

I rischi potenziali degli stent medicati

Rosetta Melfi (MD), Annunziata Nusca (MD), Germano Di Sciascio (MD, FACC, FESC)

Dipartimento di Scienze Cardiovascolari, Università Campus Bio-Medico di Roma

Riassunto

Gli stent a rilascio farmacologico rappresentano una vera rivoluzione nell'ambito della cardiologia interventistica e sono ampiamente utilizzati nella pratica clinica. Nonostante gli eccellenti risultati iniziali, la sicurezza di tali devices è stata recentemente messa in discussione. L'impianto di DES, soprattutto se eseguito nell'ambito di indicazioni cosiddette off-label, sarebbe associato ad una maggiore incidenza di trombosi intra-stent tardiva, complicanza potenzialmente fatale, che si accompagna ad eventi clinici acuti come morte ed infarto miocardico. La patogenesi di tale fenomeno non è completamente definita, ma numerosi fattori predisponenti clinici e procedurali sono stati individuati, il cui accurato controllo potrebbe in parte ridurre il rischio di trombosi. Inoltre la ritardata endotelizzazione del device e fenomeni di ipersensibilità indotti dalla matrice polimerica rappresentano fattori di rischio peculiari dello stent medicato.

Summary

Drug eluting stents (DES) represent a real revolution in interventional cardiology and have become a well established therapy in the management of coronary artery disease. Despite the initial excellent results, concerns are raising about the safety of these devices. DES have been associated with increased incidence of late stent thrombosis, especially when implanted with off label indications. Stent thrombosis is a rare but highly risky complication, related with acute adverse events such as death and myocardial infarction. The pathogenesis of stent thrombosis is not completely clear, but numerous clinical and procedural predictors have been demonstrated, that should be accurately considered for reducing the occurrence of this complication. Impaired re-endothelialization and hypersensitivity reactions to stent polymers represent specific risk factors after drug eluting stent implantation.

Parole chiave: Stent a rilascio di farmaco, Trombosi intra-stent tardiva

Key words: Drug eluting stent, Late stent thrombosis

Nell'Aprile 2002 veniva commercializzato in Europa il primo stent a rilascio di farmaco o DES (drug eluting stent), dispositivo ideato con l'intento di combinare i vantaggi meccanici della struttura in metallo con il rilascio graduale e controllato di farmaci ad azione antiproliferativa ed antimigratoria sulle cellule muscolari lisce, in grado di prevenire la restenosi intra-stent, tuttora considerata il "tallone d'Achille" della rivascolarizzazione coronarica percutanea.

Lo sviluppo degli stent medicati ha rappresentato una delle rivoluzioni principali nel campo della cardiologia interventistica, con un progressivo e crescente utilizzo nella pratica clinica, soprattutto sulla scia degli entusiasmanti risultati in termini di riduzione della restenosi intrastent e della conseguente necessità di nuove procedure di rivascolarizzazione coronarica osservati nei primi trial randomizzati di confronto DES versus stent metallici o BMS (bare

metal stents)^{1,2}. Tuttavia, dati successivi provenienti da metanalisi e registri multicentrici non hanno dimostrato alcuna efficacia di questi devices nel ridurre l'incidenza di endpoint clinici importanti come morte ed infarto miocardico al follow-up a lungo termine³. Inoltre, studi osservazionali hanno riportato un incremento significativo di casi di trombosi tardiva intra-stent associata all'impianto di DES⁴. Risulta pertanto di estrema importanza l'acceso dibattito aperto in questi ultimi anni sulla sicurezza di questi dispositivi nella pratica clinica, soprattutto nell'ambito di situazioni cliniche, procedurali ed anatomiche complesse, non considerate nei primi studi clinici randomizzati: il cosiddetto **utilizzo "off-label" dei DES**. Nell'ambito di queste indicazioni, per cui la Food and Drug Administration (FDA) americana non ha ancora approvato l'utilizzo dei DES, sono incluse la malattia coronarica diffusa e multivasale, la malattia del tronco comune, le bi-



forcazioni, le occlusioni totali croniche, le restenosi intra-stent, in sostanza buona parte delle procedure normalmente eseguite presso i nostri laboratori di emodinamica.

Una serie di questioni sull'utilizzo degli stent a rilascio di farmaco sono tuttora irrisolte, quali l'outcome a lungo termine, la durata ottimale della doppia antiaggregazione piastrinica dopo l'impianto, le differenze tecniche e le indicazioni specifiche dei vari tipi di DES, l'impatto economico sui singoli centri ospedalieri e sulla spesa sanitaria complessiva ed infine i potenziali rischi di questi devices, di cui tratteremo più ampiamente in questa breve revisione della letteratura.

Restenosi tardiva

Il maggiore beneficio che gli stent a rilascio farmacologico hanno dimostrato rispetto agli stent metallici tradizionali è rappresentato da una drastica riduzione nell'incidenza di restenosi intrastent (inferiore al 10%) e quindi nella necessità di nuove procedure di rivascularizzazione al follow-up^{1,2}. Tuttavia, i risultati a lungo termine dei principali studi randomizzati DES versus BMS hanno riportato una parziale riduzione del sorprendente beneficio iniziale, a causa di un numero considerevole di "restenosi tardive" dopo impianto di stent medicato. Questo fenomeno è stato osservato con una maggior frequenza soprattutto con i primi DES, come quelli a rilascio di taxolo (QP2), un analogo del paclitaxel, probabilmente a causa di un dosaggio eccessivo e pertanto tossico del farmaco contenuto sulla piattaforma polimerica dello stent⁵.

La restenosi dopo stent a rilascio farmacologico sembrerebbe essere un fenomeno fisiopatologicamente ritardato nel tempo rispetto alla restenosi che si sviluppa nei pazienti trattati con stent non medicato⁶. In questi ultimi, infatti, sono poco frequenti casi di restenosi angiografica in un intervallo di tempo superiore ad un anno dall'impianto, mentre sono stati riscontrati numerosi eventi restenotici anche dopo un anno dalla procedura in pazienti sottoposti ad impianto di stent medicato⁷.

Trombosi intra-stent

Negli ultimi anni, diversi studi osservazionali e trial

randomizzati^{8,9} hanno sollevato il problema di un possibile incremento del rischio di trombosi intra-stent, soprattutto tardiva, dopo impianto di DES rispetto a pazienti sottoposti a BMS, con un'incidenza che raggiunge il 2.7%. Questa complicanza, seppure non frequente, è spesso difficile da diagnosticare con certezza e si accompagna ad eventi clinici acuti, quali morte ed infarto miocardico.

La trombosi intra-stent può essere classificata in base all'intervallo di tempo che intercorre dalla procedura. Viene definita **precoce**, se si manifesta in un tempo inferiore a 30 giorni dall'angioplastica coronarica; **tardiva** tra 30 giorni ed un anno; **molto tardiva** se dopo un anno dalla procedura. Può inoltre essere classificata in **acuta** (< 24 ore dall'impianto dello stent) e **subacuta** (tra 1 e 30 giorni dalla procedura).

Recentemente, l'eterogeneità delle definizioni usate in letteratura per indicare tale complicanza, ha indotto l'Academic Research Consortium (ARC) ad introdurre una nuova ed univoca classificazione della trombosi intra-stent¹⁰. L'ARC ha stabilito tre livelli di certezza per la definizione di tale evento, allo scopo di migliorare il grado di confrontabilità dei dati forniti da studi clinici randomizzati. La trombosi intrastent viene considerata probabile, possibile e certa. **Certa** quando c'è dimostrazione angiografica o anatomo-patologica di trombo nel lume dello stent; **probabile** quando si verifica una morte improvvisa entro 30 giorni dall'impianto di uno stent medicato o un infarto clinicamente correlabile alla zona di miocardio perfusa dal vaso trattato con impianto di stent, senza alcuna dimostrazione angiografica; **possibile** se si presenta una morte inspiegabile dopo 30 giorni dall'impianto dello stent, senza dimostrazione angiografica di trombosi.

L'eziologia della trombosi intrastent è multifattoriale. I fattori determinanti comprendono caratteristiche cliniche del paziente, caratteristiche angiografiche della lesione trattata, caratteristiche procedurali e caratteristiche tecniche dello stent utilizzato. Una restenosi aggressiva, l'apposizione incompleta dello stent (ISA) e la disfunzione endoteliale possono, anch'esse, giocare un ruolo fondamentale. Esistono inoltre, fattori predisponenti più specifici per gli stent a rilascio farmacologico quali l'ipersensibilità indotta dal farmaco o dalla matrice polimerica, la risposta infiammatoria e l'endotelizzazione tardiva. In alcuni sottogruppi di pazienti è stata dimostrata la

presenza di un infiltrato eosinofilo nella parete vasale sito di trombosi intrastent, ponendo il sospetto di una possibile reazione da **ipersensibilità allo stent medicato**¹¹. La componente maggiormente imputabile di tale reazione è la matrice polimerica utilizzata come veicolo per il rilascio graduale del farmaco. Il fenomeno non è stato infatti documentato per gli stent metallici. La presenza di uno stent, metallico o a rilascio di farmaco, è stata inoltre associata alla presenza di infiltrato linfocitico a cellule giganti e macrofagi nella parete vasale¹². Tali riscontri autoptici risultano più frequenti nei pazienti sottoposti ad impianto di stent medicato.

Il **ritardo nella riendotelizzazione** dello stent e nella formazione di neointima rappresentano fattori di rischio per la trombosi intrastent. Una riendotelizzazione pressochè completa dello stent medicato è dimostrabile soltanto dopo circa 16 mesi dall'impianto, come riportato in studi autoptici¹³. Inoltre, è stato dimostrato che i pazienti con trombosi intrastent presentano una minore ri-endotelizzazione rispetto ai pazienti che non incorrono in tale complicanza¹² ed il rischio di sviluppare trombosi intrastent sembrerebbe essere correlato linearmente con il numero di maglie dello stent non riendotelizzate¹⁴.

Classicamente la trombosi intrastent risulta essere associata ad alcuni fattori procedurali quali la lunghezza dello stent, la sottoespansione del device al momento dell'impianto, eventuali dissezioni coronariche. In uno studio condotto su 2229 pazienti consecutivi sottoposti ad impianto di stent a rilascio farmacologico (1062 sirolimus, 1167 paclitaxel), l'incidenza complessiva di **trombosi tardiva** al follow-up di 9 mesi è stata rispettivamente dell'1.3% sia dopo impianto di stent al paclitaxel che di stent al sirolimus¹⁵. I fattori di rischio indipendentemente associati a tale complicanza sono risultati il trattamento delle biforcazioni, la presenza di diabete mellito, di insufficienza renale, la ridotta frazione d'eiezione ventricolare sinistra e soprattutto, la bassa compliance o la sospensione precoce della doppia antiaggregazione piastrinica con aspirina e tienopiridine ($p < 0.001$). Per la **trombosi subacuta**, un fattore predittivo indipendente è rappresentato dalla lunghezza dello stent impiantato, mentre, in altri studi osservazionali, tale evento è stato associato all'utilizzo di stent medicati in corso di angioplastica primaria¹⁶. Infine, in una recente review pubblicata sull'*American Journal of Cardiology*¹⁷, partico-

lare risalto è stato dato a due fenomeni specificatamente correlati all'impianto di stent medicati: la disfunzione endoteliale del vaso conseguente all'impianto di DES e l'evidenza di apposizione incompleta tardiva dello stent all'ecografia endovascolare (IVUS – IntraVascular UltraSound).

La trombosi intra-stent deve essere considerata un rischio potenzialmente fatale dopo impianto di DES. Infatti, se da una parte numerose metanalisi eseguite sui principali trial randomizzati hanno cercato di limitare il problema, i risultati provenienti dai registri non sono per nulla ottimistici. Sullo stesso numero del *New England Journal Medicine* del Marzo 2007, sono state pubblicate ben quattro metanalisi concentrate sul problema della trombosi tardiva dopo impianto di stent medicato. Stone e coll.¹⁸, analizzando i risultati dei quattro trials RAVEL¹⁹, SIRIUS¹, E-SIRIUS²⁰ e C-SIRIUS²¹ (in cui un totale di 1748 pazienti sono stati randomizzati a ricevere uno stent a rilascio di sirolimus o uno stent metallico) ed i risultati dei cinque studi TAXUS-I²², TAXUS-II²³, TAXUS-IV², TAXUS-V²⁴ e TAXUS-VI²⁵ (in cui sono stati arruolati 3513 pazienti randomizzati a ricevere uno stent a rilascio di paclitaxel o uno stent non medicato), non hanno dimostrato differenze significative nell'incidenza cumulativa di trombosi intrastent ad un follow-up medio di 4 anni, sia tra gli stent a rilascio di sirolimus e gli stent metallici (1.2% vs 0.6%; $p = 0.20$), sia tra gli stent a rilascio di paclitaxel e gli stent metallici (1.3% vs 0.9%; $p = 0.30$). Tuttavia, l'impianto di stent medicato (sirolimus o paclitaxel) era associato ad un lieve aumento dell'incidenza di trombosi tardiva tra 1 e 4 anni dalla procedura di angioplastica rispetto agli stent metallici. Questi risultati sono stati confermati dalla metanalisi di Mauri e coll.²⁶, che applicando la definizione di trombosi intrastent certa e probabile secondo la classificazione dell'ARC, hanno riportato un'incidenza di trombosi certa o probabile del 1.5% nel gruppo sottoposto ad impianto di stent a rilascio di sirolimus e dell'1.7% nel gruppo sottoposto ad impianto di stent non medicato ($p = 0.70$); analogamente, l'incidenza di trombosi è stata dell'1.8% nel gruppo sottoposto ad impianto di stent a rilascio di paclitaxel e dell'1.4% nel gruppo sottoposto ad impianto di stent non medicato ($p = 0.52$).

Come però precedentemente sottolineato, i grandi trial randomizzati di confronto DES vs BMS hanno escluso situazioni cliniche ed angiografiche general-

mente associate ad un aumentato rischio procedurale. Per cui gli stessi risultati delle metanalisi sopra riportate risultano inficiate da questo limite: non essere necessariamente applicabili alla reale pratica clinica, il cosiddetto "real world". A conferma di quanto detto, i dati dell'EVENT Registry²⁷ dimostrano un'incidenza superiore di trombosi intra-stent tardiva per i DES impiantati nell'ambito di **indicazioni off-label** (1.6%) rispetto alle **indicazioni on-label** (0.9%, $p = 0.05$).

Apposizione incompleta dello stent

L'apposizione incompleta dello stent è definita come il distacco di almeno una maglia dello stent dalla parete vasale con evidenza di flusso ematico tra la maglia metallica e la parete stessa. Può essere acuta, quando si verifica al momento dell'impianto, ed in questo caso può risolversi con il tempo; può essere persistente quando, evidente al momento dell'impianto, permane al controllo IVUS a distanza; tardiva, quando, non si presenta al momento dell'impianto, ma viene documentata all'IVUS al controllo angiografico effettuato a distanza.

Le forme acute sono solitamente correlate a caratteristiche tecniche della procedura, per incompleta espansione dello stent o utilizzo di stent di dimensioni non adeguate al lume del vaso. L'apposizione incompleta tardiva, invece, è conseguente ad un rimodellamento positivo del vaso, che si sviluppa dopo l'impianto del device.

L'apposizione incompleta tardiva, che presenta un'incidenza a 6 mesi del 2.4-6.1% in pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica con impianto di stent metallico, sembra avere un'incidenza maggiore nei pazienti sottoposti ad impianto di stent medicato (5.3-14.3%), sebbene tale riscontro angiografico non sia associato ad una maggiore incidenza di eventi clinici al follow-up a 16 mesi (morte, infarto miocardico e necessità di rivascolarizzazione)¹⁷.

Tuttavia studi recenti suggeriscono come tale fenomeno sia un evento predisponente per la trombosi tardiva intrastent. Cook e coll.²⁸ hanno infatti dimostrato come l'ISA presenti un'incidenza superiore in quei pazienti che avevano manifestato una trombosi intra-stent dopo 12 mesi dall'impianto rispetto a quelli che non avevano presentato tale complicanza al follow-up (77 vs 12%; $p < 0.001$). Siqueira e coll.²⁹ hanno osservato un'incidenza di ISA al fol-

low-up del 5.1% in una serie di pazienti sottoposti ad impianto di stent medicato; di questi il 20% hanno sviluppato trombosi tardiva, complicanza che non si è verificata in nessuno dei pazienti che invece avevano mostrato ISA acuta o subacuta.

Conclusioni

In considerazione della larga espansione nell'utilizzo degli stent a rilascio farmacologico, diffusamente impiantati sia in situazioni cliniche ed angiografiche per cui esiste una chiara indicazione, sia off-label, risulta di primaria importanza una completa e corretta conoscenza della sicurezza di tali device a breve ed a lungo termine.

In primo luogo occorre riconsiderare il problema della restenosi. Il maggior beneficio nell'utilizzo degli stent medicati è risultato essere la riduzione della restenosi e quindi della necessità di rivascolarizzazione coronarica nei pazienti sottoposti ad impianto di stent medicato. Tuttavia è emerso, nel corso del tempo, che **la restenosi, fenomeno precoce dopo l'impianto di stent metallici, risulta essere un fenomeno ritardato nella storia naturale dopo impianto di stent a rilascio farmacologico**⁶. Una restenosi tardiva è stata dimostrata anche a 5 anni dall'impianto dello stent, riducendo il beneficio in termini assoluti ottenuto impiantando uno stent a rilascio farmacologico, rispetto allo stent metallico tradizionale.

La **trombosi dello stent** è un evento spesso correlato ad eventi clinici sfavorevoli catastrofici, quali la morte e l'infarto miocardico. Si tratta di un evento correlato a molteplici fattori clinici e procedurali, molti dei quali, per esempio la lunghezza dello stent, le caratteristiche della lesione, la presenza di diabete e di insufficienza renale, sono fenomeni non strettamente legati all'uso di stent a rilascio farmacologico¹⁵; tuttavia la ritardata endotelizzazione¹²⁻¹⁴ e fenomeni di ipersensibilità¹¹, soprattutto indotti dalla matrice polimerica specifica della struttura degli stent a rilascio farmacologico, aggiungono al panorama degli stent medicati degli elementi nuovi di rischio, che ne aumentano l'incidenza in pazienti sottoposti ad impianto di DES e riducono il beneficio apparentemente ottenuto in questo sottogruppo di pazienti.

La sospensione precoce della terapia con doppia antiaggregazione piastrinica mediante acido acetil-

salilico e tienopiridine, risulta essere strettamente correlata ad eventi di trombosi intrastent⁴. Tale fattore, in parte modificabile mediante una corretta stratificazione dei pazienti al momento dell'impianto, risulta essere un potente mezzo di prevenzione della trombosi.

Un corretto utilizzo delle innumerevoli possibilità terapeutiche nell'ambito dell'interventistica coronarica, allo scopo di individuare il migliore device che offra il miglior profilo di rischio-beneficio per ciascun paziente, risulta di fondamentale importanza. L'uso oculato degli stent a rilascio farmacologico in questo contesto è sicuramente l'elemento decisionale più importante. Impiantare stent non medicati in determinati sottogruppi di pazienti, come, per esempio, pazienti con patologie candidate a chirurgia a breve o medio termine, pazienti non complianti alla terapia farmacologica, basso rischio di restenosi o sottoposti a procedure primarie per infarto miocardico acuto, potrebbe rappresentare la giusta opzione terapeutica.

Gli **stent medicati di seconda generazione** sono stati ideati con lo specifico intento di ridurre il rischio di trombosi intrastent, modificando la cinetica di rilascio del farmaco, il profilo della struttura metallica e del polimero utilizzato. Lo studio ENDEAVOR II³⁰ ha dimostrato una minore incidenza di trombosi intrastent nel braccio sottoposto ad im-

pianto di stent allo zotarolimus, rispetto ai pazienti sottoposti ad impianto di stent non medicato, e non ha messo in evidenza trombosi tardive nel braccio sottoposto ad impianto di DES ad un follow-up di 2 anni.

La speranza è che la ricerca biotecnologica ci fornisca di stent sempre più maneggevoli e sicuri, sia in termini di farmaco usato, di design della struttura metallica e di scarsa reattività della matrice polimerica utilizzata come veicolo del farmaco, in modo da migliorare l'outcome clinico dei pazienti rispetto ai DES di prima generazione. Particolare interesse potrebbero rivestire inoltre gli **stent a cattura di progenitori di cellule endoteliali, i Genous R-stent™**. Si tratta di stent d'acciaio ricoperti di anticorpi specifici verso gli antigeni di superficie dei progenitori delle cellule endoteliali circolanti, che catturando tali cellule sulla superficie metallica dello stent, stimolano una rapida endotelizzazione dello stent dopo l'impianto, con conseguente riduzione del rischio trombotico e restenotico. In particolare, l'utilizzo di questo stent è stato valutato presso la nostra struttura in 80 pazienti ad alto rischio clinico e procedurale mostrando soddisfacenti risultati acuti ed a medio termine (12 ± 4 mesi) in termini di restenosi (13%), rivascolarizzazione della lesione target (13%) e necessità di nuove procedure di rivascolarizzazione (16%)³¹.

Bibliografia

- Moses JW, Leon MB, Popma JJ et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003; 349: 1315-1323.
- Stone GW, Ellis SG, Cox DA et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 221-231.
- Nordmann AJ, Briel M, Bucher HC. Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2006; 27: 2784-2814.
- McFadden EP, Stabile E, Cheneau E, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004; 364: 1519-1521.
- Virmani R, Liistro F, Stankovic G, et al. Mechanism of late in-stent restenosis after implantation of a paclitaxel derivate-eluting polymer stent system in humans. *Circulation* 2002; 106: 2649-2651.
- Cosgrave J, Qasim A, Latib A, Aranzulla TC, Colombo A. Very late restenosis after paclitaxel-eluting stent implantation. *Ann Intern Med* 2007; 147: 885-887.
- Cosgrave J, Corbett SJ, Melzi G, et al. Late restenosis following sirolimus-eluting stent implantation. *Am J Cardiol*. 2007; 100: 41-44.
- Ong AT, McFadden EP, Regard E et al. Late angiographic stent thrombosis (last) events with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 2088-2092.

- Pfisterer M, Brunner-La Rocca HB, Buser PT et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting stents versus bare metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2584-2591.
- Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007; 115: 2344-2351.
- Virmani R, Guagliumi G, Farb A, et al. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to sirolimus-eluting stent. Should we be cautious? *Circulation* 2004; 109: 701-705.
- Joner M, Finn AV, Farb A, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 193-202.
- Guagliumi G, Farb A, Musumeci G, et al. Images in cardiovascular medicine. Sirolimus-eluting stent implanted in human coronary artery for 16 months: pathological findings. *Circulation* 2003; 107: 1340-1341.
- Finn AV, Joner M, Nakazawa G, et al. Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization. *Circulation* 2007; 115: 2435-2441.
- Iakovou I, Schmidt T, Bonizzon E, GE L, et al. Incidence, Predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *J Am Med Ass* 2005; 293: 2126-2130.
- Ong AT, Hoye A, Aoki J, et al. 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: 947-953.

17. Pinto Slottow TL, Waksman R. Drug-eluting stent safety. *Am J Cardiol* 2007; 100: 10M-17M.
18. Stone GW, Moses JW, Ellis SG, et al. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *N Engl J Med* 2007; 356: 998-1008.
19. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; 346: 1773-1780.
20. Schofer J, Schluter M, Gerschlick AH, et al. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomized controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet* 2003; 362: 1093-1099.
21. Schampaert E, Cohen EA, Schluter M, et al. The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1110-1115.
22. Grube E, Silver S, Hauptmann KE, et al. 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.
23. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, et al. Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation* 2003; 108: 788-794.
24. Stone GW, Ellis SG, Cannon L, et al. Comparison of a polymer-based paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent in patients with complex coronary artery disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 1215-1223.
25. Dawkins KD, Grube E, Guagliumi G, et al. Clinical efficacy of polymer-based paclitaxel-eluting stents in the treatment of complex, long coronary artery lesions from a multicenter, randomized trial: support for the use of drug-eluting stents in contemporary clinical practice. *Circulation* 2005; 112: 3306-3313.
26. Mauri L, Hsieh W, Massaro JM, Ho KKL, D'Agostino R, Cutlip DE. Stent Thrombosis in randomized clinical trials of drug eluting stents. *N Engl J Med* 2007; 356: 1020-1029.
27. Win HK, Caldera AE, Maresh K, et al.; EVENT Registry Investigators. Clinical outcomes and stent thrombosis following off-label use of drug-eluting stents. *JAMA*. 2007; 297: 2001-2009.
28. Cook S, Wenaweser P, Togni M, et al. Incomplete stent apposition and very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *Circulation* 2007; 115: 2426-2434.
29. Siqueira DA, Abizaid AA, Costa JD, et al. Late incomplete apposition after drug-eluting stent implantation: incidence and potential for adverse clinical outcomes. *Eur Heart J* 2007; 11: 1304-1309.
30. Fajadet J, Wijns W, Laarman GJ, et al. Randomized, double-blind, multicenter study of the Endeavor zotarolimus-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent for treatment of native coronary artery lesions: clinical and angiographic results of the ENDEAVOR II trial. *Circulation* 2006; 114: 798-806.
31. Miglionico M, Patti G, D'Ambrosio A, Di Sciascio G. Endothelial repair after percutaneous coronary intervention utilizing a new endothelial progenitor cells antibody-coated stent: results of a prospective single center registry in high risk patients. *Catheter Cardiovasc Interv*; in press.



SITO INTERNET

Si avvisano i Soci SICOA che l'indirizzo del sito web è il seguente:

www.sicoa.net

Ogni socio vi potrà trovare: nella pagina iniziale al centro l'annuncio dell'evento scientifico più rappresentativo dell'associazione e tutti gli ulteriori eventi che saranno presentati nei mesi successivi.

Nella home page sono presenti inoltre i Link per l'informazione sull'Associazione e nella colonna di destra sono reperibili le notizie dalla letteratura più importanti oltre alle ultime linee guida cardiologiche e le normative sulla sanità.

