

La trombosi intrastent negli stent medicati: una prospettiva inquietante? Aspetti clinici e preventivi

Antonio Colombo, Gloria Melzi

*Istituto Scientifico San Raffaele - Milano
Emo Centro Cuore Columbus - Milano*

Riassunto

L'avvento degli stent medicati (DES) ha indubbiamente rappresentato un evento miliare nella storia della cardiologia interventistica. Numerosi studi randomizzati e registri hanno dimostrato che i DES sono efficaci nel ridurre la restenosi e la necessità di rivascularizzazione dopo angioplastica coronarica percutanea rispetto agli stent non medicati in vari sottogruppi di pazienti e lesioni, sia a breve che a lungo termine. Tuttavia, alcuni report hanno sollevato l'ipotesi di un possibile incremento del rischio di trombosi intrastent, evento associato ad una elevata mortalità e morbilità soprattutto dopo l'interruzione della doppia antiaggregazione (trombosi tardiva). In realtà, sulla base dei dati attuali sembra che la trombosi intrastent nei DES rimanga un'evenienza rara, paragonabile per incidenza a quella degli stent non medicati. L'impressione è che si manifesti maggiormente nei primi mesi dopo l'impianto, con una minima percentuale di eventi a lungo termine, non necessariamente in correlazione con la sospensione delle tienopiridine. Ma molti sono i problemi irrisolti. In primo luogo l'eziologia: è probabile che sia multifattoriale e che possa dipendere da fattori procedurali, dal farmaco, dal polimero o dal paziente stesso. A tutt'oggi, nessuno studio randomizzato ha specificamente valutato l'incidenza di trombosi tardiva oltre un anno di follow-up. Non tutti gli eventi avversi tardivi aggiudicati come trombosi lo sono realmente. Non c'è alcuna certezza sulla durata ideale del doppio trattamento antiaggregante. Sono stati identificati alcuni predittori di trombosi nei DES, ma ben pochi sono evitabili. C'è qualche evidenza che gli stent a rilascio di paclitaxel siano a maggior rischio di trombosi rispetto a quelli a rilascio di sirolimus, ma non si possono trarre conclusioni definitive.

Per tutti questi interrogativi, restiamo in trepidante attesa di documentazioni appropriate, derivanti da studi condotti prospetticamente su larga scala, e confidiamo nei DES di nuova generazione con polimero più biocompatibile o riassorbibile o addirittura senza polimero.

Summary

Drug-eluting stents (DES) represent one of the major advances in the field of interventional cardiology. They have been shown to significantly reduce the rate of restenosis and the need for repeat revascularization in comparison to bare metal stents in large randomized trials. Whilst their efficacy in reducing neointimal hyperplasia and clinical restenosis has been maintained in a broad spectrum of conditions, there remain some concerns about their safety, particularly due to the rare but potentially life-threatening complication of stent thrombosis, especially after the discontinuation of double antiplatelet therapy (late thrombosis). On the basis of the present data, DES thrombosis seems to be a rare event, with an incidence comparable to that of bare metal stents. It occurs mainly during the first months following DES implantation, with a minority of cases occurring late or very late, not necessarily correlated with the discontinuation of thienopyridines. There remain many unsolved issues. Currently there is uncertainty about the ideal duration of the double antiplatelet therapy. The precise aetiology is unclear: it is likely to be multi-factorial and as such it may depend on the procedure, the drug, the polymer or the patient. To date, no randomized studies have specifically assessed the incidence of late thrombosis, occurring more than one year after DES implantation. There is a variety of diagnostic criteria and in the absence of angiographic documentation not every late adverse event adjudicated as a stent thrombosis actually is one. Some predictors of ST have been identified, but only few can be modified. It has been suggested that paclitaxel-eluting stents are at greater risk of ST than sirolimus-eluting stents, but no definite conclusions can be drawn.

For all these questions we await appropriate data from large prospective randomized trials. Perhaps new-generation DES with more biocompatible features will eradicate this problem.

Parole chiave: Stent medicati, Trombosi intrastent, Trombosi tardiva

Key words: Drug-eluting stents, Stent thrombosis, Late thrombosis



Numerosi studi randomizzati (RCTs) e registri hanno dimostrato che gli stent medicati (DES) sono efficaci nel ridurre la restenosi e la necessità di rivascularizzazione dopo angioplastica coronarica percutanea rispetto agli stent non medicati (BMS) in tutti i sottogruppi di pazienti e lesioni analizzati, sia a breve che a lungo termine¹⁻⁶. Per questo motivo, nonostante il costo, il loro tasso di penetrazione nel mercato italiano è progressivamente cresciuto dal 2002 ad oggi, con una percentuale media di utilizzo attuale intorno al 50%. Non solo, ma rispetto alle ristrette indicazioni di impiego degli esordi, sta diventando sempre più comune l'utilizzo "off label" con uno spettro di applicazione decisamente più esteso.

Tuttavia, alcuni report sui DES hanno sollevato il problema di un possibile incremento del rischio di trombosi intrastent (ST), evento associato ad una elevata mortalità e morbilità⁷. Tali affermazioni non sono state supportate dai risultati di alcuni RCTs, che non hanno evidenziato un più alto rischio di trombosi con DES rispetto ai BMS, almeno sotto appropriata terapia antiaggregante⁸. Inoltre recenti analisi a lungo termine dei RCTs, hanno mostrato una percentuale di eventi tardivi, fortemente suggestivi di trombosi, più alta in pazienti trattati con DES rispetto a quelli trattati con BMS⁹⁻¹², facendo emergere il problema della trombosi tardiva dopo l'interruzione della doppia antiaggregazione.

Definizione di trombosi intrastent

Preliminare ed essenziale per qualsivoglia disquisizione sull'argomento è chiarire quale definizione e quale metodo siano utilizzati per la diagnosi di ST; sfortunatamente, nei vari studi presenti in letteratura sono state adottate definizioni diverse, cosa che rende spesso difficile se non impossibile il confronto tra le casistiche. Le definizioni esistenti si basano su diversi criteri. In base al criterio temporale, la ST può essere definita *acuta*, *subacuta* e *tardiva* (quest'ultima talora ulteriormente definita in letteratura come *molto tardiva*, "Very Late Stent Thrombosis") La trombosi acuta, che comprende l'intraprocedurale, si verifica entro le prime 24 ore dall'impianto di stent; la trombosi subacuta si verifica da 24 ore a 30 giorni dopo la procedura; la trombosi tardiva si verifica oltre i 30 giorni. In base a criteri clinico-angiografici, la trombosi può essere identificata mediante:

- 1) documentazione angiografica di flusso TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) 0, 1, 2 o 3 in corrispondenza dello stent o nel segmento comprendente i 5 mm prossimali e distali allo stent in presenza di trombo in combinazione con almeno uno dei seguenti fattori ad insorgenza al massimo nelle 48 ore precedenti:
 - a) ricomparsa di sintomatologia anginoso a riposo di durata superiore a 20 minuti;

- b) comparsa di nuove modificazioni ischemiche all'ECG;
 - c) tipico incremento e discesa degli enzimi miocardio-specifici;
- 2) infarto miocardico con sopralivellamento del tratto ST nel territorio dello stent senza documentazione angiografica di ST;
 - 3) documentazione autoptica di ST.

Esistono poi vari gradi di certezza nell'identificazione della ST: la trombosi è *certa* quando si ha documentazione angiografica o autoptica dell'occlusione trombotica dello stent; è *possibile* quando si verifica una morte improvvisa non giustificata da altre cause o un infarto miocardico nel territorio di pertinenza della coronaria trattata con lo stent; la ST è *presunta* quando si verifica un evento avverso cardiaco maggiore (morte o infarto miocardico) e non si può escludere con assoluta certezza che la ST sia l'evento causale.

Cenni storici

È indubbio che l'avvento dello stent alla fine degli anni '80 abbia costituito un evento miliare nella storia della cardiologia interventistica. Tuttavia, se da un lato l'utilizzo dello stent ha permesso di prevenire il ritorno elastico del vaso tipico dell'angioplastica con solo pallone ed il trattamento delle dissezioni coronariche post-angioplastica, dall'altro, prima che l'endotelizzazione delle maglie metalliche sia completata, esse costituiscono uno stimolo alla formazione di trombo.

L'incidenza complessiva della ST è andata riducendosi da 20% circa alla fine degli anni '80 a 3.5% nei primi anni '90 principalmente grazie alla riduzione degli eventi acuti e subacuti, risultato dell'utilizzo di una aggressiva anti-coagulazione intra- e peri-procedurale, sebbene al prezzo dell'aumento delle complicanze emorragiche⁷. Nella seconda metà degli anni '90 il miglioramento delle tecniche interventistiche con l'utilizzo di alte pressioni di impianto dello stent e dell'ecografia intravascolare, ha ulteriormente ridotto l'incidenza della ST. Inoltre, da quando la prescrizione della duplice terapia anti-aggregante orale con aspirina e tienopiridine è diventata il gold standard, non solo si è ridotta la ST, ma anche le complicanze emorragiche.

Eziologia e Fattori di rischio

La ST è un fenomeno multifattoriale perchè dipende da: 1) *caratteristiche del paziente*, come sindrome coronarica acuta alla presentazione, stati di ipercoagulabilità, neoplasie, diabete, bassa frazione d'eiezione, insufficienza

renale cronica; 2) *caratteristiche della lesione*, come calibro del vaso, lunghezza della lesione, composizione della parete arteriosa, presenza di placca vulnerabile; 3) *caratteristiche procedurali*, compresi fattori morfometrici (asimmetria, inadeguata espansione, malapposizione dello stent), fattori morfologici (presenza di dissezione, trombo, prolusso di placca), danno vascolare meccanico, inadeguata terapia anti-trombotica; 4) *trombogenicità intrinseca dello stent*, che può essere dovuta a: costituzione delle maglie, design dello stent, rivestimento dello stent, incompleta o ritardata endotelizzazione.

Trombosi nei "Bare Metal Stent" (stent in metallo senza farmaco o polimero)

L'incidenza complessiva della ST con BMS nell'era moderna di impianto varia da un minimo di 0.4%¹³, se l'impianto di stent è IVUS-guidato, ad un massimo di 2.8% in seguito a stenting multivasale¹⁴ (Fig. 1). Studi sull'utilizzo routinario della post-dilatazione ad alta pressione o della guida IVUS e sulla doppia terapia antiaggregante orale hanno riportato ridotte incidenze di ST, da 0.5% a 1.9%, senza un associato aumento del rischio emorragico¹⁵⁻¹⁹. Ad eccezione di alcune specifiche situazioni, quali l'infarto miocardico, il trattamento di lesioni a componente trombotica e le dissezioni, la ST *intra-procedurale* è un evento estremamente raro (< 0.01%). Leggermente più frequente è la ST *subacuta*. Cutlip e coll.⁷ hanno raggrup-

pato 6 trials, per un totale di più di 6000 pazienti, e documentato un'incidenza di 0.9% di ST "clinica" entro 30 giorni, definita come infarto miocardico, rivascularizzazione d'urgenza della lesione target o morte improvvisa inspiegabile (85% dei casi con conferma angiografica). Tradotto in outcomes, questo significava 6.7% di mortalità a 30 giorni, 9% a 6 mesi per la ST angiografica e 20% a 6 mesi per la ST "clinica". In un registro di 4500 pazienti della Mayo Clinic, Orford²⁰ ha riportato un'incidenza dello 0.51% di ST subacuta, corrispondente a 48% e 39% rispettivamente di morte o infarto miocardico non fatale. Con l'unica eccezione dello stato post-brachiterapia, anche

la trombosi tardiva è un evento raro dopo impianto di BMS: 0.6-0.8% negli studi di Heller²¹ e Wang²². Tuttavia, in caso di impiego di irradiazione intracoronarica, che ritarda il processo di guarigione vascolare, in aggiunta all'impianto di stent allo scopo di ridurre la restenosi, l'incidenza di ST diventa inaccettabilmente alta. Nella meta-analisi di Waksman²³, comprendente 6 trial randomizzati e 2 registri sulla brachiterapia, l'incidenza di trombosi tardiva in un totale di 473 pazienti (308 trattati con brachiterapia, 165 con placebo), tutti sottoposti ad 1 mese di duplice terapia antiaggregante orale o a 2 mesi se trattati con altro stent, risultò del 9.1%.

Trombosi negli Stent Medicati

Prima di affrontare l'argomento ST nei DES dobbiamo essere consapevoli di alcune fondamentali differenze tra BMS e DES. I DES esercitano il loro benefico effetto tramite il rilascio di farmaci che inibiscono la migrazione e la proliferazione delle cellule muscolari lisce. Tuttavia, i farmaci attualmente utilizzati non hanno effetto unicamente sulle cellule muscolari lisce, ma anche sulle cellule endoteliali con la conseguenza in questo

caso che viene inibito il processo di endotelizzazione fondamentale alla prevenzione della ST. Un endotelio integro e normalmente funzionante è vitale nella prevenzione dell'attivazione della cascata della coagulazione e dell'attivazione piastrinica. Questo implica che, a differenza dei BMS, con l'utilizzo dei DES un focus potenzialmente trombotico è presente più a lungo, forse a

tempo indefinito. Questo meccanismo è stato ampiamente indicato come il principale responsabile della ST. Per primi gli studi animali hanno generato preoccupazione riguardo al fatto che i DES potessero essere più predisposti alla ST in relazione alla ritardata endotelizzazione delle maglie²⁴. Non solo il farmaco, ma anche il polimero può contribuire all'attivazione piastrinica. Un altro potenziale fattore causale è la rara ma reale possibilità di una reazione di ipersensibilità verso il farmaco, o il polimero, o componenti dello stent, che possono tutti precipitare la ST. Nel 2004 Virmani e coll.²⁵ riportarono il caso

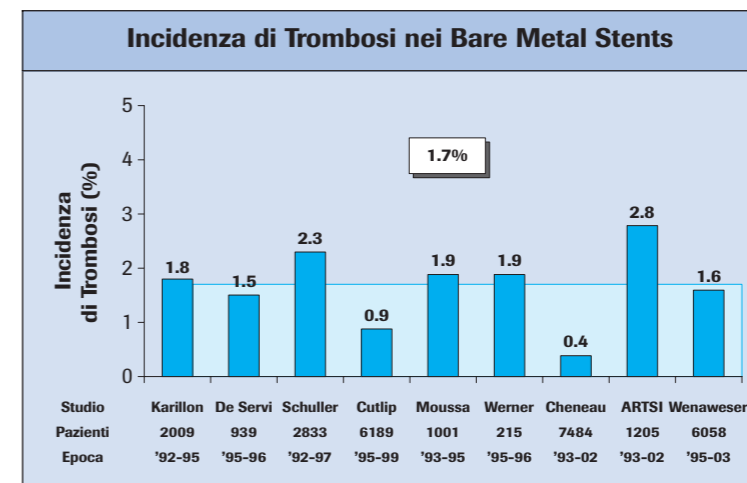


Fig. 1 - Incidenza complessiva di Trombosi Intrastent nei Bare Metal Stents nell'era moderna di impianto.

di un paziente arruolato nello studio E-SIRIUS sottoposto ad impianto di 2 DES a rilascio di sirolimus: al controllo angiografico ed IVUS a 8 mesi dall'impianto si osservava dilatazione vasale; a 18 mesi il paziente morì per ST tardiva. All'autopsia si riscontrarono formazione di aneurisma e una reazione di ipersensibilità localizzata. In considerazione della nota farmacocinetica di rilascio del farmaco dal DES impiantato e della presenza di frammenti di polimero circondati da cellule giganti ed eosinofili, gli autori sospettarono che una reazione verso il polimero fosse la causa della ST tardiva.

Con queste premesse, e circa 300 casi di ST in stent a rilascio di sirolimus riportati tra aprile ed ottobre 2003, non sorprende che i DES furono sotto inchiesta da parte della Food and Drug Administration (FDA) che nell'ottobre 2003 pubblicò una notifica²⁶ per allertare la comunità medica sulla possibilità di eventi avversi. Nonostante nel giro di un mese l'FDA abbia modificato la notifica, affermando che lo stent era sicuro ed efficace *quando impiegato attenendosi alle indicazioni d'uso*²⁶, ulteriori perplessità vennero generate nel 2004 dalla pubblicazione su Lancet di una "research letter"²⁷ che descriveva 4 casi di trombosi tardiva, verificatisi più di un anno dopo l'impianto di stent e poco dopo (3-6 mesi) l'interruzione della doppia terapia antiaggregante. Due pazienti avevano ricevuto sia DES che BMS e la ST si verificò solo nel DES; due avevano ricevuto solo stent a rilascio di sirolimus (SES) e 2 solo stent a rilascio di paclitaxel (PES). La loro ST si verificò in un'epoca remota dai 6 mesi di duplice terapia antiaggregante obbligatoria. Tuttavia, questi eventi avevano una chiara relazione con l'interruzione dell'assunzione dell'aspirina (tutti i pazienti in questione non stavano assumendo alcuna terapia antiaggregante al momento della ST). Tutti i pazienti avevano ricevuto un solo DES e di calibro relativamente grande (3.0 o 3.5 mm). Tutti ebbero come manifestazione della ST un infarto miocardico a distanza di 4-14 giorni dall'interruzione dell'aspirina. Queste trombosi tardive si verificarono a più di 11 mesi dall'impianto dello stent, ossia in un'epoca in cui il processo di guarigione o re-endotelizzazione post-DES avrebbe dovuto essere già completo. Inoltre, e sorprendentemente, nei 2 pazienti che avevano ricevuto contestualmente al DES anche un BMS in un'altra lesione coronarica, il BMS risultava pervio al momento della ST nel DES.

Trombosi acuta e subacuta negli stent medicati

Anche con i DES sia la ST acuta che la subacuta sono eventi relativamente rari. In uno studio precedentemente pubblicato dal nostro gruppo sull'impianto elettivo di SES, la ST acuta si è verificata in 5 su 670 pazienti (0.7%); unico fattore associato alla ST risultava la lun-

ghezza totale dello/degli stent²⁸. Uno studio retrospettivo di Ong²⁹ ha valutato l'incidenza di ST acuta/subacuta in una serie di 2512 pazienti consecutivi sottoposti ad impianto di stent in un singolo centro: 506 BMS (impiantati prima dell'aprile 2002) come gruppo di controllo, 1017 SES (impiantati tra aprile 2002 e febbraio 2003) e 989 PES (impiantati tra febbraio 2003 e dicembre 2003). Nonostante i tempi di prescrizione del clopidogrel fossero diversi nei vari gruppi, nei primi 30 giorni tutti i pazienti dello studio assumevano la medesima doppia terapia antiaggregante. Nonostante il maggior numero e la maggiore lunghezza degli stent impiantati in entrambi i gruppi trattati con DES, l'incidenza di ST angiografica nei 3 gruppi risultava sostanzialmente la stessa, pari all'1%. Inoltre tre quarti dei pazienti con ST presentò un infarto miocardico acuto e di questi 3 morirono dando una mortalità del 12% a 30 giorni. Applicando una più ampia definizione clinica di "possibile" ST – compresi pazienti con morte improvvisa o arresto cardiaco extra-ospedaliero o infarto miocardico non attribuibile ad alcuna altra lesione – l'incidenza complessiva a 30 giorni risultò dell'1.5% circa, ma sempre simile nei 3 gruppi. In uno studio osservazionale del nostro gruppo³⁰ su 2229 pazienti trattati con DES (1062 SES e 1167 PES) tra aprile 2002 e gennaio 2004, 14 pazienti (0.6%) ebbero una ST subacuta (definizione di ST: documentazione angiografica di occlusione trombotica dello stent ed evento clinico o morte cardiaca improvvisa o infarto miocardico post-procedurale non chiaramente attribuibile ad altra lesione coronarica), 4 nel gruppo SES e 10 nel gruppo PES (0.4% vs. 0.8%; p = 0.19) (Fig. 2). Il 71% (10/14) dei casi di ST subacuta si verificarono entro una settimana dalla procedura (mediana 4 giorni). Predittori indipendenti di ST subacuta risultarono la prematura cessazione della terapia antiaggregante, presenza di insufficienza renale o diabete, impianto dello stent in corrispondenza di biforcazioni coronariche, lunghezza dello stent impiantato e bassa frazione di eiezione del ventricolo sinistro (Fig. 3). Kuchulakanti et al.³¹ identificarono, da un totale di 2974 pazienti consecutivi trattati con DES (2148 con SES e 826 con PES) tra aprile 2003 e novembre 2004, 25 casi (0.84%) di ST subacuta, angiograficamente o autopicamente documentata. Il tempo medio tra procedura e manifestazione di ST subacuta risultò di 8.9 ± 8.5 giorni.

Trombosi tardiva negli stent medicati

Come già menzionato una delle maggiori preoccupazioni con i DES è la potenziale ritardata endotelizzazione; in conseguenza di ciò grande interesse ed attenzione sono stati riposte sul problema della trombosi tardiva che può verificarsi anche ad un anno dopo impianto di stent. Riguardo a ciò il recente lavoro del gruppo della

Virmani³² è illuminante perchè fornisce convincente documentazione che la trombosi tardiva dopo impianto di DES non solo esiste, ma può causare morte improvvisa ed è associata a reperti isto-patologici che ne danno ragione. Da una serie di 40 pazienti deceduti dopo impianto di DES, ne sono stati identificati 23 (32 DES impiantati) deceduti a più di 30 giorni dall'impianto. Di questi, 14 avevano evidenza istologica di trombosi tardiva, giudicata causa di morte in 13. In 2 pazienti il decesso è stato giudicato secondario a restenosi intrastent piuttosto che a trombosi occlusiva, mentre i restanti 7 pazienti sono deceduti per cause non correlate allo stent ed avevano tutti stent pervi.

Case reports

Nel 2005 Waters et al.³³ riportarono 3 casi di trombosi tardiva angiograficamente confermata dopo impianto di SES in lesioni restenotiche, rispettivamente a 193, 237 e 535 giorni, e poco dopo l'interruzione della terapia antiaggregante (sospensione di aspirina e clopidogrel in 2 pazienti e sospensione di solo clopidogrel in 1 paziente). Tutti i pazienti ebbero un infarto miocardico con soprallivellamento del tratto ST (STEMI) e ci fu 1 decesso. Altri 5 casi di trombosi tardiva angiograficamente documentata, ma dopo impianto di PES, furono riportati da Lee et al.³⁴. Anche questi casi si verificarono dopo sospensione del clopidogrel e causarono uno STEMI. Questi casi si

aggiungono ai 4 pazienti riportati da Mc Fadden precedentemente descritti²⁷.

Registri

Nel già citato registro del ns. gruppo³⁰ su 2229 pazienti (1062 SES and 1167 PES) trattati tra aprile 2002 e gennaio 2004, l'incidenza di trombosi tardiva a 9 mesi dall'impianto di stent risultò dello 0.7%; nel 53% dei casi la trombosi tardiva si verificò entro 3 mesi dalla procedura. Nello studio di Ong et al.³⁵ su 2006 pazienti trattati con DES e con follow-up di almeno un anno, l'incidenza complessiva di trombosi tardiva angiograficamente documentata risultò dello 0.35%: 8 casi in 7 pazienti, 3 in SES e 5 in PES. Tre casi si verificarono in assenza sia di aspirina che di clopidogrel, 2 casi in monoterapia con aspirina, ma entro un mese dalla sospensione del clopidogrel, 3 casi in pazienti apparentemente stabili e da tempo in terapia con sola aspirina. Non ci fu alcun caso di trombosi tardiva in corso di duplice terapia antiaggregante. In 2 pazienti la ST si verificò molto tardivamente, 25 e 26 mesi dopo l'impianto di stent; in entrambi i casi la presentazione fu shock cardiogeno con conseguente decesso. Nello studio di Kuchulakanti et al.³¹ su 2974 pazienti ci furono 8 casi (0.27%) di trombosi tardiva angiograficamente documentata. In contro-tendenza con queste preoccupanti segnalazioni, l'analisi dei dati ad un anno relativi ai 15157 pazienti del registro e-Cypher⁶; il

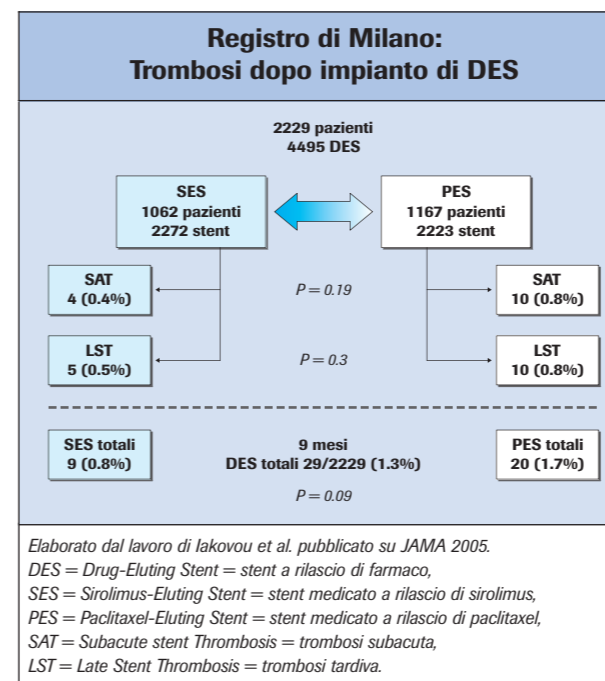


Fig. 2 - Incidenza di Trombosi Intrastent nei Drug-Eluting Stents: dati del Registro di Milano/Siegburg.

Registro di Milano: Predittori di trombosi subacuta nei DES

| Variabile | HR (95% CI) | p |
|---|-----------------------|---------|
| Prematura interruzione della doppia antiaggregazione | 161.17 (26.03-997.94) | < 0.001 |
| Insufficienza renale | 10.06 (3.13-32.35) | < 0.001 |
| Biforcazione | 5.96 (1.90-18.68) | 0.002 |
| Diabete mellito | 5.84 (1.74-19.55) | 0.004 |
| Frazione di eiezione VS (per ogni riduzione del 10%) | 1.12 (1.06-1.19) | < 0.001 |
| Lunghezza dello stent (per ogni mm in più di lunghezza) | 1.03 (1.00-1.05) | 0.01 |

Elaborato dal lavoro di Iakovou et al. pubblicato su JAMA 2005.

Fig. 3 - Predittori di Trombosi Subacuta Intrastent nei Drug-Eluting Stents: dati del Registro di Milano/Siegburg.

suo 0.19% di ST ad un anno, per di più con il 48.4% dei pazienti in terapia con sola aspirina, suggerirebbe un alto grado di sicurezza del SES.

Trial Randomizzati DES vs. BMS

Nell'ambito degli studi randomizzati DES vs. BMS, i DES hanno convincentemente dimostrato di ridurre l'iperplasia neo-intimale e la restenosi senza aumentare il rischio di ST (incidenza complessiva di ST 0.4% ad 1 anno per il SES e 0.6% a 9 mesi per il PES^{2, 36}. Ciononostante, i nuovi risultati a lungo termine dei trial TAXUS II, IV e V e del BASKET hanno mostrato un'incidenza maggiore di eventi tardivi nel braccio DES rispetto ai BMS^{12, 37}. Negli studi TAXUS, a 180 giorni non c'è stato alcun caso di ST nei 1367 pazienti trattati con BMS, mentre ci sono state 5 ST nei 1369 pazienti trattati con PES (p = 0.06)³⁷. Nel follow-up dello studio BASKET, l'incidenza di morte cardiaca e di infarto miocardico tra 6 e 18 mesi post-impianto di stent è risultata almeno 4 volte maggiore nel gruppo DES (4.9% nel gruppo DES vs. 1.3% nel gruppo BMS, p = 0.01), un dato fortemente suggestivo di trombosi tardiva nel gruppo DES¹².

Meta-analisi

Nonostante i grandi numeri di pazienti raggiunti, né la meta-analisi di Babapulle³⁸ su 11 RCTs per un totale di 5013 pazienti, né quella di Moreno⁸ comprendente 10 RCTs (Fig. 4) per un totale di 5030 pazienti, né quella di Bavry³⁹, comprendente 8 PES trials sono state in grado di dimostrare una differenza significativa nel profilo di sicurezza di SES e PES rispetto ai BMS nel breve e medio termine. Questo risultato non è ascrivibile unicamente ad un noto limite intrinseco alle meta-analisi, che comprendono studi caratterizzati da criteri di inclusione diversi. Gli stessi autori hanno ammesso che i trial inclusi non avevano potere statistico sufficiente ad identificare o ad escludere un possibile effetto dei DES su un evento così raro come la ST.

SES vs. PES

Nel REALITY⁴⁰, confronto multicentrico randomizzato tra PES (669 pazienti) e SES (684 pazienti), è riportata una minor incidenza, ai limiti della significatività statistica, di ST cumulativa nel gruppo SES (0.7% SES vs. 1.9% PES, p = 0.06). Nella meta-analisi di Kastrati et al.⁴¹ su 6 RCTs, compreso il REALITY, ad eccezione di quest'ultimo, tutti gli altri studi, sia singolarmente sia complessivamente,

riportavano incidenze paragonabili di ST tra i 2 tipi di DES (ST 0.9% per SES vs. 1.1% per PES, p = 0.62). Nello studio di Windecker e coll.⁴² su 1012 pazienti (503 SES e 509 PES) l'incidenza cumulativa di ST a 9 mesi era simile nei 2 gruppi (2% nel SES e 1.6% nel PES, p = 0.62), senza sostanziali differenze nella terapia antiaggregante. La maggior incidenza di ST in questo studio rispetto a tutti i precedenti è giustificata dagli autori con l'inclusione di pazienti e lesioni più complessi ed una maggior prevalenza di sindromi coronariche acute.

Problemi aperti

Incidenza degli eventi tardivi

Finora incidenza e predittori della ST sono stati valutati in periodi di tempo relativamente brevi (6-12 mesi)^{6, 30-31} e non ci sono dati definitivi oltre l'anno dall'impianto di DES. È probabile che alcuni casi di trombosi tardiva o molto tardiva vengano persi a causa dell'attuale limitazione del follow-up a 12 mesi. Tuttavia, anche indipendentemente dalla durata del follow-up, resta il problema inizialmente discusso del criterio di aggiudicazione della ST, a seconda del quale si può incorrere sia nella sottostima sia nella sovrastima del fenomeno. L'incidenza della trombosi tardiva, che in media si aggira sullo 0.35% quando angiograficamente documentata, potrebbe essere maggiore clinicamente, poiché molti casi che si presentano come morte cardiaca improvvisa o infarti miocardici tardivi potrebbero non essere mai documentati. Inoltre, con quale grado di sicurezza possiamo affermare che tutte le occlusioni tardive dei DES siano trombosi e non restenosi occlusive intrastent o al contrario nuove placche vulnerabili formatesi all'interno di stent che non hanno consentito lo sviluppo di restenosi? In assenza di studi autoptici sui pazienti deceduti, considerata la gravità dell'evento clinico, siamo autorizzati a considerare la possibilità della ST, pur non avendone alcuna prova obiettiva. Un dato importante e più obiettivo rispetto alla valutazione della ST (che dipende dalla sua definizione) è l'incidenza di infarto miocardico (Q e non-Q) e di morte negli RCTs dove si confrontano i DES vs. i BMS e dove il follow-up si estende a 4 anni. In una recente meta-analisi presentata al Transcatheter Cardiovascular Therapeutics a Washington nell'ottobre 2006 su 4 RCTs che hanno incluso 1748 pazienti trattati con SES o BMS, la libertà da infarto miocardico a 4 anni era 93.8% per il BMS e 93.6% per il SES (p = 0.86), la libertà da morte era 94.8% e 93.3% rispettivamente (p = 0.19)⁴³. Una valutazione analoga per 5 RCTs che hanno incluso 3506 pazienti trattati con PES o BMS, la libertà da infarto miocardico a 4 anni era 93.7% per il BMS e 93% per il PES (p = 0.64), la libertà da morte era 93.9% e 93.4% rispettivamente (p = 0.7)⁴⁴. Una probabile spiegazione

| Incidenza di Trombosi nei DES (Meta-analisi di 10 studi randomizzati) | | | | | | | | |
|---|--------------|---------------------|-----------------------|----------------|-------------|----------------|---------------------|----------------------|
| Studio | Incidenza ST | Lung media les (mm) | Lung media stent (mm) | Lung stent/les | N stents/pz | RVD medio (mm) | MLD post medio (mm) | % stenosi post media |
| RAVEL | 0.0% | 9.6 | 18.0 | 1.88 | 1.00 | 2.60 | 2.43 | 11.9 |
| SIRIUS | 0.4% | 14.4 | 21.5 | 1.49 | 1.40 | 2.80 | 2.67 | 5.4 |
| E-SIRIUS | 1.1% | 14.9 | 23.0 | 1.70 | 1.50 | 2.55 | 2.43 | 7.7 |
| C-SIRIUS | 2.0% | 14.5 | 26.2 | 1.80 | 1.60 | 2.65 | 2.53 | 6.1 |
| ASPECT | 0.0% | 11.1 | 15.0 | 1.35 | 1.00 | 2.94 | 2.84 | 3.0 |
| ELUTES | 0.7% | 10.8 | 16.0 | 1.48 | 1.07 | 2.90 | 2.70 | 9.6 |
| TAXUS-I | 0.0% | 10.7 | 15.0 | 1.40 | 1.00 | 2.99 | 2.95 | 13.6 |
| TAXUS-II | 1.1% | 10.4 | 15.9 | 1.52 | 1.06 | 2.75 | 2.53 | 10.9 |
| TAXUS-IV | 0.6% | 13.4 | 21.7 | 1.58 | 1.08 | 2.75 | 2.26 | 19.1 |
| TAXUS-IV | 0.4% | 11.7 | 19.8 | 1.69 | 1.11 | 2.85 | 2.86 | 2.7 |

Elaborato dalla meta-analisi di Moreno et al. pubblicato su JACC 2006.
ST = Trombosi intrastent, RVD=Reference Vessel Diameter, MLD=Minimal Lumen Diameter.

Fig. 4 - Incidenza complessiva di Trombosi Intrastent nei Drug-Eluting Stents.

per tale apparente discrepanza, maggior incidenza di trombosi nei DES e uguale incidenza di infarto e morte, potrebbe essere che la riduzione nella necessità di una seconda procedura di angioplastica o by-pass in virtù di una minor restenosi nei pazienti trattati con DES riduce l'incidenza di infarto e di morte, possibili complicanze delle procedure invasive. Tali eventi ischemici causati dalle ripetute rivascolarizzazioni compenserebbero quelli causati da trombosi.

Aggregazione piastrinica e Terapia antiaggregante

Spesso sottovalutata, la reattività piastrinica individuale potrebbe giocare un ruolo chiave nel determinismo della ST e pertanto sull'outcome clinico. Anche l'eventuale resistenza all'aspirina o alle tienopiridine potrebbe avere un ruolo fondamentale sugli eventi trombotici, così come il pre-trattamento con tienopiridine e la durata della doppia antiaggregazione. In base al disegno dei RCTs che hanno condotto all'approvazione dei DES, la duplice terapia antiaggregante veniva prescritta su base empirica per 3 mesi dopo impianto di SES e 6 mesi dopo PES, con aspirina a vita. Tuttavia, mentre il ruolo protettivo della doppia antiaggregazione sembra consolidato per i primi 3-6 mesi⁴⁵, non esiste alcuna certezza circa l'efficacia a più lungo termine. Mentre alcuni studi hanno chiaramente individuato nell'interruzione della duplice terapia antiaggregante un importante fattore di rischio per la ST^{7, 30, 46}, poco si sa

circa l'incidenza di ST nei pazienti che proseguono il trattamento con tienopiridine oltre i 6 mesi rispetto ai pazienti in monoterapia con aspirina. Questa incertezza non permette ai cardiologi e ai medici curanti di stabilire la durata appropriata della doppia antiaggregazione dopo impianto di DES ed è causa di angoscia sia per il medico che per il paziente in caso di interruzione forzata per esempio per procedure chirurgiche.

Attualmente la tendenza generale è quella di prescrivere doppia terapia antiaggregante per un anno dopo impianto di DES e quindi la continuazione a tempo indeterminato di sola aspirina. Tale raccomandazione non è purtroppo supportata da alcuno studio specifico ed è unicamente dettata dalla speranza che dopo un anno l'endotelizzazione dello stent medicato sia completata nella maggior parte dei pazienti.

Conclusioni

Gli stent medicati hanno rivoluzionato le strategie terapeutiche nei pazienti coronaropatici. Se da un lato, spinti dall'entusiasmo derivante dai benefici ottenuti in termini di riduzione di restenosi e di ripetuta rivascolarizzazione, siamo tentati di allargare le applicazioni dei DES, dall'altro le segnalazioni sulla possibilità di un maggior rischio di trombosi intrastent con questi stent potrebbe indurci alla limitazione del loro utilizzo anche laddove effettivamente utili.

Sulla base dei dati attuali sembra che la ST nei DES rimanga un'evenienza rara, paragonabile per incidenza a quella dei BMS, seppur potenzialmente letale. L'impressione è che si manifesti maggiormente nei primissimi mesi dopo l'impianto, con una minima percentuale di eventi a lungo termine, non necessariamente in correlazione con la sospensione delle tienopiridine. Tuttavia nessun RCT ha specificamente valutato l'incidenza di trombosi tardiva oltre i 12 mesi di follow-up. Non tutti gli eventi aggiudicati come ST lo sono realmente. È probabile che la resistenza all'aspirina o alle tienopiridine abbia un ruolo nella ST. Non c'è alcuna certezza sulla durata ideale del trattamento antiaggregante.

Bibliografia

- Morice MC, Serruys PW, Sousa E, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler MDG, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F, Falotico R, for the RAVEL study group. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; 346: 1773-1780.
- Moses JW, Leon MB, Pompa JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, Caputo RP, Kereiakes DJ, Williams DO, Teirstein PS, Jaeger JL, Kuntz RE, for the SIRIUS investigators. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patient with stenosis in native coronary artery. *N Engl J Med* 2003; 349: 1315-1323.
- Grube E, Silver S, Hauptmann KE, Ralf Mueller, Lutz Buellfeld, Ulrich Gerckens, and Mary E. Russell. TAXUS I: six and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation* 2003; 107: 38-42.
- Lemos P, Serruys PW, van Domburg RT, Saia F, Arampatzis CA, Hoyer A, Degertekin M, Tanabe K, Daemen J, Liu TKK, McFadden E, Sianos G, Hofma SH, Smits PC, van der Giessen WJ, de Feyter PJ. 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: 190-95.
- Ong ATL, Serruys PW, Aokij J, Hoyer A, van Mieghem CAG, Rodriguez-Granillo GA, Valgimigli M, Sonnenschein K, Regar E, van der Ent M, de Jaegere PPT, McFadden EP, Sianos G, van der Giessen WJ, de Feyter PJ, van Domburg RT. The unrestricted use of paclitaxel- versus sirolimus-eluting stents for coronary artery disease in unselected population. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1135-41.
- Urban P, Gershlick AH, Guagliumi G, Guyon P, Lotan C, Schofer J, Seth A, Sousa JE, Wijns W, Berge C, Deme M, Stoll HP. On behalf of the e-Cypher investigators. Safety of coronary sirolimus-eluting stents in daily clinical practice. One-year follow up of the e-Cypher registry. *Circulation* 2006; 113: 1434-1441.
- Cutlip DE, Baim DS, Ho KKL, Pompa JJ, Lansky AJ, Kohan DJ, Carrozza JP, Chauhan MS, Rodriguez O, Kuntz RE. Stent thrombosis in the modern era. A pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation* 2001; 103: 1967-1971.
- Moreno R, Fernandez C, Hernandez R, Alfonso F, Angiolillo DJ, Sabatè M, Escaned J, Banuelos C, Fernandez-Ortiz A, Macaya C. Drug eluting stent thrombosis: results from a pooled analysis including 10 randomized studies. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 954-9.
- Stabile E, Cheneau E, Kinnaird T, Suddath WO, Weissman NJ, Torguson R, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Waksman R. Late thrombosis in cypher stents after the discontinuation of antiplatelet therapy. *Cardiovasc Radiat Med*. 2004; 5: 173-6.
- McFadden EP, Stabile E, Regar E, Cheneau E, Ong AT, Kinnaird T, Suddath WO, Weissman NJ, Torguson R, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Waksman R, Serruys PW. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004; 364: 1519-21.
- Ong AT, McFadden EP, Regar E, de Jaegere PP, van Domburg RT, Serruys PW. Late angiographic stent thrombosis (LAST) events with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 2088-92.
- Pfisterer ME, Kaiser CA, Bader F. Late clinical events related to late stent thrombosis after stopping clopidogrel: prospective randomized comparison between drug-eluting versus bare-metal stenting. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: Suppl B.
- Cheneau E, Leborgne L, Mintz GS, Totani J, Pichard AD, Satler LF, Canos D, Castagna M, Weissman NJ, Waksman R. Predictors of Subacute Stent Thrombosis Results of a Systematic Intravascular Ultrasound Study. *Circulation*. 2003; 108: 43-47.
- Serruys PW, Unger F, Sousa E, Jatene A, Bonnier HJRM, Schonberger JPAM, Buller N, Bonser R, van den Brand MJB, van Herwerden LA, Morel MAM, van Hout BA, for the Arterial Revascularization Therapies Study Groups. *N Engl J Med* 2001; 344: 1117-1124.
- Colombo A, Hall P, Nakamura S, Almagor Y, Macello L, Martini G, Gaglione A, Goldberg SL, Tobis JM. Intracoronary Stenting Without Anticoagulation Accomplished With Intravascular Ultrasound Guidance. *Circulation* 1995; 91: 1676-1688.
- Hall P, Nakamura S, Maiello L, Itoh A, Blengino S, Martini G, Ferraro M, Colombo A. A Randomized Comparison of Combined Ticlopidine and Aspirin Therapy Versus Aspirin Therapy Alone After Successful Intravascular Ultrasound-Guided Stent Implantation. *Circulation* 1996; 93: 215-222.
- Albiero R, Hall P, Itoh A, Blengino S, Nakamura S, Martini G, Ferraro M, Colombo A. Results of a Consecutive Series of Patients Receiving Only Antiplatelet Therapy After Optimized Stent Implantation: Comparison of Aspirin Alone Versus Combined Ticlopidine and Aspirin Therapy. *Circulation* 1997; 95: 1145-1156.
- Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schühlen H, Blasini R, Hadamitzky M, Walter H, Zitzmann-Roth EM, Richardt G, Alt E, Schmitt C, Ullm K. A Randomized Comparison of Antiplatelet and Anticoagulant Therapy after the Placement of Coronary-Artery Stents. *N Engl J Med* 1996; 334: 1084-1089.
- Moussa I, Di Mario C, Reimers B, Akiyama T, Tobis J, Colombo A. Subacute stent thrombosis in the era of intravascular ultrasound-guided coronary stenting without anticoagulation: frequency, predictors and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 6-12.
- Orford JL, Lennon R, Melby S, Fasseas P, Bell MR, Rihal CS, Holmes DR, Berger PB. Frequency and Correlates of Coronary Stent Thrombosis in the Modern Era. Analysis of a Single Center Registry. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1567-72.
- Heller Li, Shemwell KC, Hug K. Late stent thrombosis in the absence of prior intracoronary brachytherapy. *Cath Cardiovasc Interv*. 2001; 53: 23-28.
- Wang F, Stouffer GA, Waxman S, Uretsky BF. Late coronary stent thrombosis: early versus late stent thrombosis in the stent era. *Cath Cardiovasc Interv*. 2002; 55: 142-147.
- Waksman R, Bhargava B, Mintz GS, Mehran R, Lansky AJ, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Leon MB. Late Total Occlusion After Intracoronary Brachytherapy for Patients With In-Stent Restenosis. *JACC* 2000; 36: 65-8.
- Schwartz RS, Chronos NA, Virmani R. Preclinical Restenosis Models and Drug-Eluting Stents. Still Important, Still Much to Learn. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1373-85.
- Virmani R, Guagliumi G, Farb A, Musumeci G, Grieco N, Motta T, Mihalicsek L, Tespili M, Valsecchi O, Kolodgie FD. Localized Hypersensitivity and Late Coronary Thrombosis Secondary to a Sirolimus-Eluting Stent. Should We Be Cautious? *Circulation* 2004; 109: 701-5.
- FDA Public Health Web Notification disponibile on-line al sito <http://www.fda.gov/cdrh/safety/cypher3.html>
- Mc Fadden EP, Stabile E, Regar E, Cheneau E, Ong ATL, Kinnaird T, Suddath WO, Weissman NJ, Torguson R, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Waksman R, Serruys PW. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004; 364: 1519-21.
- Chieffo A, Bonizzoni E, Orlic D, Stankovic G, Rogacka R, Airoldi F, Mikhail GW, Montorfano M, Michev I, Carlino M, Colombo A. Intraprocedural Stent Thrombosis During Implantation of Sirolimus-Eluting Stents. *Circulation* 2004; 109: 2732-6.
- Ong ATL, Hoyer A, Aoki J, van Mieghem CAG, Rodriguez Granillo GA, Sonnenschein K, Regar E, McFadden EP, Sianos G, van der Giessen WJ, de Jaegere PPT, de Feyter P, van Domburg RT, Serruys PW. Thirty-Day Incidence and Six-Month Clinical Outcome of Thrombotic Stent Occlusion After Bare-Metal, Sirolimus, or Paclitaxel Stent Implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 947-53.
- Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, Airoldi F, Chieffo A, Montorfano M, Carlino M, Mikev I, Corvaja N, Briguori C, Cerckens U, Grube E, Colombo A. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stent. *JAMA* 2005; 293: 2126-2130.
- Kuchulakanti PK, Chu WW, Torguson R, Ohlmann P, Rha SW, Clavijo LC, Kim SW, Bui A, Gevorkian N, Xue Z, Smith K, Fournadjeva J, Suddath WO, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Waksman R. Correlates and Long-Term Outcomes of Angiographically Proven Stent Thrombosis With Sirolimus- and Paclitaxel-Eluting Stents. *Circulation* 2006; 113: 1108-1113.
- Joner M, Finn AW, Farb A, Mont EK, Kolodgie FD, Ladich E, Kutys R, Skorija K, Gold HK, Virmani R. Pathology of drug-eluting stents in humans. Delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Card* 2006; 48: 193-202.
- Waters RE, Kandzari DE, Phillips HR, Crawford LE, Sketch MH Jr. Late Thrombosis Following Treatment of In-Stent Restenosis With Drug-Eluting Stents After Discontinuation of Antiplatelet Therapy. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2005; 65: 520-4.
- Lee CH, Lim J, Low A, Tan HC, Lim YT. Late angiographic stent thrombosis of polymer-based paclitaxel eluting stent. *Heart* 2006; 92: 551-3.
- Ong ATL, McFadden EP, Regar E, de Jaegere PPT, van Domburg RT, Serruys PW. Late Angiographic Stent Thrombosis (LAST) Events With Drug-Eluting Stents. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 2088-92.
- Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, Turco M, Caputo R, Bergin P, Greenberg J, Popma JJ, Russell ME, for the TAXUS-IV Investigators. One-Year Clinical Results With the Slow-Release, Polymer-Based, Paclitaxel-Eluting TAXUS Stent. The TAXUS-IV Trial. *Circulation* 2004; 109: 1942-7.
- Colombo A, Grube E, Koglin J, et al. Early and late stent thrombosis after paclitaxel-eluting stents: analysis from the integrated TAXUS randomized trial program. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: supplement A.
- Babapulle MN, Joseph L, Belisle P, Brophy JM, Eisenberg M. A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomised clinical trials of drug eluting stents. *Lancet* 2004; 364: 583-91.
- Bavry AA, Kumbhani DJ, Helton TJ, Bhatt DL. What is the risk of stent thrombosis associated with the use of paclitaxel-eluting stents for percutaneous coronary intervention?: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 941-6.
- Morice MC, Colombo A, Meier B, Serruys PW, Tamburino C, Guagliumi G, Sousa E, Stoll HP, for the REALITY Trial Investigators. Sirolimus- vs Paclitaxel-Eluting Stents in De Novo Coronary Artery Lesions. The REALITY Trial: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2006; 295: 895-904.
- Kastrati A, Dibra A, Eberle S, Mehilli J, Suarez de Lezo J, Goy J, Ullm K, Schomig A. Sirolimus-eluting stents versus Paclitaxel-eluting stents with coronary artery disease: meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005; 294: 819-25.
- Windecker S, Remondino A, Eberly FR, Juni P, Raber L, Wenaweser P, Togni M, Billinger M, Tuller D, Seiler C, Roffi M, Corti R, Sutsch G, Maier W, Luscher T, Hess OW, Egger M, Meier B. Sirolimus-eluting stents and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2005; 353: 653-62.
- disponibile on-line presentazioni TCT 2006 al sito: http://www.tctmd.com/csportal/appmanager/tctmd/tct2006?_nfpb=true e http://www.tctmd.com/csportal/appmanager/tctmd/tct2006?_nfpb=true&_pageLabel=TCT2006Content&hdCon=1460968&srclid=1&destId=78, visitato il 25-11-2006.
- disponibile on-line presentazioni TCT 2006 al sito: http://www.tctmd.com/csportal/appmanager/tctmd/tct2006?_nfpb=true e http://www.tctmd.com/csportal/appmanager/tctmd/tct2006?_nfpb=true&_pageLabel=TCT2006Content&hdCon=1460971&srclid=1&destId=78, visitato il 25-11-2006.
- Smith SC, Jr., Feldman TE, Hirshfeld JW, Jr., Jacobs AK, Kern MJ, King SB, 3rd, Morrison DA, O'Neill WW, Schaff HV, Whitlow PL, Williams DO, Antman EM, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation* 2006; 113: 156-75.
- Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C, Decker C, Jones PG, Rumsfeld JS, Messenger JC, Khanal S, Peterson ED, Bach RG, Krumholz HM, Cohen DJ. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. *Circulation* 2006; 113: 2803-9.



INVITO ALLA COLLABORAZIONE DEI SOCI

Tutti i Soci possono inviare per la pubblicazione articoli scientifici originali, casi clinici o contributi per la rubrica "L'immaginario del cuore", redatti secondo le regole indicate nelle "Norme redazionali per gli Autori". I lavori verranno preliminarmente vagliati dal Comitato di Redazione ed inviati agli specifici referee per la valutazione di pubblicabilità.