

# LA RIVINCITA DELLO STENT MEDICATO. CON LE NUOVE TECNOLOGIE IL TASSO DI TROMBOSI È PERSINO INFERIORE A QUELLO DELLO STENT BARE

*T. Palmerini, A. Mariani, D. Della Riva*

**Dipartimento Cardiovascolare, Policlinico S. Orsola-Malpighi di Bologna.**

La trombosi di stent (TS), per quanto rara, è un evento catastrofico, essendo associata a tassi considerevoli di morte e infarto miocardico acuto<sup>1</sup>. Per tale motivo il riscontro in alcuni studi di un aumento del rischio di TS con i drug-eluting stent (DES) di prima generazione a rilascio di sirolimus (SES, Cypher, Cordis Corp., Miami Lakes, FL, USA) o di paclitaxel (PES, Taxus, Boston Scientific, Natick, MA, USA) rispetto agli stent bare (BMS) ha destato molta preoccupazione nella comunità cardiologica<sup>2,3</sup>. Studi successivi hanno riportato risultati contrastanti, alcuni confermando un aumento del rischio di TS con i DES di prima generazione<sup>4,6</sup>, altri negando tale associazione<sup>7,8</sup>. La mancanza di consistenza nei risultati dipendeva non soltanto dalle diverse caratteristiche degli studi effettuati, molti dei quali sotto-dimensionati per studiare un fenomeno raro come quello della TS, ma anche dall'utilizzo di definizioni diverse di TS che variavano da studio a studio. Per tale motivo un consorzio di organizzazioni accademiche (ARC) americane ed europee stabiliva criteri univoci per la definizione di TS, prendendo in considerazione diversi livelli di probabilità con i quali si voleva stabilire l'occorrenza di TS<sup>9</sup>. In particolare, la TS veniva definita come "certa" (TS def) in presenza di sindrome coronarica acuta associata a documentazione angiografica o autoptica di trombosi intrastent, o "probabile" (TS prob) nel caso di una morte non spiegata occorsa durante i primi 30 giorni dall'impianto di stent, oppure nel caso di infarto miocardico nel territorio di distribuzione della coronaria trattata con lo stent, indipendentemente dal tempo di occorrenza.

Negli ultimi anni il problema della TS con l'impianto di DES è stato notevolmente ridimensionato, avendo alcune meta-analisi dimostrato che non vi è alcuna differenza nel rischio di morte o infarto tra DES di prima generazione e BMS, pur evidenziando un aumento del rischio di trombosi tardiva (> 1 anno) con questi device rispetto ai BMS<sup>10-12</sup>. La simile incidenza di mortalità tra BMS e DES, nonostante l'aumento del rischio di TS con questi ultimi, può

essere spiegata dalla maggiore efficacia dei DES nel prevenire la ristenosi. La ristenosi infatti non è sempre un fenomeno benigno, potendosi presentare come infarto miocardico acuto con percentuali che vanno dal 3.5% al 19.4%<sup>13</sup>. Pertanto, la prevenzione di un evento relativamente più frequente, ma associato ad un basso rischio di eventi maggiori, può compensare l'aumento del rischio di un evento più raro, ma dalle conseguenze disastrose<sup>14</sup>. I meccanismi identificati alla base dell'aumento del rischio di TS con i DES sono molteplici. Il ritardo della riendotelizzazione vascolare causato dall'attività antiproliferativa del farmaco rilasciato, i fenomeni di infiammazione cronica o ipersensibilità ritardata scatenati dal polimero, e la malapposizione tardiva dovuta al rimodellamento positivo della coronaria sono alcuni di essi<sup>15-17</sup>.

I DES di seconda generazione sono stati pertanto sviluppati con l'obiettivo di migliorare il profilo di sicurezza ed efficacia dei DES di prima generazione utilizzando piattaforme dalle maglie più sottili, polimeri biocompatibili o biorisorbibili, e farmaci antiproliferativi diversi. Gli stent di seconda generazione più utilizzati sono lo Xience, che utilizza una piattaforma in cobalto-cromo con polimero fluorinato a rilascio di everolimus (CoCr-EES, Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA); il Promus Element, che utilizza una piattaforma in platino-cromo con lo stesso polimero e farmaco dello Xience (PtCr-EES, Boston Scientific, Natick, MA); il Resolute Integrity, che utilizza una piattaforma in lega di cobalto con polimero multicomponente con una parte esterna idrofila ed una interna idrofobica a rilascio di zotarolimus (Re-ZES, Medtronic, Santa Rosa, CA); e infine il Biomatrix (Biosensors, Newport Beach, CA, USA) e il Nobori (Terumo Clinical Supply, Kakamigahara, Giappone), che utilizzano una piattaforma in acciaio con polimero biorisorbibile a rilascio di biolimus.

Tra questi stent di seconda generazione CoCr-EES è quello più estesamente studiato, essendo stato confrontato in studi randomizzati con PES, SES, Re-ZES, BES e BMS<sup>18-20</sup>. Tuttavia, nella maggior parte dei casi, CoCr-EES è stato confrontato con gli altri stent in studi di non-inferiorità, che non avevano sufficiente potere statistico per evidenziare differenze significative in endpoint come morte, infarto o TS. Per questo motivo, diverse meta-analisi sono state prodotte con l'obiettivo di determinare se vi sono differenze maggiori nel profilo di sicurezza tra gli stent correntemente disponibili<sup>21,22</sup>.

Nella prima meta-analisi che includeva 13 studi randomizzati con 17.101 pazienti CoCr-EES è stato confrontato con altri DES di prima e seconda generazione raggruppati (SES, PES e Re-ZES)<sup>21</sup>. In questa meta-analisi CoCr-EES era associato ad una riduzione statisticamente significativa del rischio di TS def/prob dopo un follow-up medio di 21 mesi. Tuttavia, un'interazione era presente tra la riduzione del rischio di TS con CoCr-EES ed il tipo di stent comparatore, in modo tale che la differenza nel rischio di TS era massima tra CoCr-EES e PES, intermedia tra CoCr-EES e Re-ZES e minima tra CoCr-EES e SES. I principali limiti di questa meta-analisi includono il fatto che veniva considerata solo la definizione TS def prob, più sensibile, ma meno specifica della definizione TS def, e che gli eventi venivano considerati dopo un follow-up medio di 21 mesi, lasciando pertanto indeterminato se vi erano differenze specifiche in relazione all'intervallo temporale.

Per cercare di rispondere a questi interrogativi è stata effettuata un'ulteriore meta-analisi, che includeva 11 studi randomizzati con 16.775 pazienti<sup>22</sup>.

In questa meta-analisi CoCr-EES era associato ad una riduzione statisticamente significativa di TS def a 30 giorni, a 1 anno e a 2 anni in confronto con gli altri DES raggruppati (SES, PES e Re-ZES). Inoltre, non vi era alcuna interazione tra la riduzione del rischio di TS def con CoCr-EES ed il tipo di stent comparatore, suggerendo che i risultati erano indipendenti dal tipo di confronto.

Tuttavia, tale meta-analisi lasciava alcuni interrogativi aperti, primo fra tutti il profilo di sicurezza di CoCr-EES in relazione a BMS. Inoltre, l'analisi di interazione era limitata dal ridotto potere statistico e non era pertanto possibile escludere che esistessero differenze minori tra CoCr-EES e gli altri stent comparatori. Una volta introdotti nell'arena clinica, i DES di seconda generazione sono stati infatti confrontati con quelli di prima generazione, lasciando irrisolti i quesiti riguardanti la loro sicurezza in relazione ai BMS. Recentemente, lo studio randomizzato EXAMINATION ha messo in evidenza una riduzione statisticamente significativa della TS con CoCr-EES rispetto a BMS in pazienti con infarto miocardico acuto associato a sopraslivellamento del tratto ST (STEMI)<sup>18</sup>. Tuttavia, tale studio non aveva il potere statistico per evidenziare differenze significative nel rischio di TS, e pertanto non è possibile escludere che i risultati osservati siano dovuti al caso.

Una recente network meta-analisi sulla TS ha cercato di rispondere a tali interrogativi includendo i principali stent coronarici utilizzati nella corrente pratica clinica<sup>23</sup>. Le network meta-analisi basano il calcolo delle stime di rischio integrando le stime di rischio dei confronti diretti con quelle dei confronti indiretti. È possibile effettuare un confronto indiretto quando due trattamenti diversi sono stati confrontati con un trattamento comune<sup>24</sup>. In altri termini, se lo stent A è stato confrontato con lo stent C in un trial randomizzato, e lo stent B è stato confrontato con lo stent C in un altro studio randomizzato, è possibile effettuare, mediante analisi di interazione, il confronto indiretto tra A e B. Le network meta-analisi sono uno strumento scientifico riconosciuto e sempre più largamente utilizzato. È di preminente importanza per una corretta interpretazione dei dati che vi sia consistenza tra stime di rischio dirette ed indirette.

Nella suddetta network meta-analisi sono stati inclusi 49 trials con 50.844 pazienti<sup>23</sup>. Sei di questi studi sono stati effettuati in pazienti diabetici, 11 in pazienti con STEMI, 1 in pazienti con by-pass aorto-coronarico, 1 in pazienti con stenosi non protetta del tronco comune ed 1 in pazienti con ristenosi angiografica dopo impianto di stent. L'endpoint primario dello studio era TS def ad 1 anno. Altri obiettivi dello studio erano TS def a 30 giorni, tra 30 giorni e 1 anno e cumulativa a 2 anni, come pure TS def/prob a 30 giorni, tra 30 giorni e 1 anno, cumulativa a 1 e 2 anni.

In maniera inaspettata, dopo un follow-up di 1 anno, CoCr-EES era associato ad una riduzione statisticamente significativa di TS def rispetto a BMS. Inoltre, i pazienti trattati con CoCr-EES avevano un tasso di TS def significativamente inferiore rispetto ai pazienti trattati con SES, PES, Re-ZES ed Endeavor (Medtronic, Santa Rosa, CA). La differenza nel rischio di TS def tra CoCr-EES e BMS era già evidente a 30 giorni e si manteneva fino a 2 anni. Risultati simili venivano osservati quando si prendeva in considerazione la più sensibile, ma meno specifica definizione di TS def/prob. I risultati della meta-analisi rimanevano stabili in numerose analisi di sensibilità. In particolare, ad 1 anno di follow-up, CoCr-EES rimaneva associato ad un tasso inferiore di TS

def rispetto ai BMS nel modello a effetti fissi, dopo l'esclusione dei pazienti con STEMI o diabete, o dopo l'esclusione degli studi eseguiti in Asia, che notoriamente presentano tassi di TS inferiori rispetto a quelli del mondo occidentale. Inoltre, le stime dirette e indirette di rischio erano esattamente le stesse per TS def e molto simili per TS def/prob.

Questi dati rappresentano nel complesso un significativo mutamento dei paradigmi che considerano i DES più efficaci, ma meno sicuri dei BMS. I dati della suddetta meta-analisi mostrano che non soltanto non esiste un problema di sicurezza con i DES di seconda generazione, ma che al contrario essi possono essere perfino più sicuri dei BMS. Occorre tuttavia sottolineare che, come per ogni meta-analisi, questi dati dovrebbero essere considerati come generatori di ipotesi. Tuttavia, la numerosità del campione analizzato, l'assenza di eterogeneità tra i vari confronti tra i diversi stent e soprattutto la consistenza tra stime dirette ed indirette di rischio danno una robusta base scientifica a questi risultati.

Esiste una plausibilità biologica per questi risultati? Un aumento del rischio di TS è stato considerato per molto tempo come un inevitabile prezzo da pagare associato all'uso dei DES di prima generazione. In particolare, il ritardo della riendotelizzazione, con la conseguente esposizione delle maglie dello stent al circolo sanguigno per un periodo prolungato, insieme con le caratteristiche pro-trombotiche e pro-infiammatorie del polimero, sono stati individuati come i fattori responsabili dell'aumento del rischio di trombosi tardiva con i DES di prima generazione<sup>15,16</sup>. Recenti studi in vitro hanno tuttavia dimostrato che i polimeri fluorinati che ricoprono i DES di seconda generazione (CoCr-EES e PtCr-EES) hanno proprietà trombo-resistenti e pertanto generano meno trombosi rispetto ai polimeri che ricoprono gli stent di prima generazione<sup>25</sup>. Inoltre, Kolandaivelu et al. hanno messo in evidenza, in un sistema di perfusione in vitro, che la corretta espansione dello stent, lo spessore ridotto delle sue maglie e la presenza di polimero fluorinato riducono in maniera significativa la trombogenicità dello stent<sup>26</sup>. In particolare, in alcuni esperimenti è stato osservato che lo Xience era meno trombogenico della sua controparte non medicata (Vision; Abbott). Poiché l'unica differenza esistente tra i due stent riguardava la presenza del polimero, questi risultati suggeriscono che il polimero fluorinato conferisce una proprietà anti-trombotica allo stent, risultando meno trombogenico della sua piattaforma nuda. Pertanto il polimero, da elemento favorente la TS nei DES di prima generazione, è diventato elemento protettivo contro la TS nei DES di seconda generazione. Tali risultati mettono anche in discussione la necessità di sviluppare DES con polimeri biorassorbibili e sollevano interrogativi sulla relativa efficacia e sicurezza dei DES con polimeri fluorinati verso DES con polimeri biorassorbibili correntemente disponibili.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Palmerini T, Dangas G, Mehran R, Caixeta A, Genereux P, Fahy MP, Xu K, Cristea E, Lansky AJ, Stone GW. Predictors and implications of stent thrombosis in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ACUITY Trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2011; 4(6):577-584

- 2) *Camenzind E, Steg PG, Wijns W.* Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation* 2007; 115(11):1440-55; discussion 1455
- 3) *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(12):2088-92
- 4) *Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, Shaw LK, Tuttle RH, Mark DB, Kramer JM, Harrington RA, Matchar DB, Kandzari DE, Peterson ED, Schulman KA, Califf RM.* Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 2007; 297(2):159-168
- 5) *Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, Lindback J, Nilsson T, Wallentin L.* Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med* 2007; 356(10):1009-19
- 6) *Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Rickenbacher P, Hunziker P, Mueller C, Jeger R, Bader F, Osswald S, Kaiser C.* Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(12):2584-91
- 7) *James SK, Stenestrand U, Lindback J, Carlsson J, Schersten F, Nilsson T, Wallentin L, Lagerqvist B.* Long-term safety and efficacy of drug-eluting versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med* 2009; 360(19):1933-45
- 8) *Mauri L, Silbaugh TS, Garg P, Wolf RE, Zelevinsky K, Lovett A, Varma MR, Zhou Z, Normand SL.* Drug-eluting or bare-metal stents for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008; 359(13):1330-42
- 9) *Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, Steg PG, Morel MA, Mauri L, Vranckx P, McFadden E, Lansky A, Hamon M, Krucoff MW, Serruys PW.* Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007; 115(17):2344-51
- 10) *Ellis SG, Colombo A, Grube E, Popma J, Koglin J, Dawkins KD, Stone GW.* Incidence, timing, and correlates of stent thrombosis with the polymeric paclitaxel drug-eluting stent: a TAXUS II, IV, V, and VI meta-analysis of 3,445 patients followed for up to 3 years. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(10):1043-51
- 11) *Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Kaiser C, Valgimigli M, Kelbaek H, Menichelli M, Sabate M, Suttorp MJ, Baumgart D, Seyfarth M, Pfisterer ME, Schomig A.* Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 2007; 356(10):1030-39
- 12) *Stone GW, Moses JW, Ellis SG, Schofer J, Dawkins KD, Morice MC, Colombo A, Schampaert E, Grube E, Kirtane AJ, Cutlip DE, Fahy M, Pocock SJ, Mehran R, Leon MB.* Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 2007; 356(10):998-1008
- 13) *Bossi I, Klersy C, Black AJ, Cortina R, Choussat R, Cassagneau B, Jordan C, Laborde JC, Laurent JP, Bernies M, Fajadet J, Marco J.* In-stent restenosis: long-term outcome and predictors of subsequent target lesion revascularization after repeat balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(6):1569-76
- 14) *Stone GW, Ellis SG, Colombo A, Dawkins KD, Grube E, Cutlip DE, Friedman M, Baim DS, Koglin J.* Offsetting impact of thrombosis and restenosis on the occurrence of death and myocardial infarction after paclitaxel-eluting and bare metal stent implantation. *Circulation* 2007; 115(22):2842-47
- 15) *Joner M, Finn AV, 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 Cardiol* 2006; 48(1):193-202
- 16) *Nakazawa G, Cheng Q, Xu X, Finn AV, Kolodgie FD, Virmani R.* Drug-eluting stent implantation may not affect vasomotor function in early phase. *J Am Coll Cardiol* 2008; v51(11):1124-25; author reply 1125

- 17) Nakazawa G, Finn AV, Joner M, Ladich E, Kutys R, Mont EK, Gold HK, Burke AP, Kolodgie FD, Virmani R. Delayed arterial healing and increased late stent thrombosis at culprit sites after drug-eluting stent placement for acute myocardial infarction patients: an autopsy study. *Circulation* 2008; 118(11):1138-45
- 18) Sabate M, Cequier A, Iniguez A, Serra A, Hernandez-Antolin R, Mainar V, Valgimigli M, Tsepili M, den Heijer P, Bethencourt A, Vazquez N, Gomez-Hospital JA, Baz JA, Martin-Yuste V, van Geuns RJ, Alfonso F, Bordes P, Tebaldi M, Masotti M, Silvestro A, Backx B, Brugaletta S, van Es GA, Serruys PW. Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (EXAMINATION): 1-year results of a randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380(9852):1482-90
- 19) Serruys PW, Silber S, Garg S, van Geuns RJ, Richardt G, Buszman PE, Kelbaek H, van Boven AJ, Hofma SH, Linke A, Klauss V, Wijns W, Macaya C, Garot P, DiMario C, Manoharan G, Kornowski R, Ischinger T, Bartorelli A, Ronden J, Bressers M, Gobbens P, Negoita M, van Leeuwen F, Windecker S. Comparison of zotarolimus-eluting and everolimus-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 2010; 363(2):136-146
- 20) Stone GW, Rizvi A, Newman W, Mastali K, Wang JC, Caputo R, Doostzadeh J, Cao S, Simonton CA, Sudhir K, Lansky AJ, Cutlip DE, Kereiakes DJ. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010; 362(18):1663-74
- 21) Baber U, Mehran R, Sharma SK, Brar S, Yu J, Suh JW, Kim HS, Park SJ, Kastrati A, de Waha A, Krishnan P, Moreno P, Sweeny J, Kim MC, Suleman J, Pyo R, Wiley J, Kovacic J, Kini AS, Dangas GD. Impact of the everolimus-eluting stent on stent thrombosis: a meta-analysis of 13 randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58(15):1569-77
- 22) Palmerini T, Kirtane AJ, Serruys PW, Smits PC, Kedhi E, Kereiakes D, Sangiorgi D, Reggiani LB, Kaiser C, Kim HS, De Waha A, Ribichini F, Stone GW. Stent thrombosis with everolimus-eluting stents: meta-analysis of comparative randomized controlled trials. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5(3):357-364
- 23) Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Stettler C, Sangiorgi D, D'Ascenzo F, Kimura T, Briguori C, Sabate M, Kim HS, De Waha A, Kedhi E, Smits PC, Kaiser C, Sardella G, Marullo A, Kirtane AJ, Leon MB, Stone GW. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet* 2012; 379(9824):1393-1402
- 24) Song F, Harvey I, Lilford R. Adjusted indirect comparison may be less biased than direct comparison for evaluating new pharmaceutical interventions. *J Clin Epidemiol* 2008; 61(5):455-463
- 25) Chin-Quee SL, Hsu SH, Nguyen-Ehrenreich KL, Tai JT, Abraham GM, Pacetti SD, Chan YF, Nakazawa G, Kolodgie FD, Virmani R, Ding NN, Coleman LA. Endothelial cell recovery, acute thrombogenicity, and monocyte adhesion and activation on fluorinated copolymer and phosphorylcholine polymer stent coatings. *Biomaterials* 2009; 31(4):648-657
- 26) Kolandaivelu K, Swaminathan R, Gibson WJ, Kolachalama VB, Nguyen-Ehrenreich KL, Giddings VL, Coleman L, Wong GK, Edelman ER. Stent thrombogenicity early in high-risk interventional settings is driven by stent design and deployment and protected by polymer-drug coatings. *Circulation* 2011; 123(13):1400-09