

Criteri di Scelta dello Stent nella Rivascolarizzazione in corso di Infarto Miocardico Acuto

Cosmo Godino*^o, Antonio Colombo*^o

* *Unità di Emodinamica, Ospedale San Raffaele di Milano*

^o *EMO GVM Centro Cuore Columbus - Milano*

Riassunto

L'obiettivo dell'angioplastica coronarica percutanea in corso di infarto miocardico acuto (PTCA-primaria) è quello di raggiungere la riperfusione del vaso occluso. Sebbene l'angioplastica con solo pallone sia in grado di ripristinare un buon flusso finale, l'impianto dello stent fornisce un valore aggiunto, legato al miglior risultato immediato e alla significativa riduzione del rischio di re-occlusione acuta del vaso. Il principale beneficio degli stent a rilascio di farmaco (DES) è riferibile essenzialmente alla marcata riduzione della restenosi al quale, tuttavia, si contrappone un minimo rischio di trombosi tardiva dello stent. Gli iniziali studi randomizzati (SIRIUS, TAXUS) che hanno provato l'efficacia dei DES ed hanno portato ad approvarne il loro utilizzo, non prevedevano l'arruolamento dei pazienti con infarto miocardico con elevazione del segmento-ST (STEMI). Pertanto, l'impiego dei DES in corso di STEMI resta fuori dalle comuni indicazioni. In questi ultimi anni, però, numerosi trial randomizzati (TYPHOON, PASSION, HORIZON-AMI) hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza dei DES nei pazienti con STEMI specie in termini di efficacia nella riduzione della restenosi. Tuttavia la mancanza dei risultati a lungo termine non consente, al momento, di avere nessuna rassicurazione sulla questione della trombosi tardiva dei DES (dopo 1 anno dall'impianto). Pertanto, riteniamo che soltanto i dati derivanti da grossi studi randomizzati ed a lungo termine potranno dare una risposta definitiva sul bilancio tra maggior rischio pro-trombotico e minore incidenza di restenosi legata ai DES nel trattamento dello STEMI.

Summary

The aim of primary percutaneous coronary intervention (PCI) is to rapidly achieve complete myocardial reperfusion. Although balloon angioplasty can restore TIMI flow grade 3, stents provide added benefit by improving the immediate result and reducing the risk of reocclusion. The primary benefit of drug-eluting stent (DES) is a marked reduction of the stent restenosis. Patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) were excluded from the pivotal trials (SIRIUS, TAXUS) that led to the approval of these devices, and DES for primary PCI remains an "off-label" use. Recent reports have raised concerns about relative safety of DES, in particular for off-label use, including STEMI. However, a number of randomized trials (TYPHOON, PASSION, HORIZON-AMI) examined DES use in patients with STEMI. In these studies the use of DES appears safe and efficacious compared with BMS, with a significant decrease of restenosis without an increase in the incidence of death, myocardial infarction. While informative, these observations remain insufficient due to the follow-up which is below 2 years in most patients. Some studies suggest that the risk of very late stent thrombosis (> 1 year from the index procedure) may be slightly increased with DES. The available studies do not address this issue adequately, given that only few studies had follow-up beyond 24 months. The long-term follow-up of large randomized studies are necessary to determine the durability of these observations.

Parole chiave: Stent a rilascio di farmaco, Infarto miocardico acuto

Key words: Drug-eluting stent, Acute myocardial infarction

Introduzione

Per diversi anni l'impianto di stent in corso di infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto-ST (STEMI) non è stato eseguito in considerazione di un elevato timore per il rischio di trombosi acuta dello stent dovuto all'elevato stato pro-

trombotico. Infatti, in passato, l'Angioplastica Coronarica Transluminale Percutanea (PTCA) con impianto di stent in corso di STEMI (PTCA primaria con stent) veniva eseguita solo in casi complicati (ad esempio durante evidenza di dissezioni flusso limitanti, perforazione della coronaria ecc.). Il successivo miglioramento delle tecniche di posizionamento



dello stent e l'introduzione della terapia antiaggregante piastrinica ha reso la procedura di PTCA primaria molto più sicura ed efficace. In seguito all'introduzione degli stent medicati a rilascio di farmaco anti-proliferativo (cosiddetti drug-eluting stent, **DES**), il dibattito scientifico ha rivolto la propria attenzione su quale tipo di stent, non medicato (cosiddetto bare-metal stent, **BMS**) o medicato sia più efficace intermini di costo-effetto. In questo lavoro prenderemo in esame quelli che sono i risultati riportati dai più importanti studi randomizzati e dai principali registri clinici e presenteremo alcune nostre riflessioni in merito ai rischi e benefici teorici legati all'utilizzo dei DES in corso di STEMI.

L'efficacia dei primi stent non medicati nell'ambito dell'infarto miocardico acuto

Lo studio randomizzato Zwolle¹ è stato il primo studio a dimostrare l'efficacia dei BMS nel trattamento dello STEMI rispetto all'angioplastica convenzionale con solo pallone. La PTCA primaria con stent si è dimostrata più efficace in termini di riduzione dei maggiori eventi cardiovascolari avversi (MACE) specialmente in termini di riduzione della rivascolarizzazione del vaso ("target vessel revascularization", TVR) e della lesione in questione ("target vessel revascularization", TLR)^{2,3}. In seguito, altri studi randomizzati (PAMI⁴, CADILLAC⁵, PASTA⁶, FRESCO⁷, GRAMI⁸) hanno confermato tali dati sia in termini di risultati immediati che a distanza. Una prima interessante riflessione deriva da un lavoro di meta-analisi⁹ che ha preso in considerazione 8 studi clinici, per un totale di 4120 pazienti, randomizzati a PTCA primaria con stent (n = 2050) oppure POBA (n = 2070) e comprendente anche quegli studi (FRESCO⁷, GRAMI⁸, PASTA⁶) che arruolavano pazienti con STEMI senza esclusione dei pazienti in shock cardiogenico. Tale lavoro ha confermato come la PTCA primaria con impianto di stent induca una riduzione dei MACE essenzialmente attraverso una riduzione della TVR (9.2% vs. 18.7%; OR 0.43, 95% CI 0.36-0.52; p < 0.001) senza differenze statisticamente significative in termini di riduzione della mortalità cardiaca (3.75% vs. 3.6%; OR 1.04, 95% CI 0.75-1.44; p = NS) o di nuovo infarto miocardico (2.1% vs. 2.9%; OR 0.71, 95% CI 0.47-1.08; p = 0.13) (**Fig. 1**).

Gli stent medicati

Fin dalla loro introduzione, i DES hanno rapidamente modificato l'approccio terapeutico al trattamento della malattia coronarica. Prima dei DES, le procedure di rivascolarizzazione con l'utilizzo dei BMS in corso di PTCA primaria erano gravate da una alta incidenza di restenosi intra-stent, che richiedeva una ripetizione della procedura di rivascolarizzazione a carico del vaso nel 15-20% dei casi³. Attualmente, i DES hanno drasticamente ridotto tale complicanza poiché costituiti da un polimero in grado di rilasciare (nel corso di alcuni mesi) sostanze farmacologiche (ad es. Sirolimus, Everolimus, Paclitaxel ecc.) in grado, attraverso meccanismi d'azione farmaco-specifico, di inibire la proliferazione della muscolatura liscia del vaso, processo che è alla base del fenomeno della restenosi. I primi studi clinici condotti con i DES sono stati effettuati su pazienti con coronaropatia in fase di stabilità cli-

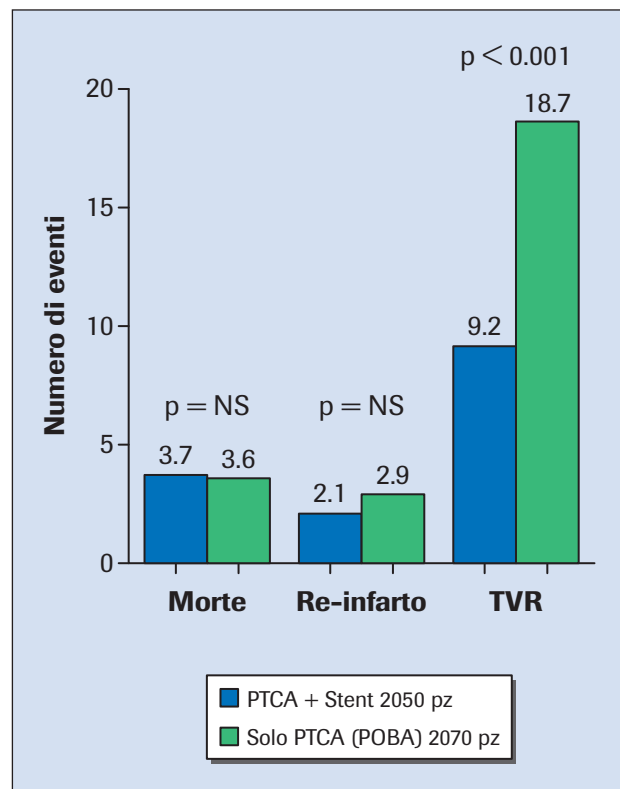


Fig. 1 - Rielaborato grafico che riassume i principali risultati di un lavoro di meta-analisi⁹ di 8 trial multicentrici che hanno valutato l'outcome clinico (a 6-12 mesi) dei pazienti con STEMI randomizzati a trattamento mediante PTCA primaria con impianto di stent (non medicato) oppure solo pallone (POBA). La PTCA primaria con stent è risultata essere superiore alla POBA solo in termini di una minore restenosi del vaso e quindi di una minore incidenza di rivascolarizzazione (TVR).

nica (angina cronica stabile). Gli studi TAXUS¹⁰⁻¹² e SIRIUS¹³ hanno entrambi dimostrato una significativa riduzione della TVR a favore dei DES rispetto ai BMS, con tassi di TVR del 4,7% e 8,6%, rispettivamente. Dopo la loro approvazione avvenuta nel mese di aprile 2003, i DES hanno avuto una rapida diffusione ed un ampio utilizzo nella pratica clinica. Al momento, nei paesi più industrializzati, l'utilizzo dei DES copre circa il 60-80% delle procedure di PTCA¹⁴. Nel nostro centro, ad esempio, gli stent medicati costituiscono circa il 75-80% di tutti gli

lutato l'efficacia e la sicurezza dell'utilizzo dei DES in corso di STEMI sono presentati nella **Tab. 1**¹⁹⁻²³. Nello studio **TYPHOON**²⁰ sono stati arruolati 712 pazienti con STEMI (in 48 centri di 15 paesi) randomizzati a PTCA primaria con impianto di un DES (stent Cypher®, a rilascio di Sirolimus; Cordis Corporation, NJ) oppure di un BMS. Ad un anno di follow-up gli eventi cardiovascolari maggiori (MACE) sono risultati essere significativamente più bassi nel gruppo dei pazienti trattati con un DES (7.3% vs. 14.3%, p = 0.004). Tale risultato clinico è

| | STRATEGY ⁽¹⁹⁾ | | | PASSION ⁽²¹⁾ | | | TYPHOON ⁽²⁰⁾ | | | SESAMI ⁽²³⁾ | | | HORIZONS-AMI STENT ⁽²²⁾ | | |
|------------------------------|--------------------------|-----|-------------|-------------------------|------|----|-------------------------|-------|-------------------|---------------------------|---------------------------|--------------|------------------------------------|------|-------------------|
| N° pazienti | 175 | | | 605 | | | 712 | | | 320 | | | 3006 | | |
| Sesso femminile | 27% | | | 24% | | | 22% | | | 19% | | | 23% | | |
| Età media | 63 | | | 61 | | | 59 | | | 61 | | | 60 | | |
| Tipo di DES | Cypher | | | Taxus | | | Cypher | | | Cypher | | | Taxus | | |
| Follow-up angiografico (%) | 90% | | | ND | | | 26% | | | 52% | | | 40% | | |
| Durata del Follow-up clinico | 240 days | | | 365 days | | | 365 days | | | 365 days | | | 365 days | | |
| | DES | BMS | P | DES | BMS | P | DES | BMS | P | DES | BMS | P | DES | BMS | P |
| MACE (%) | 18 | 32 | 0.04 | 8.8 | 12.8 | NS | ND | ND | ND | 6.8 | 16.8 | 0.005 | 8.1 | 8.0 | NS |
| IMA (%) | 7 | 9 | NS | 1.7 | 2 | NS | 1.1 | 1.4 | NS | 1.8 | 1.8 | NS | 3.7 | 4.5 | NS |
| Morte (%) | 8 | 9 | NS | 4.6 | 6.5 | NS | 2.3 | 2.2 | NS | 1.8 | 4.3 | NS | 3.5 | 3.5 | NS |
| Trombosi dello stent (%) | ND | ND | ND | 1 | 1 | NS | 3.4 | 3.6 | NS | 1.2** 3.1 [§] | 0.6** 3.7 [§] | NS | 3.2 | 3.4 | NS |
| Restenosi (%) | 7.5 | 28 | 0.01 | ND | ND | ND | 7.1 | 20 | 0.02 | 9.3 | 21.3 | 0.03 | 9.6 | 23.2 | < 0.001 |
| TLR | 7.5 | 28 | 0.01 | 5.3 | 7.8 | NS | 5.6* | 13.4* | < 0.001 | 4.3 | 11.2 | 0.02 | 4.5 | 7.5 | 0.002 |

* TVR; ** Trombosi definitiva dello stent; § Trombosi dello stent probabile/possible. ND = informazione non disponibile; NS = non significativa.

Tab. 1 - Principali Studi Randomizzati DES vs BMS in pazienti con STEMI.

stent impiantati. Tuttavia, i pazienti con STEMI sono stati esclusi dagli iniziali studi SIRIUS¹³ e TAXUS¹⁰⁻¹² dove la provata efficacia dei DES ha portato la Food and Drug Administration (FDA) ad approvarne l'utilizzo. Pertanto l'impiego dei DES in corso di PTCA primaria rimane fuori dalle comuni indicazioni ("off-label" use). Inoltre, recenti pubblicazioni hanno destato preoccupazione in merito alla relativa sicurezza dei DES, proprio nel trattamento di queste lesioni considerate "off-label"¹⁵⁻¹⁸. I principali studi clinici randomizzati che hanno va-

stato frutto principalmente di una significativa riduzione della TVR nel gruppo DES (5.6% vs. 13.4%, p < 0.0001) mentre nessuna differenza statisticamente significativa è stata riscontrata in termini di mortalità cardiaca (2.3% vs. 2.2), re-infarto (1.1% vs. 1.4%) oppure di trombosi dello stent (3.4% vs. 3.6%) (Fig. 2). Nello studio **PASSION**²¹ sono stati arruolati 619 pazienti con STEMI (in 2 centri olandesi) randomizzati a PTCA primaria con impianto di DES (stent Taxus®, a rilascio di Paclitaxel; Boston Scien-



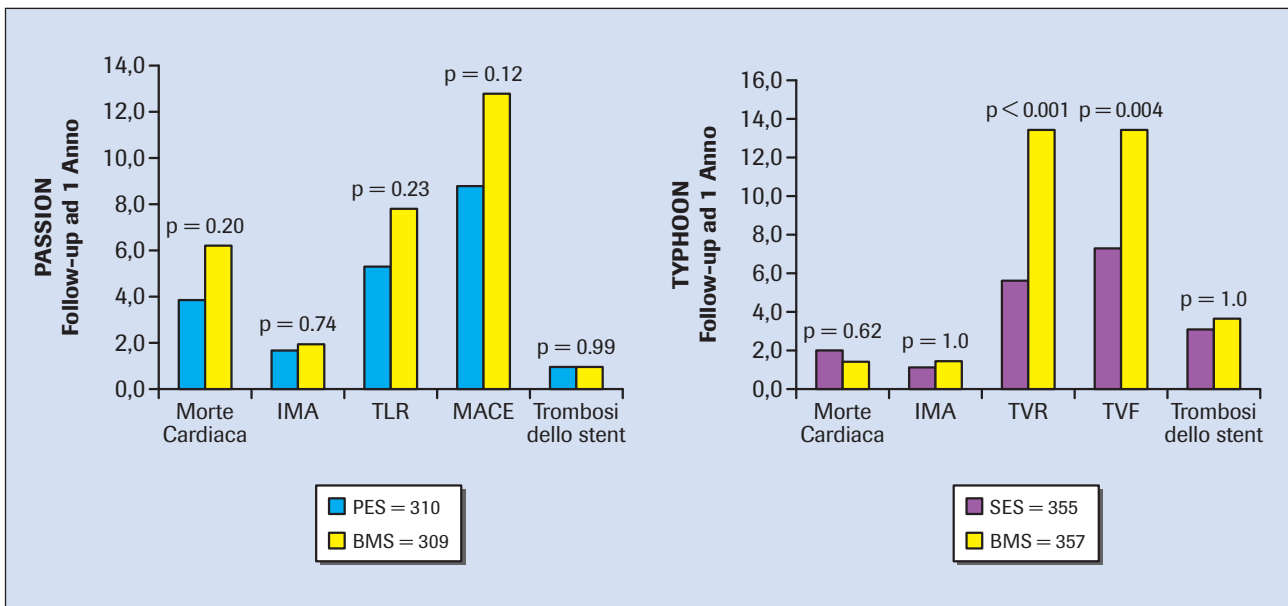


Fig. 2 - Rielaborato grafico che mette in evidenza i principali risultati di due studi randomizzati che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza del DES e del BMS nel trattamento dell'infarto miocardico acuto (IMA). **MACE** = Major Adverse Cardiovascular Events (Eventi cardiovascolari avversi maggiori, generalmente costituiti da: morte, IMA, rivascolarizzazione cardiaca); **TLR** = target lesion revascularization (rivascolarizzazione a carico della lesione precedentemente trattata con stent); **TVR** = target vessel revascularization (rivascolarizzazione a carico del vaso precedentemente trattato con stent); **TVF** = target vessel failure (end-point composto di TVR, IMA, morte ad 1 anno correlabile al vaso trattato).

tific, MA) oppure di un BMS. Ad un anno di follow-up, nessuna differenza statisticamente significativa è stata riscontrata in termini di incidenza combinata di morte cardiaca e re-infarto (5.5% vs. 7.2%) e di TVR (5.3% vs. 7.8%), così come uguale è stata l'in-

cidenza di trombosi dello stent (1.0%) (**Fig. 2**). Il confronto di questi due studi fa emergere una prima importante osservazione legata al fatto che la TVR dei due DES è sostanzialmente sovrapponibile (5.6% per il Sirolimus e 5.3% per il Paclitaxel). Da

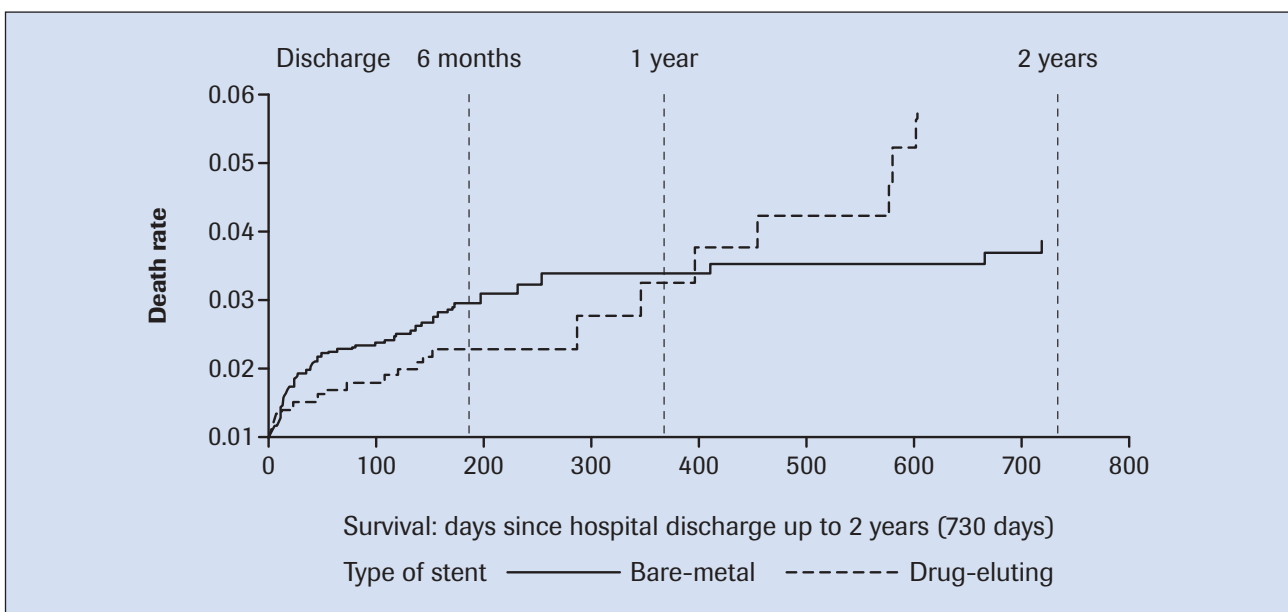


Fig. 3 - Curve Kaplan-Meier dello studio GRACE²⁴. Queste curve mostrano come nei pazienti trattati con DES la curva di mortalità tende ad incrementare nel corso del tempo mentre quella dei pazienti trattati con BMS raggiunge un plateau tra i 6 ed i 12 mesi. Dopo un anno, la mortalità dei DES è superiore a quella dei BMS.

questo emerge come la significatività in termini di minor TVR evidenziata dallo studio TYPHOON²⁰ sia probabilmente legata ad una peggiore performance dello stent non medicato utilizzato in questo studio (dove era permesso l'uso di qualsiasi BMS, mentre nello studio PASSION²¹ il BMS era quello della Boston Scientific, Express 2 o Libertè).

Recentemente, sono stati pubblicati i risultati del registro **GRACE**²⁴ che consente di comparare l'efficacia clinica dei DES e dei BMS nell'ambito del trattamento dello STEMI in una popolazione non selezionata, così come è quella degli studi randomizzati, che rispecchia maggiormente la comune pratica clinica. In questo registro multicentrico (123 centri, 14 paesi) è stato valutato il follow-up clinico a 6 ed a 2 anni di 5093 pazienti di cui 3780 (74%) trattati con solo BMS e 1313 pazienti (26%) con almeno un DES. Mentre nei primi 6 mesi di follow-up nessuna differenza significativa in termini di mortalità è stata riscontrata tra i due gruppi (2.2% BMS vs. 1.5% DES), nell'arco di tempo compreso tra 6 mesi ed i 2 anni di follow-up è stato riscontrato un significativo incremento della mortalità nel gruppo DES (1.6% BMS vs 6.3% DES) (**Fig. 3**). Tale differenza sussiste anche all'analisi statistica corretta per le differenze cliniche di base tra i due gruppi di pazienti. Questi dati devono essere considerati con la giusta cautela tenuto conto del fatto che questo studio è di tipo osservazionale e non randomizzato, e che presenta importanti differenze nelle caratteristiche basali delle due popolazioni (il gruppo DES era costituito da pazienti maggiormente affetti da diabete, ipertensione ed ipercolesterolemia, dato che potrebbe far ipotizzare ad una maggiore tendenza alla progressione di malattia in questo gruppo di pazienti).

Questo dato, di aumentata mortalità (dopo i primi 6 mesi), evidenziato nel gruppo di pazienti DES del GRACE, risulta alquanto allarmistico alla luce di un recente lavoro di metanalisi che ha tenuto conto dei principali studi randomizzati e dei maggiori registri clinici fino ad oggi eseguiti²⁵. Questo studio, analizzando 13 studi randomizzati (7.352 pazienti), ha confermato che i DES riducono, in maniera statisticamente significativa, l'incidenza di restenosi conferendo una riduzione assoluta e relativa della TVR rispettivamente del -7.0% e del 56% (prevenendo una restenosi ogni 13 pazienti trattati con DES). Inoltre, l'efficacia e la sicurezza dei DES è emersa anche dalla valutazione di 18 registri clinici (26.521

pazienti), dove tuttavia, il beneficio in termini di minor restenosi, seppur significativo, è stato minore rispetto a quello evidenziato dagli studi randomizzati. Quest'ultimo dato appare giustificabile se si tiene conto della maggiore complessità sia delle caratteristiche cliniche delle popolazioni che delle lesioni arruolate "nel mondo reale".

Infine, vogliamo concludere questa lunga disquisizione sui dati della letteratura scientifica, riportando i recenti risultati dell'**HORIZON-AMI**²². Tale studio, ha randomizzato 3006 pazienti (in 123 centri di 11 paesi) con STEMI a trattamento con DES (stent Taxus®, a rilascio di Paclitaxel; 2257 pazienti) o BMS (749 pazienti). Anche questo lavoro, in accordo con altri studi randomizzati, ha confermato come nei pazienti trattati con DES sia statisticamente significativa la minore incidenza di restenosi (10.0% vs. 22.9%, $p < 0.001$) e di TLR (4.5% vs 7.5%, $p = 0.002$) mentre nessuna differenza significativa è stata riscontrata in termini di morte cardiaca (3.5% vs. 3.5%) e di trombosi dello stent (3.2% vs. 3.4%).

È importante considerare che tutti i trial clinici hanno ampi criteri di esclusione sulla popolazione di studio che ne limitano l'applicabilità nel "mondo clinico reale". Infatti, in questi studi sono esclusi, ad esempio, i pazienti trattati precedentemente con trombolisi, quelli con shock cardiogeno, con bassa frazione di eiezione, che necessitano di contropulsatore aortico oppure che presentano un elevato carico trombotico.

Considerazioni sulla scelta dello stent

Da quanto detto finora, appare evidente come, **seppur i dati più recenti facciano pendere la bilancia a favore dello stent medicato, non esiste una verità assoluta**, e volendo utilizzare una espressione "sofistica" potremmo dire che è "l'uomo la misura di tutte le cose". Con questo vogliamo lasciar intendere che l'utilizzo di uno DES oppure di un BMS troverà, fino a prova contraria, la giusta indicazione nel singolo caso, nella singola lesione, nel singolo paziente. Pertanto, nella nostra pratica clinica generalmente applichiamo i seguenti **criteri di scelta**:

Sarebbe meglio uno stent medicato (DES) in caso di:

- 1) Lesione "colpevole" localizzata su un vaso che richiederebbe uno stent di diametro inferiore a 3 mm: qualsiasi vaso piccolo.



- 2) Lesione “colpevole” localizzata su un vaso che richiederebbe uno stent di diametro inferiore a 3.5 mm e di lunghezza superiore a 15 mm: un vaso di medie dimensioni con una lesione non corta o lunga .
- 3) Paziente con diabete mellito e/o affetto da insufficienza renale cronica (creatininemia superiore a 2mg/dl).

Sarebbe meglio uno stent non medicato (BMS) in presenza di:

- 1) Lesione che può essere trattata con uno stent del diametro di 3.5 mm o superiore a meno che non sia affetto da diabete mellito o con insufficienza renale. Per vasi molto ampi e con lesioni focali si possono considerare BMS anche nei due sottogruppi diabetici e pazienti con insufficienza renale.
- 2) Paziente in terapia cronica con anticoagulante orale (per fibrillazione atriale cronica o pregres-

so impianto di protesi valvolare meccanica). È noto che in questi pazienti il rischio emorragico legato alla doppia terapia antiaggregante in aggiunta a quella anticoagulante (cosiddetta “triplice” terapia) costituisce un fattore di rischio per eventi emorragici maggiori.

- 3) Paziente intolleranti alla terapia antiaggregante (ad esempio allergia al farmaco, intolleranza gastro-intestinale, nota diatesi emorragica ecc.) e/o che presentino particolari controindicazioni di ordine chirurgico (perché già sottoposti oppure in attesa di un intervento chirurgico maggiore che necessitano della sospensione della doppia terapia antiaggregante) oppure in tutti quei pazienti nei quali le fasi concitate dell’infarto acuto rendono incompleta o poco attendibile la raccolta dell’anamnesi.

Un elemento che spesso tende a mitigare l’utilizzo di DES nel paziente con infarto acuto è spesso il

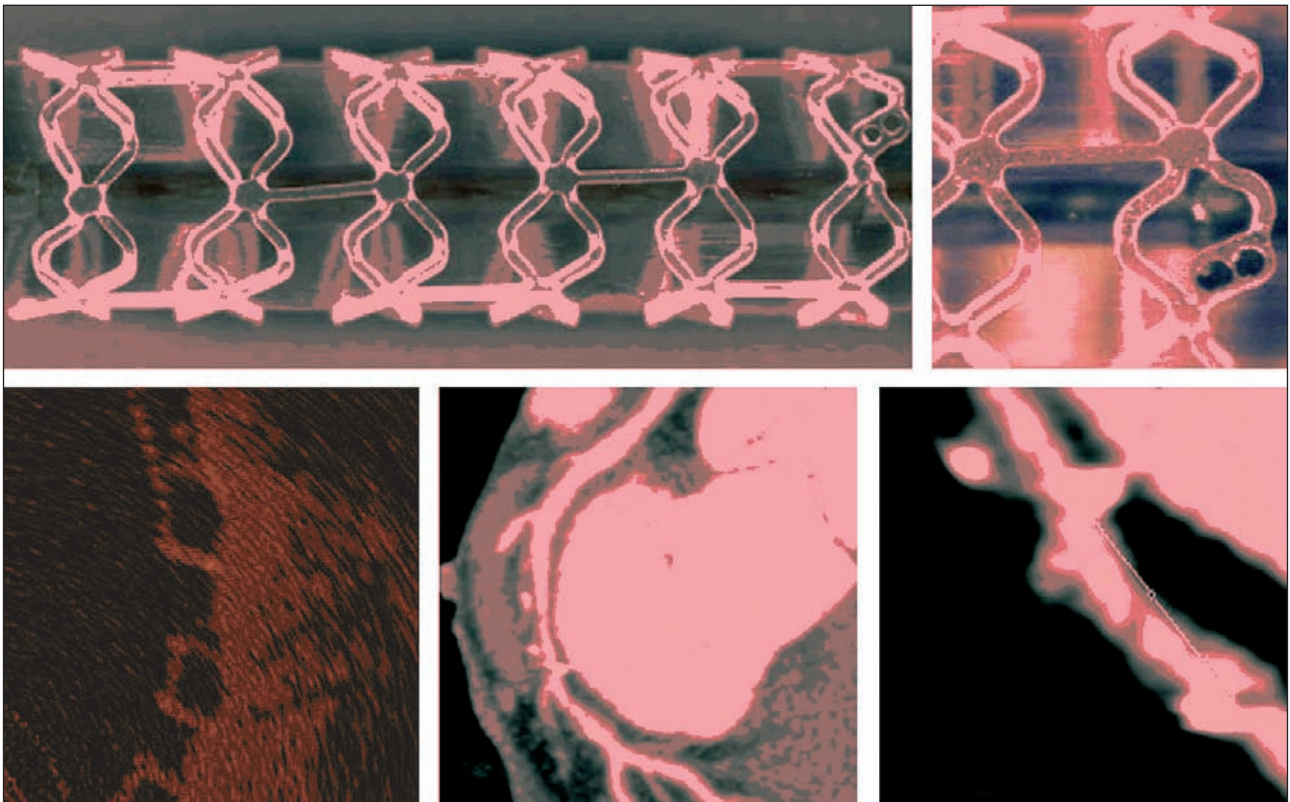


Fig. 4 - Lo stent BVS, stent bioassorbibile e medicato con everolimus.

(A) Panoramica dello stent. (B) Immagine ingrandita dello stent. (C) Gli struts dello stent come appaiono all’analisi di tomografia a coerenza ottica (OCT) hanno un aspetto cosiddetto “a scatola nera”. Lo spessore degli struts dello stent è di 150 µm. (D and E) All’esame TAC Multislice vengono evidenziati solo le parti estreme dello stent mentre la struttura è poco visibile poiché gli struts non sono molto radio-opachi. I marcatori radio opachi posti all’estremità dello stent appaiono molto più grandi di quello che realmente sono a causa di un cosiddetto effetto “a fioritura” legato agli oggetti radio opachi che vengono analizzati alla TAC Multislice. (Modificata da J. A. Ormiston²⁹).

fatto che in tale circostanza si tende a non dilatare in maniera ottimale lo stent per evitare fenomeni di embolizzazione distale e di spasmo coronarico²⁶.

Cosa ci riserva il futuro?

In un futuro molto prossimo, gli **stent a rilascio di farmaco totalmente riassorbibili** potrebbero costituire una valida alternativa agli stent medicati attuali. Tra gli stent riassorbibili ricordiamo lo stent BVS (Abbott Vascular, Santa Clara, USA) (Fig. 4), e REVA (REVA Medical, San Diego, USA) entrambi medicati rispettivamente con everolimus e paclitaxel. Nello studio ABSORB²⁷ (eseguito in pazienti con angina cronica stabile) è stato valutato l'impiego dello stent BVS costituito da una piattaforma totalmente bioassorbibile composta da 2 polimeri: il PLLA (acido poli-L-lattico), che costituisce il supporto, e il PDLLA (acido poli-D-L-lattico), che contiene e controlla il rilascio di everolimus. I dati a lungo termine derivanti da questo ed altri studi analoghi come il PROGRESS-AMS (stent riassorbibile non medicato), EXCELLA II study (stent Elixir medicato con Novolimus) ci consentiranno di avere informazioni più certe sulla efficacia e sicurezza di questi nuovi stent coronarici in teoria applicabili anche nel trattamento dell'infarto miocardico acuto.

Conclusione

Allo stato attuale possiamo concludere che, alla luce dei più recenti dati scientifici riportati in letteratura, non sussistono chiare evidenze che controindicano l'utilizzo del DES in corso di STEMI. Tutti i principali studi randomizzati hanno confermato il vantag-

gio conferito dal DES in termini di minor restenosi angiografica e quindi di rivascolarizzazione del vaso, e che tale vantaggio non è controbilanciato da un maggior rischio di eventi trombotici. D'altro canto, bisogna anche sottolineare come il reale beneficio di un DES sulla riduzione della rivascolarizzazione non sembra essere così evidente nel trattamento di questo tipo di paziente (in relazione al tipo di "lesione semplice" che nella maggior parte dei casi caratterizza l'occlusione acuta) rispetto al vantaggio che ne deriva in seguito al trattamento di lesioni più complesse come quelle dei pazienti con angina cronica stabile. Questo dato va tenuto nella dovuta considerazione anche in un'ottica di bilancio costo/beneficio finale, poiché i costi del DES rimangono ancora di gran lunga superiori a quello di un BMS. Inoltre, alcuni studi suggeriscono che i DES possano conferire un rischio maggiore di trombosi molto tardiva dello stent (a distanza di più di 2 anni)²⁸. Gli studi attualmente riportati non affrontano adeguatamente tale problematica, dato che solo pochi studi, e non randomizzati, presentano un follow-up clinico superiore a 24 mesi. Pertanto, riteniamo che soltanto i dati a lungo termine derivanti da studi randomizzati e statisticamente potenti (ad es. l'HORIZONS-AMI) che valuteranno la mortalità a distanza e la durata della terapia doppia antiaggregante, potranno dare una risposta definitiva al bilancio tra rischio pro-trombotico e maggiore efficacia sulla restenosi dei DES nel trattamento dello STEMI. Infine, crediamo che la strada intrapresa nell'utilizzo di polimeri riassorbibili e biocompatibili, di stent totalmente riassorbibili in concomitanza di nuovi farmaci o combinazione di essi (che riducano la tossicità vasale e/o ne limitino l'effetto nel tempo), sia quella che idealmente possa apportare, anche in tempi brevi, le migliori soluzioni in questo contesto clinico.

Bibliografia

1. Suryapranata H, van't Hof AWJ, Hooftje JCA, et al. Randomized Comparison of Coronary Stenting With Balloon Angioplasty in Selected Patients With Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 1998; 97(25): 2502-2505.
2. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, et al. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987; 316(12): 701-706.
3. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al. The Stent Restenosis Study I. A Randomized Comparison of Coronary Stent Placement and Balloon Angioplasty in the Treatment of Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 1994; 331(8): 496-501.
4. Stone GW, Brodie BR, Griffin JJ, et al. Clinical and Angiographic Follow-Up After Primary Stenting in Acute Myocardial Infarction: The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) Stent Pilot Trial. *Circulation* 1999; 99(12): 1548-1554.
5. Stone GW, Grines CL, Cox DA, et al. Comparison of Angioplasty with Stenting, with or without Abciximab, in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2002; 346(13): 957-966.
6. Shigeru Saito. Primary stent implantation is superior to balloon angioplasty in acute myocardial infarction: Final results of the primary angioplasty versus stent implantation in acute myocardial infarction (PASTA) trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 1999; 48(3): 262-268.
7. Antoniucci D, Santoro GM, Bolognese L, et al. A clinical trial comparing primary stenting of the infarct-related artery with optimal primary angioplasty for acute myocardial infarction: results from the Florence Randomized Elective Stenting in Acute Coronary Occlusions (FRESCO) trial. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31(6): 1234-1239.



8. Rodriguez A, Bernardi V, Fernandez M, et al. In-hospital and late results of coronary stents versus conventional balloon angioplasty in acute Myocardial Infarction (GRAMI trial). *Am J Cardiol* 1998; 81(11): 1286-1291.
9. Zhu MM, Feit A, Chadow H, et al. Primary stent implantation compared with primary balloon angioplasty for acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Cardiol* 2001; 88(3): 297-301.
10. 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(7): 788-794.
11. 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(3): 221-231.
12. 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(10): 1215-1223.
13. 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(14): 1315-1323.
14. Kandzari DE, Roe MT, Ohman EM, et al. Frequency, predictors, and outcomes of drug-eluting stent utilization in patients with high-risk non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2005; 96(6): 750-755.
15. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005; 293(17): 2126-2130.
16. Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, et al. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *New Engl J Med* 2007; 356(10): 1009.
17. Shuchman M. Trading restenosis for thrombosis? New questions about drug-eluting stents. *New Engl J Med* 2006; 355(19): 1949.
18. Sianos G, Papafaklis MI, Daemen J, et al. Angiographic Stent Thrombosis After Routine Use of Drug-Eluting Stents in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction The Importance of Thrombus Burden. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(7): 573-583.
19. Valgimigli M, Percoco G, Malagutti P, et al. Tirofiban and Sirolimus-Eluting Stent vs Abciximab and Bare-Metal Stent for Acute Myocardial Infarction A Randomized Trial. *JAMA* 2005; 293(17): 2109-2117.
20. Spaulding C, Henry P, Teiger E, et al. Sirolimus-Eluting versus Uncoated Stents in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2006; 355(11): 1093-1104.
21. Laarmann GJ, Suttrop MJ, Dirksen MT, et al. Paclitaxel-Eluting versus Uncoated Stents in Primary Percutaneous Coronary Intervention. *N Engl J Med* 2006; 355(11): 1105-1113.
22. Stone GW, Lansky AJ, Pocock SJ, et al. Paclitaxel-Eluting Stents versus Bare-Metal Stents in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2009; 360(19): 1946-1959.
23. Menichelli M, Parma A, Pucci E, et al. Randomized trial of sirolimus-eluting stent versus bare-metal stent in acute myocardial infarction (SESA-MI). *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(19): 1924-1930.
24. Steg P, Fox K, Eagle K, et al. Mortality following placement of drug-eluting and bare-metal stents for ST-segment elevation acute myocardial infarction in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J* 2009; 30(3): 321-329.
25. Brar S, Leon M, Stone G, et al. Use of drug-eluting stents in acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(18): 1677-1689.
26. Park DW, Park SW, Park KH, et al. Frequency of and risk factors for stent thrombosis after drug-eluting stent implantation during long-term follow-up. *Am J Cardiol* 2006; 98(3): 352-356.
27. Serruys PW, Ormiston JA, Onuma Y, et al. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system (ABSORB): 2-year outcomes and results from multiple imaging methods. *The Lancet* 2009; 373(9667): 897-910.
28. Wenaweser P, Daemen J, Zwahlen M, et al. Incidence and correlates of drug-eluting stent thrombosis in routine clinical practice: 4-year results from a large 2-institutional cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(14): 1134.
29. Ormiston JA, Serruys PW, Regar E, et al. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de-novo coronary artery lesions (ABSORB): a prospective open-label trial. *The Lancet* 2008; 371(9616): 899-907.