

# QUAL È IL RISCHIO DI TROMBOSI NEGLI STENT MEDICATI DI SECONDA GENERAZIONE?

*F. Prati\*<sup>o</sup>#, G. Paoletti #*

**\* Cardiologia Interventistica,  
Azienda Ospedaliera S. Giovanni Addolorata, Roma.  
<sup>o</sup> Centro per la Lotta contro l'Infarto Fondazione Onlus, Roma.  
# Rome Heart Research, Roma.**

La trombosi dello stent è un evento temibile, spesso causa di morte o di eventi infartuali. Può verificarsi in fase acuta o subacuta, nelle ore o nei giorni successivi all'impianto di stent o, più raramente, in fase tardiva, a distanza di mesi dalla procedura. La genesi della trombosi è complessa. Nella forma acuta probabilmente hanno un ruolo importante elementi procedurali, come la presenza del trombo intra-stent, evento decisamente più frequente nelle sindromi coronariche acute, le dissezioni nei segmenti adiacenti l'endoprotesi, o infine, la sotto espansione dello stent. La trombosi tardiva sembra essere prevalentemente dovuta all'incompleta "guarigione" dello stent. In questi casi lo stent non viene ricoperto da cellule endoteliali funzionanti e diviene pertanto uno stimolo importante alla trombosi.

È ampiamente diffuso il concetto che la trombosi tardiva possa complicare il decorso delle procedure con impianto di stent a rilascio di farmaco (DES), mentre è meno risaputo che anche gli stent non medicati (BARE) possano andare incontro alla trombosi. Infine vi sono elementi clinici che possono condizionare il tasso di trombosi. Lo studio TRITON <sup>1</sup>, condotto recentemente in pazienti con infarto miocardico acuto (IMA) ha riportato un tasso di trombosi ad un mese superiore al 2%, una percentuale più elevata di quanto evidenziato nei soggetti stabili. In linea con questa osservazione, dati ottenuti con l'Optical Coherence Tomography mostrano che gli stent posizionati nei pazienti con infarto presentano grossolane irregolarità luminali, ad indicare la presenza di trombo <sup>2</sup>.

Inoltre dati istologici, a conferma di osservazioni emerse da studi condotti con OCT, indicano che il posizionamento di DES a livello delle lesioni "culprit di sindrome coronarica acuta", si accompagnano ad un'incompleta endotelizzazione e ad una minor formazione di neointima <sup>3</sup>.

## La trombosi tardiva

### *La prevalenza del fenomeno per gli stent DES di prima generazione*

Gli stent DES di prima generazione presentano una struttura metallica ed un polimero in grado di rilasciare un farmaco ad azione antiproliferativa. Quest'ultimo ha il ruolo di inibire la proliferazione intimale responsabile del processo di ristenosi. Lo stent Cypher, a rilascio di sirolimus ed il Taxus, a rilascio di paclitaxel, sono due stent di prima generazione ampiamente studiati negli ultimi anni.

Daemen et al<sup>4</sup> hanno valutato 8.146 pazienti, trattati con impianto di stent DES di prima generazione. A 4 anni dall'impianto, gli autori hanno riscontrato 192 episodi di trombosi, con un tasso dell'1.2% a 30 giorni e del 3.3% a 3 anni. Più recentemente, il registro Svedese SCAAR<sup>5</sup> ha fornito una fotografia molto accurata del tasso di trombosi degli stent. Il registro includeva oltre 44.000 stent DES ed evidenziava un tasso medio di trombosi dello 0.5% annuo. La percentuale fortunatamente non è altissima, ma rimane motivo di preoccupazione sapere che ogni anno il rischio di chiusura tardiva dell'endoprotesi si ripresenta, anche se con un tasso al di sotto dell'1%.

Lo studio della trombosi tardiva dello stent non è semplice e gli studi di confronto tra differenti tipologie di stent sono ostacolati dalla scarsa numerosità del fenomeno. Inoltre, molti eventi trombotici si verificano negli anni successivi alla procedura, mantenendo un'incidenza annuale abbastanza costante. In sintesi, per valutare la tendenza alla trombosi di stent diversi è necessario confrontare numeri molto grandi e follow-up lunghi. Si hanno comunque a disposizione molti studi, alcuni sono registri (real-world) altri sono randomizzati. Infine si hanno a disposizione meta-analisi che, permettendo il confronto di molti casi, sembrano le più idonee per rispondere al quesito. Infine, la diagnosi di trombosi è in funzione della definizione che viene adottata. Alcuni degli studi sull'argomento hanno impiegato follow-up angiografici, fornendo pertanto una diagnosi di certezza della trombosi, altri lavori hanno invece preso in considerazione il rilievo clinico di eventi quali la morte e l'infarto miocardico. L'evento trombosi è stato distinto in: certo, probabile e possibile. Credo si possa affermare che per definire in modo corretto l'evento sia bene limitarsi ai termini "certo e probabile".

### *Confronto tra stent DES di prima generazione e stent BARE*

Una meta-analisi molto citata<sup>6</sup> ha studiato 9.470 pazienti ottenuti da 22 studi randomizzati e 182.901 pazienti da 34 studi osservazionali. La durata media del periodo di osservazione era di 2.9 anni. Gli autori hanno confrontato stent di prima generazione, a rilascio di sirolimus (Cypher) e di paclitaxel (Taxus) con gli stent BARE. Dall'analisi degli studi randomizzati non si osservarono differenze relativamente all'insorgenza di infarto tra i due gruppi, indipendentemente dall'indicazione clinica. Dall'analisi degli studi osservazionali emergeva invece un dato a favore dei DES. In una popolazione molto ampia (169.595 pazienti) si è osservata una riduzione significativa della mortalità nei soggetti trattati con DES. Anche dopo aver aggiustato la popolazione all'analisi multivariata i DES rimanevano associati ad una mortalità significativamente più bassa<sup>6</sup>.

In contrasto con questa osservazione, una meta-analisi su 10.727 pazienti trattati sempre con stent di prima generazione o BARE non mostrava differenze di mortalità ad un anno. Ad un anno dalla procedura si osservava un tasso di morte del 2.1% per i DES e del 2.4% per i BARE ed un'incidenza di infarto NSTEMI rispettivamente del 3.3% e del 4.4%<sup>7</sup>. Anche la trombosi non differiva. Il tasso era dell'1.1% per i DES e dell'1.4% per i BARE. Per i soggetti con follow-up superiore ad un anno si notava tuttavia un tasso di trombosi più alto per i DES (0.7% vs 0.1%). Gli altri end-point clinici non presentavano differenze significative.

#### *Pazienti con infarto miocardico acuto*

Anche nel contesto dell'infarto (STEMI) il tasso di morte e di reinfarto risulta sovrapponibile nei sottogruppi trattati con DES di prima generazione e BARE<sup>8</sup>. La meta-analisi di Brar et al su oltre 7.000 pazienti ha evidenziato, a due anni, una marcata riduzione delle rivascolarizzazioni nel braccio in terapia con DES, senza variazioni del tasso di morte (odds ratio 0.89 a favore del DES) o di trombosi dello stent (odds ratio 0.89 a favore del DES). La mortalità tuttavia si riduceva in modo significativo nel braccio DES, entro il primo anno di osservazione.

L'analisi dei dati emersi dai registri rimane molto difficile. In contrasto con i dati appena ricordati, il data-base dello stato del Massachusset su 7.217 pazienti trattati con DES e BARE, e confrontati mediante la tecnica di "propensity matching score", era favorevole all'impiego dei primi. A due anni si evidenziava una ridotta mortalità (10.7% vs. 12.8%;  $p = 0.02$ ) ed una ridotta insorgenza di infarto (8.8% vs 10.2%;  $p = 0.009$ ), in seguito all'impianto dei DES<sup>9</sup>.

#### *Pazienti diabetici*

Nella meta-analisi condotta da Patti et al su 1.141 soggetti diabetici, l'impiego degli stent medicati non sembra ridurre l'incidenza di morte. La meta-analisi, condotta con un follow-up minimo di 6 mesi, evidenzia infatti un tasso di mortalità del 2.4% per i DES e del 2.3% per gli stent BARE in cromocobalto. L'impiego di DES, tuttavia, si accompagnava ad una riduzione degli eventi infartuali (3.5 vs 7.2%;  $p=0.02$ )<sup>10</sup>.

La meta-analisi condotta da Setler su una popolazione più ampia e con un periodo di osservazione di 4 anni non mostrava invece differenze relativamente al tasso di morte, di reinfarto e dell'evento combinato morte e reinfarto<sup>11</sup>.

Volendo sintetizzare i risultati emersi dagli studi di confronto in diversi scenari clinici, si può ipotizzare che la riduzione del tasso di ristenoosi dovuta al DES possa ridurre eventi importanti quali la mortalità o l'infarto ad un anno, ma che in periodi di osservazione più lunghi, nel sottogruppo DES si assista ad un graduale incremento delle complicanze a causa della trombosi tardiva.

La curva di sopravvivenza dello studio Syntax, sul confronto tra angioplastica mediante impianto di stent a rilascio di paclitaxel e by-pass nei pazienti con malattia multivasale, evidenzia in modo chiaro questo concetto<sup>12</sup>. Uno dei messaggi principali dello studio consiste nell'importanza dello score di rischio angiografico: tanto più complessa è l'anatomia coronarica e tanto maggiore sarà il beneficio derivante dal by-pass. Le curve di sopravvivenza

per eventi infartuali nei soggetti con rischio angiografico intermedio appaiono ben sovrapposte nel gruppo in trattamento con by-pass ed in quello randomizzato ad angioplastica. Dopo i due anni, tuttavia, le curve incominciano a divergere, causa l'incremento della trombosi dello stent, e con esso del tasso di reinfarto, nei soggetti in trattamento con angioplastica. È evidente che il costante incremento della trombosi tardiva, a lungo andare può comportare un peggioramento significativo della prognosi.

### **Il confronto tra gli stent DES di prima generazione**

I dati sulla trombosi degli stent fin qui riportati si riferiscono a studi condotti con stent medicati di prima generazione. Si hanno a disposizione anche studi di confronto tra i due stent medicati di prima generazione a rilascio di Sirolimus (Cypher) e di paclitaxel (Taxus). Alcuni studi<sup>13</sup>, tra cui la meta-analisi di Kirtane et al<sup>7</sup> hanno evidenziato un tasso di trombosi maggiore per il DES a rilascio di paclitaxel. Più recentemente, tuttavia, lo studio SIRTAX, che prevedeva un follow-up più lungo (5 anni), non metteva in evidenza alcuna differenza tra i due stent. Lo studio evidenziava un tasso di trombosi del 4.1% per il Taxus e del 4.6% per il Cypher (p= ns)<sup>14</sup>.

### **Gli stent DES di seconda generazione**

Gli stent DES di seconda generazione presentano, analogamente a quelli di prima generazione, una struttura metallica ed un polimero non riassorbibile. Differisce tuttavia il farmaco ad azione antiproliferativa che viene rilasciato.

Lo studio SPIRIT IV<sup>15</sup> è stato il primo a confrontare stent medicati di prima e seconda generazione. Il trial confrontava lo Xience, a rilascio di everolimus, con il Taxus, a rilascio di paclitaxel. Lo studio ha randomizzato 3.687 pazienti secondo lo schema 2:1. Ad un anno, il tasso di trombosi, definita come certa o probabile, era decisamente più basso per l'everolimus (0.3% vs 1.1% p= 0.003).

Anche a due anni si continuava ad osservare un beneficio nel braccio in trattamento con lo stent a rilascio di everolimus (dati presentati al congresso TCT 2010). Il dato combinato (composito) di "target lesion failure" (TLF), comprendeva la morte cardiaca, l'infarto miocardico causato dall'arteria trattata o le procedure di rivascularizzazione. Quest'ultimo era significativamente inferiore nel braccio con lo stent Xience a rilascio di everolimus. Persino l'infarto miocardico, come evento isolato, risultava significativamente ridotto. Infine, anche il tasso di trombosi dello stent si osservava meno frequentemente (tabella I).

Il dato è stato confermato dallo studio COMPARE (dati presentati al congresso TCT 2010). Il trial ha valutato 1.800 pazienti che presentavano quelle caratteristiche cliniche ed angiografiche che costituiscono il cosiddetto mondo reale. Lo studio in altri termini valutava pazienti meno selezionati di quanto non avesse fatto lo SPIRIT IV, includendo anche la malattia del tronco comune, le lesioni ostiali ed in generale anatomie più complesse. Praticamente, venivano inclusi pazienti da sottoporre ad angioplastica, aventi un'attesa di vita di 5 anni. Lo studio COMPARE ha confrontato 897 pazienti trattati con Taxus

Liberté a rilascio di paclitaxel con 903 trattati con Xience a rilascio di everolimus. Il tasso di trombosi dello stent si verificava ad un anno nello 0.7% per lo Xience e nel 2.6% per il Taxus ( $p=0.002$ ). Il vantaggio clinico si manteneva a due anni, con un'incidenza di MACE (morte cardiaca, infarto miocardico non fatale o procedure di rivascularizzazione) superiore nel braccio trattato con il Taxus (tabella II).

Va sottolineato che, nonostante solo il 13% dei pazienti fosse ancora in duplice terapia antiaggregante a 2 anni, il tasso di trombosi tardiva (certa o probabile) era significativamente più basso nel braccio in trattamento con lo stent a rilascio di everolimus. Il tasso nel periodo tra il primo ed il secondo anno era dello 0.3% nel braccio Xience con everolimus vs. 1.5% nel braccio Taxus con paclitaxel (RR=0.23; 95%; CI 0.07-0.81;  $p=0.13$ ). Infine, sia nello SPIRIT IV che nel COMPARE, il vantaggio derivante dall'uso dello stent Xience non si osservava nei pazienti affetti da diabete mellito.

È di grande interesse anche il confronto tra lo stent Endeavor (Medtronic) a rilascio di zotarolimus ed il Taxus. Il trial è stato effettuato su 1.548 pazienti con malattia monovasale, che venivano randomizzati ad uno dei due trattamenti. L'end-point principale dello studio ENDEAVOR IV era il composito di "target vessel failure" (TVR) a 9 mesi, definito dalla presenza di morte cardiaca, infarto o rivascularizzazione dell'arteria trattata. Non si osservava alcuna differenza tra l'end-point composito e quelli isolati. La TVR era infatti si-

Tabella I - SPIRIT IV: Risultati a 2 anni.

	Xience V (n = 2.458)	Taxus Express (n = 1.229)	HR (95% CI)	P
TLF	6.9%	9.9%	0.70 (0.55-0.89)	0.003
Rivasc. arteria trattata	4.5%	6.9%	0.66 (0.50-0.88)	0.004
IMA	2.5%	3.9%	0.64 (0.44-0.94)	0.02
Trombosi dello stent	0.42%	1.23%	0.36 (0.17-0.79)	0.008
Morte	2.0%	2.7%	0.79 (0.51-1.23)	0.30

Tabella II - COMPARE: Risultati a 2 anni.

	Xience V (n = 897)	Taxus Express (n = 903)	HR (95% CI)	P
MACE	9.0%	13.7%	0.66 (0.50-0.86)	0.0016
IMA	3.9%	7.6%	0.52 (0.35-0.77)	0.0009
Rivasc. arteria trattata	3.1%	7.7%	0.40 (0.25-0.61)	0.0001

mile nei 2 gruppi (6.6% per lo stent Endeavor vs. 7.1% per il Taxus;  $p \leq 0.01$  per non inferiorità). Si osservava tuttavia un dato inaspettato, la presenza di un numero statisticamente inferiore di infarti peri-procedurali nel gruppo in trattamento con Taxus (0.5% vs. 2.2%;  $p = .007$ )<sup>16</sup>. Analizzando i dati a 3 anni, il tasso di trombosi certa o probabile era dello 0.1% nell'Endeavor e dell'1.5% nel Taxus ( $p = 0.0004$ ), un dato di notevole interesse che conferma anche per questo stent di seconda generazione una bassa tendenza alla trombosi tardiva e la riduzione significativa di eventi importanti quali morte e infarto a 3 anni<sup>17</sup> (tabella III). È difficile comprendere per quale motivo lo stent Endeavor comporti un tasso significativamente più alto di trombosi in acuto. Si tratta verosimilmente di problemi procedurali, oppure è dovuto al caso.

Tabella III - ENDEAVOR IV: Risultati a tre anni.

End point	Endeavor (n=734) %	Taxus (n=733) %	p
Target vessel failure	12.4	16.1	0.052
Morte	4.0	4.5	0.697
Morte cardiaca	1.6	2.3	0.454
Infarto	2.2	4.9	0.007
Morte cardiaca e infarto	3.7	7.1	0.005
Rivasc. arteria trattata	6.5	6.0	0.747
Rivasc. vaso trattato	9.9	10.9	0.608
Trombosi dello stent	1.1	1.6	0.500
Trombosi dello stent >1 anno	0.1	1.5	0.006
MACE	11.4	13.8	

La bassa tendenza alla trombosi tardiva per gli stent di seconda generazione è stata confermata anche dal registro svedese SCAAR<sup>5</sup>. Il registro confrontava oltre 4000 stent di prima e seconda generazione. La trombosi era dello 0.8% ad un anno sia per il Cypher a rilascio di sirolimus che per il Taxus a rilascio di paclitaxel e per l'Endeavor a rilascio di zotarolimus e scendeva allo 0.3% per lo Xience a rilascio di everolimus.

Lo studio inoltre evidenziava che l'interruzione precoce della doppia terapia antiaggregante in pazienti trattati con stent a rilascio di zotarolimus non si traduceva in un aumento di eventi cardiaci. Lo stent potrebbe essere una prima scelta nei soggetti da sottoporre ad interventi chirurgici entro l'anno.

### Nuovi stent designs

Negli ultimi anni si è compreso che il polimero che rilascia il farmaco anti-proliferativo negli stent medicati può avere un ruolo pro-infiammatorio. Per questo motivo sono stati concepiti stent di ultima generazione con polimero biodegradabile, nell'intento di minimizzarne gli effetti collaterali.

Lo studio LEADERS<sup>18</sup> ha randomizzato 1.707 pazienti al trattamento con lo stent Cypher, con polimero convenzionale e rilascio di sirolimus, oppure all'impiego dello stent Biomatrix, caratterizzato dalla presenza di un polimero biodegradabile di acido polilattico. A 2 anni di follow-up si è osservata una percentuale di trombosi tardiva simile nei due bracci, rispettivamente del 2.5% e del 2.2%.

Di grande interesse sono le nuove soluzioni tecnologiche che prevedono il riassorbimento della piattaforma stessa (stent). Il primo studio a valutarne l'impatto è stato l'ABSORBE<sup>19</sup>, che ha osservato in 30 pazienti un nuovo stent a rilascio di everolimus, in grado di essere completamente riassorbibile poiché composto da acido polilattico. A distanza di 2 anni si è osservato un completo riassorbimento della piattaforma dello stent e con esso una normalizzazione della funzione vascolare. Infine non si sono riscontrate trombosi a 3 anni.

Poiché lo studio ha anche evidenziato una riduzione consistente dell'area luminale a 6 mesi (late loss angiografico di 0.48 mm) si è ritenuto di dover modificare la struttura dello stent e ritardarne la degradazione. Gli autori hanno successivamente studiato 42 lesioni trattate con il nuovo stent riassorbibile ed hanno osservato che, a differenza di quanto rilevabile in precedenza, le maglie dello stent rimanevano visibili allo studio OCT dopo 6 mesi dall'impianto. Inoltre, la riduzione luminale era minima, a dimostrazione dell'aumentata azione di contenimento esercitata dallo stent bioassorbibile. L'osservazione è di estremo interesse poiché la possibilità di inserire uno stent che eserciti un'azione di contenimento nei mesi successivi, per poi essere riassorbito, potrebbe rappresentare la soluzione per allontanare definitivamente il problema della trombosi in fase tardiva<sup>20</sup>.

Lo studio Biosolve sta valutando un altro modello bio-assorbibile: lo stent Biotronik. Lo stent è di tipo metallico, essendo composto in magnesio. Studi sull'animale indicano una valida azione di contenimento in fase acuta ed una bio-assorbibilità superiore ai sei mesi. Il nostro core-lab RHR è coinvolto nello studio per la lettura delle immagini OCT. Non si hanno ancora a disposizione le immagini a 6 mesi, che potranno chiarire se il modello di stent non comporta una riduzione del lume nei mesi successivi e se è ancora presente il metallo.

Infine, vanno segnalati modelli metallici caratterizzati da una superficie luminale ad alta biocompatibilità, soluzioni molto promettenti nei pazienti con infarto, in cui è necessario applicare stent che garantiscano una precoce endotelizzazione. Lo stent Catania a rivestimento interno di polyzine F<sup>21</sup>, l'Avantgard con superficie di carbonio<sup>22</sup>, il Genous, in grado di favorire la ricopertura con cellule endoteliali, e lo stent Martyn, a rilascio di ossido nitrico, si propongono come valide soluzioni.

Il nostro Rome Heart Research ha valutato in particolare il rivestimento degli stent Catania ed Avantgard nella fase acuta dell'infarto. A 4-7 giorni dal posizionamento si è ottenuto un alto tasso di ricopertura, che per lo stent Avantgard risultava pari al 95%.

## Conclusioni

Gli stent medicati rappresentano un importante passo in avanti per la cardiologia interventistica. L'evento della trombosi tardiva rimane tuttavia un pro-



blema con un'incidenza annua che si può quantificare intorno allo 0.5% per gli stent di prima generazione. Gli stent di seconda generazione sono in grado di ridurre in modo significativo il rischio di trombosi tardiva. Infine, i nuovi stent bio-assorbibili potrebbero migliorare i risultati clinici degli stent coronarici.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1) *Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al.* Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357:2001-15
- 2) *Imola F, Mallus M, Ramazzotti V, et al.* Safety and feasibility of frequency domain optical coherence tomography to guide decision making in percutaneous coronary intervention. *EuroInterv* 2010; 6:575-581
- 3) *Gonzalo N, Barlis P, Serruys PW, et al.* Incomplete stent apposition and delayed tissue coverage are more frequent in drug-eluting stents implanted during primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction than in drug eluting stents implanted for stable/unstable angina. *J Am Coll Cardiol Intv* 2009; 2:445-452
- 4) *Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, et al.* Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet* 2007; 369:667-678
- 5) *Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, Lindbäck J, Nilsson T, Wallentin L; SCAAR Study Group.* Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med* 2007; 356:1009-19
- 6) *Kirtane AJ, Gupta A, Iyengar S, et al.* Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents: comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation* 2009; 119:3198-3206
- 7) *Roukoz H, Bavry AA, Sarkees ML, et al.* Comprehensive metaanalysis on drug-eluting stents versus bare-metal stents during extended follow-up. *Am J Med* 2009; 122:581.e1-10
- 8) *Brar SS, Leon MB, Stone GW, et al.* Use of drug-eluting stents in acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:1677-89
- 9) *Mauri L, Silbaugh TS, Garg P, et al.* Drug-eluting or bare-metal stents for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008; 359:1330-42
- 10) *Patti G, Nusca A, Di Sciascio G.* Meta-analysis comparison (nine trials) of outcomes with drug-eluting stents versus bare metal stents in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2008; 102:1328-34
- 11) *Stettler C, Allemann S, Wandel S, et al.* Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis. *Br Med J* 2008; 337:a1331
- 12) *Serruys.* The 3 year follow-up of the Syntax trial strategy in patients with three vessel disease. *TCT Transcatheter Course* 2010
- 13) *Holmes JR DR, Kereiakes DJ, Garg S, et al.* Stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:1357-65
- 14) *Raber L.* SIRTAX-LATE: five-year clinical and angiographic follow-up from a prospective randomized trial of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents. Paper presented at: *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics*; September 22, 2009; San Francisco, CA
- 15) *Stone GW.* SPIRIT IV. Late breaking clinical trial. Paper presented at: *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics*; September 23, 2009; San Francisco, CA



- 16) *Leon MB, Mauri L, Popma JJ, et al for the ENDEAVOR IV Investigators.* A randomized comparison of the Endeavor Zotarolimus-Eluting stent versus the TAXUS Paclitaxel-Eluting stent in de novo native coronary lesions: 12-month outcomes from the ENDEAVOR IV Trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 543-554
- 17) *Leon M.* The ENDEAVOR and ENDEAVOR resolute zotarolimus eluting stent: comprehensive update of the clinical trial program (featuring the first presentation of the ENDEAVOR IV 3-year results). Paper presented at: Transcatheter Cardiovascular Therapeutics; September 21, 2009; San Francisco, CA. Available at: [http://www.tctmd.com/txshow.aspx?tid\\_939082&id\\_84004&trid\\_938634](http://www.tctmd.com/txshow.aspx?tid_939082&id_84004&trid_938634). Accessed October 28, 2009
- 18) *Barlis P, Regar E, Serruys PW.* An optical coherence tomography study of a biodegradable vs. durable polymer-coated limus-eluting stent: a LEADERS trial sub-study. *Eur Heart J* 2010; 31:165-176
- 19) *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. *Lancet* 2009; 373:897-910
- 20) *Serruys P, Onuma Y, Ormiston JA et al.* Evaluation of the second generation of a bioresorbable everolimus drug eluting vascular scaffold for treatment of de novo coronary artery stenosis. *Circulation* 2010; 122:2301-12
- 21) *La Manna A, Prati F, Capodanno D, et al.* Head-to-head comparison of early vessel healing by optical coherence tomography after implantation of different stents in the same patient. *J Cardiovasc Med*, 2010 (in press)
- 22) *Prati F, et al.* The bio-inducer surfaced stent technology: rationale and first clinical evidence. *PCR* 2010