

GLI STENT SI EVOLVONO. QUANDO VA SOSPESA LA TERAPIA ANTIAGGREGANTE DOPO L'ANGIOPLASTICA?

S. De Servi, M. Mariani°, S. Leonardi*, G. Mariani°*

* **Unità Coronarica, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia.**

° **Azienda Ospedaliera, Ospedale Civile di Legnano.**

Pur essendo i primi stent delle rudimentali endoprotesi fatte in acciaio inossidabile da montare manualmente sul palloncino, apparve subito chiaro che tale semplice struttura metallica (BMS) era l'arma vincente sia contro l'occlusione coronarica acuta che nella prevenzione della ristenosi^{1,2}.

Tuttavia, lo stenting coronarico ha introdotto sullo scenario clinico il problema della ristenosi intrastent favorita dalla potente azione stimolante del metallo alla reazione iperplastica parietale, nonostante raffinate nanotecnologie abbiano prodotto stent metallici più sottili e meno aggressivi a parità di supporto radiale^{3,4} (fig. 1). Gli stents a rilascio di farmaco (DES) sono risultati incontrastati vincitori tra tutte le varie tecnologie proposte per il trattamento locale della proliferazione intimale intrastent, in quanto un'unica protesi ha il doppio vantaggio di sfruttare le note proprietà meccaniche dello stent e di liberare il farmaco antiproliferativo a livello della stenosi. A fronte della documentata superiore efficacia dei DES rispetto ai BMS nel ridurre i tassi di ristenosi e di ripetute rivascolarizzazioni del vaso trattato (TVR) nel medio termine⁵⁻⁸, queste prime costose endoprotesi non solo non avevano prodotto benefici in termini di riduzione di mortalità, ma a loro volta facilitavano la comparsa tardiva della trombosi intrastent (ST) attribuita alla ritardata riendotelizzazione e alla malapposizione acquisita della struttura metallica.

Tale evento, spesso fatale, che si verificava più frequentemente rispetto al BMS sia entro (LST) che oltre un anno dall'impianto (VLST) di DES di prima generazione a rilascio di sirolimus (SES) o paclitaxel (PES)^{5,6,9,10-12} (fig. 1), ha indotto le società scientifiche europee e statunitensi a prolungare a 6 e 12 mesi le iniziali raccomandazioni sulla durata della doppia terapia antiplastrinica (DAPT), emesse sulla base di dati retrospettivi riguardanti i DES di prima generazione^{13,14}.

Nelle more di acquisire i lenti risultati definitivi degli studi clinici di confronto tra differenti durate della DAPT, la ricerca tecnologica in tempi più

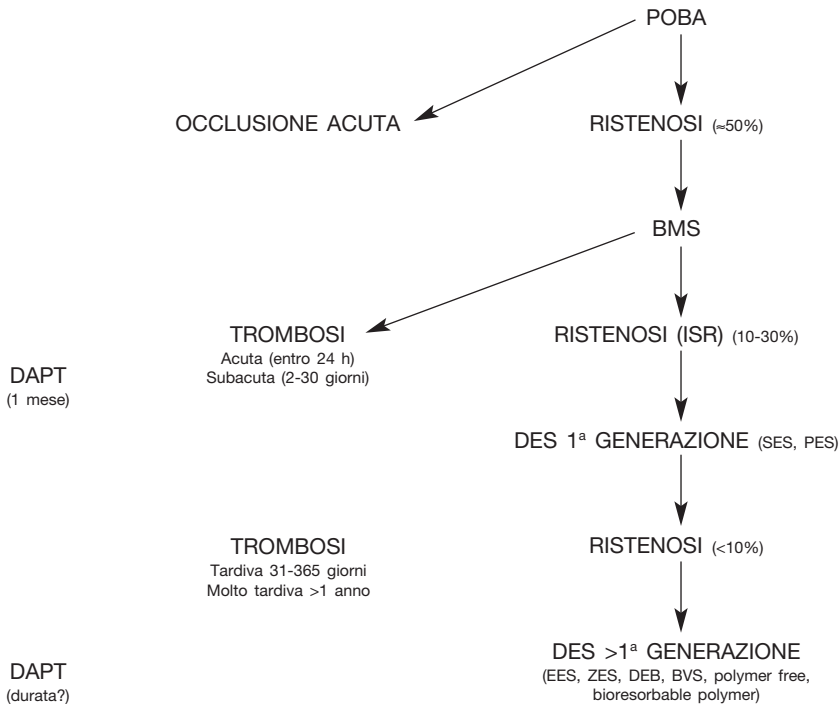


Fig. 1. Evoluzione storica e clinica dello stent.

brevi ha ridisegnato i vecchi DES intervenendo sui singoli componenti della struttura per i quali si ipotizzava una responsabilità nel complesso processo di riendotelizzazione della parete vascolare.

Evoluzione tecnologica dei DES

Piattaforma metallica e farmaco antiproliferativo

L'acciaio inossidabile delle prime piattaforme, il cui eccessivo spessore era stato riconosciuto come variabile indipendente predittiva di ristenosi/trombosi, è stato sostituito nei DES di II generazione con leghe di metalli rari (Cobalto o Platino + Cromo [CoCr, PtCr]) che garantiscono piattaforme più sottili. Aggiungendo ai polimeri i nuovi farmaci analoghi della rapamicina della famiglia -limus, si è giunti ad endoprotesi nel complesso meno aggressive dei primi DES¹⁵. I programmi SPIRIT, ENDEAVOR e RESOLUTE sono stati progettati per ottenere dati da studi clinici randomizzati di confronto tra questi nuovi sistemi a rilascio rispettivamente di everolimus (EES) e di zotarolimus (E-ZES, R-ZES) sia verso altri stents della generazione precedente che tra loro. Il disegno degli studi (procedure di raccolta dati e di aggiudicazione degli eventi, definizione degli end-point e del follow-up) era tale che i risultati finali avrebbero potuto essere utilizzati in analisi d'insieme per ottenere stime più affidabili, soprattutto sulle differenze tra eventi a bassa incidenza.

Il programma SPIRIT

Dei primi trials disponiamo già dei dati al termine dei 5 anni previsti di osservazione dai quali emerge non solo che i vantaggi iniziali a favore degli EES rispetto ai DES di prima generazione persistono anche nel lungo termine, ma anche che la mortalità cardiaca nello SPIRIT II (1.5% vs 7.3%, $p = 0.015$) e quella per tutte le cause nello SPIRIT III (5.9% vs 10.1%, $p = 0.02$) risultano significativamente più basse rispetto ai PES^{16,17}. Una recente meta-analisi sui dati individuali dei pazienti di 3 trials del programma che hanno completato il follow-up sino a 3 anni mostra che l'end-point primario composito (mortalità cardiaca, Infarto Miocardico [IM] e ripetute procedure percutanee o chirurgiche correlate alla lesione inizialmente trattata [TLR]) era significativamente più basso nei pazienti randomizzati a ricevere EES rispetto a quelli trattati con PES (HR 0.71; 95%CI 0.59-0.85, $p = 0.0002$)¹⁸. È emerso, inoltre, che la significativa riduzione della ST osservata sino al primo anno nel gruppo trattato con EES si estende anche sino al terzo anno di osservazione (0.5% vs 1.1%; $p = 0.02$). Anche un'analisi d'insieme sui dati individuali di pazienti, stabili o con Sindrome Coronarica Acuta (SCA), arruolati nei 3 precedenti studi e nel trial COMPARE ha evidenziato che, pur essendo la prognosi a 2 anni globalmente peggiore nel gruppo di pazienti con SCA, il trattamento con EES rispetto a quello con PES riduceva significativamente in entrambi i gruppi clinici l'incidenza dell'end-point primario composito di efficacia (mortalità cardiaca e per tutte le cause, IM e ripetute TLR di qualunque tipo correlati alla lesione trattata) con differenze più ampie nei pazienti stabili (SCA: 8.7% vs 11%, $p = 0.04$; pazienti stabili: 6.6% vs 11.1%, $p = 0.0001$)¹⁹. Infine, la randomizzazione ad EES rispetto a PES riduceva in modo significativo l'incidenza di ST certa o probabile sia nel gruppo SCA (0.7% vs 2.9%, $p = 0.0002$) che nei pazienti stabili (0.7% vs 1.8%, $p = 0.0002$).

Lo specifico problema della correlazione tra EES e tasso di ST è stato affrontato in 2 recenti ampie meta-analisi che hanno raccolto tutti i trials clinici controllati di confronto tra EES ed altri stent non-EES (Sirolimus Eluting Stent [SES] soprattutto, PES e ZES)^{20,21} (fig. 2). Pur con ovvie differenze metodologiche, entrambi gli studi raggiungono la conclusione che il trattamento con EES è associato a tassi di ST certa o certa/probabile, secondo la definizione ARC sia precoce che tardiva e molto tardiva, significativamente più bassi rispetto ai non-EES, con un gradiente di beneficio che aumenta in proporzione al grado basale di rischio di trombosi dello stent.

Il complesso delle informazioni derivanti da questi studi clinici controllati e da dati osservazionali da Registri nazionali²² attestano in modo convincente che il nuovo EES ha un profilo di sicurezza ed efficacia superiore a quelli precedenti e ad alcuni di seconda generazione anche nel lungo termine, ma non portano nuove informazioni sulla durata della DAPT in quanto nessuno di essi era stato disegnato a questo scopo.

Il programma ENDEAVOR

Disegnato per valutare l'efficacia e la sicurezza del nuovo stent E-ZES ai fini della registrazione finale da parte delle Autorità sanitarie, questo programma è composto da 5 studi clinici multicentrici, internazionali, di cui solo 3 randomizzati di confronto con BMS, SES e PES, che hanno arruolato con criteri omogenei pazienti con cardiopatia ischemica sintomatica sottoposti a PCI

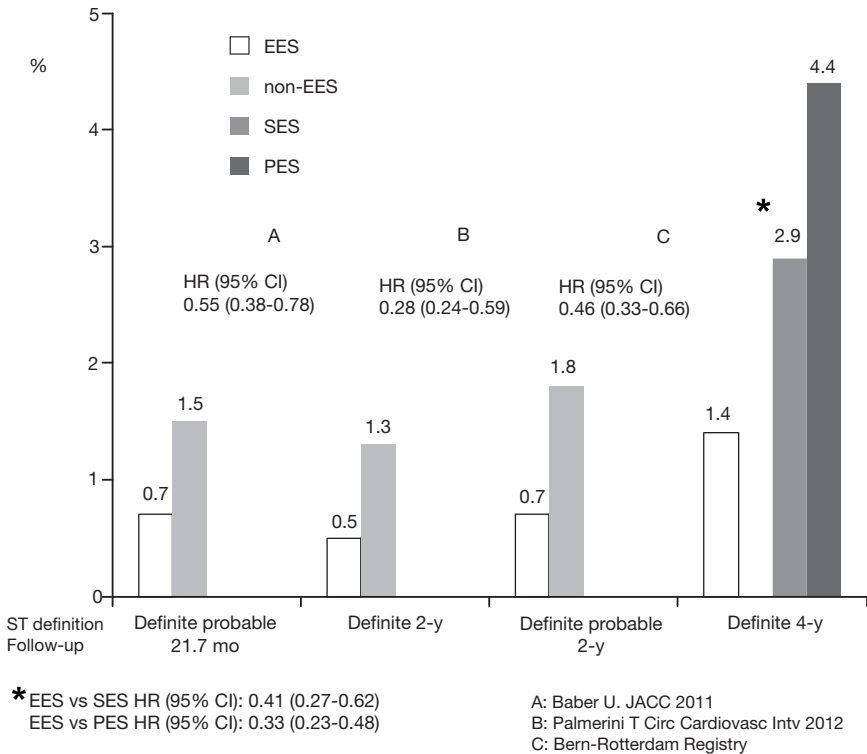


Fig. 2. Incidenza di ST (Stent Thrombosis) nei pazienti trattati con EES (Everolimus Eluting Stent) vs quelli trattati con DES non-EES. Abbreviazioni. SES = Sirolimus Eluting Stent; PES = Paclitaxel Eluting Stent.

di lesioni de novo su vaso singolo. Con la pubblicazione dei risultati finali anche dell'ultimo trial clinico controllato²³, è possibile trarre alcune conclusioni anche se non definitive e non generalizzabili per la limitata potenza statistica riguardante il progetto nel suo complesso.

- Al controllo angiografico previsto per protocollo in alcuni trials verso la fine del primo anno di osservazione, il trattamento con E-ZES era associato ad una perdita tardiva del diametro luminale (LLL) e ad una ristenoasi angiografica significativamente maggiore rispetto agli altri DES di confronto, cui corrispondeva anche una maggiore incidenza di TLR clinica, ma inferiore rispetto ai BMS²⁴.
- Nonostante questo dato iniziale sfavorevole, alla fine dei 5 anni previsti di follow-up il trattamento con E-ZES era associato ad un'incidenza dell'endpoint primario composito (morte cardiaca e IM non fatale) significativamente più bassa rispetto sia al BMS che ai DES di prima generazione, grazie alla notevole differenza nell'incidenza d'infarto non fatale²⁴. Rispetto al BMS l'E-ZES era associato ad una significativa più bassa incidenza anche di ripetute TLR e del vaso inizialmente trattato (TVR), mentre l'incidenza di ST di qualunque tipo era similare per tutti i trattamenti (tab. I)²⁴.
- Considerando solo i pazienti sopravvissuti senza eventi alla fine del primo anno dalla procedura iniziale, l'E-ZES si dimostrava significativamente più

Tabella I - Programma ENDEAVOR. Risultati finali.

Eventi compless. a 5 anni	E-ZES (%)	valore p	DES (%)	valore p	BMS (%)
Morte cardiaca/infarto non fatale	5.8	0.003	8.8	0.017	8.4
Infarto non fatale	3.3	0.003	5.8	0.07	4.8
TLR	7.4	n.s.	8.1	<0.001	16.3
TVR	13.1	n.s.	14.8	<0.001	20.1
ST certa	0.7	n.s.	1.2	0.06	1.5
Eventi 1-5 anni	E-ZES (%)	valore p	DES (%)	valore p	BMS (%)
Morte cardiaca/infarto non fatale	3.1	<0.001	6.0	n.s.	3.9
Infarto non fatale	1.1	<0.001	3.2	n.s.	0.9
TLR	2.7	<0.001	5.3	n.s.	3.7
TVR	6.1	<0.001	9.8	n.s.	7.2
ST certa	0.2	0.008	1.1	n.s.	0.2

Legenda: E-ZES = Endeavor-Zotarolimus Eluting Stent; DES = Drug Eluting Stent 1° generazione (Sirolimus, Paclitaxel); BMS = Bare Metal Stent; TLR = Target Lesion Revascularization; TVR = Target Vascular Revascularization; ST = Stent Thrombosis, valore p E-ZES vs DES vs BMS.

efficace e più sicuro rispetto ai DES di I generazione nel ridurre le ripetute TLR e TVR e l'incidenza di ST di ogni tipo, mentre nel confronto con il BMS non si osservano più differenze significative per alcuno degli obiettivi prefissati (tab. I). In un confronto testa a testa con il SES, l'E-ZES è risultato penalizzato per la più alta incidenza di MACE (morte cardiaca, IM, TVR e ST certa) sino al primo anno di follow-up, mentre all'analisi globale a 5 anni queste differenze si annullano per le migliori prestazioni dello E-ZES rispetto al SES dopo il primo anno²⁵.

- Si è speculato che i peggiori dati angiografici iniziali potrebbero essere attribuiti al rapido rilascio del farmaco (>95% di zotarolimus è liberato nei primi 15 giorni), mentre la stabilità degli eventi clinici nel lungo periodo con il trattamento con E-ZES, in contrasto al progressivo aumento degli stessi osservato con gli altri DES, potrebbe essere legata alla migliore biocompatibilità della fosforilcolina rispetto ai polimeri più aggressivi dei primi DES²⁴. Nell'insieme, questi risultati documentano che il sistema E-ZES nel lungo periodo si comporta come un BMS per il rischio di ST, mentre sul piano dell'efficacia migliora le prestazioni dei vecchi DES, considerati lo standard di riferimento.

Il programma RESOLUTE

Lo stent R-ZES differisce dal precedente solo per il tipo di polimero costituito da una miscela di una sostanza idrofobica spalmata sul metallo, che funge da serbatoio del farmaco, ed una idrofilica che lo libera a contatto con l'endotelio, risultando una migliore biocompatibilità ed una cinetica di rilascio del farmaco più graduale nel tempo. I risultati di alcuni studi randomizzati di confronto, che prevedevano per protocollo un controllo angiografico tra 6 e 12 mesi, hanno dimostrato una sostanziale equivalenza in LLL e in ristenosi angiografica binaria tra R-ZES, SES e EES^{26,27}. Sul versante clinico, l'insieme dei risultati dell'unico trial del programma con un follow-up completo sino a

4 anni e dell'altro studio clinico controllato TWENTE con un follow-up completo sino a 3 anni, entrambi con limitati criteri d'esclusione, dimostrano che il profilo di sicurezza ed efficacia del nuovo sistema R-ZES non è significativamente inferiore al sistema EES nel trattamento di pazienti complessi sia nel breve che nel lungo periodo (tab. II) ^{27,28}. È degno di nota che il tasso complessivo di VLST certa/probabile è risultato straordinariamente basso nei 2 bracci di trattamento in entrambi gli studi con la DAPT prevista per protocollo sino a 6 e 12 mesi rispettivamente nel Resolute all-comers e nel TWENTE. Nel confronto con i controlli storici arruolati nel programma ENDEAVOR è emersa una significativa migliore prestazione del R-ZES nel raggiungimento dell'obiettivo primario a 12 mesi (TLF definita come l'insieme di morte cardiaca, IM, TLR clinicamente guidata) (3.7% vs 6.5%; p non inferiorità < 0.001 e post hoc superiorità = 0.002) ²⁹. La superiorità del sistema R-ZES rispetto al suo diretto predecessore viene ribadita anche da un altro confronto indiretto fatto in una recente meta-analisi di 12 trial di confronto tra le 2 generazioni di ZES ed altri stents a liberazione di sostanze della famiglia -limus (LES) in cui emerge che, a parità di trombogenicità, il sistema R-ZES è significativamente superiore in termini di efficacia sia al E-ZES che agli altri LES ³⁰.

Polimeri biodegradabili

Dopo la liberazione di tutto il farmaco in esso contenuto, il supporto polimerico diventa un'inutile e perfino dannosa componente dello stent. Studi istopatologici prima e, più recentemente, immagini dal vivo con analisi tomografiche a raggi infrarossi (OCT), hanno chiaramente dimostrato che la matrice polimerica permanente induce una profonda reazione infiammatoria cronica locale responsabile della ritardata riendotelizzazione delle maglie dello stent, a

Tabella II - Programma Resolute e TWENTE.

	RESOLUTE all-comers			TWENTE		
	R-ZES (1.140 paz)	valore p non inferiorità	EES (1.152 paz)	R-ZES (697 paz)	valore p non inferiorità	EES (694 paz)
TVF (1 anno)	9.0	0.660	9.6	8.2	0.94	8.1
TVF (fine f.u.)	17.6	0.738	17.1	12.1	0.50	13.4
TLF (1 anno)	8.2	0.940	8.3	7.9	0.42	6.8
TLF (fine f.u.)	15.2	0.679	14.6	11.6	0.98	11.6
MACE (1 anno)	8.7	0.420	9.7	10.1	0.48	9.0
MACE (fine f.u.)	18.7	0.957	18.9	14.5	0.97	14.4
POCE (1 anno)	14.6	1.000	14.6	11.2	0.69	10.5
POCE (fine f.u.)	30.4	0.355	28.6	17.3	0.69	16.5
LST certa	0.4	0.290	0.2	0.4	0.25	0
VLST certa	0.4	1.000	0.4	0.6	1.00	0.4

Principali eventi clinici a 4 (Resolute all-comers) e 3 anni (TWENTE) di follow-up (f.u.). Tutti gli eventi sono espressi in %. Legenda: R-ZES = Resolute-Zotarolimus Eluting Stent; EES = Everolimus Eluting Stent; MACE = Major Adverse Cardiac Event; POCE = Patient Oriented Composite End-point; LST = Late Stent Thrombosis; VLST = Very Late Stent Thrombosis.

sua volta causa dell'aumentato rischio di ST tardiva e molto tardiva^{9,31}. Anche osservazioni cliniche hanno portato a formulare l'ipotesi di una doppia e opposta azione tempo-dipendente legata al polimero permanente: un iniziale (sino ad 1 anno) effetto protettivo contro la ristenosi e la ST seguito da un tardivo (dopo il primo anno) effetto proinfiammatorio e protrombotico che invece favorisce la VLST³². Da queste osservazioni è scaturito il progetto di costruire uno stent con polimero biodegradabile (BP-DES), o addirittura senza polimero del tutto, con l'obiettivo dichiarato di ottenere una endoprotesi meno trombogenica con riflessi positivi anche sulla durata della DAPT.

Molti studi clinici controllati hanno documentato la non inferiorità in termini di efficacia e sicurezza di questi BP-DES in confronto ai DES di prima generazione o anche più recenti ma con polimero permanente (DP-DES), in particolare dopo il primo anno dalla procedura³³⁻³⁶. I risultati a 5 anni dello studio LEADERS, sinora quello con il follow-up completo più lungo, hanno dimostrato una significativa riduzione dell'end-point primario composito di efficacia (mortalità per tutte le cause, IM, ripetute rivascolarizzazioni) a favore del nuovo stent Biomatrix con matrice biodegradabile a rilascio di biolimus su piattaforma spessa in acciaio inossidabile rispetto al tradizionale stent SES (35.1% vs 40.4%; RR 0.84, 95%CI 0.75-0.98 p per superiorità = 0.02)³³. Lo studio SORT OUT V tecnicamente paragonabile al precedente ha testato il nuovo stent Nobori, molto simile al Biomatrix, ancora in confronto al SES³⁴.

A differenza del LEADERS, questo studio non dimostra la non inferiorità del BP-DES nel raggiungimento dell'obiettivo primario composito di sicurezza (mortalità cardiaca, IM, e ST certa) e di efficacia (TVR clinicamente guidata) né all'analisi primaria a 9 mesi (4.1% vs 3.1%, p non inferiorità = 0.06) né a quella successiva prespecificata ad 1 anno. In particolare, lo stent testato è risultato meno sicuro del controllo per incidenza di ST certa a 12 mesi (0.7% vs 0.2%, p = 0.034). Mentre appare riduttivo attribuire questi risultati sorprendentemente diversi alle piccole differenze strutturali tra i 2 stent a rilascio di biolimus, una reale comparazione tra i 2 studi sarà possibile solo a parità di durata di follow-up, come gli stessi Autori riconoscono, in quanto lo stent di confronto SES mostra tutti i suoi limiti dopo il primo anno dalla procedura, quando invece dovrebbero apparire i benefici per i quali sono stati pensati i sistemi a polimero biodegradabile. Altri 2 trials clinici controllati, che hanno arruolato pazienti a rischio non elevato, hanno confrontato lo stent Nobori verso EES. Entrambi gli studi hanno dimostrato la non inferiorità del nuovo stent nell'incidenza dell'end-point primario composito di efficacia (morte cardiaca, IM, TVR clinicamente guidata) (5.2% vs 4.8%; RR 1.07, 95%CI 0.75-1.52 p non inferiorità <0.0001) nel trial COMPARE II³⁵ e nell'incidenza di TLR (4.2% vs 4.2%; HR 1.01, 95%CI 0.72-1.43 p non inferiorità <0.0001) nel trial NEXT³⁶, entrambi ad un breve follow-up di 1 anno.

Per quanto attiene specificatamente il problema della sicurezza a lungo termine per la quale questi nuovi BP-DES sono stati progettati, l'incidenza di VLST nello studio LEADERS è stata inferiore nei pazienti trattati con stent Biomatrix rispetto a quelli trattati con DP-DES (0.7% vs 2.5%; RR 0.26, 95%CI 0.10-0.68 p = 0.003)³³. Inoltre, una recente analisi d'insieme sui dati dei singoli pazienti arruolati in 3 trials clinici multicentrici di ampie dimensioni ha dimostrato che i BP-DES su piattaforma spessa in acciaio inossidabile determinano una significativa minore incidenza di VLST (HR 0.56; 95%CI

0.35-0.90 $p = 0.029$) e di TLR (HR 0.82; 95%CI 0.68-0.98 $p = 0.029$) rispetto ai DP-DES con la stessa piattaforma ad un follow-up di 4 anni ³⁷.

Tre meta-analisi molto recenti hanno valutato l'insieme dei dati dell'ampia rete di studi clinici controllati che hanno confrontato la relativa efficacia e sicurezza dei nuovi DES a rilascio di biolimus (BP-BES) rispetto ai BMS ed ai DP-DES ³⁸⁻⁴⁰. Mettendo a fuoco solo i risultati ottenuti nell'analizzare l'incidenza della ST certa o certa/probabile, si possono estrapolare alcune conclusioni comuni ed altre peculiari ai singoli studi.

- Dai 3 studi emerge concordemente una prestazione abbastanza deludente del BP-BES nella prevenzione del rischio di ST certa e certa/probabile sino ad 1 anno di follow-up. Tale trattamento è risultato superiore a quello con BMS e con i DES di prima generazione, ma significativamente inferiore al trattamento con DP-EES. La vecchia e spesso piattaforma in acciaio inossidabile e il tempo di degradazione del polimero, forse ancora troppo veloce, sono stati ipotizzati come fattori responsabili della non buona prestazione di questo nuovo sistema nel primo anno dopo la procedura d'impianto.
- Nel confronto tra i singoli DES, il trattamento con DP-EES è risultato nei 3 studi quello più sicuro ("best in class") in quanto ha significativamente ridotto il rischio di ST certa e certa/probabile sino ad 1 anno di follow-up rispetto ad ogni altro trattamento con DP-DES o BMS, indipendentemente dal tempo di comparsa della ST o dalla durata della DAPT.
- Pur essendo pochi gli studi con follow-up superiore ad 1 anno dalla procedura, l'analisi espletata solo su pazienti sopravvissuti senza eventi dopo tale termine documenta che non ci sono più differenze in termini di sicurezza tra il BP-BES e gli altri, a conferma dell'ipotesi che i potenziali vantaggi dei primi emergono pienamente dopo il primo anno, quindi sull'incidenza della VLST, quando il polimero è stato del tutto degradato.

Il CENTURY II è il primo studio randomizzato di confronto che ha dimostrato la non inferiorità del BP-DES di nuova generazione (Ultimaster, Terumo: piattaforma in CoCr di 80 μm con polimero biodegradabile a rilascio di sirolimus) rispetto al DP-EES nell'incidenza dell'end-point primario a 9 mesi di follow-up (tasso composito di morte cardiaca, IM correlato al vaso bersaglio, TLR) in una popolazione non selezionata di pazienti (4.4% vs 4.9%; HR 0.55; 95%CI -2.07-3.18, p non inferiorità <0.0001) ⁴¹. Lo stent Synergy (Boston Scientific; piattaforma in lega PtCr di 74 μm con polimero riassorbibile in circa 4 mesi a rilascio di everolimus), dopo il primo confronto con il suo parente stretto Promus Element nello studio EVOLVE (dove entrambe le dosi di farmaco testate hanno mostrato non inferiorità rispetto al controllo nel raggiungimento dell'end-point angiografico primario a 6 mesi) ⁴², è stato valutato clinicamente nello studio EVOLVE II su pazienti non selezionati. Il nuovo stent ha mostrato simili tassi dell'end-point primario composito (morte cardiaca, IM o TVR correlati al vaso trattato) a 1 anno rispetto al Promus Element, ma in particolare non è stata osservata alcuna ST certa dopo un giorno, né ST certa o probabile dopo 6 giorni dall'impianto (comunicazione orale Congresso dell'American Heart Association 2014). Il nuovo stent Orsirio (Biotronic; piattaforma in CoCr di 60 μm , polimero biodegradabile in circa 12 mesi a rilascio di sirolimus) ha mostrato non inferiorità rispetto allo Xience, sia nell'incidenza dell'end-point primario composito (mortalità cardiaca, IM corre-

lato al vaso trattato, TLR guidata dai sintomi) (6.7% vs 6.7%; RR 0.99, 95%CI 0.71-1.38, $p = 0.95$) che della ST certa e certa o probabile a 12 mesi di osservazione ⁴³. Nel sottogruppo prespecificato di pazienti con STEMI, il nuovo stent si è mostrato superiore nella riduzione dell'end-point primario rispetto al controllo (3.3% vs 8.7%; RR 0.38, 95%CI 0.16-0.91, $p = 0.024$).

Il trial BASKET-PROVE II ha randomizzato circa 2.300 pazienti con qualunque indicazione all'uso di DES al trattamento con BP-DES (Nobori), DP-DES (Xience Prime), BMS (Vision) e trattati con aspirina + prasugrel per 1 mese dopo BMS e 12 mesi negli altri casi (comunicazione orale, Congresso dell'American Heart Association 2014). I risultati finali, che apparentemente confutano i vantaggi teorici dell'assenza di polimero sull'incidenza di LST e VLST, devono essere interpretati con cautela per le limitazioni dovute al trattamento di soli vasi di diametro ≥ 3 mm, per la discrepanza delle conclusioni tra l'analisi dei risultati per protocollo e quella intention-to-treat a causa dell'esclusione di 6 eventi per violazione di protocollo.

Stent coronarici senza polimero

I dati angiografici a 6-8 mesi e clinici ad 1 anno dello studio ISAR-TEST 5 con ampi criteri d'inclusione mostrano che il nuovo stent senza polimero a liberazione di sirolimus e probucol non è significativamente inferiore al DES di seconda generazione R-ZES a polimero permanente in quanto ad incidenza dell'end-point primario composito (morte cardiaca, IM, TLR) e di ST certa o probabile ⁴⁴. A seguito dei risultati incoraggianti osservati nel primo studio controllato sull'uomo, che ha dimostrato simile decorso clinico a lungo termine senza evidenza di ST certa o probabile tra pazienti trattati con il nuovo stent BioFreedom, una struttura in metallo senza polimero capace di liberare biolimus, che ha già ottenuto la certificazione CE, e quelli trattati con PES ⁴⁵, è stato lanciato il trial multicentrico LEADERS FREE, che sta arruolando 2.500 pazienti ad alto rischio emorragico randomizzati in 2 bracci, trattamento con BioFreedom a dose standard e BMS, entrambi sottoposti a DAPT per un solo mese.

Stent coronarici riassorbibili

Superate le iniziali difficoltà tecniche riguardanti soprattutto la scelta di un materiale riassorbibile con adeguata e duratura forza radiale, sebbene la tecnologia sia ancora in evoluzione, la generazione attuale di stent riassorbibili (BVS) è fatta in prevalenza da protesi in lega di magnesio oppure in polimero PLLA (Poly-L Lactic Acid) o PDLA (Poly-LD Lactic Acid), capace di liberare farmaci antiproliferativi per correggere l'alto tasso di ristenosi osservato nei 6 mesi successivi all'impianto dei primi BVS ⁴⁶. La maggior parte dei dati sulla sicurezza ed efficacia dei BVS derivano da piccoli studi clinici e registri con follow-up non adeguati. Nel contesto dell'ampio progetto ABSORB, uno dei 2 marchi che ha ottenuto la certificazione CE, i risultati già disponibili a 5 anni di follow-up della coorte A (generazione BVS 1.0, 30 pazienti con lesioni de novo su singolo vaso) e a 3 anni della coorte B (generazione BVS 1.1, 101 pazienti con le stesse caratteristiche) appaiono molto promettenti in termini d'incidenza di eventi ischemici e di ST ³⁶, mentre è in corso lo studio prospettico internazionale ABSORB-EXTEND, che si propone di arruolare circa 1.000 pazienti con criteri più allargati d'inclusione rispetto ai prece-

dentì. Le osservazioni anatomiche su questi pazienti, eseguite con le piú recenti e sofisticate metodiche d'immagine intravascolare invasiva, confermano l'esattezza delle premesse teoriche, in quanto dimostrano il progressivo riassorbimento delle maglie polimeriche, che è completo a 2 anni dall'impianto del BVS⁴⁷. L'istologia virtuale ha, inoltre, dimostrato che tra 6 mesi e 2 anni dall'impianto si verifica un rimodellamento parietale positivo senza dilatazione del vaso coronarico grazie ad un ingrandimento dell'11% del diametro luminale e alla regressione del 13% della placca della tunica media, senza variazione dell'area all'interno della lamina elastica esterna⁴⁷. Con la progressiva scomparsa del supporto polimerico è stato anche dimostrato un recupero completo della vasomotilità attraverso la risposta vasodilatatrice al test all'acetilcolina⁴⁷. La durata mediana della DAPT nello studio ABSORB coorte B era >1 anno, ma l'obiettivo ottimale dovrebbe essere un periodo simile a quello per i BMS.

Doppia terapia antitrombotica: durata, rischi, benefici

Le osservazioni combinate che la maggiore efficacia antirestenotica dei DES di prima generazione rispetto ai BMS era attenuata dal maggiore rischio di LST e VLST e che l'interruzione prematura della DAPT, vale a dire prima di 3 e 6 mesi rispettivamente per i SES e PES, è il piú forte predittore di tali eventi^{48,49}, hanno rafforzato il concetto che la DAPT è tanto piú efficace quanto piú è prolungata (*longer is better*), che è poi sfociato nella formulazione delle attuali linee guida^{13,14}. D'altro canto, è divenuto sempre piú evidente che la prolungata DAPT è associata ad un'elevata incidenza di eventi emorragici, il cui valore prognostico negativo è ben documentato anche quando si presentano al di fuori della fase acuta intraospedaliera e la cui evenienza è aumentata da età, sesso femminile, insufficienza renale, diabete ed anemia basale, tutti fattori riconosciuti come variabili indipendenti all'analisi multivariata⁵⁰⁻⁵². Paradossalmente, gli stessi fattori sono stati correlati anche con un aumentato rischio ischemico, innescando un perverso circolo vizioso che complica il processo decisionale sulla scelta della durata minima ottimale della DAPT dopo l'uso di un DES cui si aggiunge anche l'analisi dei potenziali costi sanitari aggiuntivi per trattamenti da differire a dopo la sospensione programmata della terapia. Se l'importanza di questo trattamento nel periodo iniziale dopo DES è oramai ben dimostrata, il momento ottimale in cui il beneficio antitrombotico della DAPT lascia il posto ad un aumentato rischio emorragico non è ancora stato identificato.

In questi ultimi anni sono stati pubblicati numerosi trials clinici controllati di confronto tra DAPT di differente durata, con la conclusione pressoché unanime che il trattamento piú breve (3 o 6 mesi) non è significativamente inferiore a quello piú lungo (12 o 24 mesi) per incidenza dell'end-point primario composto dei singoli studi e della ST certa o probabile⁵³⁻⁵⁸ (tabb. III, IV). Lo studio PRODIGY è stato l'unico a dimostrare una significativa maggiore incidenza di eventi emorragici comunque definiti con la DAPT sino a 24 mesi rispetto a quello breve di 6 mesi (7.4% vs 3.5%, $p = 0.0001$)⁵⁶. Da un'analisi secondaria prespecificata, basata sulla stratificazione per tipo di stent, è emersa una significativa interazione a favore della DAPT piú breve nei pazienti trattati con E-ZES e di quella piú lunga nei pazienti trattati con PES sul-

Tabella III - Principali trials di confronto tra DAPT (Dual AntiPlatelet Therapy) di breve (3-6 mesi) e lunga durata (12-24 mesi).

<i>Trial</i>	<i>Pazienti trattamento</i>	<i>DES usati</i>	<i>Follow-up</i>	<i>End-point e risultati (DAPT lunga vs breve durata)</i>
REAL-LATE/	1357 DAPT x 24 mesi *	SES, PES, E-ZES	24 mesi	Morte cardiaca/I.M. 1.8% vs 1.2% NS
ZEST-LATE (2010) ⁵³	1344 Aspirina x 12 mesi *			ST certa 0.4% vs 0.4% NS Emorragie (TIMI) 0.2% vs 0.1% NS
EXCELLENT (2012) ⁵⁴	722 DAPT x 6 mesi 721 DAPT x 12 mesi	SES, EES	12 mesi	TVF (morte cardiaca, I.M., TVR) 4.8% vs 4.3% NS ST certa 0.9% vs 0.1% NS Emorragie (TIMI) 0.6% vs 1.4% NS
RESET (2012) ⁵⁵	1059 DAPT x 3 mesi 1058 DAPT x 12 mesi	E-ZES R-ZES, SES, EES	12 mesi	Morte cardiaca, I.M, ID- TVR 4.7% vs 4.7% NS ST certa/probabile 0.2% vs 0.3% NS Emorragie (TIMI) 0.5% vs 1% NS
PRODIGY (2012) ⁵⁶	983 DAPT x 6 mesi 987 DAPT x 24 mesi	BMS, E-ZES, PES, EES	24 mesi	Morte (tutte), I.M, stroke 10% vs 10.1% NS ST certa 0.4% vs 0.8% NS Emorragie (BARC) 3.5% vs 7.4% p = .00018
OPTIMIZE (2013) ⁵⁷	1605 DAPT x 3 mesi 1606 DAPT x 12 mesi	E-ZES	12 mesi	NACCE 6% vs 5.8% p non inf = .002 ST certa/probabile 0.8% vs 0.8% NS Emorragie (GUSTO-REPLACE2) 0.6% vs 0.9% NS
DES-LATE (2014) ⁵⁸	2531 DAPT x 12 mesi * 2514 Aspirina x 12 mesi *	SES, PES, E-ZES, EES	24 mesi	Morte cardiaca, I.M, stroke 2.4% vs 2.6% NS ST certa 0.5% vs 0.3% NS

Legenda: * la randomizzazione avviene all'interruzione per protocollo della DAPT; ID- TVR = Ischemia Driven-Target Vascular Revascularization; BARC = Bleeding Academic Research Consortium; NACCE = Net Adverse Cardiac and Cerebrovascular Event. Le altre sigle come nelle tabelle precedenti.

l'incidenza dell'end-point primario dello studio. Un effetto differenziato della DAPT sull'incidenza della ST in relazione al tipo di stent è emerso anche da un'analogia analisi dello studio PROTECT, secondo la quale i pazienti trattati con il più aggressivo SES nel periodo da 1 a 3 anni dopo la procedura avevano un'incidenza più alta di ST certa o probabile in assenza di DAPT rispetto agli stessi pazienti che invece la continuavano (HR 0.27; 95%CI 0.15-0.51, p <0.0001), mentre quelli trattati con E-ZES avevano similari tassi dell'end-point sia in presenza che in assenza di DAPT⁵⁹. Infine, da un'analisi d'insieme dei pazienti partecipanti al programma Resolute è emerso che la sospensione della DAPT dopo il primo mese dalla procedura, quando il rischio di ST è molto alto, non modifica tale rischio rispetto ai pazienti che restano in terapia sino alla fine del follow-up⁶⁰. Le dimensioni relativamente piccole del campione, il tasso reale di eventi, sempre inferiore a quello previsto a causa della selezione di pazienti a basso rischio degli studi citati⁵³⁻⁵⁸, che inficiano l'analisi statistica per non inferiorità, sono importanti limitazioni che non per-

Tabella IV - Ultimi trials di confronto tra differenti durate di DAPT.

<i>Trial</i>	<i>Pazienti trattamento</i>	<i>DES usati</i>	<i>Follow-up</i>	<i>End-point e risultati (DAPT lunga vs breve durata)</i>
ARCTIC-interruption (2014) ⁶⁶	635 DAPT x 6-24 mesi * 624 aspirina x 12 mesi *	1 ^a e 2 ^a generazione	17 mesi (mediana)	Morte/IM/ST/TVR 4% vs 4% ST certa 0% vs 1% Emorragie (STEEPLE) 2% vs 1% p=.04
DAPT (2014) ⁷⁰	5020 DAPT** x 30 mesi 4941 aspirina x 12 mesi	SES, PES, EES, R-ZES	18 mesi	MACE 4.3% vs 5.9% p <.001 ST certa/probabile 0.4% vs 1.4% p<.001 Emorr. (GUSTO) 2.5% vs 1.6% p<.001***
ISAR-SAFE (2014) ¶	2003 DAPT x 12 mesi * 1997 DAPT x 6 mesi *	1 ^a e 2 ^a generazione	9 mesi	Morte, IM, ST, Stroke, emorragie 1.6% vs 1.5%§ ST certa/probabile 0.3% vs 0.2% Emorragie (TIMI) 0.7% vs 0.3%
ITALIC (2014) ⁶⁸	941 DAPT x 24 mesi 953 DAPT x 6 mesi	Solo EES	12 mesi	Morte, IM, Stroke, TVR, Emorragie 1.6% vs 1.5% ST 0% vs 0.5% non valutabile Emorr. (TIMI) 1% vs 0% non valutabile
SECURITY (2014) ⁶⁹	717 DAPT x 12 mesi 682 DAPT x 6 mesi	R-ZES, EES, Nobori, Biomatrix	12 mesi	Morte, IM, Stroke, ST, Emorragie 3.7% vs 4.5% ST certa/probabile 0.4% vs 0.4% Emorragie (BARC 3,5) 1.1% vs 0.7%

** Clopidogrel o Prasugrel + Aspirina. MACE = morte, infarto miocardico, stroke. *** Emorragie BARC 2,3,5: DAPT 5.6% vs placebo 2.9% p <.001. ¶ comunicazione orale, Congresso AHA 2014. § p non inferiorità <.001. Altre abbreviazioni: come nella tabella III.

mettono l'estensione diretta dei risultati alla pratica quotidiana. Inoltre, molti trial hanno confrontato i 2 schemi di terapia solo in pazienti con il sistema E-ZES pur con ottimi risultati a favore di quella più breve, ma questo stent sta scomparendo dagli scaffali di molti laboratori perché sostituito dal più efficace sistema R-ZES^{55,57}. Infine, considerato che il termine di paragone in molti studi era un composito di vari tipi di DES, da questi trial non è possibile capire quali stents potrebbero beneficiare della DAPT più breve.

Alcune meta-analisi di questi studi clinici, pur con ovvie differenze metodologiche che hanno prodotto analisi su combinazioni differenti di trials, confermano che la DAPT prolungata (>6 mesi) non migliora in modo significativo l'incidenza degli end-point ischemici né di quelli trombotici in confronto a quella più breve (<6 mesi), mentre aumenta significativamente l'incidenza di emorragie maggiori/moderate⁶¹⁻⁶⁴. Nei pazienti sopravvissuti senza eventi al momento dell'interruzione del clopidogrel non è stata osservata differenza significativa nell'incidenza dell'end-point composito morte/IM tra i 2 gruppi ed una non significativa maggiore incidenza di ST nei pazienti che rimanevano in aspirina sino a 24 mesi di follow-up⁶³. Lo studio XIENCE V-USA, un registro prospettico, multicentrico post-marketing, che ha confermato nel mondo reale i dati di sicurezza emersi dal programma SPIRIT, dimostra che l'interruzione della DAPT prima dei 6 mesi dalla procedura nei pazienti cosiddetti "on label" e dopo i 6 mesi nei pazienti "off label" non era associata ad alcun evento primario sino ad 1 anno di osservazione⁶⁵. Anche i risultati dello studio

ARCTIC-Interruption, che ha randomizzato i pazienti sopravvissuti senza eventi alla fine del primo anno dello studio originario ARCTIC-Monitoring in un gruppo che rimaneva in monoterapia con aspirina ed un altro che continuava la DAPT per altri 6-18 mesi, dimostrano che quest'ultimo non è significativamente superiore al primo nel raggiungimento degli end-point primari e secondari di efficacia, mentre è emersa una significativa maggiore incidenza di emorragie maggiori/minori con il trattamento più prolungato (HR 0.26; 95%CI 0.07-0.91, $p = 0.04$)⁶⁶. In un'analisi sulla relazione tra differenti modalità di sospensione della DAPT e la comparsa di eventi avversi dopo impianto di stent, Mehran e coll. su un'ampia popolazione di pazienti dal mondo reale hanno riscontrato una notevole eterogeneità in rapporto alle circostanze cliniche che avevano motivato la sospensione⁶⁷. In confronto ai pazienti che rimanevano in DAPT sino ai 2 anni di follow-up, quelli che la sospendevano (57%) avevano un più basso rischio di MACE (morte cardiaca, IM, ST certa o probabile e TLR) (HR 0.63; 95%CI 0.46-0.86, $p = 0.004$), rafforzando il valore delle osservazioni contro il paradigma "longer is better", almeno nei pazienti stabili. Tra le modalità prespecificate d'interruzione, quella voluta dal medico (la più frequente) non era correlata con l'incidenza di MACE, mentre una significativa correlazione si osservava quando l'interruzione era determinata da non aderenza del paziente o da eventi emorragici (HR 1.50; 95%CI 1.14-1.97, $p = 0.004$) con il massimo di eventi nella prima settimana (HR 7.04; 95%CI 3.3-14.9, $p < 0.0001$).

Il recente Congresso dell'American Heart Association è stata l'occasione per la presentazione dei risultati di alcuni trial molto attesi (tab. IV). Lo studio ISAR-SAFE, interrotto prematuramente per problemi di arruolamento a causa del tasso di eventi molto più basso di quello previsto, ha randomizzato in doppio cieco circa 4.000 pazienti con DES e in DAPT (clopidogrel + aspirina) da almeno 6 mesi in un gruppo che continuava la duplice terapia per altri 6 mesi e un gruppo che continuava in aspirina + placebo per lo stesso periodo. Dopo un periodo d'osservazione di 9 mesi non sono emerse differenze significative tra i gruppi nell'incidenza dell'end-point primario composito (morte, IM, ST, stroke, emorragie maggiori TIMI) (1.6% vs 1.5%), ma l'incidenza di emorragie di grado ≥ 2 BARC è risultata più alta nel gruppo in terapia prolungata (2% vs 1%, $p = 0.01$) (comunicazione orale, Congresso AHA, Novembre 2014). Anche lo studio ITALIC, interrotto precocemente per le stesse ragioni del precedente, non ha dimostrato significative differenze tra 6 mesi e 24 mesi di DAPT applicata a pazienti non selezionati sensibili all'aspirina e sottoposti ad impianto di solo EES rispetto all'incidenza dell'end-point primario composito dello studio (1.5% vs 1.6%, $p = 0.85$), delle singole componenti dello stesso e delle emorragie TIMI maggiori e minori sia nella popolazione complessiva che nei sottogruppi prespecificati tra cui i pazienti con SCA⁶⁸. Con lo studio SECURITY, che ha arruolato al momento dell'impianto di un DES di 2ª generazione circa 1.400 pazienti a 6 e 12 mesi di doppia terapia antiaggregante, gli Autori hanno dimostrato la non inferiorità del trattamento breve rispetto a quello più lungo per l'end-point primario composito di morte cardiaca, IM, stroke, ST certa o probabile e di emorragie grado 3.5 BARC ad un follow-up di 12 mesi⁶⁹. I due regimi terapeutici non sono risultati differenti dopo correzione all'analisi multivariata, dalla quale l'età ≥ 75 anni, il tipo, il numero e la dimensione (lunghezza-diametro medio) degli stents

usati sono emersi come fattori predittivi indipendenti dell'end-point primario. Infine, lo studio multicentrico, in doppio cieco Dual AntiPlatelet Therapy (DAPT), appositamente richiesto della FDA per cercare una risposta definitiva sulla durata ottimale della doppia terapia antiaggregante dopo DES, ha randomizzato circa 10.000 pazienti sopravvissuti senza eventi alla fine di 12 mesi di terapia con aspirina e clopidogrel o prasugrel dopo impianto di un DES (SES, PES, EES, E-ZES), a continuare con la stessa terapia per altri 18 mesi oppure rimanere in aspirina e placebo ⁷⁰. All'analisi primaria alla fine dei 30 mesi di osservazione, è stato osservato che:

- l'incidenza di ST, una delle componenti dell'end-point primario di efficacia dello studio, è stata significativamente più bassa nei pazienti in duplice terapia prolungata rispetto a quelli in placebo (0.4% vs 1.4%; HR 0.29, 95%CI 0.17-0.48, $p < 0.001$), grazie soprattutto alla minore incidenza di ST certa;
- l'incidenza complessiva di IM è risultata significativamente più bassa nel gruppo trattamento rispetto al placebo (2.1% vs 4.1%; HR 0.47, 95%CI 0.37-0.71, $p < 0.001$). L'IM non correlato alla trombosi dello stent spiegava il 55% del beneficio;
- la mortalità per tutte le cause era 2% ed 1% rispettivamente nel gruppo trattamento prolungato ed in quello placebo ($p = 0.05$), mentre quella per cause non cardiovascolari è risultata significativamente più alta nel primo gruppo rispetto al placebo (1% vs 0.5%; HR 2.23, 95%CI 1.32-3.78, $p = 0.002$);
- l'incidenza di emorragie moderate-severe definite con criteri GUSTO o BARC, end-point primario di sicurezza, è stata significativamente più alta nei pazienti trattati con terapia prolungata rispetto al placebo (GUSTO: 2.5% vs 1.6%, $p = 0.001$; BARC tipo 2, 3, 5: 5.6% vs 2.9%, $p < 0.001$).

All'analisi secondaria comprendente 3 mesi osservazionali aggiunti ai 30 del protocollo, è stato osservato un trend in aumento sia di ST che di eventi cardio-cerebrovascolari nei pazienti che avevano sospeso la tienopiridina. Il vantaggio di una doppia terapia prolungata rispetto al placebo sull'incidenza di ST ed IM, senza un significativo incremento di emorragie, è stato particolarmente evidente nel sottogruppo di pazienti trattati con PES e con un'indicazione di prasugrel sino a 30 mesi, con un effetto rebound dopo la sospensione nei 3 mesi osservazionali aggiunti alla fine del follow-up ⁷¹. Non è chiaro quanto questi ultimi dati siano conseguenza dell'utilizzo di un "buon farmaco" (prasugrel) oppure di un "cattivo stent" (PES) ⁷².

Conclusioni

I nuovi DES, frutto di sofisticati interventi sui singoli componenti della struttura, hanno mostrato alla prova dei fatti non solo un profilo di efficacia non inferiore e talvolta superiore rispetto sia al BMS che ai DES di prima generazione, ma hanno notevolmente ridotto anche il rischio della LST e VLST, facendo presagire la possibilità di accorciare i tempi della doppia antiaggregazione ⁷³. Grazie alle elevate prestazioni cliniche e all'osservazione che la sospensione del clopidogrel dopo il primo o il sesto mese dalla procedura rispettivamente nei pazienti "on label" e "off label" non incrementava l'incidenza di ST certa o probabile, l'Agenzia Europea ha concesso il marchio CE alla DAPT per soli 3 mesi dopo impianto di EES nei pazienti "on label" ^{20,21,39,65}.

Peraltro, sia da analisi prespecificate sulla relazione tra DAPT ed eventi in rapporto al tipo di stent che dal confronto testa a testa con l'EES, è emerso che i pazienti trattati con stent a rilascio di zotarolimus non mostrano significative differenze nell'incidenza di eventi in presenza o in assenza di DAPT, almeno dopo il primo mese dalla procedura^{30,56,59,60,73}. Tuttavia, gli studi clinici di confronto tra DES di diverse generazioni erano stati disegnati nel rispetto delle linee guida in corso sulla durata della DAPT, formulate sulla base dell'assioma "longer is better", per cui non possono essere utilizzati per ottenere indicazioni su una possibile diversa durata di essa. Ampi registri prospettici, pur con i limiti intrinseci, hanno dimostrato che la sospensione del clopidogrel, quando è scelta dal medico, non si accompagna ad una maggiore incidenza di eventi rispetto al mantenimento della DAPT nel medio termine^{66,67}.

I trial clinici appositamente disegnati per confrontare durate differenti di DAPT e pubblicati in questi ultimi anni anche in forma meta-analitica hanno raggiunto risultati che in modo quasi uniforme dimostrano che il trattamento più breve (3 o 6 mesi) non è significativamente inferiore a quello più lungo (12 o 24 mesi) per incidenza dell'end-point primario composito dei singoli studi e della ST certa o probabile⁵³⁻⁵⁸, mentre quest'ultimo è penalizzato da una maggiore incidenza di emorragie. Pur con importanti limitazioni metodologiche che suggeriscono prudenza nel considerare per acquisiti tali risultati (il tasso reale di eventi nei vari studi, sempre inferiore rispetto a quello previsto, inficia l'analisi statistica per non inferiorità; molti trials hanno confrontato i due schemi di terapia solo in pazienti con il vecchio sistema E-ZES; il termine di paragone in molti studi era un composito di vari tipi di DES, per cui non è possibile capire quali stents potrebbero beneficiare della DAPT più breve), nel complesso le informazioni provenienti da questi studi sembrano confutare il presupposto "longer is better" e lasciano spazio al cardiologo di decidere d'accorciare i tempi della DAPT, almeno per i pazienti stabili e trattati con alcuni tipi di DES.

In questo scenario sono giunti, un poco inattesi, i risultati dello studio DAPT che vanno in direzione opposta. Nonostante la rapida pubblicazione di un'ampia meta-analisi di 14 studi, tra cui il DAPT, che esclude un'associazione tra la doppia terapia prolungata ed il rischio di mortalità globale e per cause non cardiovascolari⁷⁴, i risultati dello studio DAPT vanno considerati tenendo anche conto che per ogni 1.000 pazienti trattati con la doppia terapia prolungata si registrano 20 IM e 9 ST in meno, ma anche 5 decessi per cause non cardiovascolari e 10 emorragie di grado moderato-severo in più rispetto all'aspirina da sola. È stato commentato che nello studio statunitense l'associazione tra riduzione di eventi trombotici ed IM nel lungo termine di pazienti ad alto rischio suggerisce, come già noto, un effetto generale di prevenzione secondaria della DAPT prolungata, a differenza degli studi focalizzati sull'obiettivo di ridurre gli eventi trombotici nei pazienti a minor rischio trattati con impianto di DES. Il messaggio finale da questa pletora di dati ampiamente condivisi è che la durata della DAPT non sia un "abito per tutte le stagioni", ma debba essere individualizzata in relazione alle caratteristiche del paziente e del tipo di stent utilizzato.

Dati ulteriori, forse decisivi, verranno dallo studio PEGASUS, che confronterà gli effetti di una terapia prolungata con ticagrelor in pazienti con esiti di infarto miocardico diagnosticato da 1 a 3 anni prima⁷⁵.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987; 316:701-6
- 2) Roubin GS, Cannon AD, Agrawal SK, et al. Intracoronary stenting for acute and threatened closure complicating percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1992; 85:916-27
- 3) Bennet MR, O'Sullivan M. Mechanisms of angioplasty and stent restenosis: implications for design of rational therapy. *Pharmacol Ther* 2001; 91:149-66
- 4) Akiyama T, Moussa I, Reimers B, et al. Angiographic and clinical outcome following coronary stenting of small vessels: a comparison with coronary stenting of large vessels. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:1610-18
- 5) Stone GW, Moses JW, Ellis SG, et al. Safety and Efficacy of Sirolimus and Paclitaxel-Eluting Coronary Stents. *N Engl J Med* 2007; 356:998-1008
- 6) Stettler C, Wandel S, Allemann S, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 937-48
- 7) 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
- 8) Abbott JD, Voss MR, Nakamura M, et al. Unrestricted Use of Drug-Eluting Stents Compared With Bare-Metal Stents in Routine Clinical Practice. Findings From the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:2029-36
- 9) Virmani R, Guagliumi G, Farb A, et al. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? *Circulation* 2004; 109:701-705
- 10) Jaffe R, Strauss BH. Late and Very Late Thrombosis of Drug-Eluting Stents. Evolving Concepts and Perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:119-27
- 11) Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM, et al. Stent Thrombosis in Randomized Clinical Trials of Drug-Eluting Stents. *N Engl J Med* 2007; 356:1020-9
- 12) Camenzind E, Steg PG, Wijns W. Stent thrombosis late after implantation of first generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation* 2007; 115:1440-55
- 13) Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014; 35:2541-2619
- 14) Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:e44-122
- 15) Pilgrim T, Windecker S. Drug-eluting stent technology: progress beyond the polymer. *Eur Heart J* 2014; 35:1991-95
- 16) Onuma Y, Miquel-Hebert K, Serruys PW, on behalf of the SPIRIT II Investigators. Five-year long-term clinical follow-up of the XIENCE V everolimus-eluting coronary stent system in the treatment of patients with de novo coronary artery disease: the SPIRIT II trial. *EuroIntervention* 2013; 8:1047-51
- 17) Gada H, Kirtane AJ, Newman W, et al. 5-year results of a randomized comparison of XIENCE V everolimus-eluting and TAXUS paclitaxel-eluting stents: final results from the SPIRIT III trial (clinical evaluation of the XIENCE V everolimus

- eluting coronary stent system in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions). *JACC Cardiovasc Interv* 2013 Dec; 6(12):1263-6
- 18) *Dangas GD, Serruys PW, Kereiakes DJ, et al.* Meta-Analysis of Everolimus-Eluting Versus Paclitaxel-Eluting Stents in Coronary Artery Disease. Final 3-Year Results of the SPIRIT Clinical Trials Program (Clinical Evaluation of the Xience V Everolimus Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients With De Novo Native Coronary Artery Lesions). *J Am Coll Cardiol Interv* 2013; 6:914-22
 - 19) *Planer D, Smits PC, Kereiakes DJ, et al.* Comparison of Everolimus- and Paclitaxel-Eluting Stents in Patients With Acute and Stable Coronary Syndromes Pooled Results From the SPIRIT (A Clinical Evaluation of the XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System) and COMPARE (A Trial of Everolimus-Eluting Stents and Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization in Daily Practice) Trials. *J Am Coll Cardiol Interv* 2011; 4:1104-15
 - 20) *Baber U, Mehran R, Sharma SK, et al.* Impact of the Everolimus-Eluting Stent on Stent Thrombosis A Meta-Analysis of 13 Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:1569-77
 - 21) *Palmerini T, Kirtane AJ, Serruys PW, et al.* Stent Thrombosis With Everolimus-Eluting Stents. Meta-Analysis of Comparative Randomized Controlled Trials. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5:357-64.
 - 22) *Sarno G, Lagerqvist B, Frobert O, et al.* Lower risk of stent thrombosis and restenosis with unrestricted use of 'new-generation' drug-eluting stents: a report from the nationwide Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *Eur Heart J* 2012; 33:606-13
 - 23) *Kirtane AJ, Leon MB, Ball MW, et al.* The "Final" 5-Year Follow-Up From the ENDEAVOR IV Trial Comparing a Zotarolimus-Eluting Stent With a Paclitaxel-Eluting Stent. *J Am Coll Cardiol Interv* 2013; 6:325-33
 - 24) *Kandzari DE, Leon MB, Meredith I, et al.* Final 5-Year Outcomes From the Endeavor Zotarolimus-Eluting Stent Clinical Trial Program. Comparison of Safety and Efficacy With First-Generation Drug-Eluting and Bare-Metal Stents. *J Am Coll Cardiol Interv* 2013; 6:504-12
 - 25) *Maeng M, Tilsted HH, Okkels Jensen L, et al.* Differential clinical outcomes after 1 year versus 5 years in a randomized comparison of zotarolimus-eluting and sirolimus-eluting coronary stents (the SORT OUT III study): a multicentre, open-label, randomized superiority trial. *Lancet* 2014; 383:2047-56
 - 26) *Serruys PW, Silber S, Garg S, et al.* Comparison of Zotarolimus-Eluting and Everolimus-Eluting Coronary Stents. *N Engl J Med* 2010; 363:136-46
 - 27) *Taniwaki M, Stefanini GG, Silber S, et al on behalf of the RESOLUTE all-comers Investigators.* 4-year clinical outcomes and predictors of repeat revascularization in patients treated with new-generation drug-eluting stents. A report from the RESOLUTE all-comers trial (A Randomized Comparison of a Zotarolimus-eluting stent for Percutaneous Coronary Intervention). *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:1617-25
 - 28) *Löwik MM, Lam MK, Sen H, et al.* Safety of second-generation drug-eluting stents three years after randomised use in the TWENTE trial. *EuroIntervention* 2014;10-online publish-ahead-of-print. August 2014
 - 29) *Yeung AC, Leon MB, Jain A, et al.* Zotarolimus-Eluting Coronary Stent System in the Treatment of De Novo Lesions in Native Coronary Arteries. The RESOLUTE US Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:1778-83
 - 30) *Cassese S, Ndrepepa G, King LA, Tada T, Fusaro M, Kastrati A.* Two zotarolimus-eluting stent generations: a meta-analysis of 12 randomized trials versus other limus-eluting stents and an adjusted indirect comparison. *Heart* 2012; 98:1632-40
 - 31) *Raber L, Baumgartner S, Garcia-Garcia HM, et al.* Long-term vascular healing in response to sirolimus- and paclitaxel-eluting stents: an optical coherence tomography study. *JACC Cardiovasc Interv* 2012; 5:946-957
 - 32) *Kalesan B, Pilgrim T, Heinemann K, et al.* Comparison of drug-eluting stents with

- bare metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012; 33:977-87
- 33) *Serruys PW, Farooq V, Kalesan B, et al.* Improved safety and reduction in stent thrombosis associated with biodegradable polymer-based biolimus-eluting stents versus durable polymer-based sirolimus eluting stents in patients with coronary artery disease: final 5-year report of the LEADERS (Limus Eluted From A Durable Versus ERodable Stent Coating) randomized, non inferiority trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2013; 6:777-78
 - 34) *Christiansen EH, Okkels Jensen L, Thayssen P, et al for the Scandinavian Organization for Randomized Trials with Clinical Outcome (SORT OUT) V Investigators.* Biolimus-eluting biodegradable polymer-coated stent versus durable polymer-coated sirolimus-eluting stent in unselected patients receiving percutaneous coronary intervention (SORT OUT V): a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2013; 381:661-9
 - 35) *Smits PC, Hofma S, Togni M, et al.* Abluminal biodegradable polymer biolimus-eluting stent versus durable polymer everolimus-eluting stent (COMPARE II): a randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2013; 381:651-660
 - 36) *Natsuaki M, Kozuma K, Morimoto T, et al for NEXT Investigators.* Biodegradable polymer biolimus-eluting stent versus durable polymer everolimus-eluting stent: a randomized, controlled, non-inferiority trial. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:181-190
 - 37) *Stefanini GG, Byrne RA, Serruys PW, et al.* Biodegradable polymer drug-eluting stents reduce the risk of stent thrombosis at 4 years in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a pooled analysis of individual patient data from the ISAR-TEST 3, ISAR-TEST 4, and LEADERS randomized trials. *Eur Heart J* 2012; 33:1214-22
 - 38) *Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, et al.* Clinical outcomes with bioabsorbable polymer- versus durable polymer-based drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:299-307
 - 39) *Bangalore S, Toklu B, Amoroso N, et al.* Bare metal stents, durable polymer drug eluting stents, and biodegradable polymer drug eluting stents for coronary artery disease: mixed treatment comparison meta-analysis. *BMJ* 2013; 347:f6625
 - 40) *Kang SH, Park KW, Kang D-Y, et al.* Biodegradable-polymer drug-eluting stents vs. bare metal stents vs. durable-polymer drug-eluting stents: a systematic review and Bayesian approach network meta-analysis. *Eur Heart J* 2014; 35:1147-58
 - 41) *Saito S, Valdes-Chavarri M, Richardt G, et al on behalf of CENTURY II Investigators.* A randomized, prospective, intercontinental evaluation of a bioresorbable polymer sirolimus-eluting coronary stent system: the CENTURY II (Clinical Evaluation of New Terumo Drug-Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients with Coronary Artery Disease) trial. *Eur Heart J* 2014; 35:2021-31
 - 42) *Meredith IT, Verheye S, Dubois CL, et al.* Primary end-point results of the EVOLVE trial. A randomized evaluation of a novel bioresorbable polymer-coated, everolimus-eluting coronary stent. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:1362-70
 - 43) *Pilgrim T, Heg D, Roffi M, et al.* Ultrathin strut biodegradable polymer sirolimus-eluting stent versus durable polymer everolimus-eluting stent for percutaneous coronary revascularization (BIOSCIENCE): a randomized, single-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2014 Sept 1th doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61038.2
 - 44) *Massberg S, Byrne RA, Kastrati A, on behalf of the Intracoronary Stenting and Angiographic Results.* Test Efficacy of Sirolimus- and Probucoel-Eluting Versus Zotarolimus- Eluting Stents (ISAR-TEST 5) Investigators. Polymer-Free Sirolimus- and Probucoel-Eluting Versus New Generation Zotarolimus-Eluting Stents in Coronary Artery Disease The Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Test Efficacy of Sirolimus- and Probucoel-Eluting Versus Zotarolimus-Eluting Stents (ISAR-TEST 5) Trial. *Circulation* 2011; 124:624-32

- 45) *Grube E, Mueller R, Schuler G, et al.* Five years and final report of BioFreedom First-in-man, a randomized trial comparing polymer-free BioFreedom stents with durable polymer Taxus Liberté stents. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64 Suppl B:B173
- 46) *Iqbal J, Onuma Y, Ormiston J, Abizaid A, Waksman R, Serruys PW.* Bioresorbable scaffold: rationale, current status, challenges, and future. *Eur Heart J* 2014; 35:765-76
- 47) *Serruys PW, Garcia-Garcia HM, Onuma Y.* From metallic cage to transient bioresorbable scaffolds: change in paradigm of coronary revascularization in the upcoming decade? *Eur Heart J* 2012; 33:16-25
- 48) *Airoldi F, Colombo A, Morici N, et al.* Incidence and predictors of drug-eluting stent thrombosis during and after discontinuation of thienopyridine treatment. *Circulation* 2007; 116:745-54
- 49) *Schulz S, Schuster T, Mehilli J, et al.* Stent thrombosis after drug-eluting stent implantation: Incidence, timing, and relation to discontinuation of clopidogrel therapy over a 4-year period. *Eur Heart J* 2009; 30:2714-21
- 50) *Berger PB, Bhatt DL, Fuster V, et al for the CHARISMA Investigators.* Bleeding Complications With Dual Antiplatelet Therapy Among Patients With Stable Vascular Disease or Risk Factors for Vascular Disease. Results From the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) Trial. *Circulation* 2010; 121:2575-83
- 51) *Feit F, Voeltz MD, Attubato MJ, et al.* Predictors and impact of major hemorrhage on mortality following percutaneous coronary intervention from the REPLACE-2 trial. *Am J Cardiol* 2007; 100:1364-69
- 52) *Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, et al.* A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:2556-66
- 53) *Park SJ, Park DW, Kim YH, et al.* Duration of Dual antiplatelet Therapy after Implantation of Drug-Eluting Stents. *N Engl J Med* 2010; 362:1374-82
- 54) *Gwon HC, Hahn JY, Park KW, et al.* Six-Month Versus 12-Month Dual Antiplatelet Therapy After Implantation of Drug-Eluting Stents. The Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) Randomized, Multicenter Study. *Circulation* 2012; 125:505-13
- 55) *Kim BK, Hong MK, Shin DH, et al for the RESET investigators.* A New Strategy for Discontinuation of Dual Antiplatelet Therapy. The RESET Trial (REal Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:1340-8
- 56) *Valgimigli M, Campo G, Monti M, et al for the Prolonging Dual Antiplatelet Treatment After Grading Stent-Induced Intimal Hyperplasia Study (PRODIGY) Investigators.* Short- Versus Long-Term Duration of Dual-Antiplatelet Therapy After Coronary Stenting. A Randomized Multicenter Trial. *Circulation* 2012; 125:2015-26
- 57) *Feres F, Costa RA, Abizaid A, et al for the OPTIMIZE trial Investigators.* Three vs Twelve Months of Dual Antiplatelet Therapy After Zotarolimus-Eluting Stents. The OPTIMIZE randomized Trial. *JAMA* 2013; 310:2510-22
- 58) *Lee CW, Ahn JM, Park DW, et al.* Optimal Duration of Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stent Implantation. A Randomized, Controlled Trial. *Circulation* 2014; 129:304-312
- 59) *Camenzind E, Boersma E, Wijns W, et al on behalf of the PROTECT Steering Committee and Investigators.* Modifying effect of dual antiplatelet therapy on incidence of stent thrombosis according to implanted drug-eluting stent type. *Eur Heart J* 2014; 35:1932-48
- 60) *Silber S, Kirtane AJ, Belardi JA, et al.* Lack of association between dual antiplatelet therapy use and stent thrombosis between 1 and 12 months following resolute zotarolimus-eluting stent implantation. *Eur Heart J* 2014; 35:1949-56
- 61) *Cassese S, Byrne RA, Tada T, King LA, and Kastrati A.* Clinical impact of extended

- dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary interventions in the drug-eluting stent era: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2012; 33:3078-87
- 62) Valgimigli M, Park SJ, Kim HS, Park KW, Park DW, Tricoci P, Ferrante G. Benefits and risks of long-term duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stenting: A meta-analysis of randomized trials. *Intern J Cardiol* 2013; 168:2579-87
 - 63) El-Hayek G, Messerli F, Bangalore S, et al. Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials Comparing Short-Term Versus Long-Term Dual Antiplatelet Therapy Following Drug-Eluting Stents. *Am J Cardiol* 2014; 114:236-42
 - 64) Pandit A, Giri S, Akim FA, Fortuin FD. Shorter (≤ 6 months) versus longer (≥ 12 months) duration dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Cath Cardiovasc Interv* 2014; DOI: 10.1002/ccd.25520
 - 65) Krucoff MW, Rutledge DR, Gruberg L, et al. A new era of prospective real-world safety evaluation. Primary report of XIENCE V USA (XIENCE V everolimus eluting coronary stent system condition-of-approval post-market study). *J Am Coll Cardiol Intv* 2011; 4:1298-309
 - 66) Collet JP, Silvain J, Barthélémy O, et for the ARCTIC Investigators. Dual-antiplatelet treatment beyond 1 year after drug-eluting stent implantation (ARCTIC-Interruption): a randomised trial. *Lancet* 2014; 384:1577-85
 - 67) Mehran R, Baber U, Steg PG, et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary interventions (PARIS): 2-year results from a prospective observational study. *Lancet* 2013; 382:1714-22
 - 68) Gilard M, Barragan P, Noryani A, et al. Six-month versus 24-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug eluting stents in patients non-resistant to aspirin: ITALIC, a randomized multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* DOI: 10.1016/j.jacc. 2014.11.008.
 - 69) Colombo A, Chieffo A, Frasheri A, et al. Second-Generation Drug-Eluting Stent Implantation Followed by 6- Versus 12-Month Dual Antiplatelet Therapy: The SECURITY Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:2086-97
 - 70) Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al for the DAPT Study Investigators. Twelve or 30 Months of Dual Antiplatelet Therapy after Drug-Eluting Stents. *N Engl J Med* 2014; 371:2155-2166
 - 71) Garratt KN, Weaver WD, Jenkins RG, et al. Prasugrel Plus Aspirin Beyond 12 Months Is Associated With Improved Outcomes After Taxus Liberté Paclitaxel-Eluting Coronary Stent Placement. *Circulation* 2015; 131 DOI: 10.1161/CirculationAHA.114. 013570
 - 72) Collet JP, Silvain J, Montalescot G. Long-term secondary prevention after high-risk stenting. A good drug for a bad stent. *Circulation* 2015; 131:000
 - 73) Stefanini GG, Windecker S. Stent Thrombosis No Longer an Issue With Newer-Generation Drug-Eluting Stents? *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5:332-335
 - 74) Elmariah S, Mauri L, Doros G, et al. Extended duration dual antiplatelet therapy and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* (published online November 16, 2014)
 - 75) Bonaca MP, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Design and rationale for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54 (PEGASUS-TIMI 54) trial. *Am Heart J* 2014; 167:437-444