

Fattori clinici, angiografici e procedurali predittivi di restenosi coronarica dopo impianto di stent: sintesi delle evidenze

Claudio Cavallini

Divisione di Cardiologia, Dipartimento Cardiovascolare, Ospedale Regionale Ca' Foncello, Treviso

Key words:
Coronary stent;
Restenosis.

Stent implantation is the only technique that has proven to reduce restenosis rate for selected lesion types after procedures of percutaneous coronary revascularization. Yet restenosis, although reduced, continues to exert a negative impact on long-term clinical outcome of treated patients.

In-stent restenosis is almost exclusively due to neointimal hyperplasia, which appears more pronounced following stent than after other types of devices.

A new revascularization procedure is clinically required in almost one half of the cases of in-stent restenosis; its angiographic pattern represents a major determinant of the efficacy of repeat intervention, a diffuse pattern being associated with a worse prognosis.

The most powerful predictors of in-stent restenosis include diabetes mellitus, vessel caliber, cumulative stent length and its minimal lumen diameter after expansion; genetic variables and biological individual factors may also play an important role in conditioning the local response to stent placement.

Intravascular ultrasound-guided stent deployment and the use of very high pressure to assure full stent expansion have not demonstrated to improve long-term clinical and angiographic results of the procedure.

Some observational studies have suggested that plaque removal with directional or rotational atherectomy prior to stent implantation may reduce the risk of restenosis; the usefulness of this approach is currently evaluated in randomized clinical trials.

Absence of restenosis has recently been reported in small pilot studies in which stents coated with antiproliferative drugs were used; these findings warrant further confirmation and represent one of the most promising issues for the next future.

(Ital Heart J Suppl 2001; 2 (7): 719-732)

© 2001 CEPI Srl

Ricevuto il 17 gennaio 2001; nuova stesura il 5 marzo 2001; accettato il 10 marzo 2001.

Per la corrispondenza:

Dr. Claudio Cavallini

Divisione di Cardiologia
Dipartimento
Cardiovascolare
Ospedale Regionale
Ca' Foncello
31100 Treviso
E-mail: clcaval@tin.it

Introduzione

Il principale limite delle metodiche di rivascolarizzazione coronarica percutanea è rappresentato dalla restenosi, che ancora oggi, dopo oltre 20 anni dall'esecuzione del primo intervento, e nonostante i notevoli progressi tecnologici conseguiti, continua a rappresentare il fattore condizionante il beneficio clinico a medio termine della procedura.

La restenosi è un fenomeno progressivo che inizia nelle primissime ore dopo l'intervento, si completa nei 3-6 mesi successivi ed è ascrivibile al variabile intrecciarsi di tre meccanismi patogenetici principali: 1) il ritorno elastico precoce (*recoil*)^{1,2}, 2) il rimodellamento avventiziale^{3,4}, 3) la proliferazione neointimale⁵.

L'impianto di stent endocoronarici è in grado di eliminare le due componenti meccaniche del processo (*recoil* e rimodellamento), ma non la proliferazione intinale,

che, al contrario, appare particolarmente accentuata rispetto ad altre tecniche di trattamento percutaneo.

La superiorità dello stent coronarico nei confronti dell'angioplastica con palloncino è stata dimostrata in vari studi prospettici randomizzati (Fig. 1)⁶⁻¹³, nei quali l'impiego dell'endoprotesi si associava ad una riduzione nell'incidenza di restenosi angiografica dal 37-42 al 17-22%.

Questi risultati sono stati conseguiti su pazienti selezionati, con caratteristiche angiografiche "ideali" per un trattamento di rivascolarizzazione percutanea (lesioni semplici, focali, in vasi di diametro > 3.0 mm) osservabili solo in una minoranza (20%) dei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione coronarica percutanea.

Pertanto, volendo conoscere la reale incidenza di restenosi dopo stent nella popolazione generale e individuare i fattori ad essa più frequentemente associati è necessario ricorrere ad analisi retrospettive di re-

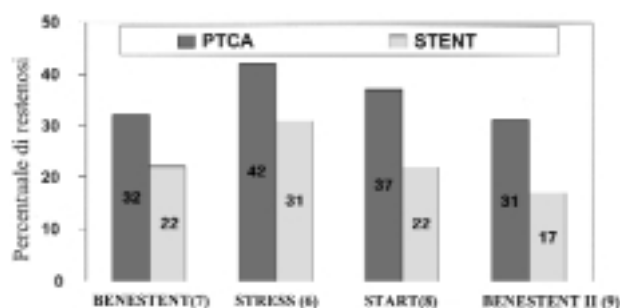


Figura 1. Ricorrenza di restenosi angiografica nei principali studi randomizzati di confronto angioplastica coronarica (PTCA) vs stent⁶⁻⁹.

gistri, sia pure con le problematiche connesse con questo tipo di valutazione: eterogeneità nelle casistiche, differenza nelle tecniche di impianto, incompletezza dei follow-up angiografici (disponibili nel 60-80% dei pazienti trattati), disomogeneità degli endpoint (restenosi angiografica vs restenosi clinica).

Modelli angiografici di restenosi intrastent. In circa il 50-60% dei casi la comparsa di restenosi all'interno dello stent si accompagna a recidiva di ischemia la quale potrà richiedere un nuovo intervento di rivascularizzazione. I risultati a distanza del reintervento percutaneo sono correlati con l'aspetto angiografico della lesione restenotica: la prognosi è buona per le forme focali, per le quali è sufficiente un trattamento con solo palloncino¹⁴⁻¹⁸, mentre è peggiore per lesioni di tipo diffuso (definite anche "maligne"), che presentano un'alta incidenza di recidive anche quando trattate con tecniche complesse¹⁹⁻²⁴.

Mehran et al.²⁵ hanno recentemente proposto una classificazione angiografica della restenosi rivelatasi utile sul piano prognostico. Vengono distinti quattro modelli di restenosi: il primo tipo identifica le forme focali (lunghezza < 10 mm); il secondo tipo è caratterizzato da una lesione > 10 mm confinata entro la superficie dello stent; il terzo tipo da una lesione > 10 mm che si estende al di fuori dello stent; il quarto tipo da un'occlusione completa. Nella casistica degli autori questi aspetti ricorrevano rispettivamente nel 42, 21, 30 e 7% dei casi; dopo un nuovo intervento di rivascularizzazione l'incidenza di ulteriore restenosi aumentava progressivamente, risultando del 19, 35, 50 e 83% nei quattro gruppi rispettivamente.

La tendenza consolidatasi negli ultimi anni a ridurre sensibilmente l'utilizzo di stent lunghi o multipli ha probabilmente ridotto la frequenza delle forme più sfavorevoli di restenosi.

Fattori clinici

Varie situazioni clinico-demografiche sono state ripetutamente individuate in differenti studi come condizioni favorevoli lo sviluppo di restenosi intrastent: il dia-

bete mellito, l'insufficienza renale cronica in trattamento dialitico^{26,27}, il sesso femminile e l'età avanzata²⁸ rappresentano le condizioni più frequentemente citate. Di queste tuttavia solo il diabete è segnalato in quasi tutte le casistiche (Tab. I) e "sopravvive" in genere alla valutazione con analisi multivariata²⁹⁻³³. Per le altre situazioni la maggiore ricorrenza di restenosi è probabilmente ascrivibile alla coesistenza di fattori angiografici sfavorevoli quali lesioni coronariche diffuse e calcifiche (anziani e dializzati) o al trattamento di vasi di piccolo calibro (sesso femminile).

A differenza di quanto si osservava dopo angioplastica con palloncino l'angina instabile non rappresenta per lo stent un fattore di rischio incrementale per la restenosi^{34,35}; ciò è probabilmente dovuto alla capacità dello stent di prevenire il *recoil* elastico di placche instabili, e di ridurre il rischio di occlusione subacuta grazie al miglioramento delle condizioni di flusso locale³⁵.

L'importanza del diabete mellito nel condizionare sfavorevolmente il destino della lesione trattata emerge da numerose segnalazioni e la rilevanza sociale di questo dato è accresciuta dal progressivo aumento negli ultimi anni del numero di pazienti diabetici trattati con rivascularizzazione coronarica percutanea: dal 9% del primo registro NHLBI³⁶, al 20% nello studio EPISTENT (Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting)³⁷.

L'interpretazione fisiopatologica della maggiore incidenza di restenosi in questi pazienti non è nota. Le osservazioni condotte con ecografia intravascolare (IVUS) indicherebbero nelle ridotte dimensioni del vaso da trattare il fattore patogenetico più importante: a parità di diametro del lume vasale vi sarebbe infatti nei diabetici una minore quantità di placca, un minore rimodellamento favorevole (allargamento compensatorio del vaso) e quindi un minore diametro della coronaria misurata a livello della lamina elastica interna³⁸. In queste condizioni la distensione dello stent determinerebbe più frequentemente una lesione della tonaca media e una risposta infiammatoria e proliferativa più accentuata. Una proliferazione neointimale eccessiva potrebbe derivare anche da complesse alterazioni ormonali e biochimiche associate al diabete in generale e al trattamento insulinico in particolare³⁹.

I dati del sottoprogetto angiografico dello studio EPISTENT⁴⁰ evidenzerebbero nei diabetici un effetto favorevole sulla restenosi derivante dal pretrattamento

Tabella I. Principali studi di confronto tra pazienti diabetici e non diabetici sull'incidenza di restenosi dopo stent.

Autore	N. lesioni	Diabete	Non diabete
Carrozza et al. ²⁹	230	55	20
Yokoi et al. ³⁰	1031	29	23
Van Belle et al. ³¹	300	25	27
Elezi et al. ³³	1469	40	24

con abciximab: la casistica limitata non permette tuttavia di trarre delle considerazioni conclusive.

Fattori angiografici

I fattori angiografici più pesantemente associati al rischio di restenosi comprendono la dimensione del vaso (diametro vasale nel segmento di riferimento), la percentuale di stenosi residua dopo espansione dello stent e la lunghezza della lesione trattata^{29,35,41-47}. Quanto più questi parametri sono sfavorevolmente presenti nel singolo paziente tanto maggiore è il rischio di restenosi. All'interno di questi tre fattori il diametro vasale di riferimento rappresenta la variabile più importante. La figura 2⁴⁴ mette in evidenza la relazione tra percentuale di stenosi residua, diametro vasale e probabilità di restenosi. Per valori di diametro vasale > 4 mm il peso prognostico della stenosi residua è assai modesto, mentre per valori di diametro vasale < 2.75 mm la relazione tra stenosi residua e percentuale attesa di restenosi assume un andamento esponenziale. Analogamente il valore predittivo della lunghezza della lesione (Tab. II)⁴⁶ è elevato solo per vasi di piccolo diametro, mentre diminuisce sensibilmente quando il diametro vasale risulta > 3.25 mm.

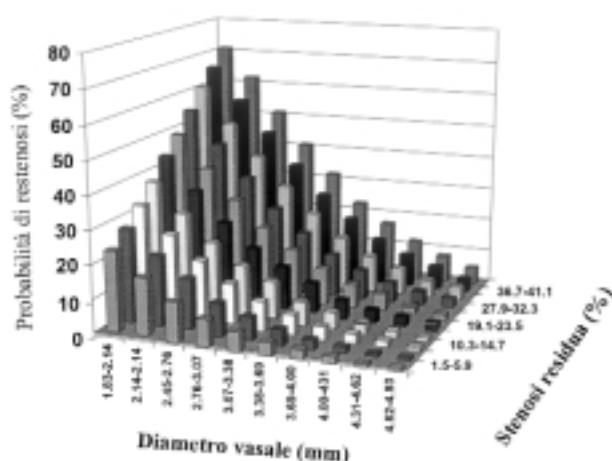


Figura 2. Probabilità di restenosi in funzione dei valori di diametro vasale e della percentuale di stenosi residua intrastent. Da Serruys et al.⁴⁴, modificata.

Tabella II. Necessità di nuovi interventi di rivascolarizzazione dopo impianto di stent. Importanza della lunghezza della lesione e del diametro vasale di riferimento.

Diametro vasale	Lunghezza della lesione		
	< 10 mm	10-15 mm	> 15 mm
< 2.75 mm	25.2%	31.1%	57.7%
2.76-3.25 mm	21.5%	22.0%	28.3%
> 3.25 mm	14.3%	13.7%	12.3%

Da Mehran et al.⁴⁶, modificata.

Vasi di piccolo calibro. Perché la frequenza di restenosi dopo stent è più elevata nei vasi di piccolo calibro? Studi di confronto hanno documentato che la riduzione in valore assoluto del diametro luminale intrastent associato alla restenosi ("late loss") è identico (mediamente 1.1 mm) nei vasi di calibro superiore o inferiore a 3 mm⁴⁸; essendo il guadagno iniziale inferiore in questi ultimi, ne deriva che la perdita tardiva è proporzionalmente maggiore nei vasi di piccolo calibro (maggiore "loss index"). Poiché nei pazienti trattati con stent il processo di restenosi è interamente attribuibile a crescita neointimale⁵ si può concludere che l'applicazione di stent nei vasi di piccolo calibro si associa, per cause non chiare, ad una proliferazione miocellulare percentualmente maggiore.

A spiegazione del fenomeno possono essere chiamati in causa due fattori principali: 1) l'elevato barotrauma sugli strati profondi della parete arteriosa derivante dal frequente utilizzo di palloni sovradimensionati rispetto al diametro vasale (rapporto pallone/vaso > 1.1); 2) l'eccessiva concentrazione di metallo per unità di superficie vasale conseguente all'impiego "improprio" su vasi piccoli di stent disegnati per coronarie di maggiore diametro. Per questa ragione sono stati recentemente introdotti in commercio stent di spessore più sottile appositamente disegnati per garantire un ottimale rapporto quantità di metallo/superficie vasale ed un'adeguata forza radiale quando il diametro di espansione sia < 3 mm. L'uso specifico di questi stent potrebbe migliorare i risultati a lungo termine, e questa ipotesi viene attualmente testata da alcuni trial prospettici.

L'elevata incidenza di restenosi dopo applicazione di stent su vasi di piccolo calibro rappresenta una delle più importanti limitazioni all'uso di questo dispositivo. È tuttavia opportuno ricordare che anche l'angioplastica con palloncino si associa ad un'elevata incidenza di recidive e che la superiorità di una delle due tecniche sull'altra in questi pazienti è tutt'altro che documentata.

Savage et al.⁴⁹ hanno analizzato il sottogruppo di 331 pazienti inclusi negli studi STRESS (Stent Restenosis Study) I e II che presentavano alla valutazione angiografica quantitativa un diametro < 3.0 mm. In tale analisi *post-hoc* l'incidenza di restenosi risultava superiore nei 168 pazienti randomizzati ad angioplastica coronarica rispetto ai 163 trattati con stent (55 vs 34%, $p < 0.001$). Questi risultati non sono stati confermati dallo studio BENESTENT II (Belgian Netherland Stent Study)⁹ che ha dimostrato un beneficio dell'impianto dello stent ad un follow-up clinico ed angiografico di 6 mesi limitato ai soli casi con vasi di diametro > 3.0 mm.

Uno dei punti centrali nella problematica dei vasi di piccolo calibro è la possibilità che la misurazione del diametro vasale venga sottostimata dalla valutazione angiografica. Sorprende per esempio il fatto che nello studio di Savage et al.⁴⁹ il diametro di riferimento medio dei vasi trattati fosse 2.6 mm e che in tutti i casi sia

stato impiegato un pallone da 3.0 mm senza aumento del rischio di rottura vasale o di dissezione (successo angiografico nel gruppo trattato con stent: 100%). Gli studi condotti con IVUS hanno dimostrato come molti vasi angiograficamente piccoli presentino in realtà una patologia aterosclerotica diffusa e che in un tale contesto la dimensione reale, misurata a livello della lamina elastica interna, sia molto superiore^{50,51}.

Recentemente sono stati presentati i risultati di tre trial prospettici specificamente disegnati per valutare l'efficacia dell'impianto dello stent nei vasi di diametro < 3.0 mm. Nello studio di Kastrati et al.⁵² l'incidenza di restenosi angiografica 6 mesi dopo l'impianto è apparsa sovrapponibile nel gruppo di pazienti trattati con angioplastica (37.4%) rispetto a quello trattato con stent (35.7%, $p = 0.7$). Risultati del tutto analoghi sono stati osservati nello studio SISA (Stent in Small Arteries)⁵³ nel quale l'incidenza di restenosi è risultata 32.4% nel gruppo angioplastica e 28.0% nel gruppo stent ($p = \text{NS}$). Infine nello studio BESMART (Bestent in Small Arteries)⁵⁴ è stato osservato un effetto positivo derivante dall'uso dello stent con una riduzione nell'incidenza di restenosi dal 49 al 23% (rischio relativo 0.41, intervallo di confidenza 95% 0.33-0.70).

I risultati non concordanti di questi tre trial (dati favorevoli allo stent solo nel BESMART) non consentono quindi di chiarire definitivamente la problematica dell'utilità dello stent nei vasi piccoli. La strategia consigliabile per queste situazioni appare quella del "provisional stenting" consistente nell'utilizzo dello stent nei soli casi con risultato non ottimale dopo dilatazione con palloncino. In questo gruppo di pazienti l'impiego dell'IVUS può dimostrarsi utile in quanto in grado di valutare con accurata precisione il diametro vasale, permettendo così di distinguere i vasi "veramente" piccoli da quelli tali solo alla valutazione angiografica.

Morfologia e sede della lesione. La probabilità di restenosi aumenta progressivamente al crescere della complessità della lesione trattata: lesioni di tipo B2 e C secondo la classificazione American College of Cardiology/American Heart Association presentano infatti un tasso di recidive più elevato (Fig. 3)^{29,55}. La spiegazione va probabilmente ricercata nell'elevata quantità di placca presente in queste lesioni e nel ruolo sfavorevole che la placca residua assume nel processo di restenosi.

La presenza di occlusioni totali, associate ad un'elevata incidenza di recidive quando trattate con solo palloncino, non costituirebbe un fattore di rischio dopo l'applicazione dello stent.

Negli studi di Schofer et al.⁵⁶ e Lau et al.⁵⁷ non è stata riscontrata alcuna differenza nella ricorrenza di restenosi a 6 mesi tra lesioni con o senza occlusione completa e confrontabili per le principali variabili clinico-angiografiche. Lo stent sarebbe quindi in grado di "normalizzare" il rischio di recidive, particolarmente elevato in epoca pre-stent, nelle occlusioni croniche totali.

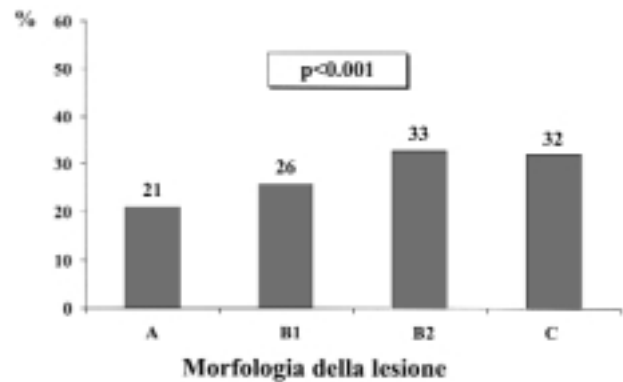


Figura 3. Incidenza di restenosi in funzione dell'aspetto morfologico della lesione coronarica (classificazione American College of Cardiology/American Heart Association). Da Kastrati et al.⁵⁵, modificata.

La sede della lesione è stata spesso considerata: la localizzazione nel tratto prossimale della discendente anteriore, in graft venosi, in biforcazioni maggiori o nell'ostio del vaso è stata talora associata ad una maggiore ricorrenza di restenosi. Di tutte queste la più importante è probabilmente la localizzazione aorto-ostiale per la quale giocherebbe un ruolo sfavorevole la presenza di una maggiore quantità di placca e di calcio che limiterebbero un'adeguata espansione dello stent⁴³.

Fattori procedurali

La risultante della relazione tra diametro luminale di riferimento e percentuale di stenosi residua intrastent è rappresentata dal diametro luminale minimo: questo parametro ed il suo corrispettivo bidimensionale, l'area luminale minima, sono i fattori più importanti correlati con il rischio di restenosi ("più grande è meglio")^{58,59}.

Sulla base di questa osservazione è stato più volte ipotizzato che strategie procedurali più aggressive, miranti ad ottenere un maggiore diametro dello stent dopo l'impianto⁶⁰, possano ridurre il rischio di restenosi. Tecniche di impianto aggressive consistono nell'utilizzo di elevate pressioni di gonfiaggio, nell'impiego di palloni sovradimensionati rispetto al diametro "angiografico" del vaso (rapporto pallone/vaso > 1.1), nella rimozione della placca mediante atereotomia prima dell'impianto dello stent.

La pressione di gonfiaggio. La dilatazione dello stent con elevate pressioni di gonfiaggio fu inizialmente proposta come strategia in grado di consentire un'adeguata apposizione dello stent alla parete vasale, di migliorare le caratteristiche reologiche locali e quindi di ridurre il rischio di trombosi subacuta anche senza trattamento anticoagulante⁶¹. Una tale strategia è stata rapidamente adottata dalla maggioranza dei cardiologi interventisti ed è divenuta parte integrante delle raccomandazioni emanate da società scientifiche. Il ricorso diffuso a tale tecnica ha tuttavia coinciso con l'intro-

duzione dell'associazione farmacologica aspirina-ticlopidina come trattamento antitrombotico dopo l'impianto di stent: la notevole efficacia di tale terapia e la dimostrazione del ruolo centrale delle piastrine nel processo di trombosi dello stent^{62,63} hanno di fatto messo in discussione la reale utilità del ricorso ad alte pressioni di gonfiaggio per la prevenzione della trombosi⁶⁴. L'ipotesi che queste potessero comunque condizionare favorevolmente i risultati a lungo termine della procedura è stata testata in un recente studio randomizzato nel quale è stata valutata l'influenza dell'impiego di pressioni moderate (8-13 atm, mediana 11.1 atm) e alte (15-20 atm, mediana 16.9 atm) sui risultati clinici e angiografici precoci e tardivi⁶⁵. L'analisi finale ha dimostrato l'equivalenza delle due strategie, essendosi osservata una simile incidenza di trombosi subacuta dello stent (1.9 vs 1.7%), di eventi clinici a 30 giorni (3.0 vs 2.8%) e di restenosi a 6 mesi (31.4 vs 30.4%). Il gonfiaggio ad alte pressioni si associava ad un rilascio enzimatico periprocedurale di maggiore rilevanza (Fig. 4)⁵⁶.

Questi dati dimostrano che l'operatore può disporre di un'ampia gamma di pressioni di gonfiaggio per distendere lo stent, da 10-12 a 17-18 atm, in funzione delle caratteristiche della lesione da trattare e del risultato conseguito.

Dimensione del pallone. Il risultato della procedura è fortemente condizionato dalla dimensione del pallone utilizzato per espandere lo stent. Utilizzare un pallone sovradimensionato può portare ad un maggiore diametro luminale minimo intrastent (quindi minore probabilità di restenosi), ma allo stesso tempo si associa ad un rischio incrementale di rottura coronarica (Fig. 5). Inoltre un'eccessiva distensione dello stent può avere un effetto stimolante la proliferazione neointimale. Uno studio recente avrebbe dimostrato una relazione lineare tra grado di espansione dello stent rispetto al diametro vasale di riferimento e quantità di neointima che si forma all'interno dello stent nei mesi successivi all'impianto (Fig. 6)⁶⁶. L'entità della risposta infiammatoria locale, fattore condizionante la proliferazione miocellulare⁶⁷,

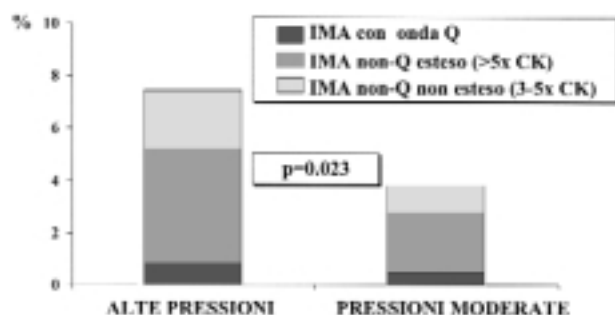


Figura 4. Incidenza e tipologia degli infarti miocardici acuti (IMA) periprocedurali in funzione della pressione massima utilizzata per la distensione dello stent (pressione alta 15-20 atm; pressione moderata 8-13 atm). Da Schofer et al.⁵⁶, modificata.

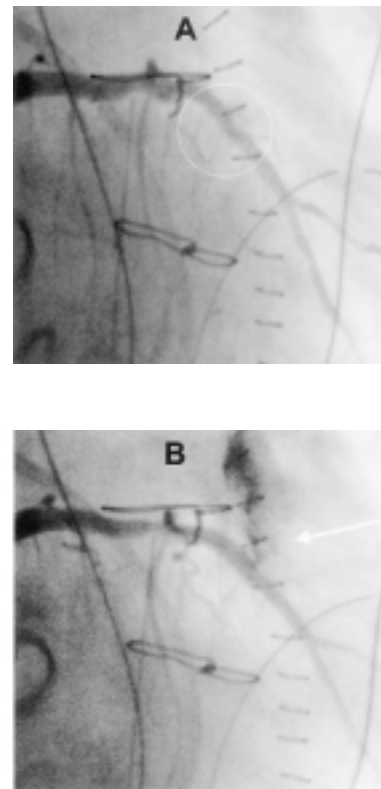


Figura 5. Esempio di rottura coronarica secondaria all'impiego di pallone sovradimensionato. A: risultato ottenuto (cerchio) dopo applicazione dello stent con pallone 3.0 mm; B: rottura del vaso (freccia) dopo sovradistensione dello stent con pallone 3.5 mm.

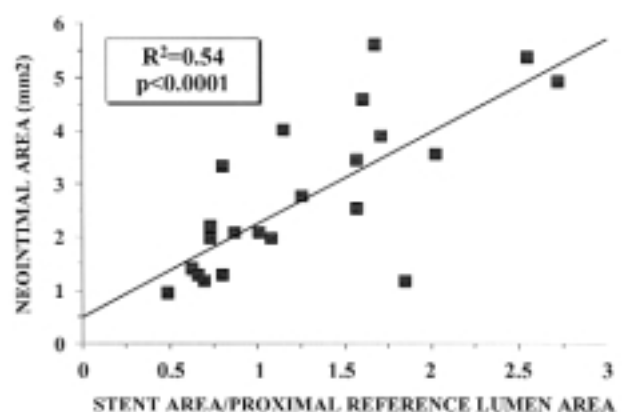


Figura 6. Relazione tra grado di espansione dello stent (rapporto area dello stent/area luminale di riferimento) e area occupata dalla proliferazione neointimale all'interno dello stent. Osservazione autoptica. Da Farb et al.⁶⁶, modificata.

sarebbe influenzata dal grado di penetrazione delle maglie dello stent nella parete vasale: risulta bassa quando questa è limitata alla placca fibrosa, mentre aumenterebbe progressivamente per contatto con il core lipidico e con la tonaca media⁶⁶.

La procedura di applicazione dello stent dovrebbe pertanto mirare ad una sorta di compromesso tra l'esigenza di garantirne la massima espansione possibile e quella di evitare un eccessivo barotrauma alla parete vasale.

È evidente che in questo delicato equilibrio la scelta della misura del pallone da utilizzare gioca un ruolo molto importante. Tale scelta viene fatta solitamente sovradimensionando leggermente il diametro del pallone rispetto al diametro angiografico del vaso che esprime la misura del lume interno.

L'IVUS è stata proposta come strumento di misurazione più affidabile dell'angiografia in quanto in grado di identificare il diametro "anatomico" dell'arteria, misurato a livello della lamina elastica esterna. Utilizzando tale parametro è possibile individuare la misura ideale del pallone per ottenere la corretta espansione dello stent senza rischio di rotture o di eccessivo trauma della parete.

L'ecografia intravascolare. La fattibilità, la sicurezza e l'impatto sulla restenosi angiografica di un approccio "IVUS-guidato" nell'applicazione dello stent sono stati valutati in uno studio prospettico multicentrico non randomizzato (MUSIC - Multicenter Ultrasound Stenting in Coronaries) su 161 pazienti⁶⁸. I risultati di tale studio furono incoraggianti, evidenziando un tasso di complicanze ospedaliere molto basso (morte o infarto con onda Q 0%; infarto non Q 3.2%) ed una bassa incidenza di restenosi a 6 mesi (8%).

Il primo trial randomizzato che ha valutato la reale utilità dell'IVUS sulla restenosi è lo studio RESIST (Restenosis after IVUS-Guided Stenting)⁶⁹, che ha arruolato 155 pazienti e che ha confrontato due tecniche di impianto di stent con o senza utilizzo dell'IVUS.

Lo studio ecografico veniva eseguito sistematicamente al termine di un impianto giudicato ottimale alla valutazione angiografica, ma solo nei pazienti assegnati al gruppo eco-guidato le informazioni fornite dall'indagine potevano influenzare la procedura: in caso di risultato insoddisfacente (area minima dello stent < 80% dell'area media prossimale e distale di riferimento) si eseguivano ulteriori dilatazioni nel tentativo di ottenere un'espansione migliore dell'endoprotesi. Come conseguenza di ciò l'area finale minima intrastent è risultata maggiore nei pazienti con strategia eco-guidata (7.95 vs 7.16 mm², $p = 0.04$); ad un follow-up angiografico a 6 mesi non si è evidenziata tuttavia una differenza significativa nella ricorrenza di restenosi angiografica (22.5 vs 28.5%, $p = 0.25$) (Fig. 7)⁶⁹.

L'OPTICUS (Optimization with ICUS to Reduce Stent Restenosis) è uno studio randomizzato, multicentrico, su 550 pazienti che ha confrontato i risultati immediati e a 6 mesi dell'impianto dello stent IVUS-guidato (Gruppo 1, 273 pazienti) e angio-guidato (Gruppo 2, 277 pazienti). I dati preliminari dello studio indicherebbero una percentuale di restenosi angiografica simile nei due gruppi (24.5% nel Gruppo 1, 22.8% nel Gruppo 2, $p = NS$), nonostante il conseguimento in acuto di un diametro luminale minimo intrastent migliore nel Gruppo 1 (3.02 vs 2.92 mm, $p = 0.013$)⁷⁰.

Nello studio prospettico randomizzato AVID (Angiography Versus Intravascular Ultrasound Directed

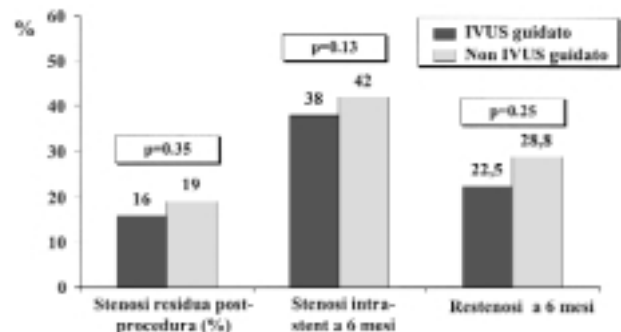


Figura 7. Studio RESIST. Risultati angiografici immediati e a 6 mesi. IVUS = ecografia intravascolare. Da Schiele et al.⁶⁹, modificata.

Stent Placement) sono stati confrontati i risultati clinici delle due tecniche di impianto in 800 pazienti. Dopo un follow-up di 12 mesi la necessità di nuovi interventi di rivascolarizzazione è risultata minore nei pazienti con impianto eco-guidato (3.5 vs 14.9%, $p < 0.003$)⁷¹. Il trial non prevedeva un controllo angiografico sistematico.

I risultati complessivamente deludenti emersi da questi studi sull'utilità dell'IVUS nel ridurre il rischio di restenosi potrebbero dipendere da vari fattori:

- dall'utilizzo dell'ecografia solo come elemento di valutazione finale del risultato dell'impianto, e non come informazione prioritaria per la selezione dello stent e del pallone adeguati al segmento coronarico da trattare. È possibile quindi che la scelta di uno stent nettamente sottodimensionato rispetto alla misurazione IVUS possa compromettere il risultato finale dell'impianto non permettendo una sua adeguata espansione successiva (per esempio stent da 3.0 mm applicato in un vaso di 4.0 mm);
- dall'ottimo risultato immediato ottenuto nel gruppo angiografico, probabilmente legato ad un approccio più aggressivo con impiego di palloni moderatamente sovradimensionati da parte di operatori abituati all'uso dell'IVUS;
- dal fatto che in una percentuale elevata di pazienti dei gruppi IVUS (32% nell'OPTICUS, 39% nel RESIST) non è stato possibile espandere lo stent secondo i criteri ecografici predefiniti. Il mancato raggiungimento dei criteri ecografici prefissati può essere in parte attribuito alla volontà dell'operatore di non dilatare ulteriormente uno stent che appariva già sovradimensionato alla valutazione angiografica, e in parte all'impossibilità di espanderlo oltre un determinato diametro per la notevole resistenza esercitata dalla placca all'esterno dello stent (placca residua).

La placca residua. La placca residua può esercitare due effetti sfavorevoli sui risultati immediati e a lungo termine dell'applicazione dello stent: impedirne l'espansione ottimale e favorire la proliferazione intima al suo interno.

L'ipotesi che la quantità di placca residua possa condizionare sfavorevolmente il destino futuro dello

stent sembra confermata da uno studio di Prati et al.⁷² che ha dimostrato che il volume di placca all'esterno dello stent è significativamente maggiore nei pazienti con restenosi angiografica rispetto a quelli senza restenosi (58.7 vs 51.4%, $p < 0.01$) e che esiste una correlazione tra entità di proliferazione neointimale all'interno della protesi e quantità di placca residua (Fig. 8).

Da queste considerazioni è emersa la proposta di far precedere l'impianto dello stent da un intervento di aterectomia, direzionale o rotazionale, mirante a ridurre il volume della placca residua (*debulking*).

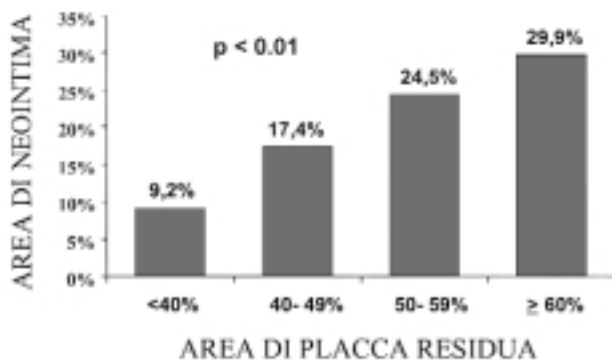


Figura 8. Relazione tra la quantità di placca residua all'esterno dello stent e la proliferazione neointimale intrastent. Area di neointima = $(SA - LA/SA) \times 100$; area di placca residua = $(EEMA - SA)/EEMA \times 100$; EEMA = area delimitata dalla membrana elastica esterna; LA = area del lume; SA = area delimitata dallo stent. Da Prati et al.⁷², modificata.

Aterectomia direzionale più stent. Questo intervento combinato avrebbe lo scopo di limitare la probabilità di restenosi grazie ad un effetto sinergico dei due device che può così riassumersi: 1) eliminazione con lo stent del rimodellamento avventiziale che rappresenta uno dei principali meccanismi di restenosi dopo aterectomia direzionale⁷³; 2) facilitata espansione dello stent con il raggiungimento di un maggiore diametro luminale minimo postprocedurale; 3) riduzione del volume della placca residua con limitazione dell'iperplasia intimale in modo proporzionale alla quantità di placca rimossa⁷².

Alcuni studi osservazionali hanno dimostrato la fattibilità di un tale approccio. Bramucci et al.⁷⁴ hanno confrontato in uno studio non randomizzato, caso-controllo, i risultati della tecnica combinata con quella tradizionale di impianto isolato di stent. L'incidenza di complicanze procedurali maggiori (infarto, bypass urgente) è risultata simile (4%), mentre la ricorrenza di restenosi è risultata più bassa nel primo gruppo (6.8 vs 30.5%, $p < 0.0001$).

Nello studio pilota SOLD (Stenting after Optimal Lesion Debulking)⁷⁵ lo stenting coronarico preceduto da aterectomia direzionale è stato effettuato in 71 pazienti. L'incidenza di complicanze procedurali è risultata non trascurabile: un paziente è deceduto (1.4%), 2 hanno sviluppato un infarto con onde Q (2.8%), mentre

8 hanno presentato un infarto non Q (11.3%). La restenosi angiografica a conclusione del follow-up è risultata dell'11%.

La possibilità di disporre attualmente di aterotomi di dimensioni più contenute, più maneggevoli e capaci di tagliare anche placche calcifiche potrebbe favorire la diffusione di questa strategia, la cui superiorità in termini di restenosi nei confronti dello stenting isolato deve tuttavia essere ancora dimostrata. Lo studio randomizzato AMIGO (Atherectomy Before Multilink Improves Lumen Gain Outcome), che in 750 pazienti confronta i risultati della tecnica combinata verso lo stenting isolato, è attualmente in via di conclusione e i risultati preliminari dovrebbero essere comunicati entro il 2001.

Aterectomia rotazionale più stent. L'uso elettivo dello stent in presenza di lesioni fortemente calcifiche fu inizialmente sconsigliato per la preoccupazione che lo stesso non potesse essere adeguatamente disteso a causa della rigidità della lesione. Sono stati descritti infatti casi di espansione incompleta o asimmetrica della protesi nonostante l'uso di pressioni molto elevate (> 20 atm)^{76,77}.

L'azione del palloncino può essere insufficiente per vincere la resistenza della placca, e tentativi ulteriori di ottenere un'espansione migliore possono causare la rottura del vaso anziché portare ad un risultato accettabile. Un'alternativa all'uso di pressioni di gonfiaggio molto elevate può essere il ricorso preventivo all'aterectomia rotazionale. La quantità di placca rimossa mediante questa tecnica, se si escludono procedure molto aggressive con frese di grosso calibro, è solitamente modesta e di entità non comparabile con l'aterectomia direzionale⁷⁸. Nella maggior parte dei casi è tuttavia possibile "modulare" la placca modificandone le caratteristiche di resistenza: lo stent può essere disteso con normali pressioni di gonfiaggio e senza l'uso di palloni sovradimensionati. Le condizioni di sicurezza della procedura vengono pertanto migliorate e può essere ridotto il trauma sugli strati profondi della parete riducendo così lo stimolo proliferativo miocellulare.

Hoffmann et al.⁷⁹, in uno studio osservazionale su 306 pazienti con lesioni calcifiche su vasi di diametro > 3 mm, hanno confrontato i risultati di tre differenti strategie: aterectomia rotazionale + angioplastica (Gruppo 1, 147 pazienti), stent isolato (Gruppo 2, 103 pazienti) aterectomia rotazionale + stent (Gruppo 3, 56 pazienti). In quest'ultimo gruppo si osservava un risultato postprocedurale migliore con un maggiore incremento del diametro luminale minimo (1.12, 1.81 e 2.17 mm nei tre gruppi rispettivamente, $p < 0.01$). Al termine di un follow-up clinico di 9 mesi, la necessità di nuovi interventi di rivascolarizzazione risultava più bassa nei pazienti trattati con aterectomia rotazionale + stent (31.6, 24.5 e 12.2% rispettivamente, $p < 0.05$).

Sono stati recentemente presentati i dati preliminari dello studio prospettico randomizzato SPORT (Stent Post Rotational Atherectomy Trial) che ha randomizzato

750 pazienti con lesioni “moderatamente” calcifiche a trattamento con angioplastica + stent verso aterectomia rotazionale + stent. In quest’ultimo braccio sono state utilizzate 1.9 frese per paziente con un rapporto medio tra diametro massimo della fresa/diametro vasale di 0.6. Il guadagno iniziale (1.86 mm gruppo angioplastica + stent e 1.94 mm gruppo aterectomia + stent) e il tasso di restenosi angiografica (28.8 vs 29.9%, $p = \text{NS}$) sono risultati simili tra i due gruppi⁸⁰.

Resta tuttora non chiaro se un approccio “aggressivo”, con impiego di frese di diametro maggiore (rapporto fresa/vaso ≥ 0.7) possa portare a risultati migliori nel lungo termine. È opportuno sottolineare che un tale approccio si associa ad un rischio nettamente aumentato di danno miocardico periprocedurale (infarto non Q)⁸¹.

Stenting preceduto da aterectomia: conclusioni. L’utilità del far precedere l’impianto di stent da interventi di rimozione della placca è stata sostenuta da valide giustificazioni teoriche e da ripetute esperienze cliniche; alcuni studi osservazionali e studi pilota ne hanno dimostrato la fattibilità in mani esperte. Tuttavia manca a tutt’oggi la dimostrazione scientifica di una sua reale superiorità rispetto alle tecniche standard di applicazione dello stent.

Nell’attesa di conoscere i risultati degli studi ora in corso possono essere fatte alcune considerazioni:

- il sensibile allungamento dei tempi procedurali, l’innalzamento dei costi complessivi e la maggiore complessità della procedura rendono il trattamento combinato assai poco adatto ad un impiego estensivo: il suo uso sarà comunque limitato a quei casi nei quali l’impiego isolato dello stent si associa ad un rischio di restenosi particolarmente elevato;
- tutte le tecniche di debulking, soprattutto quando particolarmente aggressive, si associano ad un rischio incrementale di infarto non Q. Pur con le incertezze sul reale significato prognostico dei rilasci enzimatici periprocedurali, questi, soprattutto quando di entità non modesta (> 5 volte il valore massimo di normalità di CK-MB), debbono essere considerati a tutti gli effetti complicanze dell’intervento di rivascolarizzazione⁸¹. L’impiego di queste tecniche dovrà quindi sempre essere considerato con molta attenzione nei pazienti con profilo di rischio più elevato (per esempio severa disfunzione ventricolare sinistra);
- indipendentemente dalla loro efficacia sulla restenosi il ricorso alla tecnica combinata può rendersi necessario per consentire il raggiungimento di un risultato post-procedurale adeguato in condizioni anatomiche particolarmente difficili, quali lesioni aorto-ostiali, biforcazioni, lesioni severamente calcifiche o non dilatabili a pressioni moderate.

La lunghezza dello stent. L’importanza della lunghezza dello stent come fattore di rischio di restenosi emerge da numerosi studi^{58,59,82}. Questa problematica appa-

re strettamente collegata a quella della lunghezza della lesione: lesioni più lunghe tendono infatti ad essere trattate con stent lunghi o multipli ed entrambi questi fattori sono associati ad un maggiore rischio di restenosi. Vi sono tuttavia osservazioni che indicano come la lunghezza complessiva degli stent utilizzati rappresenti un fattore indipendente di restenosi.

Nello studio osservazionale di Kasaoka et al.⁴² su 1706 pazienti consecutivi la lunghezza complessiva degli stent utilizzati risultava un importante indicatore di probabilità di restenosi: ogni incremento di 10 mm di tale variabile si associava ad un aumento del rischio relativo di recidive del 26%. All’analisi multivariata la lunghezza dello stent risultava il più potente fattore di rischio, mentre la lunghezza del segmento trattato perdeva di significato. A parità quindi di lunghezza della lesione, la quantità di metallo utilizzata sembra condizionare il processo di restenosi. L’ovvia conseguenza di tali osservazioni è la raccomandazione di utilizzare lo stent più corto possibile⁵⁸ compatibilmente con le dimensioni delle lesioni da trattare e con la possibilità di ottenere un risultato immediato accettabile. In casi di lesioni particolarmente estese, soprattutto in vasi di piccolo calibro, può essere preferibile limitare l’applicazione dello stent ad un segmento circoscritto della lesione, dove la percentuale di stenosi era inizialmente maggiore o dove il risultato angiografico o ecografico ottenuto dopo dilatazione con palloncino risulta insoddisfacente (spot stenting)⁸³.

La scelta dello stent. In questi anni il mercato si è progressivamente arricchito di un numero crescente di endoprotesi. Attualmente vi sono in commercio almeno 55 stent differenti prodotti da 30 aziende. L’interrogativo su cui più frequentemente i cardiologi interventisti si confrontano riguarda l’identificazione dello stent “migliore” tra quelli disponibili.

Ovviamente molte sono le caratteristiche che possono differenziare sul piano pratico gli stent tra loro: la flessibilità, la resistenza al *recoil* e al prolasso di placca, il rispetto dei collaterali, la radiopacità, il contenuto in metallo, ecc. La maggior parte di queste caratteristiche, ben reclamizzate dalle aziende produttrici, appare in grado di favorire il superamento delle problematiche procedurali e di condizionare positivamente il risultato immediato.

Assai meno numerose sono invece le informazioni che riguardano il comportamento a lungo termine di uno specifico stent, cioè la sua capacità di ridurre la restenosi⁸⁴: l’intervallo di tempo necessario per disegnare, organizzare e completare uno studio di follow-up è solitamente più lungo di quello necessario ad una singola azienda per produrre e proporre una nuova versione del prodotto.

La maggior parte dei trial di confronto tra stent differenti sono trial di equivalenza⁸⁵, solitamente disegnati per dimostrare la “non inferiorità” di uno specifico prodotto rispetto ad uno di riferimento (in genere lo

stent Palmaz-Schatz). I pazienti selezionati per questi studi spesso presentano lesioni relativamente favorevoli ad un trattamento percutaneo (lesioni semplici, corte, su vasi nativi di diametro > 3.0 mm): ne deriva che ben difficilmente la superiorità di un nuovo dispositivo, possibile in condizioni clinico-angiografiche sfavorevoli, possa essere dimostrata. Un'alternativa può essere rappresentata da studi osservazionali, dotati di follow-up angiografici adeguati nei quali tuttavia potenziali *bias* di selezione della casistica possono limitarne la valenza clinica.

Nello studio prospettico ASCENT (ACS Stent Clinical Equivalence in *de novo* Lesions)⁸⁶ 1040 pazienti sono stati randomizzati a ricevere uno stent Palmaz-Schatz o Multilink: la restenosi angiografica a 6 mesi fu simile nei due gruppi (21 e 17% rispettivamente, $p = \text{NS}$). Un'equivalenza clinica e angiografica è stata anche dimostrata tra lo stent Palmaz-Schatz e lo stent AVE Micro II nei 613 pazienti dello studio SMART (Study of AVE-Micro Stent Ability to Limit Restenosis)⁸⁷ nel quale la ricorrenza di restenosi è risultata 23 e 35% rispettivamente e tra lo stent Palmaz-Schatz e lo stent NIR primo (17 e 21% rispettivamente) nello studio NIRVANA (Medinol NIR Primo Stent Vascular Advanced North America Trial)⁸⁸. Una condizione di equivalenza non è emersa invece tra lo stent di Palmaz-Schatz e lo stent Gianturco-Roubin nello studio Gianturco Roubin II dove è stato osservato un tasso di trombosi subacuta (0.3 vs 3.9%, $p < 0.001$) e di restenosi al follow-up (20.6 vs 47.3%, $p < 0.001$) peggiori per il secondo⁸⁹.

Recentemente Escaned et al.⁹⁰ hanno pubblicato uno studio osservazionale retrospettivo nel quale è stata valutata l'influenza della tipologia dello stent sui risultati angiografici a lungo termine.

L'analisi multivariata ha individuato un rischio indipendente di restenosi nell'uso di stent autoespandibili e coil; questo nonostante gli ottimi risultati angiografici immediati dei primi che consentivano un guadagno iniziale superiore a quello di altri stent ("più grande non necessariamente è meglio").

All'interno della categoria degli stent tubulari il disegno e la particolare conformazione delle maglie della protesi possono influire sui risultati a lungo termine. In un recente studio randomizzato di Kastrati et al.⁹¹ sono stati confrontati tra loro cinque diversi tipi di stent tubulari (Inflow, Multilink, NIR, Palmaz-Schatz e PURA-A). Gli autori hanno osservato modeste ma interessanti differenze nelle percentuali di restenosi angiografica (da 25.3 a 35.9%, $p = 0.145$) e di sopravvivenza libera da eventi a 1 anno (da 69.4 e 82.4%, $p = 0.014$) in funzione del tipo di endoprotesi utilizzata.

Sulla base di tutte queste osservazioni si può concludere che possono esistere piccole differenze nel comportamento a lungo termine tra diversi stent tubulari e multicellulari e che comunque questi appaiono migliori rispetto ad altre tipologie di endoprotesi quali i coil e gli autoespandibili.

La scelta dello stent da utilizzare sarà ovviamente condizionata non solo da queste informazioni ma anche da tutte le altre caratteristiche che possono rendere uno stent preferibile ad un altro per il trattamento di una determinata lesione.

Talora alcune peculiarità marginali di uno specifico stent, che ne rendono più agevole l'uso in condizioni particolari, possono dimostrarsi deleterie sui risultati a distanza. Così gli stent ricoperti d'oro, ben visibili radiologicamente, sono particolarmente adatti all'impiego nei casi in cui sia necessaria la massima precisione nel posizionamento (lesioni ostiali, biforcazioni, ecc.). Recentemente uno studio randomizzato ha dimostrato che per un particolare modello di stent (Inflow), il tipo con ricopertura in oro presentava un tasso di restenosi a 6 mesi significativamente superiore rispetto allo stesso modello senza ricopertura (49.7 vs 38.1%, $p = 0.003$)⁹². Non è noto se queste conclusioni siano estendibili anche ad altri stent ricoperti d'oro.

Stenting diretto. La disponibilità di stent premontati e ben ancorati su palloni di basso profilo ha reso possibile modificare, almeno in casi selezionati, la tecnica di stenting, che può essere eseguita direttamente senza ricorrere alla predilatazione della lesione. I vantaggi teorici di tale strategia consisterebbero in una contrazione dei tempi procedurali, una limitazione dei costi e una riduzione del rischio di dissezioni estese e di embolizzazioni a partenza dalla placca⁹³. È stato anche ipotizzato un effetto favorevole sulla restenosi, determinato dalla riduzione del trauma sulla parete vasale secondario alla riduzione del numero dei gonfiaggi necessari per completare la procedura. Queste ipotesi sono attualmente oggetto di verifica in alcuni studi prospettici appositamente disegnati.

Fattori individuali

I parametri clinici, angiografici e procedurali già discussi rappresentano altrettanti fattori di rischio di restenosi la cui analisi pre o perintervento può consentire una valutazione previsionale del destino futuro della lesione trattata.

Va tuttavia osservato che solo una parte delle restenosi può essere prevista sulla base di modelli matematici che fanno riferimento a queste variabili⁴², mentre la maggior parte si sviluppa in situazioni a rischio non particolarmente elevato. La spiegazione di questo è che probabilmente alcuni fattori individuali assumono un ruolo rilevante nel condizionare la risposta locale all'impianto dello stent. La quasi totalità di tali fattori, al di là delle condizioni cliniche già citate, è sconosciuta, ma vi sono tuttavia alcune importanti segnalazioni che indicano la potenziale rilevanza del problema.

Ribichini et al.⁹⁴ hanno osservato che i livelli plasmatici dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) sono in grado di condizionare la risposta vasale

dopo impianto di stent. Nei pazienti con restenosi si osserva infatti un'attività plasmatica dell'enzima mediamente superiore rispetto ai pazienti senza restenosi (Fig. 9)⁹⁴. È stato ipotizzato che l'ACE possa svolgere un ruolo importante nella proliferazione miocellulare attraverso l'attivazione dell'angiotensina II (uno stimolatore della proliferazione cellulare) e l'inibizione delle bradichinine (inibitori della crescita). I livelli plasmatici di ACE tendono ad essere stabili nel tempo e risultano sotto controllo genico: i pazienti con genotipo D/D del gene avrebbero la più elevata probabilità di restenosi.

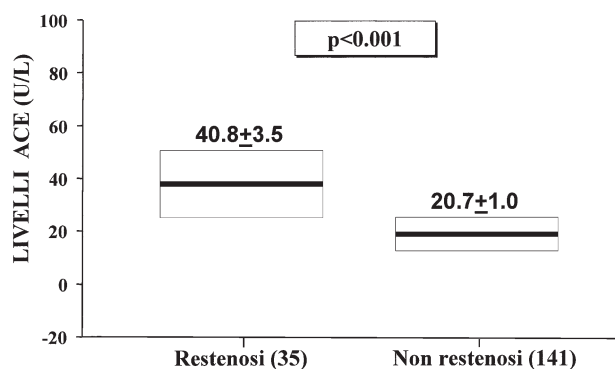


Figura 9. Differenza nei livelli di concentrazione plasmatica di enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) nei pazienti con e senza restenosi angiografica. Da Ribichini et al.⁹⁴, modificata.

Un'altra interessante segnalazione riguarda i recettori piastrinici i quali possono assumere un compito rilevante nella risposta locale all'impianto dell'endoprotesi. Un polimorfismo delle glicoproteine IIIa (PIA) sarebbe associato ad una maggiore probabilità di restenosi. In uno studio osservazionale su 1150 pazienti il rischio di restenosi a 6 mesi risultò significativamente maggiore nei pazienti portatori dell'allele PIA2 rispetto alla restante popolazione (47 vs 38%, odds ratio 1.42, intervallo di confidenza 95% 1.09-1.84); nei pazienti omozigoti per tale allele la probabilità di recidive saliva a 53%⁹⁵.

Infine Buffon et al.⁹⁶, in una serie di 121 pazienti sottoposti ad angioplastica, hanno osservato una relazione tra i livelli preprocedurali di proteina C reattiva e l'incidenza di restenosi. Lo stato proinfiammatorio del paziente al momento della procedura sembrerebbe quindi condizionare la reazione locale successiva. Non è noto se questo tipo di relazione sia presente anche nei pazienti sottoposti a impianto di stent.

Fattori genetici o condizioni fisiopatologiche presenti anche solo temporaneamente nell'individuo al momento della procedura sembrerebbero così influire in modo molto importante sui risultati a lungo termine degli interventi di rivascularizzazione. Il riconoscimento di questi fattori individuali potrebbe rappresentare un elemento decisivo per una precisa quantificazione

del rischio di restenosi e potrebbe migliorare i criteri di selezione dei pazienti da avviare a trattamento percutaneo.

Prospettive future

L'individuazione di interventi aggiuntivi in grado di prevenire o limitare lo sviluppo di restenosi rappresenta il più interessante settore di ricerca della cardiologia interventistica.

Poiché la restenosi intrastent è un processo quasi esclusivamente riconducibile a iperplasia neointimale, è ipotizzabile che trattamenti antiproliferativi possano risultare di particolare beneficio in questo contesto.

Tra gli interventi giustificati da queste basi razionali, quelli più interessanti riguardano l'impiego di radiazioni ionizzanti o di sostanze farmacologiche.

La brachiterapia intracoronarica, che sfrutta l'effetto inibente delle radiazioni ionizzanti su cellule in intensa attività replicativa, è una tecnica promettente che si è dimostrata efficace nel trattamento della restenosi intrastent⁹⁷⁻⁹⁹ e che per tale specifica indicazione ha ricevuto l'approvazione dall'americana Food and Drug Administration; la sua utilità nella prevenzione della restenosi dopo trattamento di lesioni *de novo* non è stata ancora dimostrata da studi clinici controllati¹⁰⁰.

Vi sono importanti interrogativi e problematiche non risolte che dovranno necessariamente trovare risposte e soluzioni certe nei prossimi anni per consentire un utilizzo estensivo di questa metodica: 1) non sono sufficientemente note le conseguenze a lungo termine (> 3 anni) del trattamento radiante sia a livello locale (restenosi) che sistemico (sviluppo di neoplasie); 2) vi è in tutte le esperienze un'elevata ricorrenza (10-15% dei casi) di restenosi ai margini della lesione trattata (effetto "caramella"), che di fatto riduce il beneficio dell'intervento¹⁰¹; 3) il rischio di occlusione trombotica del segmento trattato non si esaurisce, come di consueto, nelle prime settimane dopo l'impianto dello stent, ma persiste per molti mesi (fino a 15) dopo il trattamento¹⁰². Tale evenienza ricorre nel 6-9% dei pazienti trattati e si associa allo sviluppo di una sindrome coronarica acuta in oltre il 90% dei casi; non è noto se essa possa essere prevenuta da un trattamento prolungato con aspirina e derivati tienopiridinici. Gli studi clinici attualmente in corso potranno portare maggiore chiarezza su queste problematiche.

La possibilità di una prevenzione farmacologica della restenosi, più volte dimostrata in modelli animali, è stata valutata in numerosi trial clinici controllati, con risultati quasi costantemente negativi; fanno eccezione alcuni piccoli studi condotti su numero limitato di pazienti nei quali venivano testati farmaci antitrombotici (cilostazolo)¹⁰³, antiossidanti (probucolo)^{104,105} o anti-cheloidi (tranilast)¹⁰⁶, tutti dotati anche di effetto inibente la proliferazione miocellulare.

I risultati complessivamente deludenti degli studi sull'uomo condotti con farmaci efficaci sull'animale sembrerebbero trovare una giustificazione nell'inadeguate concentrazione locale del farmaco¹⁰⁷, difficilmente incrementabile per il rischio di effetti tossici sistemici.

I notevoli affinamenti della tecnologia bioingegneristica conseguiti negli ultimi anni hanno offerto la possibilità di rivestire la superficie dello stent con sostanze attive realizzando in tal modo la condizione in cui la stessa endoprotesi serve come veicolo per il rilascio locale, per un tempo prestabilito e a determinate concentrazioni, di un certo farmaco.

Recentemente sono state comunicate le prime esperienze, in un numero limitato di pazienti, dell'utilizzo di uno stent ricoperto di un farmaco ad azione immunosoppressiva (rapamicina), già largamente utilizzato per la prevenzione del rigetto di trapianto renale e che ha dimostrato possedere un effetto inibente la proliferazione di cellule muscolari lisce nell'animale e nell'uomo. In un piccolo studio pilota non randomizzato su 30 pazienti¹⁰⁸ l'utilizzo di questo stent si è associato ad uno sviluppo minimo di iperplasia intimale e ad assenza di restenosi (riduzione del diametro > 50%) sia all'interno dello stent che ai suoi margini ad un controllo angiografico e con ecografia intravascolare 4 mesi dopo l'impianto. Nessun paziente ha inoltre presentato alcun evento clinico maggiore (trombosi dello stent, necessità di nuovo intervento di rivascolarizzazione, morte o infarto) nei primi 8 mesi di osservazione.

La storia della medicina è costellata di esempi di profonde delusioni per fallimenti di terapie che apparivano "miracolose" alla valutazione iniziale. La cautela impone, anche di fronte a questi stimolanti risultati preliminari, di evitare conclusioni e trionfalismi prematuri in attesa di ulteriori e più convincenti conferme.

È evidente tuttavia che queste osservazioni aprono un nuovo e molto promettente filone di ricerca nella cardiologia interventistica, al quale si affidano oggi le speranze più concrete per annullare o rendere trascurabile la problematica tuttora pesante e non risolta della restenosi.

Riassunto

Lo stent coronarico rappresenta l'unico dispositivo che si è dimostrato efficace, in casi selezionati, nel limitare il rischio di recidive dopo interventi di rivascolarizzazione percutanea. Tuttavia il fenomeno della restenosi, sebbene ridotto, continua ad incidere pesantemente sui benefici clinici a lungo termine nei pazienti trattati con stent.

La restenosi intrastent è quasi esclusivamente riconducibile ad un processo di proliferazione neointimale che appare più pronunciata dopo applicazione dell'endoprotesi rispetto ad altri tipi di trattamento percutaneo.

Un'ulteriore procedura di rivascolarizzazione è clinicamente necessaria in circa la metà dei casi di restenosi intrastent; l'aspetto angiografico della lesione restenotica rappresenta il principale fattore che condiziona il risultato a lungo termine del nuovo intervento percutaneo, avendo le lesioni di tipo diffuso una prognosi peggiore.

Il diabete mellito, le dimensioni del vaso trattato, il diametro finale dello stent e la sua lunghezza complessiva rappresentano i più importanti indicatori correlati con il rischio di restenosi.

Fattori genetici e condizioni fisiologiche individuali, in gran parte sconosciuti, giocano probabilmente un ruolo importante nel condizionare il tipo di risposta locale all'applicazione dello stent.

Il ricorso all'ecografia intracoronarica o l'impiego di alte pressioni di gonfiaggio allo scopo di assicurare una migliore espansione dello stent non hanno dimostrato di migliorare i risultati clinici e angiografici a lungo termine.

L'ipotesi che la rimozione della placca con interventi di atereotomia rotazionale o direzionale prima dell'impianto dello stent possa ridurre il rischio di restenosi deve essere provata e viene attualmente valutata in trial clinici randomizzati.

L'impiego di stent ricoperti con farmaci ad azione antiproliferativa ha fornito risultati molto incoraggianti nella prevenzione della restenosi in alcuni studi preliminari; queste osservazioni necessitano di ulteriori conferme ma rappresentano uno dei campi di ricerca più promettenti del prossimo futuro.

Parole chiave: Restenosi; Stent coronarico.

Bibliografia

1. Fischell TA, Derby G, Tse TM, Stadius ML. Coronary artery vasoconstriction routinely occurs after percutaneous transluminal coronary angioplasty. A quantitative arteriographic analysis. *Circulation* 1988; 78: 1323-34.
2. Rozenman Y, Gilon D, Welber S, et al. Clinical and angiographic predictors of immediate recoil after successful coronary angioplasty and relation to late restenosis. *Am J Cardiol* 1993; 72: 1020-5.
3. Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, et al. Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996; 94: 35-43.
4. Currier JW, Faxon DP. Restenosis after PTCA: have we been aiming at the wrong target? *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 516-20.
5. Hoffmann R, Mintz GS, Dussaillant GR, et al. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996; 94: 1247-54.
6. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al. A randomized comparison of coronary stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 496-501.
7. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al. A comparison of balloon expandable stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 489-95.

8. 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: 1498-509.
9. 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.
10. Savage MP, Douglas JS, 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.
11. Erbel R, Haude M, Hopp HW, et al. Restenosis (REST) study: randomized trial comparing stent and balloon angioplasty for treatment of restenosis after balloon angioplasty. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 1996; 27 (Suppl A): 139A.
12. Rubartelli P, Niccoli L, Verna E, et al. Stent implantation versus balloon angioplasty in chronic coronary occlusions: results from GISSOC trial. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 90-6.
13. 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. *N Engl J Med* 1997; 336: 817-22.
14. Reimers B, Moussa I, Akiyama T, et al. Long-term clinical follow-up after successful repeat percutaneous intervention for stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 186-92.
15. Bauters C, Banos JL, Van Belle E, et al. Six-month angiographic outcome after successful repeat percutaneous intervention for in-stent restenosis. *Circulation* 1998; 97: 318-21.
16. Eltchaninoff H, Koning R, Tron C, Gupta V, Cribier A. Balloon angioplasty for the treatment of coronary in stent restenosis: immediate results and 6-month angiographic recurrent restenosis rate. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 980-4.
17. Goldberg SL, Loussarian A, Ferraro M, et al. Predictors of the occurrence and type of in-stent restenosis. (abstr) *Circulation* 1997; 96 (Suppl I): I-434.
18. Mehran R, Dangas G, Mintz GS, et al. PTCA alone versus stent alone therapy for focal in-stent restenosis: acute and long term results. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 1999; 33 (Suppl A): 26A.
19. Chevalier B, Royer T, Guyon P, et al. Treatment of in-stent restenosis: short and midterm results of a pilot randomized study between balloon and cutting balloon. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 1999; 33 (Suppl A): 62A.
20. Sharma SK, Kini A, Dangas G, et al. Predictors of restenosis after rotational atherectomy for in-stent restenosis. (abstr) *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl): 396.
21. von Dahl J, Radke P, Haager P, et al. Clinical and angiographic predictors of recurrent restenosis after percutaneous transluminal rotational atherectomy for treatment of diffuse in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 1999; 83: 862-7.
22. Buttner HJ, Muller C, Hodgson J, et al. Rotational ablation with adjunctive low pressure balloon dilatation in diffuse 43 in-stent restenosis: immediate and follow-up results. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 1998; 31 (Suppl A): 141A.
23. Sharma SK, Kini A, Shalouh E, et al. Rotational atherectomy achieves a higher acute luminal gain vs PTCA in the treatment of diffuse in-stent restenosis: insight from the randomized ROSTER trial. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 1999; 33 (Suppl A): 49A.
24. Cattelaens N, Gerckens U, Mueller R, et al. Directional atherectomy for treatment of stent restenosis-feasibility and histopathological findings in 28 patients. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 1998; 31 (Suppl A): 142A.
25. Mehran R, Dangas G, Abizaid A, et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation* 1999; 100: 1872-8.
26. Dambrin G, Le Feuvre C, Metzger JP, et al. Mid-term clinical outcome of coronary stenting in haemodialysis and not haemodialysis patients. (abstr) *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl): 500.
27. Azar RR, Prpic R, Ho KK, et al. Impact of end-stage renal disease on clinical and angiographic outcomes after coronary stenting. *Am J Cardiol* 2000; 86: 485-9.
28. Antoniucci D, Valenti R, Santoro GM, et al. Restenosis after coronary stenting in current clinical practice. *Am Heart J* 1998; 135: 510-8.
29. Carrozza JP, Kuntz RE, Fishman RF, et al. Restenosis after arterial injury caused by coronary stenting in patients with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1993; 118: 344-9.
30. Yokoi H, Nosaka H, Kimura T, et al. Coronary stenting in the diabetic patients: early and follow-up results. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 1997; 29 (Suppl A): 455A.
31. Van Belle E, Bauters C, Hubert E, et al. Restenosis rates in diabetic patients: a comparison of coronary stenting and balloon angioplasty in native coronary vessels. *Circulation* 1997; 96: 1454-60.
32. 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.
33. Elezi S, Kastrati A, Pache J, et al. Diabetes mellitus and the clinical and angiographic outcome after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1866-73.
34. Marzocchi A, Piovaccari G, Marozzini C, et al. Results of coronary stenting for unstable versus stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1314-8.
35. Bauters C, Hubert E, Prat A, et al. Predictors of restenosis after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1291-8.
36. Kip KE, Faxon DP, Detre KM, Yeh W, Kelsey SF, Currier JW. Coronary angioplasty in diabetic patients. The National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Coronary Angioplasty Registry. *Circulation* 1996; 94: 1818-25.
37. Lincoff AM, Califf RM, Moliterno DJ, et al. Complementary clinical benefits of coronary-artery stenting and blockade of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors. *N Engl J Med* 1999; 341: 319-27.
38. Kornowski R, Mintz GS, Kent KM, et al. Increased restenosis in diabetes mellitus after coronary interventions is due to exaggerated intimal hyperplasia. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1997; 95: 1366-9.
39. Aronson D, Bloomgarden Z, Rayfield EJ. Potential mechanisms promoting restenosis in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 528-35.
40. Marso SP, Lincoff MA, 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 sub-study. *Circulation* 1999; 100: 2477-84.
41. Pomerantsev VE, Juergens PC, Gerckens U, et al. Angiographic predictors of restenosis after optimal coronary stent deployment. (abstr) *Circulation* 1997; 96 (Suppl): I-473.
42. Kasaoka S, Tobis J, Akiyama T, et al. Angiographic and intravascular ultrasound predictors of in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1630-5.
43. Hoffmann R, Mintz GS, Mehran R, et al. Intravascular ultrasound predictors of angiographic restenosis in lesions treated with Palmaz-Schatz stents. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 43-9.
44. Serruys PW, Kay IP, Disco C, Deshpande NV, de Feyter PJ. Periprocedural quantitative coronary angiography after Pal-

- maz-Schatz stent implantation predicts the restenosis rate at six months: results of a meta-analysis of the Belgian Netherlands Stent Study (BENESTENT) I, BENESTENT II Pilot, BENESTENT II and MUSIC trials. Multicenter Ultrasound Stent in Coronaries. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1067-74.
45. Narins CR, Ellis SG. Prevention of in-stent restenosis. *Semin Interv Cardiol* 1998; 3: 91-103.
46. Mehran R, Hong KM, Lansky JA, et al. Vessel size and lesion length influence late clinical outcomes after native coronary artery stent placement. (abstr) *Circulation* 1997; 96 (Suppl): I-274.
47. Elezi S, Kastrati A, Neumann FJ, Hadamitzky M, Dirschinger J, Shomig A. Vessel size and long-term outcome after coronary stent placement. *Circulation* 1998; 98: 1875-80.
48. Akiyama T, Moussa I, Reimers B, et al. Angiographic and clinical outcome following coronary stenting of small vessels. A comparison with coronary stenting of large vessels. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1610-8.
49. Savage MP, Fischman DL, Rake R, et al. Efficacy of coronary stenting versus balloon angioplasty in small coronary arteries. Stent Restenosis Study (STRESS) Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 307-11.
50. Ozaki Y, Violaris AG, Kobayashi T, et al. Comparison of coronary luminal quantification obtained from intracoronary ultrasound and both geometric and videodensitometric quantitative angiography before and after balloon angioplasty and directional atherectomy. *Circulation* 1997; 96: 491-9.
51. Moussa I, Moses J, De Gregorio J, et al. The discrepancy between quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound in determining true vessel size: a homogeneous or selective phenomenon? (abstr) *J Am Coll Cardiol* 1999; 33 (Suppl A): 76A.
52. Kastrati A, Schomig A, Dirschinger J, et al. A randomized trial comparing stenting with balloon angioplasty in small vessels in patients with symptomatic coronary artery disease. ISAR-SMART Study Investigators. Intracoronary Stenting or Angioplasty for Restenosis Reduction in Small Arteries. *Circulation* 2000; 102: 2593-8.
53. Schali J, Doucet S, Hilton D, et al. The SISA Study: a randomized comparison of balloon angioplasty and stent to prevent restenosis in small arteries: 6-month angiographic and 12-month clinical outcome. (abstr) *Circulation* 2000; 102 (Suppl II): II-663.
54. Guyon P, Chevalier B, Mohamadzadeh R, et al. The BE-SMART (Bestent in Small Arteries) study: a subgroup analysis according to the reference coronary artery diameter. (abstr) *Circulation* 2000; 102 (Suppl II): II-387.
55. Kastrati A, Schomig A, Elezi S, et al. Prognostic value of the modified American College of Cardiology/American Heart Association stenosis morphology classification for long-term angiographic and clinical outcome after coronary stent placement. *Circulation* 1999; 100: 1285-90.
56. Schofer J, Rau T, Schluter M, Mathey DG. Restenosis after stenting of matched occluded and non-occluded coronary arteries. Should there be a difference? *Eur Heart J* 1999; 20: 1175-81.
57. Lau KW, Ding ZP, Johan A, Kwok V, Lim YL. Angiographic restenosis rate in patients with chronic total occlusions and subtotal stenoses after initially successful intracoronary stent placement. *Am J Cardiol* 1999; 83: 963-5.
58. Kastrati A, Schomig A, Elezi S, et al. Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1428-36.
59. de Feyter PJ, Kay P, Disco C, Serruys PW. Reference chart derived from post-stent-implantation intravascular ultrasound predictors of 6-month expected restenosis on quantitative coronary angiography. *Circulation* 1999; 100: 1777-83.
60. Goldberg SL, Di Mario C, Hall P, Colombo A. Comparison of aggressive versus nonaggressive balloon dilation for stent deployment on late loss and restenosis in native coronary arteries. *Am J Cardiol* 1998; 81: 708-12.
61. Colombo A, Hall P, Nakamura S, et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995; 91: 1676-88.
62. Shomig 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.
63. Leon MP, Baim DS, Popma JJ, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic drug regimens after coronary artery stenting. *N Engl J Med* 1998; 339: 1665-71.
64. Barragan P, Sainsous J, Silvestri M, et al. Coronary artery stenting without anticoagulation, aspirin, ultrasound guidance, or high balloon pressure: prospective study of 1051 consecutive patients. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1997; 42: 367-73.
65. Dirschinger J, Kastrati A, Neumann FJ, et al. Influence of balloon pressure during stent placement in native coronary arteries on early and late angiographic and clinical outcome: a randomized evaluation of high-pressure inflation. *Circulation* 1999; 100: 918-23.
66. Farb A, Sangiorgi G, Carter AJ, et al. Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. *Circulation* 1999; 99: 44-52.
67. Kornowski R, Hong MK, Tio OF, Bramwell O, Wu H, Leon MB. In-stent restenosis: contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 224-30.
68. De Jaegere P, Mudra H, Figulla H, et al. Intravascular ultrasound-guided optimized stent deployment. Immediate and 6-month clinical and angiographic results from the Multicenter Ultrasound Stenting in Coronaries study (MUSIC study). *Eur Heart J* 1998; 19: 1214-23.
69. Schiele F, Meneveau N, Vuilleminot A, et al. Impact of intravascular ultrasound guidance in stent deployment on 6-month restenosis rate: a 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.
70. Mudra H, Macaya C, Zahn R, et al. Interim analysis of the OPTimization with ICUS to reduce stent restenosis (OPTICUS) trial. (abstr) *Circulation* 1998; 98 (Suppl): I-363.
71. Russo R, Attubato M, Davidson C, et al. Angiography versus intravascular ultrasound-directed stent placement: final results from AVID. (abstr) *Circulation* 1999; 100 (Suppl): I-234.
72. Prati F, Di Mario C, Moussa I, et al. In-stent neointimal proliferation correlates with the amount of residual plaque burden outside the stent: an intravascular ultrasound study. *Circulation* 1999; 99: 1011-4.
73. Kuntz RE, Gibson CM, Nobuyoshi M, Baim DS. Generalized model of restenosis after conventional balloon angioplasty, stenting and directional atherectomy. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 15-25.
74. Bramucci E, Angoli L, Merlini PA, et al. Adjunctive stent implantation following directional atherectomy in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1855-60.
75. Moussa I, Moses J, Di Mario C, et al. Stenting after Optimal Lesion Debulking (SOLD) registry. Angiographic and clinical outcome. *Circulation* 1998; 98: 1604-9.
76. Fitzgerald P, on behalf of STRUT Registry Investigators. Lesion composition impacts size and symmetry of stent expansion: initial report from the STRUT registry. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 1995; 94 (Suppl A): 528A.

77. Ellis SG. Coronary lesions at increased risk. *Am Heart J* 1995; 130: 643-6.
78. MacIsaac AI, Bass TA, Buchbinder M, et al. High speed rotational atherectomy: outcome in calcified and non-calcified coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 731-6.
79. Hoffmann R, Mintz GS, Kent KM, et al. Comparative early and nine-month results of rotational atherectomy, stents, and the combination of both for calcified lesions in large coronary arteries. *Am J Cardiol* 1998; 81: 552-7.
80. Buchbinder M, Fortuna R, Sharma SK, et al. Debulking prior to stenting: long term clinical and angiographic results from the SPORT trial. (abstr) *Circulation* 2000; 102 (Suppl II): II-663.
81. Califf RM, Abdelmeguid AE, Kuntz R, et al. Myonecrosis after revascularization procedures. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 241-51.
82. Kobayashi Y, De Gregorio J, Kobayashi N, et al. Stented segment length as an independent predictor of restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 651-9.
83. Moussa I, De Gregorio J, Di Mario C, Colombo A. The use of intravascular ultrasound and spot stenting for the treatment of long lesions and small vessels. *J Invasive Cardiol* 1999; 11: 47-55.
84. Gunn J, Cumberland D. Does stent design influence restenosis? *Eur Heart J* 1999; 20: 1009-13.
85. Edelman ER, Rogers C. Stent-versus-stent equivalency trials: are some stents more equal than others? *Circulation* 1999; 100: 896-8.
86. Popma JJ, Curran MJ, Abizaid AS, et al. Early quantitative angiographic outcomes in the randomized ACS Multilink stent vs Palmaz-Schatz coronary stent trial for the treatment of de novo coronary lesions. (abstr) *Circulation* 1997; 96 (Suppl I): I-593.
87. Heuser R, Kuntz R, Lansky J, et al. Six-month clinical and angiographic results of the SMART trial. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 1998; 31 (Suppl A): 64A.
88. Baim DS. Acute and 30-day results of the NIRVANA trial. (abstr) *Circulation* 1997; 96 (Suppl I): I-594.
89. Lansky AJ, Roubin GS, O'Shaughnessy CD, et al. Randomized comparison of GR-II stent and Palmaz-Schatz stent for elective treatment of coronary stenoses. *Circulation* 2000; 102: 1364-8.
90. Escaned J, Goicolea J, Alfonso F, et al. Propensity and mechanisms of restenosis in different coronary stent designs. Complementary value of the analysis of the luminal gain-loss relationship. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1490-7.
91. Kastrati A, Dirschinger J, Boekstegers P, et al. Influence of stent design on 1-year outcome after coronary stent placement: a randomized comparison of five stent types in 1147 unselected patients. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000; 50: 290-7.
92. Kastrati A, Schomig A, Dirschinger J, et al. Increased risk of restenosis after placement of gold-coated stents: results of a randomized trial comparing gold-coated with uncoated steel stents in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; 101: 2478-83.
93. Loubeyre C, Lefevre T, Morice MC, et al. Direct stenting in acute coronary syndromes. Preliminary results of a randomized study. (abstr) *Circulation* 2000; 102 (Suppl II): II-755.
94. Ribichini F, Steffenino G, Dellavalle A, et al. Plasma activity and insertion/deletion polymorphism of angiotensin I-converting enzyme: a major risk factor and a marker of risk for coronary stent restenosis. *Circulation* 1998; 97: 147-54.
95. Kastrati A, Shomig A, Seyfart M, et al. PIA polymorphism of platelet glycoprotein IIIa and risk of restenosis after coronary stent placement. *Circulation* 1999; 99: 1005-10.
96. Buffon A, Liuzzo G, Biasucci LM, et al. Preprocedural serum levels of C-reactive protein predict early complications and late restenosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1512-21.
97. Teirstein PS, Massullo V, Jani S, et al. Catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med* 1997; 336: 1697-703.
98. Leon MB, Teirstein PS, Lansky AJ, et al. Intracoronary gamma radiation to reduce in-stent restenosis: the multicenter gamma-1 randomized clinical trial. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 19A.
99. Waksman R, White RL, Chan RC, et al. Intracoronary beta radiation therapy for in-stent restenosis: preliminary report from a single center clinical study. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 19A.
100. Faxon DP, Buchbinder M, Cleman MW, et al. Intracoronary radiation to prevent restenosis in native coronary lesions: the results of the pilot phase of the ARREST trial. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 56A.
101. Albiero R, Nishida T, Adamian M, et al. Edge restenosis after implantation of high activity ³²P radioactive beta-emitting stents. *Circulation* 2000; 101: 2454-57.
102. Costa MA, Sabate M, van der Giessen WJ, et al. Late coronary occlusion after intracoronary brachytherapy. *Circulation* 1999; 100: 789-92.
103. Kunishima T, Musha H, Eto F, et al. A randomized trial of aspirin versus cilostazol after successful coronary stent implantation. *Clin Ther* 1997; 19: 1058-66.
104. Edelman ER. Vessel size, antioxidants, and restenosis; never too small, not too little, but often too late. *Circulation* 1998; 97: 416-20.
105. Sekiya M, Funada J, Watanabe K, et al. Effects of probucol and cilostazol alone and in combination on frequency of poststenting restenosis. *Am J Cardiol* 1998; 82: 144-7.
106. Hsu YS, Tamai H, Ueda K, et al. Efficacy of tranilast on restenosis after coronary stenting. (abstr) *Circulation* 1996; 94 (Suppl): I-620.
107. Lafont A, Faxon D. Why do animal models of post-angioplasty restenosis sometimes poorly predict the outcome of clinical trials? *Cardiovasc Res* 1998; 39: 50-9.
108. Sousa JE, Costa MA, Ibizaid A, et al. Lack of neointimal proliferation after implantation of Sirolimus-coated stents in human coronary arteries. A quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation* 2001; 103: 192-5.