

## TROMBOSI ACUTA E SUBACUTA NEGLI STENT A RILASCIO DI FARMACO

Giancarlo Piovaccari, Andrea Santarelli, Nicoletta Franco, Michele Ruffini, Raffaele Sabattini, Domenico Santoro.

Il concetto di stenting, endoprotesi metallica, fu proposto per la prima volta oltre 30 anni fa da Charles Dotter.

Sin dal 1986, quando uno stent fu impiantato nelle arterie coronarie, emerse il grave rischio della trombosi acuta o subacuta: con i primi modelli di questa endoprotesi si registrò un'incidenza di occlusione acuta fino al 24% dei casi. Per prevenire questa temibile complicanza si adottarono protocolli di terapia antiaggregante piastrinica con aspirina, destrano, dipiridamolo e warfarin. Questa strategia terapeutica ridusse l'incidenza della trombosi dello stent a 5-8% ma questo fu ottenuto al costo di una più lunga ospedalizzazione e complicanze emorragiche in particolare a livello dell'accesso arterioso della procedura interventistica.

Nel 1994 si è registrato un sensibile miglioramento nella tecnica dell'impianto dello stent grazie alla disponibilità dell'Ecografia Intravascolare (IVUS) che ha consentito un'espansione completa della protesi utilizzando elevate pressioni d'insufflazione (gonfiaggio del palloncino fino a 18-20 Atmosfere). Oltre al miglioramento della tecnica di impianto si è introdotta la duplice terapia antiaggregante con Aspirina e Ticlopidina per almeno 3-4 settimane: in questo modo la trombosi acuta e subacuta si è ridotta sensibilmente. La superiorità di questa terapia antiaggregante aggressiva dopo post-dilatazione ad elevata pressione dello stent è stata confermata da studi randomizzati.

Nonostante questi progressi la trombosi dello stent non è stata eliminata: ancora oggi si registra in circa l'1% di tutte le procedure ma può essere più frequente in alcuni sottogruppi di pazienti ad alto rischio o sottoposti a procedure complesse e/o multivasali.

Le conseguenze cliniche della trombosi dello stent sono catastrofiche registrandosi un'incidenza di infarto miocardico nel 60-70% dei casi ed una mortalità fino al 20-25%.

In tutto il mondo le procedure di PTCA e stent continuano a crescere esponenzialmente e quindi anche il numero assoluto di trombosi acute e subacute aumenterà e per questo è necessario sviluppare nuove strategie per prevenire questa grave complicanza.

Trombosi subacuta dello stent: un processo multifattoriale.

La fisiopatologia della trombosi dello stent non è completamente chiarita ma in questo evento sono verosimilmente coinvolti i seguenti fattori:

- a) trombogenicità dello stent: può dipendere dalle caratteristiche della lega metallica, dal design, dal rivestimento della superficie e della lunghezza.
- b) Quadro clinico del paziente: Sindrome Coronarica Acuta, calibro dei vasi coronarici, caratteristica della placca, aggregazione piastrinica, flusso coronarico e Frazione d'Eiezione del Ventricolo Sinistro.
- c) Tecnica procedurale ed elementi anatomici: vasi coronarici di piccolo calibro, stent non espanso completamente, dissezione coronarica residua, trombosi intrastent, stents sovrapposti.

Trombosi tardiva dello stent

Il rischio maggiore di trombosi dello stent si registra nelle prime 2-4 settimane dopo l'impianto: questo periodo di tempo è necessario per una completa endotelizzazione. Nella pratica clinica però sono osservati casi di trombosi tardiva dello stent (dopo oltre 30 giorni dall'impianto) quando generalmente è stato sospeso uno dei 2 antiaggreganti piastrinici (più spesso la ticlopidina). In uno studio recente, che ha analizzato 1191 pazienti sottoposti ad impianto di stent ad un follow-up di 12 mesi si sono registrati 11 casi (0,92%) di trombosi subacuta (entro 30 giorni) ed altri 9 casi (0,76%) di trombosi tardiva. In base a questo studio del 2002 quindi l'incidenza totale di trombosi dello stent è 1,68%.

Le cause di trombosi tardiva dello stent non sono chiare: l'incompleta endotelizzazione potrebbe in parte contribuire a quel fenomeno.

Viene ipotizzato anche un effetto negativo della sospensione della terapia con ticlopidina che potrebbe causare un'iperaggregazione piastrinica (tipo rebound). Lo studio CREDO, che ha impiegato in associazione l'Aspirina ed il Clopidogrel per 12 mesi, ha dimostrato una significativa riduzione di eventi maggiori nei pazienti trattati con il doppio antiaggregante.

Gli stessi risultati positivi della duplice terapia antiaggregante a lungo termine si osserva nei pazienti sottoposti a brachiterapia endocoronarica.

#### La trombosi acuta o subacuta negli stent medicati (Drug Eluting Stent)

Il Sirolimus è un lattone macrociclico che inibisce, attraverso la mediazione delle citokine e del fattore di crescita, la proliferazione dei linfociti e delle cellule muscolari lisce, e quindi riduce l'iperplasia neointimale. Il Paclitaxel (Taxolo) interferisce con la migrazione e la proliferazione cellulare riducendo così l'iperplasia intimale causata dal trauma vascolare. Inoltre il Taxolo altera l'attività delle cellule infiammatorie che sono connesse con la genesi della neointima che tende a ricoprire lo stent. Il Taxolo, grazie alle sue caratteristiche lipofile ed al suo modo d'azione, determina un duraturo effetto antiproliferativo.

Gli studi randomizzati hanno dimostrato che i Drug Eluting Stent (DES) al Sirolimus o al Taxolo determinano un netto calo della restenosi e degli eventi clinici maggiori rispetto agli stents metallici. L'impiego di questi nuovi stents però ha generato allarme perché sono stati segnalati casi di trombosi acute, subacute e tardive. In realtà dagli studi randomizzati RAVEL, SIRIUS, C-SIRIUS, E-SIRIUS e TAXUS che comprendono oltre 3000 pazienti non risulta un incremento di trombosi subacuta tra gli stent medicati e gli stents metallici di controllo: l'incidenza di trombosi a 8 mesi di follow-up è risultata sovrapponibile nei 2 gruppi con un'incidenza compresa tra 0,6-0,8%.

Anche in un grande registro mondiale (e-CYPHER Registry), che riporta i dati relativi all'impianto di un DES al Sirolimus in 7025 pazienti, l'incidenza di trombosi subacuta risulta 0,6%. La Food and Drug Administration (FDA) segnala 0,5% di trombosi subacuta su un totale di oltre 263.000 DES al Sirolimus impiantati negli USA.

Questi dati pertanto sono in parte rassicuranti: l'incidenza di trombosi è stata limitata perché si sono prolungati i periodi di trattamento con la duplice terapia antiaggregante (aspirina + ticlopidina/clopidogrel) fino a 3-6 mesi negli stent al Sirolimus e 6 mesi nei casi con Taxolo.

Alcuni studi hanno individuato dei sottogruppi di pazienti ad alto rischio di trombosi del DES: biforcazioni, lesioni lunghe oltre 30 mm, vasi di piccolo calibro (< 2,5 mm), diabetici. In questi pazienti perciò si stanno adottando protocolli di duplice terapia antiaggregante di durata oltre i 6 mesi; alcuni autori suggeriscono che questa terapia dovrebbe durare indefinitamente per prevenire trombosi molto tardive.

Nel REAL Registry (Registro Regionale Angioplastiche Emilia-Romagna) sono confrontati i risultati dello stent medicato al Sirolimus (DES) nei confronti dello stent metallico (BMS) nel periodo compreso da 1° luglio 2002 al 30 giugno 2003.

In questo periodo sono stati trattati con BMS 3066 pazienti e con DES 835 pazienti. Le trombosi acute, subacute e tardive dello stent documentate con lo studio angiografico sono risultate 30 (1,0%) nel gruppo BMS e 10 (1,2%) nel gruppo DES. L'incidenza di trombosi dell'1,2% nei DES del REAL Registry è più alta di quella registrata nei trials randomizzati. Si possono avanzare alcune ipotesi per spiegare questi risultati:

- a) nei primi mesi si è resa necessaria una "learning curve" per l'impianto di questi nuovi stents (incompleta espansione del device, incompleta copertura della placca);
- b) all'inizio dello studio la durata della duplice terapia antiaggregante era variabile da Centro a Centro.
- c) In base ai criteri di inclusione, suggeriti dalla Commissione Cardiologica Regionale, il DES è stato impiantato più frequentemente nei pazienti con lesioni complesse e quindi a maggior rischio di trombosi.

In conclusione il DES rappresenta un grande progresso nella terapia della Cardiopatia ischemica Acuta e Cronica: riduce sensibilmente l'incidenza di ristenosi coronarica e degli eventi cardiovascolari maggiori.

Il rischio di trombosi subacuta e tardiva, pur sempre rappresentando un evento clinico catastrofico, rimane contenuto tra lo 0,8 – 1,5%. Per ridurre l'incidenza di trombosi occorrono protocolli aggressivi e prolungati di terapia antiaggregante piastrinica e lo sviluppo di nuovi stents (design e leghe metalliche).