto di iniziare la terapia con clopidogrel al momento del ricovero sembrano essere superiori ai rischi anche nei pazienti che verranno sottoposti a chirurgia con CABG durante lo stesso ricovero²¹⁹. In molti casi è necessaria la trasfusione di piastrine. È stato osservato un chiaro aumento del rischio di sanguinamento quando la dose di ASA viene aumentata da 100 a 100-200 mg o per dosaggi ≥ 200 mg sia nei pazienti trattati con sola ASA (1.9, 2.8, 3.7% di sanguinamenti maggiori) che in quelli trattati con ASA + clopidogrel (3.0, 3.4, 4.9%)²²⁰. I dati attualmente disponibili suggeriscono che una dose giornaliera di ASA tra 75-100 mg potrebbe essere ottimale nei pazienti trattati per NSTEMI-ACS²²⁰.

Secondo le linee guida ACC/AHA per il trattamento dei pazienti con NSTEMI-ACS²²¹, in molti ospedali nei quali pazienti con angina instabile o NSTEMI sono sottoposti a cateterismo cardiaco diagnostico entro 24-36 ore dal ricovero, il clopidogrel non dovrebbe essere somministrato fino a quando non sia chiaro che il paziente non verrà sottoposto a chirurgia con CABG prima di parecchi giorni. L'atteggiamento corrente favorevole ad una strategia invasiva precoce, associata a stenting e all'uso di inibitori delle GP IIb/IIIa, riduce la probabilità di bypass urgente per la maggior parte di questi pazienti ad alto rischio. Pertanto, sulla base degli effetti favorevoli molto precoci del clopidogrel²¹⁸ si raccomanda di iniziare la terapia con questo farmaco non appena possibile, se giustificata dal punto di vista clinico. (*Raccomandazione per la somministrazione immediata di clopidogrel in pazienti con NSTEMI-ACS: I B*).

Dopo la fase acuta dello NSTEMI-ACS, la prosecuzione della terapia con ASA + clopidogrel per 9-12 mesi offre dei benefici (CURE²¹⁷, PCI-CURE²²²). (*Raccomandazione per la somministrazione prolungata di clopidogrel per 9-12 mesi dopo NSTEMI-ACS: I B*).

Tabella VIII. Raccomandazioni per il clopidogrel come terapia aggiuntiva alla procedura coronarica percutanea (PCI).

Indicazione	Inizio e durata terapia	Classi delle raccomandazioni e livelli di evidenza	Studi randomizzati per i livelli A e B
Pretrattamento in caso di PCI programmata per CAD stabile	Dose di carico 300 mg almeno 6 ore prima della PCI e idealmente il giorno prima	I C	–
Pretrattamento in caso di PCI primaria per STEMI o in caso di PCI immediata per NSTEMI-ACS o PCI <i>ad hoc</i> per CAD stabile	Dose di carico 600 mg, immediatamente dopo il primo contatto con i medici, se clinicamente giustificabile	I C	–
Dopo tutte le procedure con impianto di stent metallico non rivestito	3-4 settimane	I A	CLASSICS, TOPPS Bad Krozingen
Dopo brachiterapia vascolare	12 mesi	I C	–
Dopo impianto di stent a rilascio di farmaco	6-12 mesi	I C	–
Dopo NSTEMI-ACS	Proseguita per 9-12 mesi	I B	CURE

CAD = malattia coronarica; NSTEMI-ACS = sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST; STEMI = infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST.

Clopidogrel in pazienti con sindrome coronarica acuta con sopraslivellamento del tratto ST (infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST). Sebbene non si tratti di studi sulla PCI, lo studio CLARITY (dose carico di 300 mg) e lo studio COMMIT/CCS-2 (nessuna dose carico) hanno dimostrato che l'associazione ASA + clopidogrel nei pazienti con STEMI era più efficace che l'ASA da solo. Il clopidogrel verrà somministrato anche nel caso di PCI primaria con stenting nei pazienti con STEMI, preferibilmente ad una dose carico di 600 mg. Per quanto riguarda la durata della terapia con questo farmaco, i risultati degli studi sulle NSTEMI-ACS potrebbero essere estrapolati anche alle STEMI-ACS, sebbene ciò debba essere ancora scientificamente dimostrato.

Alcune iniziali osservazioni in laboratorio avevano sollevato dei dubbi in merito all'associazione del clopidogrel con statine metabolizzate nel fegato, in particolare l'atorvastatina²²³, ma ciò non sembra avere alcun significato da un punto di vista clinico²²⁴. I dubbi emergenti sulla possibile resistenza al clopidogrel richiedono ulteriori studi^{225,226}.

In sintesi, la "duplice" terapia antiplastrinica con ASA e clopidogrel è un regime standard per il pretrattamento di pazienti con CAD stabile che vengono sottoposti a PCI – con o senza impianto programmato di stent. Dopo l'impianto di stent metallico, non rivestito, la terapia con clopidogrel deve essere proseguita per 3-4 settimane e quella con ASA indefinitamente. Nei pazienti con NSTEMI-ACS, l'ASA e, se clinicamente giustificato, il clopidogrel somministrato immediatamente, costituiscono il regime antiplastrinico standard di base. Dopo la fase acuta, è utile proseguire per 9-12 mesi un regime terapeutico costituito da ASA alla dose di 100 mg/die e clopidogrel alla dose di 75 mg/die. L'ASA dovrebbe essere somministrato per via endovenosa in tutti i pazienti con STEMI al più presto dopo che la diagnosi è stata formulata, se clinicamente giustificato. Nell'ambito della PCI primaria con impianto di stent in prima istanza nei pazienti con STEMI, il clopidogrel dovrebbe essere somministrato in aggiunta all'ASA. Al fine di evitare la trombosi tardiva nel vaso trattato, il clopidogrel dovrebbe essere somministrato in aggiunta all'ASA per 12 mesi dopo brachiterapia e per 6-12 mesi dopo impianto di DES.

Eparina non frazionata

Eparina non frazionata nella procedura coronarica percutanea in pazienti con malattia coronarica stabile. L'eparina non frazionata (UFH) è stata utilizzata fin dall'inizio delle PCI per prevenire la trombosi sul materiale introdotto nelle coronarie e per minimizzare la formazione di trombi nella sede di danno iatrogeno della parete vasale o della rottura di placca. Considerato che omettere la terapia anticoagulante con eparina è

assolutamente proibitivo nel contesto di qualsiasi intervento intracoronarico, non esistono chiaramente trial placebo-controllati specificatamente indirizzati allo studio dell'impiego dell'UFH nella PCI. L'UFH viene somministrata come bolo endovenoso sotto guida del tempo di coagulazione attivata (ACT, tra 250 e 350 s oppure tra 200-250 s in caso di terapia contemporanea con inibitore delle GP IIb/IIIa) oppure con dosaggio aggiustato in base al peso corporeo del paziente (in genere 100 UI/kg oppure 50-60 UI/kg circa in caso di terapia contemporanea con inibitore delle GP IIb/IIIa). A causa della marcata variabilità della biodisponibilità dell'UFH, si raccomanda il dosaggio guidato dal valore dell'ACT, soprattutto in caso di procedure prolungate che potrebbero richiedere la somministrazione di ulteriori boli di farmaco. È generalmente difficile prevedere la risposta terapeutica all'UFH. Esistono evidenze del fatto che il beneficio terapeutico si associa ad una dose effettiva, anche se basse dosi (≤ 5000 UI) sono state impiegate per procedure di routine²²⁷. Non è raccomandata la prosecuzione dell'eparina per via endovenosa dopo la procedura, sia prima che dopo la rimozione dell'introduttore arterioso.

Eparina non frazionata nella procedura coronarica percutanea in pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST. L'aggiunta di UFH come terapia standard viene solitamente raccomandata sulla base di una metanalisi di 6 studi randomizzati di piccole dimensioni che ha riportato un'incidenza di morte/infarto miocardico del 7.9% in pazienti con angina instabile trattati con ASA + eparina rispetto ad un'incidenza del 10.3% in pazienti trattati solamente con ASA²²⁸. La sospensione dell'UFH in pazienti con angina instabile si associa al rischio di un effetto "rimbalzo"²²⁹.

Eparina non frazionata nella procedura coronarica percutanea in pazienti con sindrome coronarica acuta con sopraslivellamento del tratto ST (infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST). L'UFH è la terapia standard nei pazienti con STEMI, specialmente in coloro che vengono sottoposti a PCI primaria. L'UFH è servita come gruppo controllo in numerosi studi che hanno valutato le eparine a basso peso molecolare (LMWH, vedere sezione "Eparine a basso peso molecolare nella procedura coronarica percutanea in pazienti con sindrome coronarica acuta con sopraslivellamento del tratto ST [infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST]") o la bivalirudina. (Raccomandazione per la terapia con UFH per tutte le procedure di PCI: I C).

Eparine a basso peso molecolare

Sia l'UFH che le LMWH agiscono legando l'antitrombina III ed accelerando in questo modo l'inibizio-

ne della trombina da parte dell'antitrombina III. L'UFH ha, purtroppo, molti svantaggi: l'effetto anticoagulante di questo farmaco è variabile a causa del forte legame con le proteine plasmatiche che rende imprevedibili i livelli plasmatici di eparina libera. Sebbene l'UFH inibisca nello stesso modo il fattore Xa e la trombina, le LMWH inibiscono principalmente e con maggiore intensità il fattore Xa. Le LMWH vengono considerate anticoagulanti più prevedibili, che non richiedono monitoraggio di laboratorio, grazie ai loro livelli plasmatici più costanti.

Eparine a basso peso molecolare nella procedura coronarica percutanea in pazienti con malattia coronarica stabile. Esistono pochi dati riguardo all'impiego delle LMWH come unico farmaco anticoagulante in caso di PCI in pazienti con CAD stabile. Per agire in sicurezza nel caso di pazienti già in terapia con LMWH, viene consigliato di somministrare l'UFH sulla base dell'intervallo di tempo trascorso dall'ultima dose di LMWH.

Eparine a basso peso molecolare nella procedura coronarica percutanea in pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST. Paragonando LMWH ed UFH nella terapia di pazienti con NSTEMI-ACS, la prognosi clinica è stata valutata come endpoint primario in 4 studi principali che hanno randomizzato globalmente 12 048 pazienti. Questi 4 studi sono stati analizzati dettagliatamente nelle linee guida ESC sulle NSTEMI-ACS⁶⁰ ed in altre rassegne²³⁰. È importante sottolineare che, tuttavia, questi studi non hanno valore per le procedure interventistiche coronariche in quanto la PCI o è stata esclusa dallo studio (dalteparina, FRIC²³¹), oppure non c'era la raccomandazione di effettuarla entro 24 ore (enoxaparina, TIMI 11B^{232,233}), oppure è stata lasciata ai medici la decisione di sottoporre il paziente a PCI (enoxaparina, ESSENCE^{233,234} e nadroparina, FRAXIS²³⁵).

La dalteparina si è dimostrata superiore all'UFH in pazienti instabili (FRISC-II²³⁶). Questo vantaggio era tuttavia dimostrabile soltanto per il braccio di trattamento non invasivo, mentre la dalteparina non era superiore all'UFH nei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione precoce⁹⁰. Gli studi ESSENCE²³⁴ e TIMI 11B²³² hanno dimostrato una superiorità dell'enoxaparina rispetto all'UFH nell'ambito di una strategia prevalentemente conservativa in pazienti ad alto rischio con NSTEMI-ACS, a spese di un aumento significativo nell'incidenza di sanguinamenti minori⁶⁴. Nello studio SYNERGY²³⁷, 9978 pazienti con NSTEMI-ACS sono stati randomizzati ad UFH oppure ad enoxaparina (+ ASA) nel contesto di una strategia precocemente invasiva. I criteri di inclusione (alto rischio) erano i sintomi di ischemia miocardica durati almeno 10 min nelle 24 ore precedenti l'arruolamento e almeno due dei seguenti parametri: età ≥ 60 anni, un aumento dei livelli di troponina o di creatinichinasi oltre il limite superiore

della norma, o variazioni del tratto ST all'elettrocardiogramma. L'endpoint composito di morte e infarto miocardico dopo 30 giorni era 14.5 vs 14.0%. Ad ogni modo, l'incidenza di sanguinamenti maggiori (criteri TIMI) era significativamente maggiore nel gruppo trattato con enoxaparina (7.6 vs 9.1%). Questi risultati sono in accordo con quelli dello studio A to Z²³⁸, nel quale è stato osservato che i pazienti con NSTEMI-ACS, sottoposti a strategia precocemente invasiva e terapia con ASA e tirofiban, non hanno tratto alcun beneficio dall'aggiunta di enoxaparina rispetto all'UFH e che la percentuale di sanguinamenti era significativamente maggiore nel gruppo di pazienti trattati con PCI ai quali era stata somministrata enoxaparina (4.4 vs 2.8%).

In genere, bisognerebbe evitare di variare la terapia dall'UFH alle LMWH e viceversa²³⁹. In caso di somministrazione di LMWH prima della PCI, il dosaggio della terapia anticoagulante aggiuntiva dipenderà dall'intervallo di tempo trascorso dall'ultima dose di LMWH²⁴⁰.

Unendo i risultati degli studi ESSENCE, TIMI 11B, SYNERGY e A to Z, l'UFH dovrebbe essere la terapia da preferire nei pazienti ad alto rischio con NSTEMI-ACS e strategia invasiva programmata (Fig. 1). Inoltre, sebbene l'enoxaparina possa essere somministrata prima della PCI nei pazienti con NSTEMI-ACS²⁴¹, la Task Force raccomanda l'UFH per la reversibilità più semplice dell'effetto con la somministrazione di protamina. Non c'è alcuna chiara evidenza sulla sicurezza di impiego dell'enoxaparina nel laboratorio di emodinamica, sebbene questa evenienza sia attualmente sotto studio.

Se una strategia inizialmente invasiva non è applicabile in un paziente ad alto rischio con NSTEMI-ACS, si potrebbe dare preferenza all'enoxaparina al fine di ridurre le complicanze ischemiche²⁴². (*Raccomandazione per l'impiego delle LMWH in sostituzione dell'UFH in pazienti ad alto rischio con NSTEMI-ACS nel caso in cui non sia applicabile una strategia invasiva: I C*).

Eparine a basso peso molecolare nella procedura coronarica percutanea in pazienti con sindrome coronarica acuta con sopraslivellamento del tratto ST (infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST). Numerosi studi angiografici hanno valutato le LMWH in pazienti con STEMI. Lo studio HART II²⁴³ ha dimostrato che per ottenere la riapertura dell'arteria responsabile dell'infarto entro 90 min dall'inizio della terapia (flusso TIMI-2 e 3), l'impiego immediato dell'enoxaparina in aggiunta all'attivatore tissutale del plasminogeno dimostra un trend verso una maggiore efficacia rispetto all'UFH. Infatti, i pazienti inclusi nel gruppo enoxaparina presentavano una percentuale di riocclusione coronarica a 5-7 giorni significativamente più bassa, senza alcun aumento dell'incidenza di sanguinamenti maggiori. Nello studio ENTIRE-TIMI 23²⁴⁴, i pazienti a cui era stata somministrata una dose piena di tenecteplase e metà dose di tenecteplase + abciximab, la terapia con enoxaparina si associava a per-

centuali di flusso TIMI-3 simili a quelle ottenute con UFH. Lo studio PENTALYSE²⁴⁵ ha valutato l'efficacia e la sicurezza del fondaparinux in pazienti con STEMI in evoluzione. Tra i pazienti sottoposti a coronarografia a 90 min e 5-7 giorni dopo l'evento acuto, la percentuale di flusso TIMI-3 osservata a 90 min era simile in tutti i pazienti. Fino a quando non saranno disponibili ulteriori dati da studi d'avanguardia, non vi è alcuna evidenza che sostenga la preferenza per le LMWH rispetto all'UFH in caso di PCI in pazienti con STEMI.

In sintesi, l'UFH viene somministrata come bolo endovenoso sotto guida del valore di ACT. Come conseguenza dei loro vantaggi farmacologici, le LMWH vengono considerate anticoagulanti più prevedibili, che non necessitano di monitoraggio di laboratorio. Tuttavia, sono limitati i dati sull'utilizzo delle LMWH come unico anticoagulante durante PCI in pazienti con CAD stabile. L'UFH è da preferire nei pazienti ad alto rischio con NSTEMI-ACS per i quali è stata programmata una strategia invasiva e nei pazienti a rischio più basso per i quali è stata programmata una strategia conservativa. Se, per qualche motivo, una strategia invasiva non è applicabile nei pazienti ad alto rischio con NSTEMI-ACS, bisognerebbe preferire l'enoxaparina, tenendo conto di un aumento dei sanguinamenti minori. L'UFH è la terapia standard nei pazienti con STEMI sottoposti a PCI primaria.

Inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa

Gli inibitori delle GP IIb/IIIa sono i farmaci antiplastrinici più potenti in grado di inibire il recettore per il fibrinogeno.

Inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa nella procedura coronarica percutanea in pazienti con malattia coronarica stabile. Lo studio ISAR-REACT²¹⁵ ha randomizzato a terapia con placebo o abciximab pazienti a basso rischio con CAD, escludendo i pazienti con ACS, diabete mellito insulino-dipendente o trombosi evidenti (Tab. X). In questi pazienti a basso rischio sottoposti a stenting elettivo, l'abciximab non ha raggiunto l'endpoint primario.

Sebbene l'analisi retrospettiva del sottostudio EPI-STENT sui pazienti diabetici²⁴⁶ con una popolazione mista con CAD stabile e instabile (Tab. X) abbia suggerito un beneficio prognostico dell'abciximab nel gruppo trattato con impianto di stent, lo studio prospettico ISAR-SWEET nel quale sono stati arruolati pazienti con CAD stabile (e sono stati esclusi quelli con ACS e/o trombosi evidente) non ha potuto confermare questo concetto²⁴⁷. Considerato il rischio globalmente basso associato alla PCI in pazienti con CAD stabile, il possibile aumento del rischio di complicanze emorragiche associato all'utilizzo degli inibitori delle GP IIb/IIIa e il costo considerevole di questi farmaci, tali

molecole non fanno parte attualmente del corredo terapeutico standard periprocedurale. Nonostante un'ampia metanalisi cumulativa su 20 186 pazienti abbia suggerito la somministrazione routinaria degli inibitori delle GP IIb/IIIa in caso di PCI²⁴⁸, e nonostante una recente metanalisi di 8004 pazienti abbia evidenziato una diminuzione della mortalità con l'impiego degli inibitori delle GP IIb/IIIa in caso di stenting in pazienti con CAD non acuta⁴⁷, l'impiego di queste molecole nella PCI per angina stabile va valutato caso per caso. Ogniqualvolta vi sia un rischio complessivo di complicanze superiore alla media, in pazienti con CAD stabile, gli inibitori delle GP IIb/IIIa sono utili in caso di lesioni instabili e come terapia di salvataggio in presenza di riocclusione coronarica acuta in atto o imminente, trombosi visibile o fenomeno di "no/slow reflow". Queste molecole sono utili anche in caso di procedure complesse²⁴⁹. (*Raccomandazione per l'impiego degli inibitori delle GP IIb/IIIa in caso di PCI in pazienti con CAD stabile e lesioni complesse, occlusione coronarica acuta imminente/avvenuta, trombosi visibile e fenomeno di "no/slow reflow": IIa C.*)

Inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa nella procedura coronarica percutanea in pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST. I singoli studi che hanno valutato l'utilità degli inibitori delle GP IIb/IIIa in pazienti con NSTEMI-ACS sono stati discussi dettagliatamente nelle linee guida ESC sulle NSTEMI-ACS⁶⁰.

Per quanto riguarda la PCI, gli studi che hanno investigato l'utilità degli inibitori delle GP IIb/IIIa in pazienti con NSTEMI-ACS possono essere divisi in quelli nei quali il protocollo prevedeva una PCI programmata e quelli che scoraggiavano una strategia invasiva. La PCI non era stata programmata o veniva scoraggiata negli studi GUSTO IV-ACS con abciximab²⁵⁰, PRISM²⁵¹ e PRISM-PLUS²⁵² con tirofiban e PARAGON-A²⁵³ con lamifiban. Un intervento di PCI veniva lasciato alla discrezione dei medici negli studi PURSUIT²⁵⁴ con eptifibatide e PARAGON-B²⁵⁵ con lamifiban. Pertanto, in questi studi le percentuali di PCI sono basse, e variano dall'1.6 al 30.5% (Tab. IX).

Gli studi sugli inibitori delle GP IIb/IIIa in caso di PCI programmata sono riportati nella tabella X. In genere, l'impiego di uno qualsiasi dei tre inibitori delle GP IIb/IIIa è raccomandato nei pazienti con NSTEMI-ACS che vengono sottoposti a PCI ad alto rischio di complicanze trombotiche acute⁶⁰ (Fig. 1). L'abciximab somministrato poco prima dell'intervento è superiore al placebo nel ridurre il rischio acuto di complicanze ischemiche (CAPTURE²⁵⁶, EPIC²⁵⁷, EPILOG²⁵⁸, EPI-STENT²⁵⁹). Sebbene questi studi siano stati sulla PCI, va ricordato che lo stenting programmato costituiva un criterio di esclusione nello studio EPILOG e che la percentuale di impianto di stent era piuttosto bassa (7.6%) nello studio CAPTURE e addirittura < 2% nello studio EPIC, nel quale lo stenting veniva scoraggiato (Tab. X).

Tabella IX. Studi prospettici randomizzati che hanno valutato l'utilità degli inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa in pazienti con sindrome coronarica acuta (ACS) senza sopraslivellamento del tratto ST in caso di procedura coronarica percutanea (PCI) non programmata in tutti i pazienti.

	GUSTO IV-ACS	PRISM	PRISM-PLUS	PURSUIT	PARAGON-A	PARAGON-B
Farmaco	Abciximab	Tirofiban	Tirofiban	Eptifibatide	Lamifiban	Lamifiban
Periodo di arruolamento	1998-2000	1994-1996	1994-1996	1995-1997	1995-1996	1998-1999
N. pazienti	7800	3232	1915	10 948	2282	5225
Caratteristiche dei pazienti	ACS senza sopraslivellamento ST persistente	UA	UA e IM non Q	ACS senza sopraslivellamento ST persistente	UA e IM non Q	ACS senza sopraslivellamento ST persistente (< 30 min)
Farmacoterapia per PCI	Non programmata	NA	Almeno 48 ore prima della PCI ("a monte")	< 72 ore prima della PCI ("a monte")	Almeno 3-5 giorni in pazienti stabili	Una media di 3 giorni prima della PCI
Eparina associata a farmaco PCI	Sì (UFH o LMWH) Sconsigliata, eseguita nell'1.6% entro 48 ore, nel 19% entro 30 giorni	No	No/sì	Sì	No/sì (a basse ed alte dosi)	Sì (UFH o LMWH)
		Non programmata (eseguita soltanto nell'1.9% dei pazienti)	Quando necessaria per ischemia refrattaria o nuovo IM; consigliata dopo le 48 ore; eseguita nel 30.5%	A discrezione del cardiologo curante; eseguita nell'11.2% entro 72 ore	Da non eseguire entro le prime 48 ore a meno che non clinicamente necessario; eseguita su base elettiva nel 10-15% e su base d'emergenza nell'1.5-2.4%	Eseguita nel 28% dei pazienti
Iniezione di stent (inclusi i casi non urgenti)	NA	NA	NA	Circa 50%	NA	76%
Endpoint primario definito	Morte/IM	Morte/IM/reintervento	Morte/IM/reintervento	Morte/IM	Morte (qualsiasi causa)/IM	Morte/IM/ischemia severa ricorrente
Dopo Risultato dell'endpoint primario (placebo/farmaco, %)	30 giorni Placebo/farmaco per 24 ore/farmaco per 48 ore) 8.0/8.2/9.1	48 ore 5.6/3.8*	7 giorni Eparina/tirofiban/eparina + tirofiban 16.9 (17.9)/17.1/11.6 (12.9)*	30 giorni 15.7/14.2*	30 giorni Placebo/basse dosi ± eparina/alte dosi ± eparina: 11.7/10.3/10.8/12.3/11.6	30 giorni 12.8/11.8
Endpoint primario raggiunto	No	Sì (solo tirofiban)	Sì (tirofiban + eparina)	Sì	No	No

La PCI era a discrezione del cardiologo curante, sconsigliata o non programmata. IM = infarto miocardico; LMWH = eparine a basso peso molecolare; NA = non applicabile; UA = angina instabile; UFH = eparina non frazionata. * p < 0.05.

Tabella X. Studi prospettici randomizzati sulla procedura coronarica percutanea (PCI) che hanno valutato l'utilità degli inibitori delle glicoproteine (GP) IIb/IIIa in pazienti con angina instabile (UA) e/o sindrome coronarica acuta (ACS) senza soprasslivellamento del tratto ST.

	CAPTURE	EPIC	EPILOG	EPISTENT	ERASER	ISAR-REACT	ESPRIT	IMPACT-II	RESTORE
Farmaco	Abciximab	Abciximab	Abciximab	Abciximab	Abciximab	Abciximab	Eptifibatide	Eptifibatide	Tirofiban
Periodo di arruolamento	1993-1995	Prima del 1994	1995	1996-1997	1996-1997	2002-2003	1999-2000	1993-1994	1995
N. pazienti	1265	2099	2792	2399	225	2159	2064	4010	2212
Caratteristiche dei pazienti	UA refrattaria, arruolati entro 24 ore dall'angiografia	UA severa, IM in evoluzione, o morfologia coronarica ad alto rischio	PCI urgente o elettiva, STEMI e NSTEMI esclusi	43% UA, 57% UA o IM recente	Popolazione con rischio più basso; IM e trombo coronarico evidente esclusi	Basso rischio (sono stati esclusi l'ACS, IM < 14 giorni, diabete mellito insulino-dipendente, trombo visibile)	CAD stabile: 49%; UAN/QMI: 46% STEMI: 5%	PCI elettiva, urgente o d'emergenza	UA o IM acuto, (68% UA, PCI primaria per IMA nel 6%)
Farmacoterapia per PCI	18-24 ore prima della PCI	Almeno 10 min prima della PCI	10-60 min prima della PCI	Fino a 60 min prima della PCI	Immediatamente prima della PCI	Immediatamente prima della PCI	Immediatamente prima della PCI	10-60 min prima della PCI	All'inizio della PCI
Impiego di stent (placebo/farmaco, %)	7.4/7.8	0.6-1.7 (stenting sconsigliato)	NA (lo stenting programmato era un criterio di esclusione)	Stenting eseguito nel 67% (lo stenting era randomizzato al placebo o al farmaco). Tutti i palloncini avevano avuto il farmaco	Programmato in tutti i pazienti	91%	Programmato in tutti i pazienti	3.6/4.5 (lo stenting era permesso soltanto se necessario per trattare una chiusura improvvisa)	NA (stenting sconsigliato)
Endpoint primario definito	Morte (qualsiasi causa)/IM/reintervento	Morte (qualsiasi causa)/reintervento/stent non programmato/IABP	Morte (qualsiasi causa)/IM/rivascolarizzazione urgente non programmata	Morte/IM/rivascolarizzazione urgente non programmata	Ostruzione percentuale in stent (IVUS)	Morte/IM/TVR urgente	Morte/IM/TVR urgente/GP IIb/IIIa di salvataggio	Morte/IM/rivascolarizzazione urgente non programmata/stenting di salvataggio	Morte (qualsiasi causa)/IM/reintervento/stenting di salvataggio
Dopo Risultato dell'endpoint primario (placebo/farmaco, %)	30 giorni 15.9/11.3*	30 giorni Placebo/bolo/bolo + infusione: 12.8/11.4/8.3*	30 giorni Placebo/farmaco + eparina a basse dosi/farmaco + dose standard eparina 11.7/5.2*/5.4*	30 giorni Stent + placebo/stent + farmaco/palloncino + farmaco: 10.8/5.3*/6.9* l'angioplastica con palloncino con abciximab è più sicura dello stenting senza abciximab	6 mesi Placebo/12 ore di infusione/24 ore di infusione: 25.1/27.04/29.15	30 giorni 4.0/4.2	48 ore 10.5/6.6*	30 giorni Placebo/bolo + infusione a dose più bassa/bolo + infusione a dose più alta: 11.4/9.2/9.9	30 giorni 12.2/10.3
Endpoint primario raggiunto	Sì	Sì	Sì	Sì	No	No	Sì	No	No

Sebbene la PCI fosse programmata in tutti i pazienti, questi studi non riflettono la PCI contemporanea. CAD = malattia coronarica; IABP = contropulsatore aortico; IM = infarto miocardico; IVUS = ecografia intravascolare; NA = non applicabile; NQMI = infarto miocardico non Q; NSTEMI = infarto miocardico senza soprasslivellamento del tratto ST; STEMI = infarto miocardico con soprasslivellamento del tratto ST; TVR = rivascolarizzazione del vaso trattato; UA angina instabile. * p < 0.05.

Nello studio EPISTENT, il 43% dei pazienti presentava angina stabile mentre nell'ERASER²⁶⁰, dove era previsto lo stenting, i pazienti con trombosi coronarica evidente venivano esclusi dallo studio (Tab. X).

Risultati simili si possono ottenere da analisi retrospettive per sottogruppi degli studi eseguiti con eptifibatide (ESPRIT²⁶¹, IMPACT-II²⁶²), mentre l'evidenza per il tirofiban è meno solida (RESTORE²⁶³). Nei pazienti con NSTEMI, l'eptifibatide si è dimostrato un farmaco antiplastrinico più efficace dell'ASA e del clopidogrel (studio PEACE)²⁶⁴. D'altra parte, in pazienti con NSTEMI-ACS, la somministrazione precoce routinaria di eptifibatide in un dipartimento d'emergenza con bassa percentuale di PCI non ha modificato i valori dei marker sierologici, espressione dell'estensione infartuale (studio EARLY)²⁶⁵.

Nello studio TARGET^{266,267}, il paragone diretto tra abciximab e tirofiban in pazienti sottoposti a PCI ha dimostrato un'efficacia minore del tirofiban nei pazienti ad alto rischio. L'endpoint primario (endpoint composto di morte, infarto miocardico non fatale e TLR urgente entro 30 giorni) è stato osservato con una frequenza significativamente maggiore nel gruppo di pazienti trattati con tirofiban rispetto a quelli trattati con abciximab (7.6 vs 6.0%). Questa differenza statistica, tuttavia, non si è confermata a 6 mesi, probabilmente per un sottodosaggio del bolo di tirofiban, che potrebbe essere corretto aumentando la dose di 2-2.5 volte²⁶⁸⁻²⁷⁰. Lo studio TENACITY valuterà una dose più alta di tirofiban e la paragonerà direttamente all'abciximab.

Per quanto riguarda la somministrazione del farmaco rispetto all'esecuzione della PCI, uno studio che valuti l'utilità di iniziare la terapia con gli inibitori delle GP IIb/IIIa "a monte" (ovvero prima ancora della coronarografia diagnostica) o nel laboratorio di emodinamica (ovvero immediatamente prima della PCI) richiederà il seguente disegno: inclusione solamente di pazienti ad alto rischio con NSTEMI-ACS e presenza di PCI con impianto di stenting programmato per tutti i pazienti. Considerato che uno studio di questo tipo non esiste (Tabb. IX e X), è stato necessario derivare le seguenti raccomandazioni da studi di utilizzo non contemporaneo della PCI: per la terapia somministrata "a monte" (ovvero iniziata quando il paziente giunge in ospedale, prima del cateterismo cardiaco diagnostico) è stato dimostrato un chiaro beneficio dell'utilizzo del tirofiban e dell'eptifibatide^{271,272}. L'abciximab si è rivelato efficace in una popolazione in larga parte non sottoposta a stenting quando somministrato in un intervallo di tempo non superiore a 24 ore tra l'esame diagnostico e la PCI programmata²⁵⁶. La terapia con abciximab non dava alcun beneficio in una popolazione di pazienti non selezionati con angina instabile/NSTEMI, quando la PCI non era stata programmata²⁵⁰. Infatti, l'abciximab non è necessario nei pazienti trattati con strategia non invasiva^{221,273}. Se in pazienti ad alto rischio con NSTEMI-ACS l'esecuzione della coronarografia entro 2.5 ore è improbabile, dovrebbe essere inizia-

ta terapia con tirofiban o eptifibatide ("drip and ship")²⁷⁴⁻²⁷⁶ (Fig. 1). Se è probabile che la coronarografia venga eseguita entro 2.5 ore, si può posticipare la somministrazione degli inibitori delle GP IIb/IIIa e iniziare la terapia con abciximab o eptifibatide nel laboratorio di emodinamica^{274,275,277} (Fig. 1). In genere, si prosegue la terapia dopo PCI per 12 ore con abciximab e per 16 ore con eptifibatide²⁷⁸. *(Raccomandazione per la terapia con inibitori delle GP IIb/IIIa in pazienti ad alto rischio con NSTEMI-ACS in caso di PCI programmata o già eseguita: I C).*

Inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa nella procedura coronarica percutanea in pazienti con sindrome coronarica acuta con sopraslivellamento del tratto ST (infarto miocardico con sopraslivellamento ST). Il tirofiban e l'eptifibatide sono stati studiati in minor misura in pazienti con STEMI, rispetto a quanto sia avvenuto per le NSTEMI-ACS. L'abciximab è stato valutato in 5 studi randomizzati e controllati (RAPPORT²⁷⁹, ISAR-2²⁸⁰, CADILLAC¹⁴¹, ADMIRAL¹⁴⁷ e ACE²⁸¹) in associazione alla PCI primaria (Tab. XI). Una recente metanalisi²⁸², che ha incluso anche uno studio più piccolo sulla PCI di salvataggio²⁸³, ha concluso che l'abciximab, come terapia aggiuntiva alla PCI, riduce mortalità, TLR ed incidenza di MACE a 6 mesi dopo STEMI. Sono necessari ulteriori studi per poter valutare i benefici a lungo termine dell'abciximab somministrato durante procedura di stenting coronarico in pazienti con STEMI²⁸⁴. *(Raccomandazione per la somministrazione di abciximab in caso di PCI primaria: IIa A).*

Inibitori diretti della trombina

Inibitori diretti della trombina nella procedura coronarica percutanea in pazienti con malattia coronarica stabile. A differenza degli analoghi dell'irudina (desirudina e lepirudina), l'inibizione della trombina da parte del polipeptide bivalirudina è reversibile e dura circa 25 min. Ad ogni modo, gli studi sull'irudina hanno ripetutamente dimostrato un aumentato rischio emorragico, sebbene i risultati sull'uso della bivalirudina in corso di PCI siano piuttosto incoraggianti²⁸⁷. Lo studio CACHET²⁸⁸ è stato il primo studio randomizzato a suggerire che in pazienti stabili una strategia caratterizzata dall'uso al bisogno di abciximab associata a bivalirudina come agente antitrombinico, potrebbe avere un'efficacia almeno equivalente alla somministrazione di abciximab ed eparina in tutti i pazienti da sottoporre a PCI. Attualmente, la bivalirudina viene proposta come farmaco sostitutivo dell'UFH²⁸⁹ considerato che è responsabile di sanguinamento significativamente inferiore a quello osservato in caso di somministrazione di UFH da sola (studio BAT²⁹⁰). Inoltre, il braccio in terapia con bivalirudina nello studio REPLACE-2 è stato paragonato indirettamente ma prospetticamente con un braccio controllo con eparina²⁹¹:

Tabella XI. Studi prospettici randomizzati che hanno valutato l'utilità dell'abciximab in pazienti con infarto miocardico (IM) senza soprasslivellamento del tratto ST per i quali era stata programmata procedura coronarica percutanea (PCI).

	RAPPORT	ISAR-2	CADILLAC	ADMIRAL	ACE	Dati globali
Periodo di arruolamento N. pazienti	1995-1997 483	1997-1998 401	1997-1999 2082	1997-1998 300	2001-2002 400	
Caratteristiche dei pazienti	STEMI < 12 ore	STEMI < 48 ore (incluso shock cardiogeno)	STEMI < 12 ore	STEMI < 12 ore (incluso shock cardiogeno)	Ricovero a < 6 ore dalla comparsa dei sintomi o > 6 < 24, in caso di ischemia persistente (incluso shock cardiogeno)	
Impiego di stent	Sconsigliato (eseguito nel 14,5%)	Programmato per tutti i pazienti	Programmato per il 50% dei pazienti; 18,1/14,0 nei gruppi con palloncino, 98,0/97,7 nei gruppi con stent	Programmato in tutti i pazienti	Programmato in tutti i pazienti	
Endpoint primario definito	Morte (qualsiasi causa)/reinfiarto/qualsiasi TVR	Perdita tardiva nel lume	Morte (qualsiasi causa)/reinfiarto/TVR in base all'ischemia/ictus disabilitante	Morte/IM/TVR urgente	Morte (qualsiasi causa)/reinfiarto/TVR/ictus	
Dopo	6 mesi	6 mesi	6 mesi	30 giorni	30 giorni	
Risultato dell'endpoint primario (placebo/farmaco, %)	28,1/28,2	1,21 mm/1,26 mm	Palloncino/palloncino + farmaco/stent/stent + farmaco	14,0/6,0*	10,5/4,5*	
Endpoint primario raggiunto	No	No	20,0/16,5*/11,5*/10,2 Si (solo palloncino), no (stenting)	Si	Si	
Morte, reinfiarto, TVR (%) (controllo/abciximab)	11,3/5,8*	10,5/5,0*	6,8/4,5*	14,6/6,0*	10,5/4,5*	8,8/4,8*
Morte, reinfiarto (%) (controllo/abciximab)	5,8/4,6	6,0/2,6	3,2/2,7	7,9/4,7	8,55/4,0	4,8/3,2*
Morte (%) (controllo/abciximab)	2,1/2,5	4,5/2,0	2,35/1,9	6,6/3,4	4,0/3,5	3,1/2,3

L'analisi di insieme per la prognosi clinica si riferisce a 30 giorni^{285,286}. STEMI = infarto miocardico con soprasslivellamento del tratto ST; TVR = rivascolarizzazione del vaso trattato. * p < 0,05.

rispetto all'eparina da sola, l'odds ratio era 0.62, soddisfacendo in tal modo i criteri statistici per la superiorità della bivalirudina sull'eparina da sola²⁹¹. È stato osservato che nei pazienti sottoposti a terapia con bivalirudina, il tempo necessario per la normalizzazione del valore di ACT era significativamente minore nonostante valori ACT medi significativamente maggiori e un numero significativamente più basso di valori di ACT sub-terapeutici²⁹². (*Raccomandazione per l'impiego della bivalirudina in sostituzione dell'UFH o delle LMWH per ridurre le complicanze emorragiche: Ila C*).

Attualmente la bivalirudina è unanimemente raccomandata come farmaco sostitutivo dell'UFH (e delle LMWH) in pazienti con trombocitopenia eparino-indotta (HIT). Nello studio ATBAT, nel quale 52 pazienti con HIT sono stati sottoposti a PCI con bivalirudina, non sono stati osservati casi di trombocitopenia significativa (conta piastrinica < 150 000/100 ml). In questo particolare sottogruppo di pazienti la bivalirudina si è rivelata sicura fornendo un'efficace anti-coagulazione durante la PCI²⁹³. (*Raccomandazione per l'impiego della bivalirudina in sostituzione dell'UFH o delle LMWH in pazienti con HIT: I C*).

Inibitori diretti della trombina nella procedura coronarica percutanea in pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST. Due studi randomizzati che hanno paragonato un inibitore diretto della trombina con l'UFH erano studi dedicati alla PCI (Tab. XII). Nello studio HELVETICA, l'endpoint primario (diminuzione della sopravvivenza libera da eventi a 7 mesi) non è stato raggiunto dall'irudina nel confronto con l'UFH²⁹⁴. I risultati del Bivalirudin Angioplasty Trial (BAT²⁹⁰) sono stati inizialmente pubblicati per l'analisi prevista dal protocollo. Secondo questa analisi, l'endpoint primario (morte ospedaliera, infarto miocardico, riucluzione coronarica acuta o rapido deterioramento clinico per cause cardiache) non è stato raggiunto. La bivalirudina ha significativamente ridotto le complicanze emorragiche dal 9.8 al 3.8%. Il rapporto finale sullo studio è stato pubblicato come "intention-to-treat analysis" di tutti i dati utilizzando endpoint predeterminati²⁹⁵. L'endpoint composito di morte, infarto miocardico o rivascolarizzazione ripetuta (definita a 7, 90 e 180 giorni) era stato raggiunto dopo 7 e 90 giorni. Quindi, il rapporto finale è in favore dell'ipotesi che la bivalirudina riduce le complicanze ischemiche ed i sanguinamenti dopo PCI nei confronti dell'UFH ad alte dosi (Tab. XIII).

Lo studio REPLACE-1²⁹⁶ ha paragonato l'efficacia della bivalirudina e dell'eparina e ha randomizzato i pazienti a rivascolarizzazione urgente o elettiva. L'endpoint composito di efficacia (morte, infarto miocardico o rivascolarizzazione ripetuta prima della dimissione dall'ospedale o entro 48 ore) è stato osservato nel 6.9 e 5.6% dei pazienti nei gruppi eparina e bivalirudina rispettivamente (p = NS). Lo studio RE-

Tabella XII. Studi randomizzati sulla procedura coronarica percutanea (PCI) con l'impiego degli inibitori diretti della trombina in pazienti prevalentemente con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST.

	HELVETICA	BAT per protocollo	BAT intenzione di trattare
Farmaco	Irudina (e.v./e.v. + s.c.)	Bivalirudina	Bivalirudina
Somministrato in relazione alla PCI	Prima della PCI	Immediatamente prima della PCI	Immediatamente prima della PCI
Randomizzato al controllo	Bolo di eparina (UFH): 10 000 U (infusione in 24 ore, 15 U/kg/ora)	Bolo di eparina (UFH): 175 U/kg (infusione in 18-24 ore, 15 U/kg/ora)	Bolo di eparina (UFH): 175 U/kg (infusione in 18-24 ore, 15 U/kg/ora)
Caratteristiche dei pazienti	UA	UA/angina post-IM	UA/angina post-IM
Periodo di arruolamento	1992-1993	1993-1994	1993-1994
N. pazienti	1141	4098	4312
PCI	Programmata in tutti i pazienti	Programmata in tutti i pazienti	Programmata in tutti i pazienti
Impiego di stent	Lo stenting programmato costituiva criterio di esclusione	Lo stenting programmato era sconsigliato	Lo stenting programmato era sconsigliato
Sanguinamento maggiore (controllo/farmaco, %)	6.2/5.5/7.7	9.8/3.8*	7 giorni: 9.3/3.5*; 90 giorni: 9.3/3.7*; 180 giorni: 9.3/3.7*
Endpoint primario definito	Sopravvivenza senza eventi	Morte/IM/riocclusione improvvisa del vaso/deterioramento clinico rapido di origine cardiaco	Morte/IM/rivascolarizzazione
Dopo	7 mesi	In ospedale	7, 90, 180 giorni
Risultato dell'endpoint primario (controllo/farmaco, %)	67.3/63.5/68.0	12.2/11.4	7 giorni: 7.9/6.2*; 90 giorni: 18.5/15.7*; 180 giorni: 24.7/23.0
Endpoint primario raggiunto	No	No	Si (7 e 90 giorni)

IM = infarto miocardico; UA = angina instabile; UFH = eparina non frazionata. * p < 0.05.

Tabella XIII. Raccomandazioni per l'impiego degli inibitori delle glicoproteine (GP) IIb/IIIa e della bivalirudina come terapia aggiuntiva alla procedura coronarica percutanea (PCI).

Farmaco	Indicazione	Classi delle raccomandazioni e livelli di evidenza	Studi randomizzati per i livelli A o B
Abciximab, eptifibatide, tirofiban in pazienti con CAD stabile	Lesioni complesse, riuclusione coronarica acuta in atto o imminente, trombosi visibile, fenomeno del "no/slow flow"	IIa C	–
Abciximab, eptifibatide in pazienti con NSTEMI-ACS	Appena prima della PCI in pazienti ad alto rischio	I C	–
Tirofiban, eptifibatide in pazienti con NSTEMI-ACS	Come pretrattamento prima dell'angiografia diagnostica e di una possibile PCI in pazienti ad alto rischio ("a monte")	I C	–
Abciximab in pazienti con NSTEMI-ACS	In pazienti ad alto rischio con anatomia coronarica già valutata nelle 24 ore prima di una PCI programmata	I C	–
Abciximab in pazienti con STEMI	Tutte le PCI primarie (preferibilmente in pazienti ad alto rischio)	IIa A	ADMIRAL, ACE
Bivalirudina	In alternativa all'UFH o alle LMWH ($\pm$ inibitori delle GP IIb/IIIa) per ridurre le complicanze emorragiche	IIa C	–
Bivalirudina	Come alternativa all'UFH in HIT	I C	–

CAD = malattia coronarica; HIT = trombocitopenia eparino-indotta; LMWH = eparine a basso peso molecolare; NSTEMI-ACS = sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST; STEMI = infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST; UFH = eparina non frazionata.

PLACE-2²⁹¹ ha valutato sicurezza ed efficacia della bivalirudina in monoterapia confrontata con l'eparina + inibitori delle GP IIb/IIIa nella protezione dalle complicanze ischemiche ed emorragiche periprocedurali in pazienti sottoposti a PCI. A 30 giorni, l'endpoint composito principale (morte, infarto miocardico, rivascolarizzazione ripetuta in regime d'urgenza o sanguinamento maggiore in ospedale) era stato osservato nel 9.2% dei pazienti nel gruppo trattato con bivalirudina rispetto al 10% dei pazienti nel gruppo trattato con eparina + inibitori delle GP IIb/IIIa ($p = \text{NS}$). Nonostante un trend iniziale verso una incidenza maggiore di infarto miocardico (diagnosticato sulla base dei marker miocardici) nel gruppo trattato con bivalirudina, la mortalità ad 1 anno tendeva ad essere più bassa in questo gruppo (1.89%) rispetto a quella osservata nel gruppo trattato con eparina + inibitori delle GP IIb/IIIa (2.46%, $p = 0.16$)²⁹⁷. Pertanto, la somministrazione durante PCI di bivalirudina ed inibitori delle GP IIb/IIIa al bisogno comporta una prognosi clinica a lungo termine paragonabile a quella conseguente alla somministrazione programmata di inibitori delle GP IIb/IIIa assieme all'eparina²⁹⁷. Lo studio ACUTY, attualmente in corso, ci fornirà ulteriori informazioni riguardo alle raccomandazioni definitive sull'impiego della bivalirudina in pazienti con NSTEMI-ACS.

Inibitori diretti della trombina nella procedura coronarica percutanea in pazienti con sindrome coronarica acuta con sopraslivellamento del tratto ST (infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST). Attualmente, anche analizzando i dati a disposizione sui sottogruppi di pazienti trattati con PCI, non esiste alcuna raccomandazione basata su evidenze scientifiche per quanto riguarda l'impiego degli inibitori diretti della trombina in pazienti con STEMI che vengono sottoposti a PCI^{298,299}.

In sintesi, considerato il rischio globalmente basso associato alla PCI nei pazienti con CAD stabile, il potenziale aumento del rischio di complicanze emorragiche in caso di terapia con inibitori delle GP IIb/IIIa ed i notevoli costi di questi farmaci, essi non fanno parte del corredo terapeutico standard periprocedurale. L'impiego degli inibitori delle GP IIb/IIIa in caso di PCI in pazienti con angina stabile va valutato su base elettiva: gli inibitori delle GP IIb/IIIa sono utili quando ci sia un rischio superiore alla media di complicanze trombotiche acute in pazienti con CAD stabile (interventi complessi, lesioni instabili, come terapia di salvataggio in presenza di riuclusione coronarica acuta in atto o imminente, trombosi visibile o fenomeno di "no/slow flow").

Per quanto riguarda lo NSTEMI-ACS, gli inibitori delle GP IIb/IIIa dovrebbero essere aggiunti al corredo terapeutico solamente in caso di pazienti ad alto rischio per i quali è stata programmata una strategia invasiva. Per la terapia "a monte" (ovvero da iniziare all'arrivo del paziente in ospedale e qualora il cateterismo cardiaco non sia programmato oppure non sia disponibile nelle successive 2.5 ore), il tirofiban e l'eptifibatide si sono rivelati benefici. Se è probabile che il cateterismo cardiaco verrà effettuato entro 2.5 ore, è possibile posticipare la terapia con inibitori delle GP IIb/IIIa ed iniziare il trattamento con abciximab o eptifibatide nel laboratorio di emodinamica. L'abciximab può essere somministrato anche quando, per qualche motivo, si preveda che l'intervallo di tempo tra l'esame diagnostico invasivo e la PCI programmata non supererà le 24 ore.

Per quanto riguarda i pazienti con STEMI, il tirofiban e l'eptifibatide sono stati studiati in minor misura. Per questi pazienti lo stenting associato a terapia con abciximab sembra essere la strategia ripercussiva maggiormente supportata da evidenze scientifiche. Attualmente, la bivalirudina viene proposta come farmaco

sostitutivo dell'UFH (o delle LMWH) in quanto le complicanze emorragiche sono significativamente minori rispetto a quelle in corso di terapia con UFH da sola o con UFH + inibitori delle GP IIb/IIIa. La bivalirudina è universalmente raccomandata come farmaco sostitutivo dell'UFH (e delle LMWH) in caso di PCI in pazienti con HIT.

ALTRI DISPOSITIVI PER LA PROCEDURA CORONARICA PERCUTANEA

Brachiterapia intracoronarica per la restenosi intrastent

La restenosi intrastent è dovuta ad iperplasia intimale, un processo che si forma all'interno delle endoprotesi coinvolgendone spesso anche i margini. Sebbene l'angioplastica con palloncino sia una tecnica sicura ed a basso rischio, la metodica si associa ad una recidiva di restenosi molto alta, che può raggiungere l'80%^{300,301}. I fattori di rischio per la restenosi intrastent sono ben definiti: lesioni lunghe (> 30 mm), stent lunghi, vasi di diametro < 2.5 mm, presenza di basso diametro luminale postintervento, ricanalizzazione di CTO, lesioni ostiali o in punti di biforcazioni, ed infine il diabete mellito³⁰²⁻³⁰⁴.

In numerosi studi randomizzati e placebo-controllati l'impiego della brachiterapia nelle coronarie native (GAMMA-1³⁰⁵, WRIST³⁰⁶, LONG-WRIST³⁰⁷, START³⁰⁸, INHIBIT³⁰⁹) e nei graft safenici (SVG) (SVG-WRIST³¹⁰) si è associato ad un miglioramento significativo dei risultati clinici ed angiografici. Come confermato dal registro europeo RENO³¹¹, questi risultati riflettevano la situazione reale. Nella fase iniziale della brachiterapia si osservava spesso una restenosi in corrispondenza dei margini dello stent. Al momento il rischio di restenosi ai margini dello stent è ampiamente ridotto dall'impiego di "long sources" (oppure da tecniche di "pull-back" del catetere) che, di fatto, irradiano tutto il segmento coronarico di interesse. La significativa riduzione di MACE riportata dallo studio START³¹², che prevedeva l'impiego di radiazioni beta, era paragonabile a quella ottenuta con l'irradiazione gamma negli studi SCRIPPS-I³¹³, GAMMA-1³¹⁴ e WRIST³¹⁵ (Tab. XIV).

Tabella XIV. Eventi cardiaci avversi maggiori (MACE) a 2 anni in studi randomizzati controllati con brachiterapia intracoronarica per restenosi intrastent.

Studio	Tipo di radiazione	MACE (%)	
		Controllo	Brachiterapia
SCRIPPS-I	Gamma	72.4	38.5*
GAMMA-1	Gamma	72.0	48.0*
WRIST	Gamma	52.0	41.0*
START	Beta	40.1	31.3*

* p < 0.05.

Per quanto riguarda l'irradiazione gamma, sono stati riportati buoni risultati a 3 e 5 anni^{316,317}. Per prevenire la riocclusione tardiva del vaso, è pratica diffusa somministrare clopidogrel per 1 anno dopo brachiterapia^{318,319}. (Raccomandazione per la brachiterapia per restenosi intrastent nelle arterie coronarie native: I A; raccomandazione per la brachiterapia per restenosi intrastent negli SVG: I B).

Cutting balloon

Il "cutting balloon" è un palloncino dotato di tre o quattro lame metalliche posizionate longitudinalmente che, quando il palloncino viene gonfiato, incidono longitudinalmente la placca. In teoria, queste incisioni dovrebbero consentire una più corretta redistribuzione della placca, utilizzando delle pressioni di dilatazione più basse rispetto all'angioplastica tradizionale con palloncino.

Lo studio Cutting Balloon Global Randomized Trial ha testato il concetto della "dilatazione controllata" in 1238 pazienti con stenosi *de novo*³²⁰. L'endpoint principale, il tasso di restenosi angiografica binaria a 6 mesi, è stato del 31.4% nei soggetti trattati con "cutting balloon" e del 30.4% in quelli trattati con angioplastica tradizionale con palloncino. Pertanto, la tecnica di dilatazione controllata mediante "cutting balloon" non ha ridotto, rispetto all'angioplastica tradizionale con palloncino, il tasso di restenosi angiografica. Molti studi retrospettivi così come piccoli studi randomizzati hanno valutato l'impiego del "cutting balloon" anche nel trattamento della restenosi intrastent. Anche in questo caso i dati dello studio randomizzato RESCUT³²¹ non giustificano l'impiego del "cutting balloon" in tale contesto clinico. Il "cutting balloon" potrebbe tuttavia trovare impiego nel trattamento della restenosi intrastent poiché, evitando lo scivolamento del palloncino nell'endoprotesi, riduce il trauma vascolare. Il "cutting balloon", evitando lo scivolamento del palloncino, insieme alla brachiterapia sembra essere una valida scelta per prevenire il "geographical miss". (Raccomandazione per l'impiego del "cutting balloon" per evitare il trauma vascolare indotto dallo scivolamento durante PCI per restenosi intrastent: IIa C).

Aterectomia rotazionale

La tecnica di aterectomia rotazionale ad alta velocità (140 000-180 000 rpm) "polverizza" l'ateroma con una fresa a diamante (ROTA, PTCR, PRCA). L'applicazione della tecnica ha fatto osservare un aumento della frequenza di vasospasmo e del fenomeno di riperfusione assente/rallentata. Si rende pertanto necessario prestare attenzione al trattamento delle complicanze riconducibili a tale tecnica (studio CARAFE³²²). Lo studio COBRA³²³, disegnato per dimostrare l'efficacia dell'ate-

rectomia rotazionale rispetto all'angioplastica tradizionale con palloncino in lesioni complesse *de novo*, non ha evidenziato alcun beneficio clinico a lungo termine. Lo studio STRATAS³²⁴ non ha evidenziato alcun vantaggio derivante dall'impiego di una tecnica di aterectomia rotazionale più aggressiva, mentre il CARAT³²⁵ ha dimostrato che una rimozione della placca più aggressiva mediante frese più grandi si associa ad un'incidenza più elevata di complicanze con risultati clinici più deludenti rispetto all'utilizzo di frese di dimensioni inferiori. L'impiego dell'aterectomia rotazionale è stato anche suggerito per il trattamento della restenosi intrastent poiché la frammentazione della placca è teoricamente più efficace rispetto alla compressione della stessa ottenibile mediante l'impiego del palloncino. L'adozione di questa tecnica nel trattamento della restenosi intrastent rimane un argomento controverso. Lo studio ARTIST³²⁶ ha evidenziato un peggioramento dei risultati clinici nei soggetti trattati con ROTA rispetto all'angioplastica tradizionale. Di converso, nello studio ROSTER³²⁷, l'incidenza di MACE ad 1 anno di follow-up era significativamente minore nel gruppo trattato con ROTA. In quest'ultimo studio, l'ecografia intravascolare (IVUS) era obbligatoria per evidenziare gli stent con sottoespansione. In conclusione, non si consiglia l'impiego della ROTA per la restenosi intrastent.

L'utilizzo sempre più diffuso di DES e la necessità di un rilascio omogeneo del farmaco basata su un'apposizione ottimale delle maglie dell'endoprotesi anche nelle lesioni calcifiche, potrebbe giustificare un impiego più estensivo della ROTA. Nella pratica clinica quotidiana, è risaputo che nelle lesioni che vengono superate con filo guida ma che non si lasciano attraversare e/o dilatare dal palloncino, l'impiego della ROTA potrebbe avere un ruolo importante³²⁸. (*Raccomandazione per ROTA di lesioni fibrotiche o severamente calcifiche che non possono essere attraversate da un palloncino oppure che non possono essere adeguatamente dilatate prima dello stent: I C*).

Aterectomia coronarica direzionale

Il concetto della rimozione di una placca coronarica ostruttiva mediante aterectomia coronarica direzionale è sicuramente attraente poiché permette di ottenere un marcato incremento luminale (piuttosto che la compressione della placca dovuta al palloncino/stent). Tuttavia lo studio CAVEAT-I³²⁹ ha riportato tassi di complicanze precoci più alti, con costi superiori e senza alcun beneficio clinico. Lo studio CAVEAT-II³³⁰ ha confrontato l'aterectomia coronarica direzionale con l'angioplastica con palloncino nella PCI dei graft, senza evidenziare alcuna differenza nel tasso di restenosi a 6 mesi. Gli studi BOAT³³¹, CCAT³³² e OARS³³³ non hanno avuto alcun impatto clinico a 18 mesi dall'aterectomia coronarica direzionale. Lo studio AMIGO³³⁴ ha fornito dei risultati negativi, in parte giustificabili da

marcate differenze tra i centri che avevano aderito al progetto. Per quanto riguarda la ricerca, l'aterectomia è attualmente l'unica metodica percutanea che consente di recuperare la placca aterosclerotica o il tessuto responsabile della restenosi, materiale da impiegare per l'analisi istopatologica. (*Raccomandazione per l'aterectomia coronarica direzionale in mani esperte in caso di lesioni de novo degli osti oppure delle biforcazioni: IIb C*).

Dispositivi per la prevenzione dell'embolizzazione

La maggior parte dei pazienti sottoposti a PCI è esposta al rischio di embolizzazione coronarica distale³³⁵, specie in caso di interventi su SVG³²⁶. Una PCI per stenosi *de novo* in SVG va considerata un intervento ad alto rischio^{337,338}. Una metanalisi di 5 studi clinici randomizzati ha dimostrato che gli inibitori delle GP IIb/IIIa non migliorano i risultati clinici dopo PCI in SVG³³⁹. L'impiego di stent ricoperti con una membrana (politetrafluoroetilene-PTFE) non ha ridotto il tasso di eventi clinici dovuti ad embolizzazione distale (STING³⁴⁰, RECOVERS³⁴¹, SYMBIOT-III).

Il fenomeno del "no-reflow" è caratterizzato da un flusso inadeguato a livello tissutale nonostante la coronaria nel distretto epicardico sia dilatata o riaperta in modo ottimale. Queste aree miocardiche di "no-reflow" possono essere dovute ad alterazioni microvascolari, disfunzione endoteliale, edema del miocardio oppure ad embolizzazione di materiale trombotico o ateromatoso. Questi fenomeni possono causare deterioramento emodinamico³⁴². Per questo motivo attualmente si stanno valutando vari approcci per prevenire l'embolizzazione distale. Numerosi dispositivi disegnati allo scopo di filtrare³⁴³ oppure aspirare³⁴⁴ le particelle emboliche nel vaso nel quale si attua l'intervento sono al momento oggetto di studi randomizzati.

Dispositivi di protezione distale (bloccanti, filtri).

L'utilizzo di un palloncino ostruente, collocato distalmente alla lesione, e di un catetere per l'aspirazione (GuardWire) migliora significativamente il grado di perfusione miocardica in caso di PCI su SVG³⁴⁵. Questo sistema di protezione è stato valutato nello studio SAFER in pazienti sottoposti a PCI su SVG³⁴⁶. L'endpoint principale (decesso, infarto miocardico, bypass d'emergenza o TLR entro 30 giorni) si riduceva significativamente dal 16.5 al 9.6%. Si è inoltre osservata una riduzione relativa dell'incidenza di MACE pari al 42%, in gran parte riconducibile alla riduzione di infarto miocardico (14.7 vs 8.6%) e del fenomeno di "no-reflow" (9 vs 3%)³⁴⁶. A differenza dei sistemi che richiedono un pallone ostruttivo, i sistemi di protezione che prevedono l'utilizzo di filtri offrono il vantaggio di mantenere una perfusione anterograda. Lo studio FIRE era uno studio randomizzato, controllato, di "non inferiorità", nel quale sono stati paragonati due sistemi dif-

ferenti di protezione periferica durante PCI su SVG³⁴⁷. L'endpoint composito di decesso, infarto miocardico oppure rivascolarizzazione entro 30 giorni si è verificato nel 9.9% dei pazienti sottoposti a PCI con FilterWire Ex e nell'11.6% dei pazienti trattati con GuardWire. Nello studio CAPTIVE, concepito come studio di non inferiorità, non si è osservato alcun beneficio nei pazienti trattati mediante CardioShield rispetto a quelli trattati mediante GuardWire. Il "TriActiv balloon-protected flush extraction system" è un altro dispositivo di protezione distale combinato ad un sistema di aspirazione e, nello studio PRIDE, questo sistema si è rivelato non inferiore al GuardWire e al FilterWire. Purtroppo un numero considerevole di pazienti con patologia di un SVG trattabile mediante PCI, non hanno una anatomia adatta alle tecniche di aspirazione attualmente disponibili³⁴⁸ e sono, pertanto, necessari dei miglioramenti tecnologici. *(Raccomandazione per l'impiego di dispositivi di protezione distale contro l'embolia in caso di PCI su SVG: I A).*

Purtroppo i risultati positivi ottenuti con gli SVG non sono stati supportati da studi effettuati nel contesto della PCI primaria nello STEMI. Infatti, nello studio EMERALD l'estensione dell'infarto si riduceva del 17% nei pazienti trattati con sistema di protezione distale e del 16% nei pazienti del gruppo di controllo³⁴⁹.

Dispositivi di protezione prossimale (aspirazione, trombectomia). Tra i limiti dei palloncini occludenti oppure dei filtri vi è la mobilitazione di materiale ateromasico durante il passaggio del device attraverso la lesione e la difficoltà di collocamento del device in un segmento distale alla lesione. Altri dispositivi che possono ovviare questi problemi tecnici prevedono tecniche di aspirazione e di occlusione prossimale del vaso mediante palloncino. La tecnica più semplice potrebbe essere l'utilizzo dello stesso catetere guida come "dispositivo di aspirazione". Uno studio randomizzato ha

confrontato il dispositivo di aspirazione AngioJet con l'infusione di urochinasi in pazienti che presentavano trombosi angiograficamente documentata di un SVG (VeGAS 2³⁵⁰). Non è stata osservata alcuna differenza nell'endpoint composito di MACE. Inoltre, l'AngioJet non è stato in grado di ridurre neppure l'estensione dell'infarto in pazienti con STEMI (AiMI). L'X-SIZER è un altro dispositivo di aspirazione che potrebbe essere utile nei pazienti con infarto miocardico acuto^{351,352}. Nello studio randomizzato X-TRACT, pazienti con malattia di un SVG oppure con trombosi delle arterie coronarie native sono stati prospettivamente assegnati all'impianto di stent con o senza precedente trombectomia eseguita con il dispositivo X-SIZER³⁵³. L'infarto miocardico periprocedurale, valutato entro 30 giorni, è stato osservato nel 15.8% dei pazienti assegnati all'X-SIZER rispetto al 16.6% del gruppo di controllo (p = NS). Un'analisi per sottogruppi ha suggerito che la trombectomia con X-SIZER potrebbe ridurre l'estensione, ma non il verificarsi di necrosi miocardica. Tuttavia, sia nel breve che nel lungo termine, la sopravvivenza senza eventi non era migliorata dopo trombectomia eseguita con questo dispositivo. La protezione distale con un filtro potrebbe essere utile in caso di lesioni a potenziale embolico più alto³⁵⁴. *(Raccomandazione per l'impiego di dispositivi di protezione distale e prossimale in caso di PCI su lesioni ad alto carico trombotico: IIb C).*

Per il trattamento d'emergenza di perforazioni coronariche viene raccomandato l'impiego di stent ricoperti con PTFE (stent graft); livello I C sulla base del consenso degli esperti (Tab. XV)³⁵⁵.

In sintesi, secondo l'evidenza clinica la brachiterapia intracoronarica va considerata l'unica terapia non chirurgica per il trattamento delle restenosi intrastent. Al fine di evitare la trombosi tardiva è necessario trattare i pazienti con clopidogrel per 1 anno.

Tabella XV. Raccomandazioni per dispositivi aggiuntivi alla procedura coronarica percutanea.

Dispositivo	Indicazione	Classi delle raccomandazioni e livelli di evidenza	Studi randomizzati per i livelli A o B
Brachiterapia	Restenosi intrastent in arterie coronarie native	I A	SCRIPPS-I, GAMMA-I, WRIST, START, INHIBIT
Brachiterapia Cutting balloon	Restenosi intrastent di bypass safenici Restenosi intrastent in aggiunta alla brachiterapia per evitare il "geographical miss" e lo scivolamento del palloncino con il rischio di danneggiare i segmenti adiacenti	I B IIa C	SVG-WRIST —
Aterectomia rotazionale	Lesioni fibrotiche o severamente calcifiche che non possono essere attraversate da un palloncino o che non possono essere adeguatamente dilatate prima di uno stenting programmato	I C	—
DCA	Lesioni <i>de novo</i> in corrispondenza degli osti o delle biforcazioni in mani esperte	IIb C	—
Protezione embolica distale	Graft safenici	I A	SAFER, FIRE
Dispositivi per protezione distale e prossimale	ACS ad elevato carico trombotico in arterie coronarie native	IIb C	—
Stent ricoperti con PTFE	Strumento d'emergenza per perforazioni coronariche	I C	—

ACS = sindrome coronarica acuta; DCA = aterectomia coronarica direzionale; PTFE = politetrafluoroetilene.

L'aterectomia rotazionale è raccomandata per lesioni fibrotiche oppure molto calcifiche nelle quali si riesce a posizionare il filo guida ma che non possono essere attraversate da un palloncino o adeguatamente dilatate prima dell'impianto dello stent. Ovviamente è necessario saper affrontare le complicanze inerenti all'aterectomia rotazionale.

La PCI su SVG e la PCI primaria in soggetti con alto carico trombotico sono due interventi ad elevato rischio di embolizzazione. Due dispositivi di protezione distale (GuardWire e FilterWire) si sono rivelati sicuri ed efficaci nella PCI su SVG.

L'impiego di palloncini occludenti e sistemi di aspirazione oppure cateteri a base di filtri nella PCI primaria in pazienti con STEMI, rimane oggetto di controversie. Saranno necessari ulteriori studi randomizzati con endpoint clinici per chiarire questi dubbi. Al momento non si possono stabilire raccomandazioni definitive sull'impiego di dispositivi per prevenire l'embolizzazione in pazienti con STEMI.

Tecnologia diagnostica aggiuntiva

Ecografia intravascolare. Mentre l'angiografia fornisce soltanto un quadro bidimensionale del lume vascolare, l'IVUS consente la valutazione tomografica della superficie del lume, e delle dimensioni, distribuzione e composizione delle placche. L'IVUS è un'importante tecnica aggiuntiva all'angiografia e fornisce informazioni dettagliate di tipo diagnostico e terapeutico, anche nel contesto delle procedure di stent³⁵⁶⁻³⁵⁹. Sebbene la cardiologia interventistica abbia imparato molto dall'IVUS, è stato difficile tradurre queste informazioni in un beneficio clinico, o meglio nella riduzione degli eventi avversi durante il follow-up di procedure interventistiche. Di fatto, il ricorso all'IVUS di routine durante impianto di stent non ha migliorato i risultati clinici a 9 mesi³⁶⁰.

Riserva frazionale di flusso. Avendo la tecnica di stress imaging non invasiva una sensibilità del 76-88% e una specificità dell'80-88%, dovrebbe essere impiegata come *gold standard* prima della coronarografia. Tuttavia, nella pratica clinica quotidiana molti pazienti giungono alla coronarografia senza che sia stato effettuato alcun esame funzionale. Indubbiamente un esame funzionale non invasivo andrebbe fatto prima della procedura. In caso di controindicazioni ad uno stress imaging non invasivo oppure quando non si possa escludere un'ischemia da sforzo nell'area miocardica sottesa da una coronaria con stenosi di grado intermedio, è utile misurare la FFR. Va ricordato che i cardiologi interventisti di solito preferiscono non trattare lesioni che non sembrano emodinamicamente significative. Tuttavia, le analisi istologiche e l'IVUS hanno dimostrato che molte lesioni coronariche, specie se lunghe o con fissurazione della placca, appaiono com-

plesse, con una morfologia luminale fortemente irregolare e di difficile valutazione angiografica. Anche per i cardiologi interventisti con molta esperienza non è agevole affidarsi all'angiografia con valutazione visiva o quantitativa³⁶¹ per definire l'entità di molte delle stenosi intermedie.

Il rilievo di una FFR < 0.75 è un dato molto specifico che indica sempre un'ischemia inducibile (Fig. 4), laddove una FFR > 0.8 esclude invece l'ischemia nel 90% dei casi³⁶². Nel range di valori tra 0.75 e 0.80 si raccolgono i falsi positivi ed i falsi negativi della metodica (Fig. 4). La FFR sembra pertanto essere la tecnica ideale per valutare lesioni coronariche intermedie in assenza di esami o segni precedenti di ischemia miocardica. Analisi retrospettive hanno suggerito che posporre l'angioplastica in pazienti con una FFR > 0.75 è una scelta sicura che si associa a risultati clinici eccellenti^{363,364}. Lo studio DEFER³⁶⁵ ha dimostrato che una lesione emodinamicamente importante va sottoposta a PCI. In presenza di una FFR < 0.75, la PCI veniva eseguita come programmato (gruppo di riferimento); se la FFR era ≥ 0.75, l'esecuzione della PCI era a discrezione dell'operatore. La sopravvivenza senza eventi era simile nei due gruppi (92 vs 89% a 12 mesi e 89 vs 83% a 24 mesi). Quindi, la determinazione della FFR risulta uno strumento importante per identificare pazienti con lesioni borderline, tra cui i pazienti con restenosi intra-stent del 40-70%, per i quali la PCI è un trattamento appropriato³⁶⁶.

Il concetto di "guarigione della placca"^{367,368}, o meglio lo stenting di lesioni di grado lieve, "non significative", non può essere raccomandato in quanto il tasso di MACE nel breve termine annulla un ipotetico beneficio nel lungo termine. Questa osservazione va perlomeno estesa agli stent metallici non rivestiti³⁶⁹⁻³⁷¹. I primi risultati in pazienti trattati con stent a rilascio di sirolimus per lesioni *de novo* di grado lieve (definite come una riduzione < 50% del diametro) hanno offerto dei buoni risultati. Nessun paziente necessitava infatti di interventi di rivascolarizzazione ad un follow-up di 400 giorni³⁷².

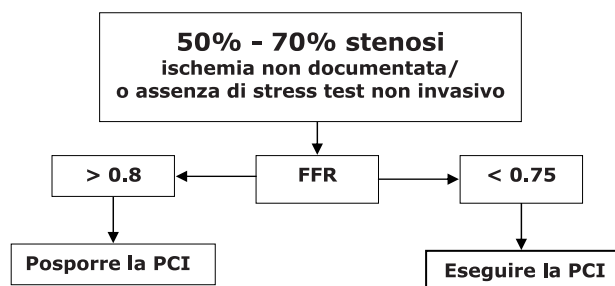


Figura 4. Strategia decisionale per il trattamento di stenosi coronariche angiograficamente intermedie in assenza di ischemia miocardica documentata (mancanza di qualsiasi informazione tra cui elettrocardiogramma a riposo, anomalie della cinetica parietale, oppure precedenti tecniche diagnostiche d'immagine sotto stress). Esiste una "zona grigia" per valori di riserva frazionale di flusso (FFR) tra 0.75 e 0.80. PCI = procedura coronarica percutanea.

STENT A RILASCIO DI FARMACO

I DES sono stati oggetto di attenzione a partire dalla prima presentazione dello studio RAVEL al Congresso ESC nel settembre 2001³⁷³. Da allora sono stati studiati numerosi farmaci rilasciati da diverse tipologie di stent con o senza polimero come vettore. Numerosi studi hanno valutato gli effetti di varie sostanze antiproliferative ed antinfiammatorie come il sirolimus, il paclitaxel e il tacrolimus, l'everolimus, l'ABT-578, il biolimus, così come il QP2 ed altri farmaci tra cui il desametasone, il 17- β -estradiolo, il batimastat, l'actinomicina-D, il metotrexate, la ciclosporina e la tecnologia "antisense C-myc" (Resten-NG, AVI-4126). Anche per le statine, il carvedilolo, l'abciximab e il trapidil si è proposta una somministrazione mediante stent. La somministrazione intracoronarica di molti agenti antiproliferativi ed antinfiammatori tramite DES è stata abbandonata nonostante i risultati sperimentali e clinici inizialmente incoraggianti perché gli esiti furono dannosi (ad esempio il QP2 nello studio SCORE^{374,375} oppure l'actinomicina-D nello studio ACTION³⁷⁶) oppure troppo deboli (ad esempio il desametasone nello studio STRIDE³⁷⁷). Neppure l'impiego di alti dosaggi di desametasone ha comportato una riduzione significativa della proliferazione neointimale³⁷⁸. I risultati di questi studi indicano che gli effetti dei farmaci antiproliferativi nel prevenire la restenosi non sono uniformi.

Gli endpoint principali degli studi sui DES erano sia angiografici (ad esempio il "lumen loss") che clinici (ad esempio la TLR). Ovviamente per un paziente il decorso clinico è ben più importante del risultato angiografico. Poiché la potenza di uno studio randomizzato si riferisce al suo endpoint principale, la nostra atten-

zione si focalizzerà sugli studi DES con endpoint principale clinico³⁷⁹. Finora sono stati pubblicati soltanto 4 studi controllati randomizzati con endpoint principale clinico e follow-up adeguati (Tab. XVI). Nello studio DELIVER-I³⁸⁰ il paclitaxel, senza impiego di vettore polimerico, non ha raggiunto l'endpoint principale, nonostante sia stato ottenuto un risultato angiografico positivo. Invece, se rilasciato da un polimero (TAXUS-IV³⁸¹ e TAXUS-VI³⁸²), il paclitaxel migliorava significativamente i risultati clinici (Tab. XVI). Si può pertanto affermare che non tutti gli stent a rilascio di paclitaxel sono uguali^{383,384}. Il sirolimus è stato testato in vari studi, tra cui il SIRIUS³⁸⁵, in una unica soluzione tecnologica che prevedeva il rilascio del farmaco da un polimero (Tab. XVI). Sebbene il traguardo della completa assenza di restenosi rimanga irrealizzabile³⁸⁶, i DES permettono tassi di restenosi angiografica e clinica a 9 mesi < 10% (Tab. XVI). Nella pratica clinica quotidiana (fotografata dal registro RESEARCH³⁸⁷), il tasso di TLR per motivi clinici, misurato ad 1 anno dall'impianto di stent a rilascio di sirolimus, era del 3.7%. Il registro svizzero riportava una sopravvivenza senza MACE a 6-9 mesi del 95.6%³⁸⁸. Per quanto riguarda le lesioni localizzate nell'arteria discendente anteriore, il tasso di rivascularizzazione ad 1 anno dopo impianto di stent a rilascio di sirolimus era paragonabile a quello ottenibile con bypass su vaso singolo³⁸⁹. I primi risultati di trial randomizzati di confronto tra gli stent Cypher e Taxus (studio TAXI³⁹⁰) hanno confermato che l'alta percentuale di successo ottenuta nei primi studi, effettuati da centri pilota, può essere replicata nella pratica clinica quotidiana. Il trial TAXI, un piccolo studio su 202 pazienti, non ha mostrato differenze tra i due stent in oggetto.

Tabella XVI. Studi prospettici randomizzati sull'impiego di stent a rilascio di farmaco aventi come endpoint principale un parametro clinico e un follow-up adeguato.

	DELIVER-I		TAXUS-IV		SIRIUS		TAXUS-VI	
Farmaco	Paclitaxel		Paclitaxel		Sirolimus		Paclitaxel	
Vettore polimero	No		Sì		Sì		Sì	
Diametro di riferimento (mm)	2.5-4.0		2.5-3.75		2.5-3.5		2.5-3.75	
nei criteri di inclusione								
Lunghezza della lesione (mm)	< 25		10-28		15-30		18-40	
nei criteri di inclusione								
Gruppo randomizzato	Controllo	DES	Controllo	DES	Controllo	DES	Controllo	DES
N. pazienti	519	522	652	662	525	533	227	219
Diametro di riferimento (mm)	2.77	2.85	2.75	2.75	2.81	2.78	2.77	2.81
Lunghezza della lesione (mm)	11.1	11.7	13.4	13.4	14.4	14.4	20.3	20.9
RR (%) intrasegmento	22.4	16.7	26.6	7.9*	36.3	8.9*	35.7	12.4*
LLL (mm) intrastent	0.98	0.81*	0.92	0.39*	1.0	0.17*	0.99	0.39*
TLR (%)	11.3	8.1	11.3	3.0*	16.6	4.1*	18.9	6.8*
TVR (%)	—	—	12.0	4.7*	19.2	6.4*	19.4	9.1*
TVF (%)	14.5	11.9	14.4	7.6*	21.0	8.6*	22.0	16.0
Morte (%)	1.0	1.0	1.1	1.4	0.6	0.9	0.9	0.0
Infarto miocardico (%)	1.0	1.2	3.7	3.5	3.2	2.8	1.3	1.4
MACE a 9 mesi (%)	13.3	10.3	15.0	8.5*	18.9	7.1*	22.5	16.4
Endpoint principale raggiunto?	No (TVF)		Sì (TVR)		Sì (TVF)		Sì (TVR)	

LLL = "late lumen loss"; MACE = eventi cardiaci avversi maggiori; RR = tasso di restenosi; TLR = rivascularizzazione della lesione trattata; TVF = "target vessel failure"; TVR = rivascularizzazione del vaso trattato. * $p < 0.05$ rispetto allo stent metallico non rivestito.

Dimensioni vascolari, lesioni lunghe, diabete

Nella tabella XVII sono riportati i risultati ottenuti con lo stent Cypher nello studio SIRIUS e con lo stent Taxus nello studio TAXUS-IV. L'analisi prevede la suddivisione in tre sottogruppi (terzili) a seconda delle dimensioni vasali.

Nello studio TAXUS-VI, il tasso di TLR nei vasi piccoli (< 2.5 mm) si riduceva significativamente (dal 29.7 al 5.0%). Un'analisi per sottogruppi del registro RESEARCH ha rivelato che nelle lesioni trattate con lo stent Cypher di diametro di 2.25 mm (112 lesioni in 91 pazienti e diametro del vaso di riferimento 1.88 ± 0.34 mm) il "late loss" era dello 0.07 ± 0.48 mm mentre il tasso di restenosi si attestava sul 10.7%³⁹¹.

Il *diabete mellito* è un altro noto fattore di rischio per restenosi dopo impianto di stent³⁹². Un'analisi effettuata su tutti i pazienti con diabete mellito del SIRIUS e del TAXUS-IV mostrava che i DES comportavano una significativa riduzione sia del tasso di restenosi che di TLR rispetto al controllo (Tab. XVIII).

Sebbene i risultati dell'analisi per sottogruppi siano promettenti, va ricordato che anche con l'impianto di DES i pazienti diabetici tendono ad avere un tasso di reintervento più alto rispetto ai soggetti non diabetici, soprattutto se in trattamento con insulina³⁹³. Nello studio TAXUS-VI, il tasso di TLR in pazienti diabetici con lesioni lunghe era significativamente diminuito dal 22.0 al 2.6%³⁸².

Trombosi degli stent a rilascio di farmaco

Negli studi randomizzati, la trombosi degli stent non risultava un problema rilevante quando il clopidogrel veniva somministrato insieme all'ASA per periodi variabili di 2 (E-SIRIUS³⁹⁴), 3 (SIRIUS) e 6 mesi negli studi TAXUS. Ad 1 anno il tasso di trombosi dello stent nello studio DELIVER-I era dello 0.4% in ambedue i gruppi, mentre lo studio SIRIUS ha riportato un tasso dello 0.4% nel gruppo DES e dello 0.8% in quello di controllo. Nell'E-SIRIUS, i due casi di trombosi subacuta dello stent (1.1%) con conseguente infarto miocardico si sono verificati nel gruppo con sirolimus mentre

Tabella XVIII. Percentuale di pazienti con diabete mellito ed effetti degli stent a rilascio di farmaco (DES) a seconda della terapia antidiabetica.

	SIRIUS		TAXUS-IV	
	Controlli	DES	Controlli	DES
Pazienti diabetici (%)	28.2	24.6	25.0	23.4
Antidiabetici orali	19.6	17.9	16.7	15.7
Insulino-dipendenti	8.4	7.1	8.3	7.7
RR (%)				
Tutti i pazienti diabetici	50.5	17.6*	34.5	6.4*
Antidiabetici orali	50.7	12.3*	29.7	5.8*
Insulino-dipendenti	50.0	35.0	42.9	7.7*
TLR (%)				
Tutti i pazienti diabetici	22.9	7.2*	16.0	5.2*
Antidiabetici orali	23.8	4.4*	17.4	4.8*
Insulino-dipendenti	20.8	13.9	13.0	5.9

RR = tasso di restenosi; TLR = rivascolarizzazione della lesione trattata.

* p < 0.05 rispetto agli stent metallici non rivestiti.

non vi erano casi di trombosi subacuta o tardiva dello stent nel gruppo di controllo. Nel TAXUS-IV la trombosi dello stent a 9 mesi è stata osservata nello 0.6% dei pazienti DES e nello 0.8% dei pazienti del gruppo di controllo. Nel follow-up a lungo termine (300 giorni) dello studio TAXUS-VI, che comprendeva oltre il 50% di lesioni complesse, la trombosi dello stent si è verificata nell'1.3% dei pazienti del gruppo di controllo contro lo 0.5% di quelli DES³⁸². La trombosi dello stent non si è verificata in nessuno dei due gruppi tra il trentesimo e il trecentesimo giorno³⁸².

Va tuttavia ricordato che la guarigione completa del DES potrebbe in teoria richiedere fino a 2 anni. I registri sono importanti per determinare se i risultati ottenuti negli studi controllati possano essere estrapolati alla pratica clinica quotidiana. La sospensione prematura delle tienopiridine era fortemente associata allo sviluppo di trombosi dello stent³⁹⁵. (*Raccomandazione per la terapia con clopidogrel per 6-12 mesi dopo impianto di DES: I C*).

Nei pazienti ai quali non si può somministrare a lungo il clopidogrel (ad esempio quando è programmato a breve un intervento chirurgico non cardiaco³⁹⁶), i DES vanno utilizzati con cautela. Per questi pazienti gli stent metallici non rivestiti sono probabilmente la scelta più sicura.

Tabella XVII. Effetti degli stent a rilascio di farmaco (DES) a seconda delle dimensioni medie del vaso di riferimento.

	SIRIUS			TAXUS-IV		
	Piccoli ~ 2.3 mm	Medi ~ 2.8 mm	Grandi ~ 3.3 mm	Piccoli ~ 2.2 mm	Medi ~ 2.7 mm	Grandi ~ 3.3 mm
RR						
Controlli (%)	42.9	36.5	30.2	38.5	26.5	15.7
DES (%)	18.6*	6.3*	1.9*	10.2*	6.5*	7.1
TLR						
Controlli (%)	20.6	18.3	12.0	15.6	10.3	7.5
DES (%)	7.3*	3.2*	1.8*	3.3*	3.1*	2.7*

RR = tasso di restenosi; TLR = rivascolarizzazione della lesione trattata. * p < 0.05 rispetto agli stent metallici non rivestiti.

Tabella XIX. Raccomandazioni per l'impiego degli stent a rilascio di farmaco (DES) in pazienti con lesioni *de novo* delle arterie coronarie native.

DES	Indicazione	Classi delle raccomandazioni e livelli di evidenza	Studi randomizzati per i livelli A o B
Stent Cypher	Lesioni <i>de novo</i> in vasi nativi in base ai criteri di inclusione	I B	SIRIUS
Stent Taxus	Lesioni <i>de novo</i> in vasi nativi in base ai criteri di inclusione	I B	TAXUS-IV
Stent Taxus	Lesioni lunghe <i>de novo</i> in vasi native in base ai criteri di inclusione	I B	TAXUS-VI

Esistono soltanto tre studi positivi, controllati, randomizzati con sufficiente potenza e con un endpoint clinico principale ed un intervallo di tempo adeguato. I criteri di inclusione principali per gli studi SIRIUS, TAXUS-IV e TAXUS-VI erano simili: angina stabile o instabile oppure ischemia documentata. Le stenosi dovevano essere $> 50 < 100\%$ e in vasi nativi. Nello studio SIRIUS, i criteri di inclusione prevedevano un diametro di riferimento ed una lunghezza della lesione rispettivamente di 2.5-3.5 e 15-30 mm. Il diametro di riferimento nello studio TAXUS-IV era 2.5-3.75 mm. La lunghezza della lesione era 10-28 mm nel TAXUS-IV e 18-40 mm nel TAXUS-VI. I criteri di esclusione principali erano un infarto miocardico acuto oppure uno stato postinfartuale con livelli di creatinichinasi/creatinichinasi-MB elevati, la presenza di lesioni a livello degli osti o delle biforcazioni, un tronco comune non protetto, un trombo visibile, una tortuosità eccessiva e/o la presenza di calcificazioni.

Indicazioni all'impianto di stent a rilascio di farmaco

Paure di ripercussioni medico-legali sia in caso di impiego che di non impiego dei DES sono infondate ed è improbabile che si concretizzeranno³⁹⁷. Un DES non va mai impiantato al solo scopo di evitare potenziali vertenze³⁹⁷.

Ci sono due possibili approcci alla formulazione di raccomandazioni per l'utilizzo dei DES: uno è basato su calcoli di costo-efficacia³⁹⁸, l'altro si limita a raccomandare il loro impiego sulla base di criteri di inclusione/esclusione degli studi randomizzati. In base ai livelli di evidenza, soltanto gli stent Cypher e Taxus possono essere raccomandati ad un livello I B per quanto riguarda i criteri di inclusione/esclusione degli studi SIRIUS, TAXUS-IV e TAXUS-VI (Tab. XIX).

L'Istituto NICE del sistema sanitario nazionale britannico raccomanda l'impiego dei DES nei seguenti casi³⁹⁹: l'impiego di uno stent Cypher (a rilascio di sirolimus) oppure di uno stent Taxus (a rilascio di paclitaxel) è raccomandato in caso di PCI in pazienti con CAD sintomatica, nei quali l'arteria da trattare ha un calibro < 3 mm (diametro interno) oppure la lesione è lunga > 15 mm. Queste linee guida sull'utilizzo dei DES non valgono per pazienti con infarto miocardico sviluppatosi nelle precedenti 24 ore, oppure con evidenza angiografica di trombo nell'arteria da trattare³⁹⁹. Ciononostante, i DES sono stati utilizzati anche in caso di angina instabile e infarto miocardico acuto⁴⁰⁰.

Tutte le seguenti applicazioni, specialmente in caso di rischio aumentato di restenosi⁴⁰¹⁻⁴⁰³, necessitano di ulteriori studi (raccomandazione attuale IIa C):

- vasi piccoli,
- CTO,
- lesioni in corrispondenza degli osti/biforcazioni,
- stenosi di bypass,
- diabete mellito insulino-dipendente,
- malattia multivasale,
- malattia del tronco comune non protetto,
- restenosi intrastent.

Sebbene non esistano ancora studi randomizzati al riguardo, lo stenting diretto (cioè senza predilatazione)

con gli stent Cypher e Taxus sembra sicuro ed efficace⁴⁰⁴.

Assisteremo ad una notevole riduzione dei costi delle cure mediche se i DES limiteranno in modo significativo il numero di pazienti da sottoporre a CABG, specie i pazienti con malattia multivasale e/o diabete mellito.

In sintesi, soltanto due DES hanno mostrato effetti significativamente positivi in studi prospettici randomizzati con endpoint principali clinici ed un follow-up adeguato: lo stent Cypher (sirolimus) e quello Taxus (paclitaxel). Raccomandazioni basate sull'evidenza per l'impiego di DES devono focalizzarsi sui criteri di arruolamento degli studi SIRIUS, TAXUS-IV e TAXUS-VI. In questi pazienti, i tassi di rivascularizzazione dell'arteria trattata erano $< 10\%$. Le analisi per sottogruppi dei vasi di piccole dimensioni e nei pazienti diabetici sono incoraggianti. Sebbene i dati di registro per la restenosi intrastent come anche per altre lesioni ad alto rischio di restenosi intrastent (lesioni in corrispondenza degli osti o delle biforcazioni, CTO, malattia multivasale, stenosi di bypass e lesioni del tronco comune non protetto) siano incoraggianti, sono tuttavia necessari studi randomizzati per poter ottenere livelli di evidenza più elevati per questi sottogruppi di pazienti. Attualmente si ritiene obbligatoria una terapia prolungata (almeno 6 mesi) con clopidogrel (associato all'ASA), al fine di evitare la trombosi tardiva dello stent. Quindi, in pazienti che devono sottoporsi oppure che si sottoporranno a breve a chirurgia non cardiaca, i DES non vanno impiantati. Per questi pazienti gli stent metallici non rivestiti sono probabilmente la scelta più sicura. Sia i medici che i pazienti vanno messi al corrente che la terapia con clopidogrel non va sospesa precocemente, neanche in caso di procedure minori come le cure odontoiatriche.

BIBLIOGRAFIA

1. Priori SG, Klein W, Bassand JP. Medical practice guidelines. Separating science from economics. Eur Heart J 2003; 24: 1962-4.

2. Bassand JP. Improving the quality and dissemination of guidelines: the quest for the Holy Grail. *Eur Heart J* 2000; 21: 1289-90.
3. Togni M, Balmer F, Pfiffner D, Maier W, Zeiher AM, Meier B. Percutaneous coronary interventions in Europe 1992-2001. *Eur Heart J* 2004; 25: 1208-13.
4. Committee for Practice Guidelines (CPG). European Society of Cardiology: Recommendations for Task Force Creation and Report Production. A document for Task Force members and expert panels responsible for the creation and production of guidelines and expert consensus documents. 2003 <http://www.escardio.org>
5. Smith SC Jr, Dove JT, Jacobs AK, et al. ACC/AHA guidelines of percutaneous coronary interventions (revision of the 1993 PTCA guidelines) - executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty). *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 2215-39.
6. Parisi AF, Folland ED, Hartigan P. A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease. Veterans Affairs ACME Investigators. *N Engl J Med* 1992; 326: 10-6.
7. Hartigan PM, Giacomini JC, Folland ED, Parisi AF. Two- to three-year follow-up of patients with single-vessel coronary artery disease randomized to PTCA or medical therapy (results of a VA cooperative study). Veterans Affairs Cooperative Studies Program ACME Investigators. *Angioplasty Compared to Medicine. Am J Cardiol* 1998; 82: 1445-50.
8. Pepine CJ, Geller NL, Knatterud GL, et al. The Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study: design of a randomized clinical trial, baseline data and implications for a long-term outcome trial. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1-10.
9. Davies RF, Goldberg AD, Forman S, et al. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study two-year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. *Circulation* 1997; 95: 2037-43.
10. Pitt B, Waters D, Brown WV, et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 70-6.
11. Amoroso G, Van Boven AJ, Crijns HJ. Drug therapy or coronary angioplasty for the treatment of coronary artery disease: new insights. *Am Heart J* 2001; 141 (Suppl): S22-S25.
12. The RITA-2 Trial Participants. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the Second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. *Lancet* 1997; 350: 461-8.
13. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Guyatt GH. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical treatment for non-acute coronary heart disease: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2000; 321: 73-7.
14. Pfisterer M. Long-term outcome in elderly patients with chronic angina managed invasively versus by optimized medical therapy: four-year follow-up of the randomized Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients (TIME). *Circulation* 2004; 110: 1213-8.
15. Claude J, Schindler C, Kuster GM, et al. Cost-effectiveness of invasive versus medical management of elderly patients with chronic symptomatic coronary artery disease. Findings of the randomized trial of invasive versus medical therapy in elderly patients with chronic angina (TIME). *Eur Heart J* 2004; 25: 2195-203.
16. Hoffman SN, TenBrook JA, Wolf MP, Pauker SG, Salem DN, Wong JB. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing coronary artery bypass graft with percutaneous transluminal coronary angioplasty: one- to eight-year outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1293-304.
17. Rubartelli P, Verna E, Niccoli L, et al. Coronary stent implantation is superior to balloon angioplasty for chronic coronary occlusions: six-year clinical follow-up of the GIS-SOC trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1488-92.
18. Rahel BM, Suttrop MJ, Laarman GJ, et al. Primary stenting of occluded native coronary arteries: final results of the Primary Stenting of Occluded Native Coronary Arteries (PRISON) study. *Am Heart J* 2004; 147: e22.
19. Sievert H, Rohde S, Utech A, et al. Stent or angioplasty after recanalization of chronic coronary occlusions? (The SARECCO Trial). *Am J Cardiol* 1999; 84: 386-90.
20. Sirnes PA, Golf S, Myreng Y, et al. Stenting in Chronic Coronary Occlusion (SICCO): a randomized, controlled trial of adding stent implantation after successful angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1444-51.
21. Höher M, Wohrle J, Grebe OC, et al. A randomized trial of elective stenting after balloon recanalization of chronic total occlusions. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 722-9.
22. Lotan C, Rozenman Y, Hendler A, et al. Stents in total occlusion for restenosis prevention. The multicentre randomized STOP study. The Israeli Working Group for Interventional Cardiology. *Eur Heart J* 2000; 21: 1960-6.
23. Buller CE, Dzavik V, Carere RG, et al. Primary stenting versus balloon angioplasty in occluded coronary arteries: the Total Occlusion Study of Canada (TOSCA). *Circulation* 1999; 100: 236-42.
24. Werner GS, Krack A, Schwarz G, Prochnau D, Betge S, Figulla HR. Prevention of lesion recurrence in chronic total coronary occlusions by paclitaxel-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 2301-6.
25. Hoyer A, Tanabe K, Lemos P, et al. Significant reduction in restenosis after the use of sirolimus-eluting stents in the treatment of chronic total occlusions. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1954-8.
26. Morrison DA, Sethi G, Sacks J, et al. A multicentre, randomized trial of percutaneous coronary intervention versus bypass surgery in high-risk unstable angina patients. The AWESOME (Veterans Affairs Cooperative Study #385, Angina With Extremely Serious Operative Mortality Evaluation) Investigators from the Cooperative Studies Program of the Department of Veterans Affairs. *Control Clin Trials* 1999; 20: 601-19.
27. Morrison DA, Sethi G, Sacks J, et al. Percutaneous coronary intervention versus repeat bypass surgery for patients with medically refractory myocardial ischemia: AWE-SOME randomized trial and registry experience with post-CABG patients. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1951-4.
28. Sedlis SP, Ramanathan KB, Morrison DA, Sethi G, Sacks J, Henderson W. Outcome of percutaneous coronary intervention versus coronary bypass grafting for patients with low left ventricular ejection fractions, unstable angina pectoris, and risk factors for adverse outcomes with bypass (the AWESOME Randomized Trial and Registry). *Am J Cardiol* 2004; 94: 118-20.
29. Brener SJ, Lytle BW, Casserly IP, Schneider JP, Topol EJ, Lauer MS. Propensity analysis of long-term survival after surgical or percutaneous revascularization in patients with multivessel coronary artery disease and high-risk features. *Circulation* 2004; 109: 2290-5.
30. Hlatky MA, Boothroyd DB, Melsop KA, et al. Medical costs and quality of life 10 to 12 years after randomization to angioplasty or bypass surgery for multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2004; 110: 1960-6.
31. Ijsselmuiden AJ, Ezechiels J, Westendorp IC, et al. Complete versus culprit vessel percutaneous coronary intervention in multivessel disease: a randomized comparison. *Am Heart J* 2004; 148: 467-74.

32. Serruys PW, Unger F, Sousa JE, et al. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med* 2001; 344: 1117-24.
33. Legrand VM, Serruys PW, Unger F, et al. Three-year outcome after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease. *Circulation* 2004; 109: 1114-20.
34. Botman KJ, Pijls NH, Bech JW, et al. Percutaneous coronary intervention or bypass surgery in multivessel disease? A tailored approach based on coronary pressure measurement. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 63: 184-91.
35. Lopez JJ, Ho KK, Stoler RC, et al. Percutaneous treatment of protected and unprotected left main coronary stenoses with new devices: immediate angiographic results and intermediate-term follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 345-52.
36. Kelley MP, Klugherz BD, Hashemi SM, et al. One-year clinical outcomes of protected and unprotected left main coronary artery stenting. *Eur Heart J* 2003; 24: 1554-9.
37. Arampatzis CA, Lemos PA, Tanabe K, et al. Effectiveness of sirolimus-eluting stent for treatment of left main coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003; 92: 327-9.
38. de Lezo JS, Medina A, Pan M, et al. Rapamycin-eluting stents for the treatment of unprotected left main coronary disease. *Am Heart J* 2004; 148: 481-5.
39. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331: 489-95.
40. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1994; 331: 496-501.
41. Erbel R, Haude M, Hopp HW, et al. Coronary-artery stenting compared with balloon angioplasty for restenosis after initial balloon angioplasty. Restenosis Stent Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 1672-8.
42. Versaci F, Gaspardone A, Tomai F, Crea F, Chiariello L, Giofrè PA. A comparison of coronary-artery stenting with angioplasty for isolated stenosis of the proximal left anterior descending coronary artery. *N Engl J Med* 1997; 336: 817-22.
43. Serruys PW, van Hout B, Bonnier H, et al. Randomised comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (Benestent II). *Lancet* 1998; 352: 673-81.
44. Betriu A, Masotti M, Serra A, et al. Randomized comparison of coronary stent implantation and balloon angioplasty in the treatment of de novo coronary artery lesions (START): a four-year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1498-506.
45. Al Suwaidi J, Berger PB, Holmes DR Jr. Coronary artery stents. *JAMA* 2000; 284: 1828-36.
46. Brophy JM, Belisle P, Joseph L. Evidence for use of coronary stents. A hierarchical Bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 138: 777-86.
47. Nordmann AJ, Hengstler P, Leimenstoll BM, Harr T, Young J, Bucher HC. Clinical outcomes of stents versus balloon angioplasty in non-acute coronary artery disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2004; 25: 69-80.
48. Al Suwaidi J, Holmes DR Jr, Salam AM, Lennon R, Berger PB. Impact of coronary artery stents on mortality and non-fatal myocardial infarction: meta-analysis of randomized trials comparing a strategy of routine stenting with that of balloon angioplasty. *Am Heart J* 2004; 147: 815-22.
49. Moreno R, Fernandez C, Alfonso F, et al. Coronary stenting versus balloon angioplasty in small vessels: a meta-analysis from 11 randomized studies. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1964-72.
50. Savage MP, Douglas JS Jr, Fischman DL, et al. Stent placement compared with balloon angioplasty for obstructed coronary bypass grafts. Saphenous Vein De Novo Trial Investigators. *N Engl J Med* 1997; 337: 740-7.
51. Hanekamp CE, Koolen JJ, Den Heijer P, et al, for the Venestent Study Group. Randomized study to compare balloon angioplasty and elective stent implantation in venous bypass grafts: the Venestent study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 60: 452-7.
52. Cutlip DE, Chhabra AG, Baim DS, et al. Beyond restenosis: five-year clinical outcomes from second-generation coronary stent trials. *Circulation* 2004; 110: 1226-30.
53. Versaci F, Gaspardone A, Tomai F, et al. A comparison of coronary artery stenting with angioplasty for isolated stenosis of the proximal left anterior descending coronary artery: five-year clinical follow-up. *Heart* 2004; 90: 672-5.
54. Mandadi VR, DeVoe MC, Ambrose JA, et al. Predictors of troponin elevation after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2004; 93: 747-50.
55. Ricciardi MJ, Davidson CJ, Gubernikoff G, et al. Troponin I elevation and cardiac events after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2003; 145: 522-8.
56. Kini AS, Lee P, Marmur JD, et al. Correlation of postpercutaneous coronary intervention creatine kinase-MB and troponin I elevation in predicting mid-term mortality. *Am J Cardiol* 2004; 93: 18-23.
57. Fuchs S, Kornowski R, Mehran R, et al. Prognostic value of cardiac troponin-I levels following catheter-based coronary interventions. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1077-82.
58. Wu AH, Boden WE, McKay RG. Long-term follow-up of patients with increased cardiac troponin concentrations following percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2002; 89: 1300-2.
59. Natarajan MK, Kreatsoulas C, Velianou JL, Mehta SR, Pericak D, Goodhart DM. Incidence, predictors, and clinical significance of troponin-I elevation without creatine kinase elevation following percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol* 2004; 93: 750-3.
60. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002; 23: 1809-40.
61. Thambyrajah J, De Belder MA. Management of non ST-segment elevation acute coronary syndromes - continuing the search for the bad guys. *Eur Heart J* 2003; 24: 490-3.
62. Brener SJ, Ellis SG, Schneider J, Apperson-Hansen C, Topol EJ. Abciximab-facilitated percutaneous coronary intervention and long-term survival - a prospective single-centre registry. *Eur Heart J* 2003; 24: 630-8.
63. McKay RG. "Ischemia-guided" versus "early invasive" strategies in the management of acute coronary syndrome/non-ST-segment elevation myocardial infarction: the interventionalist's perspective. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 96S-102S.
64. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 284: 835-42.
65. Garcia S, Canoniero M, Peter A, de Marchena E, Ferreira A. Correlation of TIMI risk score with angiographic severity and extent of coronary artery disease in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2004; 93: 813-6.
66. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without

- persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation* 2000; 101: 2557-67.
67. Cannon CP. Evidence-based risk stratification to target therapies in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 106: 1588-91.
68. Mukherjee D, Gurm H, Tang WH, et al. Outcome of acute myocardial infarction in patients with prior coronary artery bypass grafting treated with combination reduced fibrinolytic therapy and abciximab. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1198-203.
69. Wu AH, Parsons L, Every NR, Bates ER. Hospital outcomes in patients presenting with congestive heart failure complicating acute myocardial infarction: a report from the Second National Registry of Myocardial Infarction (NORMI-2). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1389-94.
70. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345: 1014-21.
71. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation* 2002; 105: 1760-3.
72. Khot UN, Jia G, Moliterno DJ, et al. Prognostic importance of physical examination for heart failure in non-ST-elevation acute coronary syndromes: the enduring value of Killip classification. *JAMA* 2003; 290: 2174-81.
73. Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, et al. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation* 2004; 109: 494-9.
74. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996; 335: 1342-9.
75. Okamatsu K, Takano M, Sakai S, et al. Elevated troponin T levels and lesion characteristics in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2004; 109: 465-70.
76. Heeschen C, Hamm CW, Goldmann B, Deu A, Langenbrink L, White HD. Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. PRISM Study Investigators. *Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management*. *Lancet* 1999; 354: 1757-62.
77. De Servi S, Cavallini C, Dellavalle A, et al. Non-ST-elevation acute coronary syndrome in the elderly: treatment strategies and 30-day outcome. *Am Heart J* 2004; 147: 830-6.
78. Jernberg T, James S, Lindahl B, et al. Natriuretic peptides in unstable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2004; 25: 1486-93.
79. Bazzino O, Fuselli JJ, Botto F, Perez De Arenaza D, Bahit C, Dadone J. Relative value of N-terminal probrain natriuretic peptide, TIMI risk score, ACC/AHA prognostic classification and other risk markers in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2004; 25: 859-66.
80. Gibson CM, Dumaine RL, Gelfand EV, et al. Association of glomerular filtration rate on presentation with subsequent mortality in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome; observations in 13 307 patients in five TIMI trials. *Eur Heart J* 2004; 25: 1998-2005.
81. Bach RG, Cannon CP, Weintraub WS, et al. The effect of routine, early invasive management on outcome for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med* 2004; 141: 186-95.
82. Fox KA, Goodman SG, Anderson FA Jr, et al. From guidelines to clinical practice: the impact of hospital and geographical characteristics on temporal trends in the management of acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2003; 24: 1414-24.
83. Bhatt DL, Roe MT, Peterson ED, et al. Utilization of early invasive management strategies for high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *JAMA* 2004; 292: 2096-104.
84. TIMI IIIB Investigators. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. *Circulation* 1994; 89: 1545-56.
85. McCullough PA, O'Neill WW, Graham M, et al. A prospective randomized trial of triage angiography in acute coronary syndromes ineligible for thrombolytic therapy. Results of the medicine versus angiography in thrombolytic exclusion (MATE) trial. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 596-605.
86. Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, et al. Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital (VANQWISH) Trial Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 1785-92.
87. Ottervanger JP, Armstrong P, Barnathan ES, et al. Association of revascularisation with low mortality in non-ST elevation acute coronary syndrome, a report from GUSTO IV-ACS. *Eur Heart J* 2004; 25: 1494-501.
88. Michalis LK, Stroumbis CS, Pappas K, et al. Treatment of refractory unstable angina in geographically isolated areas without cardiac surgery. Invasive versus conservative strategy (TRUCS study). *Eur Heart J* 2000; 21: 1954-9.
89. Spacek R, Widimsky P, Straka Z, et al. Value of first day angiography/angioplasty in evolving Non-ST segment elevation myocardial infarction: an open multicenter randomized trial. The VINO Study. *Eur Heart J* 2002; 23: 230-8.
90. The FRISC II Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. *Lancet* 1999; 354: 708-15.
91. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001; 344: 1879-87.
92. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, et al. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. Randomized Intervention Trial of unstable Angina. *Lancet* 2002; 360: 743-51.
93. Clayton TC, Pocock SJ, Henderson RA, et al. Do men benefit more than women from an interventional strategy in patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction? The impact of gender in the RITA 3 trial. *Eur Heart J* 2004; 25: 1641-50.
94. Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, et al. Evaluation of prolonged anti-thrombotic pre-treatment ("cooling-off" strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 1593-9.
95. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24: 28-66.

96. Anderson HV, Shaw RE, Brindis RG, et al. A contemporary overview of percutaneous coronary interventions. The American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry (ACC-NCDR). *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1096-103.
97. Vakili BA, Kaplan R, Brown DL. Volume-outcome relation for physicians and hospitals performing angioplasty for acute myocardial infarction in New York State. *Circulation* 2001; 104: 2171-6.
98. Zijlstra F. Does it matter where you go with an acute myocardial infarction? *Eur Heart J* 2001; 22: 1764-6.
99. Canto JG, Every NR, Magid DJ, et al. The volume of primary angioplasty procedures and survival after acute myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 1573-80.
100. Thiemann DR, Coresh J, Oetgen WJ, Powe NR. The association between hospital volume and survival after acute myocardial infarction in elderly patients. *N Engl J Med* 1999; 340: 1640-8.
101. Zahn R, Schiele R, Schneider S, et al. Decreasing hospital mortality between 1994 and 1998 in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty but not in patients treated with intravenous thrombolysis. Results from the pooled data of the Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction (MITRA) Registry and the Myocardial Infarction Registry (MIR). *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2064-71.
102. Chen EW, Canto JG, Parsons LS, et al. Relation between hospital intra-aortic balloon counterpulsation volume and mortality in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Circulation* 2003; 108: 951-7.
103. Epstein AJ, Rathore SS, Volpp KG, Krumholz HM. Hospital percutaneous coronary intervention volume and patient mortality, 1998 to 2000: does the evidence support current procedure volume minimums? *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1755-62.
104. Magid DJ, Calonge BN, Rumsfeld JS, et al. Relation between hospital primary angioplasty volume and mortality for patients with acute MI treated with primary angioplasty vs thrombolytic therapy. *JAMA* 2000; 284: 3131-8.
105. Corpus RA, House JA, Marso SP, et al. Multivessel percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease and acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2004; 148: 493-500.
106. Mehta RH, Montoye CK, Gallogly M, et al. Improving quality of care for acute myocardial infarction: The Guidelines Applied in Practice (GAP) Initiative. *JAMA* 2002; 287: 1269-76.
107. Henriques JP, Haasdijk AP, Zijlstra F. Outcome of primary angioplasty for acute myocardial infarction during routine duty hours versus during off-hours. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2138-42.
108. Sadeghi HM, Grines CL, Chandra HR, et al. Magnitude and impact of treatment delays on weeknights and weekends in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction (the CADILLAC trial). *Am J Cardiol* 2004; 94: 637-40.
109. Rentrop P, Blanke H, Wiegand V, Karsch KR. Wiedereröffnung ver-schlossener Kranzgefäße im akuten Infarkt mit Hilfe von Kathetern. Transluminale Rekanalisation. *Dtsch Med Wochenschr* 1979; 104: 1401-5.
110. Grüntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet* 1978; 1: 263.
111. Tamis-Holland JE, Palazzo A, Stebbins AL, et al. Benefits of direct angioplasty for women and men with acute myocardial infarction: results of the Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries in Acute Coronary Syndromes Angioplasty (GUSTO II-B) Angioplasty Substudy. *Am Heart J* 2004; 147: 133-9.
112. Goldenberg I, Matetzky S, Halkin A, et al. Primary angioplasty with routine stenting compared with thrombolytic therapy in elderly patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2003; 145: 862-7.
113. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361: 13-20.
114. Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ, et al. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999; 341: 1413-9.
115. Nunn CM, O'Neill WW, Rothbaum D, et al. Long-term outcome after primary angioplasty: report from the primary angioplasty in myocardial infarction (PAMI-I) trial. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 640-6.
116. Grines CL, Serruys P, O'Neill WW. Fibrinolytic therapy: is it a treatment of the past? *Circulation* 2003; 107: 2538-42.
117. Grines CL, Browne KF, Marco J, et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 1993; 328: 673-9.
118. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators. *N Engl J Med* 1997; 336: 1621-8.
119. Aversano T, Aversano LT, Passamani E, et al, for the Atlantic Cardiovascular Patient Outcomes Research Team (C-PORT). Thrombolytic therapy vs primary percutaneous coronary intervention for myocardial infarction in patients presenting to hospitals without on-site cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 1943-51.
120. Widimsky P, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, Bednar F, Suryapranata H. Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs immediate thrombolysis vs combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory. The PRAGUE study. *Eur Heart J* 2000; 21: 823-31.
121. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, et al. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial - PRAGUE-2. *Eur Heart J* 2003; 24: 94-104.
122. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, et al, for the DANAMI-2 Investigators. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 349: 733-42.
123. Cragg DR, Friedman HZ, Bonema JD, et al. Outcome of patients with acute myocardial infarction who are ineligible for thrombolytic therapy. *Ann Intern Med* 1991; 115: 173-7.
124. Brodie BR, Weintraub RA, Stuckey TD, et al. Outcomes of direct coronary angioplasty for acute myocardial infarction in candidates and non-candidates for thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 1991; 67: 7-12.
125. Zijlstra F, van't Hof AW, Liem AL, Hoorntje JC, Suryapranata H, de Boer MJ. Transferring patients for primary angioplasty: a retrospective analysis of 104 selected high risk patients with acute myocardial infarction. *Heart* 1997; 78: 333-6.
126. Vermeer F, Oude Ophuis AJ, vd Berg EJ, et al. Prospective randomised comparison between thrombolysis, rescue PTCA, and primary PTCA in patients with extensive myocardial infarction admitted to a hospital without PTCA facilities: a safety and feasibility study. *Heart* 1999; 82: 426-31.
127. Grines CL, Westerhausen DR Jr, Grines LL, et al. A ran-

- domized trial of transfer for primary angioplasty versus on-site thrombolysis in patients with high-risk myocardial infarction: the Air Primary Angioplasty in Myocardial Infarction study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1713-9.
128. Schömig A, Ndrepepa G, Mehilli J, et al. Therapy-dependent influence of time-to-treatment interval on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction treated with coronary artery stenting or thrombolysis. *Circulation* 2003; 108: 1084-8.
129. Zahn R, Schiele R, Gitt AK, et al, for the Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction (MITRA) Study Group, Myocardial Infarction Registry Study Group. Impact of prehospital delay on mortality in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty and intravenous thrombolysis. *Am Heart J* 2001; 142: 105-11.
130. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, et al. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet* 2002; 360: 825-9.
131. Danchin N, Blanchard D, Steg PG, et al. Impact of prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction on 1-year outcome: results from the French Nationwide USIC 2000 Registry. *Circulation* 2004; 110: 1909-15.
132. Zijlstra F, Patel A, Jones M, et al. Clinical characteristics and outcome of patients with early (< 2 h), intermediate (2-4 h) and late (> 4 h) presentation treated by primary coronary angioplasty or thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002; 23: 550-7.
133. Bertrand ME, McFadden EP. Late is perhaps not too late for primary PCI in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002; 23: 1146-8.
134. Dalby M, Bouzamondo A, Lechat P, Montalescot G. Transfer for primary angioplasty versus immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Circulation* 2003; 108: 1809-14.
135. Zijlstra F. Angioplasty vs thrombolysis for acute myocardial infarction: a quantitative overview of the effects of interhospital transportation. *Eur Heart J* 2003; 24: 21-3.
136. Wharton TP, Grines LL, Turco MA, et al. Primary angioplasty in acute myocardial infarction at hospitals with no surgery on-site (The PAMI-No SOS Study) versus transfer to surgical centers for primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1943-50.
137. Wennberg DE, Lucas FL, Siewers AE, Kellett MA, Malenka DJ. Outcomes of percutaneous coronary interventions performed at centres without and with onsite coronary artery bypass graft surgery. *JAMA* 2004; 292: 1961-8.
138. Loubeyre C, Morice MC, Lefevre T, Piechaud JF, Louvard Y, Dumas P. A randomized comparison of direct stenting with conventional stent implantation in selected patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 15-21.
139. Suryapranata H, van't Hof AW, Hoorntje JC, de Boer MJ, Zijlstra F. Randomized comparison of coronary stenting with balloon angioplasty in selected patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 2502-5.
140. Grines CL, Cox DA, Stone GW, et al. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 1949-56.
141. Stone GW, Grines CL, Cox DA, et al, for the CADILLAC Investigators. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 346: 957-66.
142. Herrmann HC, Moliterno DJ, Ohman EM, et al. Facilitation of early percutaneous coronary intervention after reteplase with or without abciximab in acute myocardial infarction: results from the SPEED (GUSTO-4 Pilot) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1489-96.
143. Ross AM, Coyne KS, Reiner JS, et al. A randomized trial comparing primary angioplasty with a strategy of short-acting thrombolysis and immediate planned rescue angioplasty in acute myocardial infarction: the PACT trial. PACT Investigators. Plasminogen-activator Angioplasty Compatibility Trial. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1954-62.
144. Kastrati A, Mehilli J, Schlotterbeck K, et al, for the BRAVE Study Investigators. Early administration of reteplase plus abciximab vs abciximab alone in patients with acute myocardial infarction referred for percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 947-54.
145. The GUSTO V Investigators. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1905-14.
146. Ellis SG, Armstrong P, Betriu A, et al. Facilitated percutaneous coronary intervention versus primary percutaneous coronary intervention: design and rationale of the Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events (FINESSE) trial. *Am Heart J* 2004; 147: E16.
147. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, et al, for the ADMIRAL Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; 344: 1895-903.
148. Van't Hof AW, Ernst N, De Boer MJ, et al. Facilitation of primary coronary angioplasty by early start of a glycoprotein 2b/3a inhibitor: results of the ongoing tirofiban in myocardial infarction evaluation (On-TIME) trial. *Eur Heart J* 2004; 25: 837-46.
149. Lee DP, Herity NA, Hiatt BL, et al. Adjunctive platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition with tirofiban before primary angioplasty improves angiographic outcomes: results of the Tirofiban Given in the Emergency Room before Primary Angioplasty (TIGER-PA) pilot trial. *Circulation* 2003; 107: 1497-501.
150. Gyöngyösi M, Domanovits H, Benzer W, et al. Use of abciximab prior to primary angioplasty in STEMI results in early recanalization of the infarct-related artery and improved myocardial tissue reperfusion - results of the Austrian multicentre randomized ReoPro-BRIDGING Study. *Eur Heart J* 2004; 25: 2125-33.
151. Montalescot G, Borentain M, Payot L, Collet JP, Thomas D. Early vs late administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in primary percutaneous coronary intervention of acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 292: 362-6.
152. Ellis SG, da Silva ER, Heyndrickx G, et al. Randomized comparison of rescue angioplasty with conservative management of patients with early failure of thrombolysis for acute anterior myocardial infarction. *Circulation* 1994; 90: 2280-84.
153. Ellis SG, Da Silva ER, Spaulding CM, Nobuyoshi M, Weiner B, Talley JD. Review of immediate angioplasty after fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: insights from the RESCUE I, RESCUE II, and other contemporary clinical experiences. *Am Heart J* 2000; 139: 1046-53.
154. Sutton AG, Campbell PG, Graham R, et al. A randomized trial of rescue angioplasty versus a conservative approach for failed fibrinolysis in ST-segment elevation myocardial infarction: the Middlesbrough Early Revascularization to Limit Infarction (MERLIN) trial. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 287-96.
155. Grines CL, O'Neill WW. Rescue angioplasty: does the concept need to be rescued? *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 297-9.
156. Gershlick AH, Hughes S, Abrams K, et al. Rescue angioplasty following failed thrombolysis: the REACT Trial. 2005, in press.
157. Schömig A, Ndrepepa G, Mehilli J, et al. A randomized trial of coronary stenting versus balloon angioplasty as a res-

- cue intervention after failed thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 2073-9.
158. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock? *N Engl J Med* 1999; 341: 625-34.
159. Fincke R, Hochman JS, Lowe AM, et al. Cardiac power is the strongest hemodynamic correlate of mortality in cardiogenic shock: a report from the SHOCK trial registry. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 340-8.
160. Urban P, Stauffer JC, Bleed D, et al. A randomized evaluation of early revascularization to treat shock complicating acute myocardial infarction. The (Swiss) Multicentre Trial of Angioplasty for Shock-(S)MASH. *Eur Heart J* 1999; 20: 1030-8.
161. Webb JG, Lowe AM, Sanborn TA, et al. Percutaneous coronary intervention for cardiogenic shock in the SHOCK trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1380-6.
162. Urban PM, Freedman RJ, Ohman EM, et al. In-hospital mortality associated with the use of intra-aortic balloon counterpulsation. *Am J Cardiol* 2004; 94: 181-5.
163. Jacobs AK, French JK, Col J, et al. Cardiogenic shock with non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock? *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1091-6.
164. Zeymer U, Vogt A, Zahn R, et al. Predictors of in-hospital mortality in 1333 patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock treated with primary percutaneous coronary intervention (PCI). Results of the primary PCI registry of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte (ALKK). *Eur Heart J* 2004; 25: 322-8.
165. Prasad A, Lennon RJ, Rihal CS, Berger PB, Holmes DR Jr. Outcomes of elderly patients with cardiogenic shock treated with early percutaneous revascularization. *Am Heart J* 2004; 147: 1066-70.
166. Fang J, Alderman MH. Revascularization among patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock and impact of American College of Cardiology/American Heart Association guidelines. *Am J Cardiol* 2004; 94: 1281-5.
167. Zeymer U, Uebis R, Vogt A, et al. Randomized comparison of percutaneous transluminal coronary angioplasty and medical therapy in stable survivors of acute myocardial infarction with single vessel disease: a study of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte. *Circulation* 2003; 108: 1324-8.
168. Gupta M, Chang WC, Van de Werf F, et al. International differences in in-hospital revascularization and outcomes following acute myocardial infarction: a multilevel analysis of patients in ASSENT-2. *Eur Heart J* 2003; 24: 1640-50.
169. Gibson CM, Karha J, Murphy SA, et al. Early and long-term clinical outcomes associated with re-infarction following fibrinolytic administration in the Thrombolysis in Myocardial Infarction trials. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 7-16.
170. Stenestrand U, Wallentin L. Early revascularisation and 1-year survival in 14-day survivors of acute myocardial infarction: a prospective cohort study. *Lancet* 2002; 359: 1805-11.
171. Kaul P, Armstrong PW, Chang WC, et al. Long-term mortality of patients with acute myocardial infarction in the United States and Canada: comparison of patients enrolled in Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO)-I. *Circulation* 2004; 110: 1754-60.
172. Scheller B, Hennen B, Hammer B, et al, for the SIAM Study Group. Beneficial effects of immediate stenting after thrombolysis in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 634-41.
173. Fernandez-Aviles F, Alonso JJ, Castro-Beiras A, et al. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1045-53.
174. Le May MR, Wells GA, Labinaz M, et al. Combined Angioplasty and Pharmacological Intervention versus Thrombolysis Alone in Acute Myocardial Infarction (CAPITAL AMI). 2005, in press.
175. Thiele H, Engelmann L, Elsner K, et al. Comparison of pre-hospital fibrinolytic/abciximab therapy with prehospital initiated facilitated percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. 2005, in press.
176. Verheugt FW. Lyse now, stent later: the grace of GRACIA. *Lancet* 2004; 364: 1014-5.
177. Madsen JK, Grande P, Saunamaki K, et al. Danish multicenter randomized study of invasive versus conservative treatment in patients with inducible ischemia after thrombolysis in acute myocardial infarction (DANAMI). Danish Trial in Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 1997; 96: 748-55.
178. Sheehan FH, Braunwald E, Canner P, et al. The effect of intravenous thrombolytic therapy on left ventricular function: a report on tissue-type plasminogen activator and streptokinase from the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI Phase I) trial. *Circulation* 1987; 75: 817-29.
179. Yousef ZR, Redwood SR, Bucknall CA, Sulke AN, Marber MS. Late intervention after anterior myocardial infarction: effects on left ventricular size, function, quality of life, and exercise tolerance: results of the Open Artery Trial (TOAT Study). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 869-76.
180. Steg PG, Thuair C, Himbert D, et al, for the DECOPI Investigators. DECOPI (Desobstruction Coraire en Post-Infarctus): a randomized multicentre trial of occluded artery angioplasty after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2004; 25: 2187-94.
181. Yousef ZR, Marber MS. The open artery hypothesis: potential mechanisms of action. *Prog Cardiovasc Dis* 2000; 42: 419-38.
182. De Luca G, van't Hof AW, de Boer MJ, et al. Time-to-treatment significantly affects the extent of ST-segment resolution and myocardial blush in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *Eur Heart J* 2004; 25: 1009-13.
183. De Luca G, Suryapranata H, Zijlstra F, et al. Symptom-onset-to-balloon time and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 991-7.
184. De Luca G, Suryapranata H, Ottavanger JP, Antman EM. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts. *Circulation* 2004; 109: 1223-5.
185. Gibson CM, Murphy SA, Kirtane AJ, et al. Association of duration of symptoms at presentation with angiographic and clinical outcomes after fibrinolytic therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 980-7.
186. Nallamothu BK, Antman EM, Bates ER. Primary percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: does the choice of fibrinolytic agent impact on the importance of time-to-treatment? *Am J Cardiol* 2004; 94: 772-4.
187. Ozdemir M, Cemri M, Yalcin R, Cengel A. Use of intra-coronary adenosine for the management of slow-no-reflow phenomenon during percutaneous interventions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 54: 267-8.

188. Hillegass WB, Dean NA, Liao L, Rhinehart RG, Myers PR. Treatment of no-reflow and impaired flow with the nitric oxide donor nitroprusside following percutaneous coronary interventions: initial human clinical experience. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1335-43.
189. Wang HJ, Lo PH, Lin JJ, Lee H, Hung JS. Treatment of slow/no-reflow phenomenon with intracoronary nitroprusside injection in primary coronary intervention for acute myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 63: 171-6.
190. Barcin C, Denktas AE, Lennon RJ, et al. Comparison of combination therapy of adenosine and nitroprusside with adenosine alone in the treatment of angiographic no-reflow phenomenon. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 61: 484-91.
191. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, et al. Expert Consensus Document on the Use of Antiplatelet Agents. The Task Force on the Use of Antiplatelet Agents in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 1-16.
192. The Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
193. Savage MP, Goldberg S, Bove AA, et al. Effect of thromboxane A2 blockade on clinical outcome and restenosis after successful coronary angioplasty. Multi-Hospital Eastern Atlantic Restenosis Trial (M-HEART II). *Circulation* 1995; 92: 3194-200.
194. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988; 2: 349-60.
195. Bhatt DL. Aspirin resistance: more than just a laboratory curiosity. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1127-9.
196. Hall P, Nakamura S, Maiello L, et al. A randomized comparison of combined ticlopidine and aspirin therapy versus aspirin therapy alone after successful intravascular ultrasound-guided stent implantation. *Circulation* 1996; 93: 215-22.
197. Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334: 1084-9.
198. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al. A clinical trial comparing three anti-thrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 339: 1665-71.
199. Bertrand ME, Legrand V, Bolland J, et al. Randomized multicentre comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The full anticoagulation versus aspirin and ticlopidine (FANTASTIC) study. *Circulation* 1998; 98: 1597-603.
200. Urban P, Macaya C, Rupprecht HJ, et al. Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high-risk patients: the Multi-center Aspirin and Ticlopidine Trial After Intracoronary Stenting (MATTIS). *Circulation* 1998; 98: 2126-32.
201. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH, Investigators FT. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study (CLASSICS). *Circulation* 2000; 102: 624-9.
202. Taniuchi M, Kurz HI, Lasala JM. Randomized comparison of ticlopidine and clopidogrel after intracoronary stent implantation in a broad patient population. *Circulation* 2001; 104: 539-43.
203. Müller C, Büttner HJ, Petersen J, Roskamm H. A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after the placement of coronary-artery stents. *Circulation* 2000; 101: 590-3.
204. 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.
205. Moussa I, Oetgen M, Roubin G, et al. Effectiveness of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin in preventing stent thrombosis after coronary stent implantation. *Circulation* 1999; 99: 2364-6.
206. Berger PB. Clopidogrel instead of ticlopidine after coronary stent placement: is the switch justified? *Am Heart J* 2000; 140: 354-8.
207. Bhatt DL, Bertrand ME, Berger PB, et al. Meta-analysis of randomized and registry comparisons of ticlopidine with clopidogrel after stenting. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 9-14.
208. Berger PB, Bell MR, Rihal CS, et al. Clopidogrel versus ticlopidine after intracoronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1891-4.
209. Mishkel GJ, Aguirre FV, Ligon RW, Rocha-Singh KJ, Lucore CL. Clopidogrel as adjunctive antiplatelet therapy during coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1884-90.
210. Vivekananthan DP, Bhatt DL, Chew DP, et al. Effect of clopidogrel pre-treatment on periprocedural rise in C-reactive protein after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2004; 94: 358-60.
211. Lepäntalo A, Virtanen KS, Heikkilä J, Wartiovaara U, Lasila R. Limited early antiplatelet effect of 300 mg clopidogrel in patients with aspirin therapy undergoing percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2004; 25: 476-83.
212. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT III, et al, for the CREDO Investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2411-20.
213. Chan AW, Moliterno DJ, Berger PB, et al. Triple antiplatelet therapy during percutaneous coronary intervention is associated with improved outcomes including one-year survival: results from the Do Tirofiban and ReoPro Give Similar Efficacy Outcome Trial (TARGET). *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1188-95.
214. Kastrati A, von Beckerath N, Joost A, Pogatsa-Murray G, Gorchakova O, Schömig A. Loading with 600 mg clopidogrel in patients with coronary artery disease with and without chronic clopidogrel therapy. *Circulation* 2004; 110: 1916-9.
215. Kastrati A, Mehilli J, Schühlen H, et al. A clinical trial of abciximab in elective percutaneous coronary intervention after pre-treatment with clopidogrel. *N Engl J Med* 2004; 350: 232-8.
216. Kandzari DE, Berger PB, Kastrati A, et al. Influence of treatment duration with a 600-mg dose of clopidogrel before percutaneous coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 2133-6.
217. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
218. Berger PB, Steinhubl S. Clinical implications of percutaneous coronary intervention-clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events (PCI-CURE) study: a US perspective. *Circulation* 2002; 106: 2284-7.
219. Fox KA, Mehta SR, Peters R, et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable Angina to

- Prevent Recurrent Ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004; 110: 1202-8.
220. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation* 2003; 108: 1682-7.
221. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction - 2002: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the management of patients with unstable angina). *Circulation* 2002; 106: 1893-900.
222. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pre-treatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527-33.
223. Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation* 2003; 107: 32-7.
224. Saw J, Steinhilb SR, Berger PB, et al. Lack of adverse clopidogrel-atorvastatin clinical interaction from secondary analysis of a randomized, placebo-controlled clopidogrel trial. *Circulation* 2003; 108: 921-4.
225. Müller I, Besta F, Schulz C, Massberg S, Schömig A, Gawaz M. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. *Thromb Haemost* 2003; 89: 783-7.
226. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109: 3171-5.
227. Kaluski E, Krakover R, Cotter G, et al. Minimal heparinization in coronary angioplasty - how much heparin is really warranted? *Am J Cardiol* 2000; 85: 953-6.
228. Oler A, Whooley MA, Oler J, Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. *JAMA* 1996; 276: 811-5.
229. Theroux P, Ouimet H, McCans J, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988; 319: 1105-11.
230. Cohen M. The role of low-molecular-weight heparin in the management of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41 (Suppl S): 55S-61S.
231. Klein W, Buchwald A, Hillis SE, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease. Fragmin in unstable coronary artery disease study (FRIC). *Circulation* 1997; 96: 61-8.
232. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 1999; 100: 1593-601.
233. Antman EM, Cohen M, McCabe C, Goodman SG, Murphy SA, Braunwald E. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin for preventing clinical events at 1-year follow-up of TIMI 11B and ESSENCE. *Eur Heart J* 2002; 23: 308-14.
234. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 447-52.
235. Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction: FRAX.I.S. (FRAXiparine in Ischaemic Syndrome). *Eur Heart J* 1999; 20: 1553-62.
236. The FRISC II Investigators. Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. Fragmin and Fast Revascularisation During Instability in Coronary Artery Disease. *Lancet* 1999; 354: 701-7.
237. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, et al. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA* 2004; 292: 45-54.
238. Blazing MA, de Lemos JA, White HD, et al, for the A to Z Investigators. Safety and efficacy of enoxaparin vs unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes who receive tirofiban and aspirin: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 55-64.
239. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, et al. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for anti-thrombin therapy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA* 2004; 292: 89-96.
240. Schünemann HJ, Cook D, Grimshaw J, et al. Anti-thrombotic and thrombolytic therapy: from evidence to application: the Seventh ACCP Conference on Anti-thrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 688S-696S.
241. Collet JP, Montalescot G, Golmard JL, et al. Subcutaneous enoxaparin with early invasive strategy in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2004; 147: 655-61.
242. De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin in patients treated with tirofiban, aspirin and an early conservative initial management strategy: results from the A phase of the A-to-Z trial. *Eur Heart J* 2004; 25: 1688-94.
243. Ross AM, Molhoek P, Lundergan C, et al. Randomized comparison of enoxaparin, a low-molecular-weight heparin, with unfractionated heparin adjunctive to recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis and aspirin: Second Trial of Heparin and Aspirin Reperfusion Therapy (HART II). *Circulation* 2001; 104: 648-52.
244. Antman EM, Louwerenburg HW, Baars HF, et al. Enoxaparin as adjunctive anti-thrombin therapy for ST-elevation myocardial infarction: results of the ENTIRE-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 23 Trial. *Circulation* 2002; 105: 1642-9.
245. Coussement PK, Bassand JP, Convens C, et al. A synthetic factor-Xa inhibitor (ORG31540/SR9017A) as an adjunct to fibrinolysis in acute myocardial infarction. The PENTAL-YSE study. *Eur Heart J* 2001; 22: 1716-24.
246. Marso SP, Lincoff AM, Ellis SG, et al. Optimizing the percutaneous interventional outcomes for patients with diabetes mellitus: results of the EPISTENT (Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting Trial) diabetic substudy. *Circulation* 1999; 100: 2477-84.
247. Mehilli J, Kastrati A, Schühlen H, et al. Randomized clinical trial of abciximab in diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary interventions after treatment with a high loading dose of clopidogrel. *Circulation* 2004; 110: 3627-35.
248. Kong DF, Hasselblad V, Harrington RA, et al. Meta-analysis of survival with platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists for percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol* 2003; 92: 651-5.
249. Wijpkema JS, Jessurun GA, Van Boven AJ, Versteeg DI, Hautvast RW, Tio RA. Clinical impact of abciximab on

- long-term outcome after complex coronary angioplasty. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 60: 339-43.
250. The GUSTO IV-ACS Investigators. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1915-24.
251. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 1498-505.
252. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 1488-97.
253. The PARAGON Investigators. International, randomized, controlled trial of lamifiban (a platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor), heparin, or both in unstable angina. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute Coronary Syndrome Events in a Global Organization Network. *Circulation* 1998; 97: 2386-95.
254. The PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *N Engl J Med* 1998; 339: 436-43.
255. The PARAGON-B Investigators. Randomized, placebo-controlled trial of titrated intravenous lamifiban for acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 105: 316-21.
256. Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, et al. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 340: 1623-9.
257. The EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994; 330: 956-61.
258. The EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 1997; 336: 1689-96.
259. The EPISTENT Investigators. Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. *Lancet* 1998; 352: 87-92.
260. The ERASER Investigators. Acute platelet inhibition with abciximab does not reduce in-stent restenosis (ERASER study). *Circulation* 1999; 100: 799-806.
261. The ESPRIT Investigators. Novel dosing regimen of eptifibatide in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 2037-44.
262. The IMPACT-II Investigators. Randomised placebo-controlled trial of effect of eptifibatide on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT-II. Integrilin to Minimise Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis-II. *Lancet* 1997; 349: 1422-8.
263. The RESTORE Investigators. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and Restenosis. *Circulation* 1997; 96: 1445-53.
264. Dalby M, Montalescot G, Sollier CB, et al. Eptifibatide provides additional platelet inhibition in non-ST-elevation myocardial infarction patients already treated with aspirin and clopidogrel. Results of the platelet activity extinction in non-Q-wave myocardial infarction with aspirin, clopidogrel, and eptifibatide (PEACE) study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 162-8.
265. Roe MT, Christenson RH, Ohman EM, et al, for the EARLY Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of early eptifibatide for non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2003; 146: 993-8.
266. Moliterno DJ, Yakubov SJ, DiBattiste PM, et al. Outcomes at 6 months for the direct comparison of tirofiban and abciximab during percutaneous coronary revascularisation with stent placement: the TARGET follow-up study. *Lancet* 2002; 360: 355-60.
267. Stone GW, Moliterno DJ, Bertrand M, et al. Impact of clinical syndrome acuity on the differential response to 2 glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients undergoing coronary stenting: the TARGET Trial. *Circulation* 2002; 105: 2347-54.
268. Danzi GB, Sesana M, Capuano C, Mauri L, Berra Centurini P, Baglini R. Comparison in patients having primary coronary angioplasty of abciximab versus tirofiban on recovery of left ventricular function. *Am J Cardiol* 2004; 94: 35-9.
269. Valgimigli M, Percoco G, Barbieri D, et al. The additive value of tirofiban administered with the high-dose bolus in the prevention of ischemic complications during high-risk coronary angioplasty: the ADVANCE Trial. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 14-9.
270. Ernst NM, Suryapranata H, Miedema K, et al. Achieved platelet aggregation inhibition after different antiplatelet regimens during percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1187-93.
271. Theroux P, Alexander J Jr, Dupuis J, et al. Upstream use of tirofiban in patients admitted for an acute coronary syndrome in hospitals with or without facilities for invasive management. PRISM-PLUS Investigators. *Am J Cardiol* 2001; 87: 375-80.
272. Greenbaum AB, Harrington RA, Hudson MP, et al. Therapeutic value of eptifibatide at community hospitals transferring patients to tertiary referral centers early after admission for acute coronary syndromes. PURSUIT Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 492-8.
273. Cannon CP, Turpie AG. Unstable angina and non-ST-elevation myocardial infarction: initial anti-thrombotic therapy and early invasive strategy. *Circulation* 2003; 107: 2640-5.
274. Boden WE, McKay RG. Optimal treatment of acute coronary syndromes - an evolving strategy. *N Engl J Med* 2001; 344: 1939-42.
275. Boden WE. "Routine invasive" versus "selective invasive" approaches to non-ST-segment elevation acute coronary syndromes management in the post-stent/platelet inhibition era. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 113S-122S.
276. Gibson CM, Singh KP, Murphy SA, et al. Association between duration of tirofiban therapy before percutaneous intervention and tissue level perfusion (a TACTICS-TIMI 18 substudy). *Am J Cardiol* 2004; 94: 492-4.
277. Lange RA, Hillis LD. Antiplatelet therapy for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 277-80.
278. Rebeiz AG, Dery JP, Tsiatis AA, et al. Optimal duration of eptifibatide infusion in percutaneous coronary intervention (an ESPRIT substudy). *Am J Cardiol* 2004; 94: 926-9.
279. Brener SJ, Barr LA, Burchenal JE, et al. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. ReoPro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators. *Circulation* 1998; 98: 734-41.

280. Neumann FJ, Kastrati A, Schmitt C, et al. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with abciximab on clinical and angiographic restenosis rate after the placement of coronary stents following acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 915-21.
281. Antoniucci D, Rodriguez A, Hempel A, et al. A randomized trial comparing primary infarct artery stenting with or without abciximab in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1879-85.
282. de Queiroz Fernandes Araújo JO, Veloso HH, De Paiva JM, Filho MW, De Paola AA. Efficacy and safety of abciximab on acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary interventions: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am Heart J* 2004; 148: 937-43.
283. Petronio AS, Musumeci G, Limbruno U, et al. Abciximab improves 6-month clinical outcome after rescue coronary angioplasty. *Am Heart J* 2002; 143: 334-41.
284. Ndrepepa G, Kastrati A, Neumann FJ, Schmitt C, Mehilli J, Schömig A. Five-year outcome of patients with acute myocardial infarction enrolled in a randomised trial assessing the value of abciximab during coronary artery stenting. *Eur Heart J* 2004; 25: 1635-40.
285. Topol EJ, Neumann FJ, Montalescot G. A preferred reperfusion strategy for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1886-9.
286. Kandzari DE, Hasselblad V, Tchong JE, et al. Improved clinical outcomes with abciximab therapy in acute myocardial infarction: a systematic overview of randomized clinical trials. *Am Heart J* 2004; 147: 457-62.
287. Lincoff AM. Direct thrombin inhibitors for non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: what, when, and where? *Am Heart J* 2003; 146: S23-S30.
288. Lincoff AM, Kleiman NS, Kottke-Marchant K, et al. Bivalirudin with planned or provisional abciximab versus low-dose heparin and abciximab during percutaneous coronary revascularization: results of the Comparison of Abciximab Complications with Hirulog for Ischemic Events Trial (CACHET). *Am Heart J* 2002; 143: 847-53.
289. Koster A, Spiess B, Chew DP, et al. Effectiveness of bivalirudin as a replacement for heparin during cardiopulmonary bypass in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2004; 93: 356-9.
290. Bittl JA, Strony J, Brinker JA, et al. Treatment with bivalirudin (Hirulog) as compared with heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction angina. *Hirulog Angioplasty Study Investigators. N Engl J Med* 1995; 333: 764-9.
291. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, et al. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2003; 289: 853-63.
292. Schussler JM, Cameron CS, Anwar A, et al. Effect of bivalirudin on length of stay in the recovery area after percutaneous coronary intervention compared with heparin alone, heparin + abciximab, or heparin + eptifibatide. *Am J Cardiol* 2004; 94: 1417-9.
293. Mahaffey KW, Lewis BE, Wildermann NM, et al. The anticoagulant therapy with bivalirudin to assist in the performance of percutaneous coronary intervention in patients with heparin-induced thrombocytopenia (ATBAT) study: main results. *J Invasive Cardiol* 2003; 15: 611-6.
294. Serruys PW, Herrman JP, Simon R, et al. A comparison of hirudin with heparin in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. *Helvetica Investigators. N Engl J Med* 1995; 333: 757-63.
295. Bittl JA, Chaitman BR, Feit F, Kimball W, Topol EJ. Bivalirudin versus heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction angina: final report reanalysis of the Bivalirudin Angioplasty Study. *Am Heart J* 2001; 142: 952-9.
296. Lincoff AM, Bittl JA, Kleiman NS, et al. Comparison of bivalirudin versus heparin during percutaneous coronary intervention (the Randomized Evaluation of PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events [REPLACE]-1 trial). *Am J Cardiol* 2004; 93: 1092-6.
297. Lincoff AM, Kleiman NS, Kereiakes DJ, et al. Long-term efficacy of bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade vs heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary revascularization: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2004; 292: 696-703.
298. The Direct Thrombin Inhibitor Trialists' Collaborative Group. Direct thrombin inhibitors in acute coronary syndromes: principal results of a meta-analysis based on individual patients' data. *Lancet* 2002; 359: 294-302.
299. Eikelboom J, White H, Yusuf S. The evolving role of direct thrombin inhibitors in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41 (Suppl S): 70S-78S.
300. Bauters C, Banos JL, Van Belle E, Mc Fadden EP, Lablanche JM, Bertrand ME. Six-month angiographic outcome after successful repeat percutaneous intervention for in-stent restenosis. *Circulation* 1998; 97: 318-21.
301. Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation* 1999; 100: 1872-8.
302. Abizaid A, Kornowski R, Mintz GS, et al. The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 584-9.
303. Dussaillant GR, Mintz GS, Pichard AD, et al. Small stent size and intimal hyperplasia contribute to restenosis: a volumetric intravascular ultrasound analysis. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 720-4.
304. Kastrati A, Schömig A, Elezi S, et al. Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1428-36.
305. Leon MB, Teirstein PS, Moses JW, et al. Localized intracoronary gamma-radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after stenting. *N Engl J Med* 2001; 344: 250-6.
306. Waksman R, White RL, Chan RC, et al. Intracoronary gamma-radiation therapy after angioplasty inhibits recurrence in patients with in-stent restenosis (WRIST). *Circulation* 2000; 101: 2165-71.
307. Waksman R, Cheneau E, Ajani AE, et al. Intracoronary radiation therapy improves the clinical and angiographic outcomes of diffuse in-stent restenotic lesions: results of the Washington Radiation for In-Stent Restenosis Trial for Long Lesions (Long WRIST) Studies. *Circulation* 2003; 107: 1744-9.
308. Popma JJ, Suntharalingam M, Lansky AJ, et al. Randomized trial of 90Sr/90Y beta-radiation versus placebo control for treatment of in-stent restenosis. *Circulation* 2002; 106: 1090-6.
309. Waksman R, Raizner AE, Yeung AC, Lansky AJ, Vandertie L. Use of localised intracoronary beta radiation in treatment of in-stent restenosis: the INHIBIT randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 551-7.
310. Waksman R, Ajani AE, White RL, et al. Intravascular gamma radiation for in-stent restenosis in saphenous-vein bypass grafts. *N Engl J Med* 2002; 346: 1194-9.
311. Urban P, Serruys P, Baumgart D, et al, for the RENO Investigators. A multicentre European registry of intraluminal coronary beta brachytherapy. *Eur Heart J* 2003; 24: 604-12.
312. Silber S, Popma J, Suntharalingam M, et al. Two-year clinical follow-up of 90Sr/90Y beta radiation versus placebo control for the treatment of in-stent restenosis. *Am Heart J* 2005, in press.
313. Teirstein PS, Massullo V, Jani S, et al. Two-year follow-up

- after catheter-based radiotherapy to inhibit coronary restenosis. *Circulation* 1999; 99: 243-7.
314. Teirstein PS, Kuntz RE. New frontiers in interventional cardiology: intravascular radiation to prevent restenosis. *Circulation* 2001; 104: 2620-6.
315. Waksman R, Ajani AE, White RL, et al. Two-year follow-up after beta and gamma intracoronary radiation therapy for patients with diffuse in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 2001; 88: 425-8.
316. Teirstein PS, Massullo V, Jani S, et al. Three-year clinical and angiographic follow-up after intracoronary radiation: results of a randomized clinical trial. *Circulation* 2000; 101: 360-5.
317. Grise MA, Massullo V, Jani S, et al. Five-year clinical follow-up after intracoronary radiation: results of a randomized clinical trial. *Circulation* 2002; 105: 2737-40.
318. Waksman R, Ajani AE, Pinnow E, et al. Twelve versus six months of clopidogrel to reduce major cardiac events in patients undergoing gamma-radiation therapy for in-stent restenosis: Washington Radiation for In-Stent Restenosis Trial (WRIST) 12 versus WRIST PLUS. *Circulation* 2002; 106: 776-8.
319. Silber S, Baumgart D, Hehrlein C, et al. The IST Registry. *Z Kardiol* 2002; 91 (Suppl 3): 33-9.
320. Mauri L, Bonan R, Weiner BH, et al. Cutting balloon angioplasty for the prevention of restenosis: results of the Cutting Balloon Global Randomized Trial. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1079-83.
321. Albiero R, Silber S, Di Mario C, et al. Cutting balloon versus conventional balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis: results of the restenosis cutting balloon evaluation trial (RESCUT). *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 943-9.
322. Cohen BM, Weber VJ, Blum RR, et al. Cocktail attenuation of rotational ablation flow effects (CARAFE) study: pilot. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996 (Suppl 3): 69-72.
323. Dill T, Dietz U, Hamm CW, et al. A randomized comparison of balloon angioplasty versus rotational atherectomy in complex coronary lesions (COBRA study). *Eur Heart J* 2000; 21: 1759-66.
324. Whitlow PL, Bass TA, Kipperman RM, et al. Results of the study to determine rotablator and transluminal angioplasty strategy (STRATAS). *Am J Cardiol* 2001; 87: 699-705.
325. Safian RD, Feldman T, Muller DW, et al. Coronary Angioplasty and Rotablator Atherectomy Trial (CARAT): immediate and late results of a prospective multicentre randomized trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 53: 213-20.
326. vom Dahl J, Dietz U, Haager PK, et al. Rotational atherectomy does not reduce recurrent in-stent restenosis: results of the angioplasty versus rotational atherectomy for treatment of diffuse in-stent restenosis trial (ARTIST). *Circulation* 2002; 105: 583-8.
327. Sharma SK, Kini A, Mehran R, Lansky A, Kobayashi Y, Marmur JD. Randomized trial of Rotational Atherectomy Versus Balloon Angioplasty for Diffuse In-stent Restenosis (ROSTER). *Am Heart J* 2004; 147: 16-22.
328. Kobayashi Y, Teirstein P, Linnemeier T, Stone G, Leon M, Moses J. Rotational atherectomy (stentablation) in a lesion with stent under-expansion due to heavily calcified plaque. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 52: 208-11.
329. Topol EJ, Leya F, Pinkerton CA, et al. A comparison of directional atherectomy with coronary angioplasty in patients with coronary artery disease. The CAVEAT Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 221-7.
330. Holmes DR Jr, Topol EJ, Califf RM, et al. A multicenter, randomized trial of coronary angioplasty versus directional atherectomy for patients with saphenous vein bypass graft lesions. CAVEAT-II Investigators. *Circulation* 1995; 91: 1966-74.
331. Baim DS, Cutlip DE, Sharma SK, et al. Final results of the Balloon vs Optimal Atherectomy Trial (BOAT). *Circulation* 1998; 97: 322-31.
332. Cohen EA, Sykora K, Kimball BP, et al. Clinical outcomes of patients more than one year following randomization in the Canadian Coronary Atherectomy Trial (CCAT). *Can J Cardiol* 1997; 13: 825-30.
333. Simonton CA, Leon MB, Baim DS, et al. Optimal directional coronary atherectomy: final results of the Optimal Atherectomy Restenosis Study (OARS). *Circulation* 1998; 97: 332-9.
334. Stankovic G, Colombo A, Bersin R, et al, for the AMIGO Investigators. Comparison of directional coronary atherectomy and stenting versus stenting alone for the treatment of de novo and restenotic coronary artery narrowing. *Am J Cardiol* 2004; 93: 953-8.
335. Topol EJ, Yadav JS. Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. *Circulation* 2000; 101: 570-80.
336. Hong MK, Mehran R, Dangas G, et al. Creatine kinase-MB enzyme elevation following successful saphenous vein graft intervention is associated with late mortality. *Circulation* 1999; 100: 2400-5.
337. de Feyter PJ, van Suylen RJ, de Jaegere PP, Topol EJ, Serruys PW. Balloon angioplasty for the treatment of lesions in saphenous vein bypass grafts. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1539-49.
338. Plokker HW, Meester BH, Serruys PW. The Dutch experience in percutaneous transluminal angioplasty of narrowed saphenous veins used for aortocoronary arterial bypass. *Am J Cardiol* 1991; 67: 361-6.
339. Roffi M, Mukherjee D, Chew DP, et al. Lack of benefit from intravenous platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition as adjunctive treatment for percutaneous interventions of aortocoronary bypass grafts: a pooled analysis of five randomized clinical trials. *Circulation* 2002; 106: 3063-7.
340. Schächinger V, Hamm CW, Münzel T, et al, for the STENTS (Stents In Grafts) Investigators. A randomized trial of polytetrafluoroethylene-membrane-covered stents compared with conventional stents in aortocoronary saphenous vein grafts. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1360-9.
341. Stankovic G, Colombo A, Presbitero P, et al. Randomized evaluation of polytetrafluoroethylene-covered stent in saphenous vein grafts: the Randomized Evaluation of Polytetrafluoroethylene Covered Stent in Saphenous Vein Grafts (RECOVERS) Trial. *Circulation* 2003; 108: 37-42.
342. Resnic FS, Wainstein M, Lee MK, et al. No-reflow is an independent predictor of death and myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2003; 145: 42-6.
343. Grube E, Gerckens U, Yeung AC, et al. Prevention of distal embolization during coronary angioplasty in saphenous vein grafts and native vessels using porous filter protection. *Circulation* 2001; 104: 2436-41.
344. Beran G, Lang I, Schreiber W, et al. Intracoronary thrombectomy with the X-sizer catheter system improves epicardial flow and accelerates ST-segment resolution in patients with acute coronary syndrome: a prospective, randomized, controlled study. *Circulation* 2002; 105: 2355-60.
345. Exaire JE, Brener SJ, Ellis CG, Yadav JS, Bhatt DL. Guard-Wire emboli protection device is associated with improved myocardial perfusion grade in saphenous vein graft intervention. *Am Heart J* 2004; 148: 1003-6.
346. Baim DS, Wahr D, George B, et al. Randomized trial of a distal embolic protection device during percutaneous intervention of saphenous vein aorto-coronary bypass grafts. *Circulation* 2002; 105: 1285-90.
347. Stone GW, Rogers C, Hermiller J, et al. Randomized comparison of distal protection with a filter-based catheter and

- a balloon occlusion and aspiration system during percutaneous intervention of diseased saphenous vein aorto-coronary bypass grafts. *Circulation* 2003; 108: 548-53.
348. Mathew V, Lennon RJ, Rihal CS, Bresnahan JF, Holmes DR Jr. Applicability of distal protection for aortocoronary vein graft interventions in clinical practice. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 63: 148-51.
349. Stone G, Webb J, Cox D, et al, for the Enhanced Myocardial Efficacy and Recovery by Aspiration of Liberated Debris (EMERALD) Investigators. Distal microcirculatory protection during percutaneous coronary intervention in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 1063-72.
350. Kuntz RE, Baim DS, Cohen DJ, et al. A trial comparing rheolytic thrombectomy with intracoronary urokinase for coronary and vein graft thrombus (the Vein Graft AngioJet Study [VeGAS 2]). *Am J Cardiol* 2002; 89: 326-30.
351. Kornowski R, Ayzenberg O, Halon DA, Kusniec F, Assali A. Preliminary experiences using X-Sizer catheter for mechanical thrombectomy of thrombus-containing lesions during acute coronary syndromes. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 58: 443-8.
352. von Korn H, Scheinert D, Bruck M, et al. Initial experience with the Endicor X-Sizer thrombectomy device in patients with ST segment elevation myocardial infarction. *Z Kardiologie* 2002; 91: 466-71.
353. Stone G, Cox DA, Babb J, et al. Prospective, randomized evaluation of thrombectomy prior to percutaneous intervention in diseased saphenous vein grafts and thrombus-containing coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 2007-13.
354. Angelini A, Rubartelli P, Mistrorigo F, et al. Distal protection with a filter device during coronary stenting in patients with stable and unstable angina. *Circulation* 2004; 110: 515-21.
355. Fasseas P, Orford JL, Panetta CJ, et al. Incidence, correlates, management, and clinical outcome of coronary perforation: analysis of 16 298 procedures. *Am Heart J* 2004; 147: 140-5.
356. Schiele F, Meneveau N, Vuilleminot A, et al. Impact of intravascular ultrasound guidance in stent deployment on 6-month restenosis rate: a multicentre, randomized study comparing two strategies - with and without intravascular ultrasound guidance. RESIST Study Group. *Restenosis After IVUS Guided Stenting*. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 320-8.
357. Schiele F, Meneveau N, Gilard M, et al. Intravascular ultrasound-guided balloon angioplasty compared with stent: immediate and 6-month results of the multicenter, randomized Balloon Equivalent to Stent Study (BEST). *Circulation* 2003; 107: 545-51.
358. Fitzgerald PJ, Oshima A, Hayase M, et al. Final results of the Can Routine Ultrasound Influence Stent Expansion (CRUISE) study. *Circulation* 2000; 102: 523-30.
359. Mudra H, di Mario C, de Jaegere P, et al. Randomized comparison of coronary stent implantation under ultrasound or angiographic guidance to reduce stent restenosis (OPTICUS Study). *Circulation* 2001; 104: 1343-9.
360. Orford JL, Denktas AE, Williams BA, et al. Routine intravascular ultrasound scanning guidance of coronary stenting is not associated with improved clinical outcomes. *Am Heart J* 2004; 148: 501-6.
361. Fischer JJ, Samady H, McPherson JA, et al. Comparison between visual assessment and quantitative angiography versus fractional flow reserve for native coronary narrowings of moderate severity. *Am J Cardiol* 2002; 90: 210-5.
362. Pijls NH. Is it time to measure fractional flow reserve in all patients? *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1122-4.
363. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med* 1996; 334: 1703-8.
364. Bech GJ, De Bruyne B, Bonnier HJ, et al. Long-term follow-up after deferral of percutaneous transluminal coronary angioplasty of intermediate stenosis on the basis of coronary pressure measurement. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 841-7.
365. Bech GJ, De Bruyne B, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: a randomized trial. *Circulation* 2001; 103: 2928-34.
366. Lopez-Palop R, Pinar E, Lozano I, Saura D, Pico F, Valdes M. Utility of the fractional flow reserve in the evaluation of angiographically moderate in-stent restenosis. *Eur Heart J* 2004; 25: 2040-7.
367. Meier B, Ramamurthy S. Plaque sealing by coronary angioplasty. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1995; 36: 295-7.
368. Meier B. Plaque sealing by coronary angioplasty. *Heart* 2004; 90: 1395-8.
369. Hamon M, Bauters C, McFadden EP, Lablanche JM, Bertrand ME. Six-month quantitative angiographic follow-up of < 50% diameter stenoses dilated during multilesion percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1993; 71: 1226-9.
370. Mercado N, Maier W, Boersma E, et al. Clinical and angiographic outcome of patients with mild coronary lesions treated with balloon angioplasty or coronary stenting. Implications for mechanical plaque sealing. *Eur Heart J* 2003; 24: 541-51.
371. Oberhoff M, Karsch KR. Who wants his plaque sealed? *Eur Heart J* 2003; 24: 494-5.
372. Hoyer A, Lemos PA, Arampatzis CA, et al. Effectiveness of sirolimus-eluting stent implantation for coronary narrowings < 50% in diameter. *Am J Cardiol* 2004; 94: 112-4.
373. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; 346: 1773-80.
374. Silber S, Grube E, Fitzgerald P. The Quanam QUADDS-QP2 stent. In: Serruys P, Kutryk M, eds. *Handbook of coronary stents*. 4th edition. London: Martin Dunitz Publishers, 2001: 343-7.
375. Grube E, Lansky A, Hauptmann KE, et al. High-dose 7-hexanoyltaxol-eluting stent with polymer sleeves for coronary revascularization one-year results from the SCORE randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1368-72.
376. Serruys PW, Ormiston JA, Sianos G, et al. Actinomycin-eluting stent for coronary revascularization A randomized feasibility and safety study: the ACTION trial. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1363-7.
377. Liu X, Huang Y, Hanet C, et al. Study of antirestenosis with the BiodivYsio dexamethasone-eluting stent (STRIDE): a first-in-human multicentre pilot trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 60: 172-8.
378. Hoffmann R, Langenberg R, Radke P, et al. Evaluation of a high-dose dexamethasone-eluting stent. *Am J Cardiol* 2004; 94: 193-5.
379. Silber S. Which parameter should be chosen as primary endpoint for randomized drug-eluting stent studies? *J Interv Cardiol* 2004; 17: 375-85.
380. Lansky AJ, Costa RA, Mintz GS, et al. Non-polymer-based paclitaxel-coated coronary stents for the treatment of patients with de novo coronary lesions: angiographic follow-up of the DELIVER clinical trial. *Circulation* 2004; 109: 1948-54.
381. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al, for the TAXUS-IV Investigators. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 221-31.
382. Dawkins KD, Grube E, Guagliumi G, et al. Clinical efficacy of polymer based paclitaxel eluting stents in the treat-

- ment of complex, long coronary artery lesions from a multicentre, randomised trial: support for the use of drug eluting stents in contemporary clinical practice (TAXUS-VI). 2005, in press.
383. Silber S. Paclitaxel-eluting stents: are they all equal? An analysis of six randomized controlled trials in de novo lesions of 3319 patients. *J Interv Cardiol* 2003; 16: 485-90.
384. Babapulle MN, Joseph L, Belisle P, Brophy JM, Eisenberg MJ. A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomised clinical trials of drug-eluting stents. *Lancet* 2004; 364: 583-91.
385. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al, for the SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003; 349: 1315-23.
386. Teirstein PS. Living the dream of no restenosis. *Circulation* 2001; 104: 1996-8.
387. Lemos PA, Serruys PW, van Domburg RT, et al. Unrestricted utilization of sirolimus-eluting stents compared with conventional bare stent implantation in the "real world": the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. *Circulation* 2004; 109: 190-5.
388. Goy JJ, Urban P, Seydoux C, De Benedetti E, Stauffer JC. Use of sirolimus-eluting coronary stents in routine clinical practice. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 62: 26-9.
389. Sawhney N, Moses JW, Leon MB, et al. Treatment of left anterior descending coronary artery disease with sirolimus-eluting stents. *Circulation* 2004; 110: 374-9.
390. Goy JJ, Stauffer JC, Siegenthaler WE, Benoit A, Seydoux C. A prospective randomized comparison between paclitaxel and sirolimus stents in the real world of interventional cardiology: the TAXI Trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 308-11.
391. Lemos PA, Arampatzis CA, Saia F, et al. Treatment of very small vessels with 2.25-mm diameter sirolimus-eluting stents (from the RESEARCH registry). *Am J Cardiol* 2004; 93: 633-6.
392. West NE, Ruygrok PN, Disco CM, et al. Clinical and angiographic predictors of restenosis after stent deployment in diabetic patients. *Circulation* 2004; 109: 867-73.
393. Moussa I, Leon MB, Baim DS, et al. Impact of sirolimus-eluting stents on outcome in diabetic patients: a SIRIUS (Sirolimus-Coated Bx Velocity Balloon-Expandable Stent in the Treatment of Patients With De Novo Coronary Artery Lesions) substudy. *Circulation* 2004; 109: 2273-8.
394. Schofer J, Schlüter M, Gershlick AH, et al, and E-SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet* 2003; 362: 1093-9.
395. Jeremias A, Sylvia B, Bridges J, et al. Stent thrombosis after successful sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation* 2004; 109: 1930-2.
396. Sharma AK, Ajani AE, Hamwi SM, et al. Major noncardiac surgery following coronary stenting: when is it safe to operate? *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 63: 141-5.
397. Hodgson JM, Bottner RK, Klein LW, et al. Drug-eluting stent task force: final report and recommendations of the working committees on cost-effectiveness/economics, access to care, and medicolegal issues. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 62: 1-17.
398. Cohen DJ, Bakhai A, Shi C, Githiora L, et al. Cost-effectiveness of sirolimus-eluting stents for treatment of complex coronary stenoses: results from the Sirolimus-Eluting Balloon Expandable Stent in the Treatment of Patients With De Novo Native Coronary Artery Lesions (SIRIUS) trial. *Circulation* 2004; 110: 508-14.
399. NICE (National Institute for Clinical Excellence), Coronary artery stents (no. 71), (replacing Drug-eluting stents no. 4). Available at <http://www.nice.org.uk> - 2004.
400. Lemos PA, Saia F, Hofma SH, et al. Short- and long-term clinical benefit of sirolimus-eluting stents compared to conventional bare stents for patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 704-8.
401. Tanabe K, Hoyer A, Lemos PA, et al. Restenosis rates following bifurcation stenting with sirolimus-eluting stents for de novo narrowings. *Am J Cardiol* 2004; 94: 115-8.
402. Arampatzis CA, Lemos PA, Hoyer A, et al. Elective sirolimus-eluting stent implantation for left main coronary artery disease: six-month angiographic follow-up and 1-year clinical outcome. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 62: 292-6.
403. Saia F, Lemos PA, Hoyer A, et al. Clinical outcomes for sirolimus-eluting stent implantation and vascular brachytherapy for the treatment of in-stent restenosis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 62: 283-8.
404. Silber S, Hamburger J, Grube E, et al. Direct stenting with TAXUS stents seems to be as safe and effective as with predilatation. A post hoc analysis of TAXUS II. *Herz* 2004; 29: 171-80.