
Rassegne

Limiti e utilità degli stent coronarici nelle varie condizioni cliniche. Decorso a lungo termine

Pedro Silva Orrego, Manlio Cipriani, Guido Belli, Silvio Klugmann

Servizio di Emodinamica e Cardiologia Interventistica, Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

Key words:

Acute myocardial infarction; Angina; Coronary angioplasty; Coronary stenting; Restenosis.

Since the introduction of balloon angioplasty, the acceptance and widespread application of coronary stents is the most important advance in interventional cardiology.

The option of bail-out stenting has liberated interventionalists from the restraints of surgical stand-by. It has also allowed more aggressive balloon angioplasty and better short- and long-term results. This progress was enabled by improvements in deployment technique and antiplatelet therapy preventing most of the vexing problems of subacute stent thrombosis. Whereas initial registries and randomized trials focused on specific narrow patient populations, the clinical indications are broadening based on the results of new clinical trials that have focused on expanding populations, such as restenotic lesions, small vessels, total chronic occlusions, saphenous vein grafts stenoses, and acute ischemic syndromes. Despite this progress, a solution to the problem of in-stent restenosis, although less frequent than after balloon angioplasty alone, is still pending.

In this review, we will discuss the process of restenosis which is the main indication for the use of stents, then we will analyze the application of stents in some particular clinical and anatomical situations and finally we will focus on in-stent restenosis which is the main limitation for stenting.

(Ital Heart J Suppl 2001; 2 (7): 701-718)

© 2001 CEPI Srl

Ricevuto il 15 gennaio 2001; accettato il 15 febbraio 2001.

Per la corrispondenza:

Dr. Pedro Silva Orrego

Via Bizzoni, 5
20125 Milano

E-mail:
pedrosilva@tiscalinet.it

Gli stent coronarici, disponibili in Europa nei primi anni '90, all'inizio venivano utilizzati solo in situazioni di emergenza come salvataggio durante l'occlusione acuta della coronaria dilatata. In quel periodo, l'uso degli stent si accompagnava ad un'elevata incidenza di trombosi subacuta ed era necessaria un'anticoagulazione intensiva, con i rischi inerenti di sanguinamento, per cercare di prevenire questa grave complicanza che avveniva di solito dopo la dimissione.

Oggi, la situazione è molto cambiata e gli stent vengono utilizzati nell'80% circa delle procedure di rivascularizzazione percutanea¹.

La diffusione di queste protesi coronariche è stata determinata sicuramente dai miglioramenti tecnici della procedura, dalla "prevedibilità" dei risultati e dalla bassissima incidenza delle complicanze in fase acuta oltre che dall'estrapolazione dei risultati di alcuni studi sulla restenosi condotti su casistiche molto selezionate. Nella pratica di ogni giorno, tuttavia, gli stent sono impiegati nelle più diverse condizioni cliniche ed anatomiche, in assenza di ele-

menti conoscitivi sicuri e senza un supporto di dati certi della letteratura.

In questa rassegna discuteremo inizialmente sul fenomeno della restenosi in generale (la cui prevenzione è in realtà la principale indicazione per l'utilizzo degli stent). Successivamente analizzeremo le modalità di impiego di questo presidio, nella cardiopatia ischemica cronica, con speciale riguardo ad alcune situazioni cliniche ed anatomiche e nelle sindromi ischemiche acute. Alla fine cercheremo di focalizzare il problema della restenosi intrastent che è il principale limite al loro uso estensivo.

Restenosi dopo angioplastica semplice

Definizione. In letteratura sono presenti più di 13 definizioni angiografiche di restenosi, il che determina una sua incidenza che può variare dal 15 al 60% secondo i criteri utilizzati^{2,3}. La definizione angiografica di restenosi più utilizzata è una riduzione luminale > 50% al follow-up.

Questo tipo di definizione non ha bisogno della coronarografia basale per il con-

fronto e sembra correlare meglio con la recidiva della sintomatologia e con la necessità di una nuova rivascolarizzazione. Tuttavia bisogna tenere presenti le problematiche di sovra/sottostima nelle misurazioni angiografiche e che la restenosi non è un fenomeno dicotomico, bensì un processo continuo con una distribuzione di tipo gaussiano giacché quasi tutte le lesioni coronariche trattate mostrano un certo grado di restringimento luminale al follow-up⁴.

La restenosi può essere definita anche clinicamente attraverso la ripresa di angina, di ischemia silente o la necessità di una nuova procedura di rivascolarizzazione. Oggi si considera che una nuova procedura di rivascolarizzazione sia un equivalente clinico della restenosi angiografica. In questo caso bisogna anche ricordare che una nuova procedura di rivascolarizzazione è fortemente influenzata dal tipo di follow-up (clinico o angiografico) al quale è sottoposto il paziente⁵.

Fisiopatologia. La restenosi dopo angioplastica semplice è la risultante di una complessa interazione fra *recoil* elastico, proliferazione neointimale e rimodellamento vascolare. Dopo posizionamento di uno stent invece, la restenosi è causata quasi esclusivamente dall'iperplasia di cellule muscolari lisce e della matrice extracellulare. Il *recoil* è un fenomeno passivo e precoce dovuto alla retrazione elastica del vaso. La restenosi è un fenomeno tempo-correlato, con la maggior incidenza nei primi 4 mesi dopo la procedura⁵, paragonabile al processo generale di cicatrizzazione. L'angioplastica produce danno vascolare che determina l'attivazione di diversi fattori di crescita⁶ seguita da una fase di granulazione con la formazione di neointima. Questa fase, che avviene nei primi giorni dopo il trauma, si caratterizza per una migrazione e proliferazione delle cellule muscolari lisce che a loro volta producono la matrice extracellulare composta principalmente da proteoglicani, collagene, elastina, fibronectina e laminina. Dopo circa 2 settimane il numero di cellule muscolari lisce sembra rimanere costante ma la sintesi di matrice extracellulare può continuare per mesi. La fase finale o di rimodellamento inizia con il completamento della rigenerazione endoteliale del segmento danneggiato che avviene circa 4 settimane dopo il trauma⁷ e finisce circa 6 mesi dopo⁸. Durante questa fase avviene la sostituzione di proteoglicani con collagene che produce una cicatrice più compatta con retrazione della parete vascolare. D'altra parte la crescita intimale si può associare ad una dilatazione compensatoria del vaso, simile al fenomeno di Glasgow nelle stenosi aterosclerotiche⁹. Una dilatazione compensatoria adeguata, inadeguata o addirittura una costrizione vasale, determinerà il diametro luminale finale. Osservazioni seriate fatte con l'ecografia intracoronarica^{8,10} hanno messo in evidenza che il principale meccanismo della restenosi è il rimodellamento geometrico del vaso. Infatti, il 75% circa della perdita luminale al follow-up è determinata da una riduzione dell'area vascolare totale¹⁰.

Rischio di restenosi. Nonostante due decenni di studi angiografici, la capacità di predire accuratamente la restenosi è ancora elusiva. L'incidenza di restenosi è correlata ad alcuni fattori clinici (diabete mellito, stato infiammatorio in atto), caratteristiche angiografiche (ramo discendente anteriore, vasi piccoli, lesioni lunghe, ostiali, biforcazioni e occlusioni croniche) e procedurali (stenosi/placca residua)¹¹⁻¹³, ma la capacità predittiva di queste variabili è molto bassa¹³.

La relazione inversa fra diametro luminale finale e restenosi, di solito indicata con l'espressione "bigger is better", è ben validata^{13,14}. In studi ecografici si è vista inoltre una relazione inversa fra restenosi e volume finale di placca: "less is better"¹⁵. Queste osservazioni hanno portato ad un'angioplastica più aggressiva mirata ad ottenere il lume finale più ampio possibile anche combinando strategie come stent e rimozione della placca (*debulking*)¹⁶.

Oltre all'anatomia, il flusso coronarico e lo stress di stiramento parietale vascolare sembrano avere importanza nella funzione endoteliale e nell'attivazione di fattori di crescita^{17,18}. La valutazione funzionale misurando la riserva di flusso coronarico totale^{19,20} o la riserva di flusso frazionale miocardico²¹ ha notevolmente migliorato la nostra capacità di identificare i pazienti a basso rischio di restenosi.

Noi pensiamo che al momento attuale le strategie che consentano di evitare l'utilizzo non necessario di stent, anche in popolazioni limitate, siano importanti non solo per l'impatto economico ma soprattutto per evitare la restenosi intrastent, che per adesso rimane la spina nel fianco del cardiologo interventista.

Prevenzione e trattamento. Nonostante numerosi studi di prevenzione farmacologica abbiano testato più di 20 tipi di farmaci (antiaggreganti, antinfiammatori, anticoagulanti, calcioantagonisti, ACE-inibitori, ipolipemizzanti e antiproliferativi) per via sistemica²², questo tipo di approccio non si è dimostrato utile nella prevenzione della restenosi dopo angioplastica, tranne che per trapidil²³, cilostazol²⁴ e probucol²⁵. La mancata diffusione nell'utilizzo clinico di questi ultimi farmaci, nonostante i risultati incoraggianti, probabilmente è dovuta alla necessità di una lunga premedicazione (nel caso particolare del probucol) e alla necessità di conferma dei risultati per gli altri due farmaci.

L'insuccesso della terapia farmacologica sistemica ha portato allo sviluppo di diverse metodiche alternative o complementari all'angioplastica. Attualmente, le tecniche procedurali per diminuire l'incidenza di restenosi mirano ad un'ottimizzazione del risultato acuto della procedura di rivascolarizzazione attraverso due strategie: il *debulking* con diversi aterotomi o contrastando il *recoil*/rimodellamento con lo stent intracoronarico.

Il *debulking* mediante aterectomia direzionale (DCA) sia nei vasi nativi sia nei bypass, non ha ridotto l'incidenza di restenosi e si associa ad un incremento di

infarti periprocedurali²⁶. Anche quando eseguita in forma più aggressiva, nonostante i migliori risultati angiografici, l'aterectomia non sembra offrire vantaggi clinici in confronto all'angioplastica semplice²⁷. I dati preliminari dell'associazione DCA con stent^{16,28,29} sono incoraggianti con una significativa riduzione della restenosi in confronto allo stent da solo (14 vs 24%).

Rimane la preoccupazione dell'elevata incidenza di infarto non Q periprocedurale che probabilmente può essere contrastata con l'uso di anti IIb/IIIa³⁰. La reale utilità dello stenting da solo versus DCA seguita da stenting dovrebbe essere chiarita dagli studi randomizzati AMIGO e DESIRE attualmente in corso.

La grande diffusione dello stenting coronarico oggi è dovuta fondamentalmente alla dimostrazione che in confronto al solo pallone, questo device riduce la restenosi angiografica del 30-40%³¹⁻³³. Questo effetto positivo inizialmente dimostrato in lesioni *de novo* in vasi nativi ≥ 3 mm, oggi, come discuteremo nei prossimi paragrafi, si realizza anche nelle occlusioni croniche, nelle lesioni ostiali, nelle restenosi dopo pallone e nei graft venosi³⁴.

Negli ultimi anni, l'incidenza di restenosi dopo stent è diminuita dal 20-30% come riportato nei primi trial randomizzati^{32,33} al 10% in casi selezionati quando il posizionamento dello stent è guidato dall'ecografia intravascolare^{4,35}. Questa riduzione è avvenuta grazie ad un miglior diametro luminale post-procedura, nonostante una maggiore aggressione parietale, confermando l'importanza del diametro luminale finale ("bigger is better") nella comparsa di restenosi. La necessità di utilizzare l'ecografia intravascolare per guidare l'impianto di stent, tuttavia, non è stata confermata in un recente studio randomizzato³⁶, probabilmente perché l'ecografia intracoronarica ci ha insegnato a fare meglio l'angioplastica, anche senza l'ecografia intravascolare.

Nell'approccio al paziente con restenosi si devono considerare le stesse alternative terapeutiche disponibili prima del primo intervento: terapia medica, rivascolarizzazione percutanea o chirurgica. La scelta terrà conto delle caratteristiche cliniche del paziente, dell'estensione della malattia, degli aspetti tecnici del primo intervento e delle preferenze del paziente stesso. Quando la scelta è di una nuova procedura di rivascolarizzazione percutanea, il paziente deve essere consapevole che il prezzo da pagare per evitare un intervento chirurgico è la maggior possibilità di nuovi ricoveri per procedure di rivascolarizzazione.

T trattare la restenosi dopo angioplastica coronarica con una nuova angioplastica con il solo pallone, si associa nel 25-40% dei casi ad una nuova restenosi³⁷. Successive dilatazioni con solo pallone consentono di risolvere il problema in più del 90% dei casi dopo una seconda ridilatazione³⁸. In studi osservazionali l'uso dello stent per trattare la restenosi si è dimostrato efficace e sicuro con un'incidenza di nuove lesioni tra il 25 e 27%^{39,40}. Con la dimostrazione di un miglior risultato a distanza con l'utilizzo dello stent per trattare la reste-

nosi dopo angioplastica⁴¹, questo è l'approccio più accettato per trattare vasi di buon calibro (> 2.5 mm) adatti per l'impianto di stent. Altre procedure alternative come DCA o rotablator non hanno dimostrato beneficio in confronto alla dilatazione con solo pallone⁴².

Lo stent nel paziente stabile

Come accennato prima, l'introduzione dello stent coronarico, nonostante l'allargamento delle indicazioni a situazioni cliniche ed anatomiche più complesse, ha consentito una riduzione delle complicanze periprocedurali (in particolare l'occlusione acuta) e un miglioramento dei risultati acuti e a distanza dell'angioplastica^{43,44}. Questi si sono dimostrati, in primo luogo, molto efficaci nello "stabilizzare" la lesione complicata durante gli interventi di rivascolarizzazione percutanea ed hanno di conseguenza ridotto significativamente il rischio di morte e di infarto, così come il ricorso alla chirurgia d'emergenza^{45,46}. L'uso dello stent, tuttavia, si associa ad una complicanza insidiosa e molto pericolosa: la trombosi subacuta dello stent. Il pericolo di questa evenienza è che ciò può accadere inaspettatamente quando il paziente è già stato dimesso, provocando un infarto ad elevata mortalità⁴⁷.

Nel tentativo di prevenire la trombosi dello stent, veniva praticata un'anticoagulazione intensiva che oltre a non risolvere il problema, necessitava di una degenza prolungata e si associa ad un incremento delle complicanze emorragiche nella sede di puntura arteriosa⁴⁸. Successivamente è stato dimostrato che una terapia antiaggregante a base di aspirina e ticlopidina^{49,50} e una corretta strategia di impianto dello stent con un'adeguata espansione ed apposizione alla parete del vaso⁵¹, riduce l'incidenza di trombosi subacuta dello stent a meno dell'1%, evitando l'anticoagulazione e le complicanze emorragiche associate.

Per quanto riguarda la diminuzione dell'incidenza di restenosi con l'uso dello stent in confronto al solo pallone documentata nei primi studi randomizzati^{32,33}, bisogna comunque precisare che anche negli studi più favorevoli allo stent, l'unico beneficio clinico è una diminuzione della frequenza delle recidive di angina³¹ e del numero di nuove procedure di rivascolarizzazione^{32,33}. A lungo termine (3-6 anni), la lesione trattata con lo stent è molto stabile. Infatti è stata dimostrata solo una modesta incidenza di nuovi interventi dopo il secondo anno di follow-up che, in maggioranza, avviene per una progressione della malattia in altri territori^{52,53}.

Questi risultati, tuttavia, sono stati ottenuti in gruppi di pazienti molto selezionati, che non rappresentano più del 20% di quelli che vengono trattati nella pratica quotidiana⁵⁴.

Oltre alla restenosi, dove lo stent si è dimostrato superiore all'angioplastica con solo pallone, dovremmo chiederci come si comporta questo presidio nelle lesioni che non presentano le caratteristiche tipiche degli

studi STRESS³³ e BENESTENT³² (lesioni *de novo*, focali in arterie native ≥ 3 mm) e cioè nei vasi piccoli, nelle stenosi lunghe, ostiali, nelle occlusioni croniche e nella malattia di bypass venosi.

Bisogna inoltre considerare con attenzione alcune condizioni cliniche particolari quali la compromissione dell'arteria discendente anteriore prossimale, la malattia multivasale, alcune situazioni anatomiche particolari, la disfunzione del ventricolo sinistro, il diabete insulino-dipendente e l'insufficienza renale cronica.

Arteria discendente anteriore e malattia multivaso.

L'ischemia della parete anteriore del miocardio identifica un gruppo di pazienti eterogeneo dal punto di vista prognostico, probabilmente per la diversa estensione di miocardio a rischio. Ciò dipende, in primo luogo, dalle dimensioni della coronaria e dalla localizzazione della stenosi. Le stenosi critiche del segmento prossimale dell'arteria discendente anteriore condizionano infatti una prognosi significativamente peggiore in confronto alle stenosi localizzate più distalmente⁵⁵⁻⁵⁷. Per questo motivo, nella pratica clinica quotidiana, nei pazienti con stenosi severa della discendente anteriore prossimale, viene usualmente posta indicazione ad una rivascolarizzazione chirurgica o mediante angioplastica.

Gli studi randomizzati che fino ad oggi hanno confrontato i risultati, a breve e a lungo termine, dell'angioplastica con la terapia medica nel paziente monovascolare o con quella chirurgica nel multivascolare⁵⁸⁻⁶³, non hanno documentato un vantaggio prognostico a favore di una di queste tre strategie terapeutiche, ma solo un miglior controllo dell'angina con l'angioplastica e la chirurgia e una minore necessità di nuove procedure di rivascolarizzazione dopo quest'ultima.

Nella stenosi isolata della discendente anteriore, come primo approccio, quando tecnicamente possibile, l'angioplastica è probabilmente preferibile alla chirurgia, sia per la minore invasività sia per la più facile ripetibilità della procedura percutanea visto che la progressione della malattia su altri rami coronarici infatti è destinata nel tempo a richiedere in molti pazienti ulteriori interventi di rivascolarizzazione^{64,65}. Poiché l'incidenza della restenosi dopo angioplastica semplice risulta più elevata a livello della discendente anteriore prossimale, rispetto agli altri rami coronarici⁶⁶ e l'impianto dello stent in questa sede è in grado di ridurre in modo significativo questo rischio^{31,66,67}, oggi è indicato completare la procedura di angioplastica con l'impianto di uno stent.

Il confronto non randomizzato, fra stenting e chirurgia mini-invasiva della discendente anteriore, non è stato ancora adeguatamente documentato. Recentemente è stata riportata una differenza di solo l'11% a 1 anno nella necessità di nuove procedure di rivascolarizzazione a favore della chirurgia⁶⁸.

Nel paziente con malattia estesa a due o tre vasi coronarici, l'approccio terapeutico tradizionalmente chirurgico si sta modificando radicalmente con l'utilizzo

degli stent coronarici. Recentemente sono stati presentati i risultati a lungo termine di due studi randomizzati, l'ARTS (dati non pubblicati) e l'ERACI II⁶⁹, che confrontano la chirurgia con lo stenting coronarico. In questi studi la rivascolarizzazione percutanea si associa ad una significativa minor incidenza di necrosi periprocedurali con una sopravvivenza simile senza eventi avversi maggiori ad 1 anno. L'unico dato a favore della rivascolarizzazione chirurgica è la minor frequenza di nuove rivascolarizzazioni. Questa differenza tuttavia è nettamente inferiore (14%) a quella osservata in studi precedenti che confrontavano la chirurgia con l'angioplastica senza stent (30-40%). Questi risultati sono simili anche nel paziente multivasale con compromissione prossimale della discendente anteriore⁷⁰. Va tenuto presente che nelle stenosi ostiali con coinvolgimento, anche lieve, del tronco comune distale, è stato riportato un eccesso di mortalità con lo stenting⁷¹. In questi casi, a nostro parere, la rivascolarizzazione dovrebbe essere chirurgica.

L'analisi economica ad 1 anno dello studio ARTS dimostra che lo stenting ha un costo < 3000 Euro per paziente, in confronto alla chirurgia, nonostante il maggior numero di rivascolarizzazioni.

Le dimensioni del vaso. Il vantaggio dello stent nel ridurre la restenosi è stato dimostrato nei vasi ≥ 3 mm³¹⁻³³. Questo beneficio si perde gradualmente fino a scomparire nei vasi > 3.4 mm, dove l'incidenza di restenosi è ugualmente bassa con o senza stent. Nei vasi < 3 mm i dati sono contrastanti^{39,72-80} e suggeriscono che lo stent si associa ad un maggior rischio di trombosi subacuta^{47,75} con una percentuale di restenosi comunque elevata^{39,72-74}.

Nei vasi piccoli la proliferazione intimale sembra essere proporzionalmente maggiore in confronto ai vasi di calibro superiore⁸¹.

Una tecnica di immagine particolarmente utile nel caso si debba trattare dei vasi che angiograficamente sembrano piccoli è l'ecografia intracoronarica. Analizzando infatti con l'ausilio degli ultrasuoni la maggior parte dei vasi di diametro apparentemente < 3 mm risultano in realtà più grandi in media di 0.5 mm⁸². Pertanto, l'identificazione di questi vasi "falsi piccoli" consentirebbe un'angioplastica coronarica più aggressiva con migliori risultati a breve e a lungo termine^{82,83}. In attesa di migliori risultati con nuovi tipi di stent e/o terapia antiproliferativa, pensiamo che nei vasi piccoli sia adeguato tentare un risultato ottimale con il solo pallone e utilizzare lo stent in caso di risultato insoddisfacente. Un'alternativa potrebbe essere la premedicazione con probucolo⁸⁴, purtroppo non disponibile in Italia.

Le occlusioni coronariche croniche. Questo tipo di lesione è presente nel 20-40% dei pazienti con coronaropatia documentata⁸⁵. La bassa percentuale di successo acuto dell'angioplastica nelle occlusioni croniche e l'elevata recidiva di restenosi/riocclusioni a distanza sono

state le ragioni più importanti per non tentare la procedura⁸⁶. Negli ultimi anni tuttavia, la percentuale di successo del tentativo di ricanalizzazione del vaso è migliorata e diversi studi hanno documentato che con l'impianto di stent si ha un miglior risultato a breve e lungo termine con una significativa riduzione dell'incidenza di restenosi e degli eventi clinici a distanza⁸⁷⁻⁸⁹. Questo risultato si mantiene stabile anche a distanza di 3 anni⁹⁰. È stato segnalato inoltre, un ulteriore miglioramento dei risultati quando lo stent è preceduto da *debulking* in confronto al solo stent (restenosi a 6 mesi del 25 e 44% rispettivamente)⁹¹. Di conseguenza, crediamo che oggi la riapertura di un'occlusione cronica è un'indicazione ormai chiara all'utilizzo dello stent. La necessità di utilizzare metodiche di *debulking* in questo tipo di lesione è ancora un problema aperto.

Le lesioni lunghe. L'angioplastica coronarica delle lesioni lunghe (> 30 mm) si associa ad un maggior numero di complicanze periprocedurali e ad un'elevata incidenza di restenosi^{92,93}. In questo contesto, l'applicazione di uno stent consente una diminuzione delle complicanze in termini di occlusione acuta/subacuta, ma l'incidenza della restenosi rimane tuttavia ancora molto elevata^{39,92,94}. Recentemente è stato proposto l'utilizzo di stent corti, limitatamente ai segmenti dove il risultato dell'angioplastica (guidata dall'ecografia intravascolare) non è stato ottimale (spot stenting)⁹⁵. Un'opzione alternativa potrebbe essere l'angioplastica con il solo pallone che, in linea teorica, potrebbe dare risultati simili in termini di restenosi, già dopo la seconda procedura⁵⁴.

Al momento attuale non è ancora ben definita la migliore strategia in questo tipo di stenosi. È probabile che in lesioni molto lunghe, specialmente se si tratta di vasi angiograficamente piccoli, sia utile eseguire l'angioplastica guidata dall'ecografia intracoronarica. Questo approccio permette di valutare meglio i risultati e le reali dimensioni del vaso riservando un eventuale spot stenting ai segmenti in cui il risultato sia subottimale.

Le lesioni ostiali. La decisione di trattare con angioplastica una stenosi aorto-ostiale (coronaria destra, tronco comune o anastomosi prossimale di bypass venoso) è sempre una dura sfida per il cardiologo interventista. Molte volte infatti, quello che inizialmente sembra semplice si può trasformare in un "incubo" per l'operatore. I risultati dell'angioplastica convenzionale e anche la DCA in questo tipo di lesione sono limitati da un'elevata incidenza di restenosi (60% circa). È stato segnalato che con l'utilizzo di stent in questi casi l'incidenza di restenosi a 3-6 mesi si riduce al 23-40%^{39,96}, ma non ci sono tuttavia degli studi randomizzati che confermino queste osservazioni. È stato riportato, inoltre, che i pazienti trattati con uno stent nel tronco comune presentano un'elevata mortalità nel decorso a distanza^{97,98}, probabilmente più per l'elevato profilo di rischio di questo tipo di pazienti che per lo

stent di per sé e questo impone cautela nell'indicazione a stent in questo tipo di lesione.

A differenza delle stenosi aorto-ostiali, le lesioni dell'origine dell'arteria discendente anteriore o della circonflessa (ostiali non aortiche), essendo più distali, presentano una minore resistenza elastica alla dilatazione in confronto alle lesioni che originano dall'aorta pur presentando anche loro un'elevata difficoltà nel corretto posizionamento dello stent.

Lo stenting dell'origine della discendente anteriore e della circonflessa così come delle principali biforcazioni hanno un'incidenza di restenosi che va dal 17 al 50% a seconda del vaso trattato⁹⁹. È da ricordare il rischio dello stenting dell'ostio dell'arteria discendente anteriore quando la lesione ostiale si estende anche minimamente al tronco comune⁷¹. La combinazione *debulking* e stent, per ridurre la restenosi, sembra attraente¹⁶, ma i dati al riguardo sono ancora insufficienti e la procedura si associa a una maggiore incidenza di infarti non Q^{16,100}. Al momento, non ci sono evidenze conclusive che consentano di consigliare questa strategia che è sicuramente più costosa¹⁰¹. Nelle lesioni ostiali il dettaglio tecnico-anatomico della lesione da trattare e l'esperienza dell'operatore sono di particolare importanza nella valutazione del rischio/beneficio della procedura. È ragionevole pensare che, nelle lesioni ostiali, in particolare se è coinvolta la discendente anteriore, la rivascolarizzazione chirurgica con impianto di un'arteria mammaria sia ancora oggi da preferire. È possibile che a breve termine, con nuove tecnologie mirate a ridurre l'embolizzazione periferica e stent con maggior biocompatibilità, le lesioni ostiali non rappresentino altra difficoltà che il solo corretto posizionamento dello stent.

I bypass venosi. L'angioplastica dei bypass venosi presenta due grandi deterrenti: il rischio elevato di favorire un'ateroembolia distale del graft e l'elevata incidenza di restenosi. Entrambe queste complicanze sono più frequenti quando sono interessati il corpo del bypass o la sua anastomosi distale¹⁰². Precedenti osservazioni³⁹ in pazienti con lesioni del graft venoso trattate con uno stent hanno evidenziato un'accettabile incidenza sia di eventi avversi in fase acuta che di restenosi a 6 mesi (5.8 e 34% rispettivamente). In un recente studio randomizzato¹⁰³ che ha confrontato l'impiego dello stent con l'angioplastica in 220 pazienti con bypass venoso (90% nel corpo), il successo clinico-angiografico della procedura e la sopravvivenza libera da eventi ischemici a 6 mesi sono risultati significativamente superiori con lo stent (38 vs 26%, $p < 0.05$). I risultati di un secondo studio randomizzato, recentemente presentati¹⁰⁴, confermano la significativa riduzione della necessità di nuove procedure di rivascolarizzazione a 6 mesi con lo stent in confronto al solo pallone (11.5 vs 25%, $p < 0.05$) ma l'incidenza di eventi ischemici intraospedalieri è risultata del 10% circa con o senza stent. Recentemente è stata riportata la fattibilità e la sicurezza di un sistema di protezione distale del vaso¹⁰⁵. I risultati pre-

liminari di uno studio randomizzato con più di 800 pazienti sottoposti a stenting del graft venoso (Baim D.S., studio SAFER, 2000, comunicazione personale) dimostrano una significativa riduzione degli eventi ischemici con un miglior flusso TIMI nei casi con protezione distale. In sintesi, pensiamo che il vantaggio clinico che si ottiene con lo stent giustifica il suo impiego in questa condizione e che, contemporaneamente, questa procedura debba essere praticata, laddove anatomicamente possibile, con qualche sistema di protezione distale.

Oltre alle caratteristiche delle stenosi, alcune condizioni cliniche possono influenzare la strategia di rivascolarizzazione in favore dell'impiego dello stent. Nei pazienti diabetici, che hanno una significativa maggiore incidenza di restenosi/riocclusione e una prognosi sfavorevole dopo angioplastica^{60,106,107}, l'impiego dello stent riduce l'incidenza della restenosi (25% circa) e migliora il successivo decorso clinico¹⁰⁷, specialmente se associato ad abciximab¹⁰⁸, rendendolo sovrapponibile a quello della popolazione non diabetica.

Bisogna infine ricordare che nei malati con disfunzione ventricolare sinistra o con insufficienza renale cronica, lo stent consente di ridurre il tempo della procedura ed anche la quantità del mezzo di contrasto impiegato.

Stent condizionale

Il termine "stent condizionale" è un termine coniato per indicare l'uso dello stent solo nei casi dove si attende un sicuro beneficio in contrasto con lo stenting elettivo dove invece il presidio viene utilizzato in tutti i casi fattibili al di là della sua certa necessità.

L'identificazione dei pazienti che non hanno bisogno di stent deriva da un problema di costi e dalle limitazioni e complicanze inerenti all'uso dello stent: infatti, il costo economico a 6 mesi di una procedura con stent è più alto dell'angioplastica^{109,110}, la trombosi subacuta dello stent è una complicanza infrequente ma potenzialmente letale e la restenosi intrastent rimane la principale limitante all'uso del presidio.

Diversi parametri clinici, morfologici e funzionali sono stati utilizzati per cercare di identificare i pazienti a basso rischio di restenosi³⁴. Dai primi studi randomizzati con lo stent si è visto che il diametro minimo luminale immediatamente dopo la procedura è il più potente elemento in grado di condizionare il risultato a distanza e che una stenosi residua < 30% (stent-like) si associa ad un'incidenza di restenosi del 16% al follow-up^{33,111}.

Sappiamo che la stabilità del risultato angiografico dopo 20-30 min dall'ultimo gonfiaggio ha una bassa incidenza di restenosi¹¹², e che lo stent è in grado di diminuire l'incidenza di restenosi nei risultati subottimali^{113,114}. In due piccoli studi randomizzati^{110,115} è stato dimostrato che i pazienti con risultato ottimale (stenosi residua < 30%) e stabile (perdita < 0.3 mm a 20-30 min) dopo angioplastica hanno, in confronto allo stent,

un'incidenza di restenosi (18 vs 16%, $p = \text{NS}$)¹¹⁰ e una necessità di successivi interventi di rivascolarizzazione sovrapponibile.

L'aggiunzione di parametri funzionali quali la riserva di flusso coronarico assoluto^{19,20,116,117} o la riserva di flusso frazionale miocardico¹²¹ nella definizione di angioplastica ottimale ci aiuta a individuare meglio i casi a basso rischio di restenosi al follow-up consentendo di ridurre la necessità di utilizzare uno stent in circa il 50% dei casi. Dagli studi randomizzati utilizzando la riserva di flusso coronarico assoluto, si evince che il confronto fra le strategie con stenting elettivo e stenting condizionato da un risultato subottimale, consente una simile incidenza di nuove procedure di rivascolarizzazione (dal 10 al 13% circa) a 6 mesi^{20,116,117}, ma che lo stent sembrerebbe comunque aggiungere beneficio al risultato ottimale con il solo pallone¹¹⁷. Fino ad oggi, non ci sono studi randomizzati che valutino lo stenting condizionale con la riserva di flusso frazionale miocardico.

L'ecografia intravascolare consente una miglior strategia di dilatazione, con migliori risultati a breve e lungo termine, utilizzando palloncini di diametro maggiore rispetto a quello calcolato con la sola angiografia, senza che necessariamente aumenti il rischio di una dissezione^{82,83}. Recentemente è stato segnalato che con questo metodo si può ottenere un risultato ottimale (area luminale minima $\geq 65\%$ senza dissezione occlusiva) in circa 50% dei casi con una rivascolarizzazione della lesione trattata (TLR) < 10%¹¹⁹. Non ci sono ancora studi di confronto fra stent condizionato dal risultato dell'angioplastica eco-guidata e stenting elettivo e non sono ancora definiti i criteri di angioplastica ottimale con l'eco intravascolare¹²⁰⁻¹²³.

Ultimamente, la popolarità dello stenting condizionale è diminuita notevolmente, probabilmente perché le strategie disponibili allungano i tempi procedurali e i costi addizionali dell'attrezzatura necessaria annullano i potenziali vantaggi di risparmiare uno stent¹²⁴. In alcune situazioni anatomiche particolari come la stenosi del tratto prossimale dell'arteria discendente anteriore, specialmente nel paziente instabile¹²⁵, dove lo stent è praticamente d'obbligo, una strategia di stenting diretto sembrerebbe più appropriata.

D'altra parte, nelle malattie molto diffuse e nei vasi piccoli, dove finora lo stent ha risultati deludenti a lungo termine, una strategia mirata ad ottenere un risultato ottimale con il solo pallone¹²⁶ e l'applicazione dello stent solo di fronte a un risultato insoddisfacente, ci sembra un approccio adeguato al giorno d'oggi.

Le sindromi ischemiche acute

L'infarto miocardico acuto. Una riperfusione rapida, completa e stabile del vaso di necrosi è di fondamentale importanza nella prognosi dei pazienti con infarto del miocardio ed è, di conseguenza, l'obiettivo principale della terapia¹²⁷⁻¹³⁰.

Nei primi studi di confronto l'angioplastica primaria si è dimostrata superiore alla trombolisi nell'ottenere una maggiore percentuale di ricanalizzazione con flusso TIMI 3, una minore frequenza di eventi ischemici successivi a breve termine, una minore incidenza di ictus emorragico e minore mortalità a lungo termine¹³¹⁻¹³⁸. Questo vantaggio sembra ancora più evidente nei pazienti anziani, con segni di scompenso, con infarto esteso o con presentazione di sottoslivellamento del tratto ST^{131,138-141}.

Nonostante i migliori risultati in confronto alla terapia farmacologica, la ripercussione con solo pallone ha un'elevata percentuale di eventi ischemici precoci con riucluzione e reinfarto e di restenosi tardiva > 40% con necessità di nuova procedura di rivascolarizzazione^{131-134,142}.

Lo stent, come già accennato, si era dimostrato efficace nel ridurre le complicanze acute^{45,46} e l'incidenza di restenosi nei pazienti elettivi^{32,33}. Tuttavia, lo stent è stato storicamente controindicato in presenza di trombo per il rischio di occlusione subacuta¹⁴³. Con la riduzione di questa complicanza, dopo il miglioramento delle tecniche di posizionamento dello stent e della terapia antiaggregante^{49,51}, l'infarto acuto non è più considerato una controindicazione al suo impianto.

Le prime osservazioni cliniche¹⁴⁴ ed una serie di piccoli studi randomizzati¹⁴⁵⁻¹⁴⁸ hanno confermato le aspettative di un elevato successo procedurale (> 98%) e di una riduzione degli eventi ischemici acuti e dell'incidenza di restenosi a 6 mesi. La superiorità dello stent in confronto al solo pallone è stata riportata anche dopo angioplastica ottimale con una significativa riduzione di riucluzione/restenosi sia a 1 (3 vs 17%, $p < 0.01$) che a 6 mesi (17 vs 43%, $p < 0.05$)¹⁴⁹. Il basso numero di pazienti, la selezione dei casi e l'elevata esperienza dei centri che hanno partecipato a questi studi non consentono, tuttavia, la generalizzazione dei risultati¹⁵⁰.

Lo studio Stent PAMI¹⁵¹ confronta in forma randomizzata l'uso di uno stent medicato con eparina all'angioplastica con solo pallone in 900 pazienti con infarto acuto entro 12 ore. In questo studio si conferma un elevato successo procedurale ed una significativa riduzione, nel gruppo trattato con lo stent, della necessità di eseguire una nuova rivascolarizzazione del vaso di necrosi sia a 30 giorni (1.3 vs 3.8%, $p = 0.02$) che a 6 mesi (7.7 vs 17%, $p < 0.001$) e di restenosi (20.3 vs 33.5%, $p < 0.001$) con un endpoint combinato (morte, reinfarto, stroke e rivascolarizzazione per ischemia) significativamente inferiore (12.6 vs 20.1%, $p < 0.01$). Due aspetti di questo studio erano tuttavia preoccupanti: l'osservazione di un flusso TIMI 3 leggermente inferiore nel gruppo di pazienti trattati con lo stent (89.4 vs 92.7%) e un trend di mortalità più elevata a 30 giorni (3.5 vs 1.8%, $p = \text{NS}$), a 6 mesi (4.2 vs 2.7%, $p = \text{NS}$)¹⁵¹ e a 1 anno (5.8 vs 3.1%, $p = 0.07$)¹⁵².

Recentemente sono stati presentati i risultati dello studio CADILLAC¹⁵³, che ha confrontato l'uso di stent (non medicato, di nuova generazione) e abciximab nel-

l'infarto acuto del miocardio con un disegno fattoriale 2×2 in più di 2000 pazienti. In questo studio, lo stent a differenza dello studio Stent PAMI non ha diminuito il flusso TIMI né aumentato la mortalità. L'endpoint primario dello studio, che era la sopravvivenza senza eventi ischemici a 6 mesi, è risultato significativamente superiore nei pazienti trattati con stent in confronto al pallone da solo (10.9 vs 19.3%, $p < 0.001$ senza abciximab e 10.8 vs 15.2%, $p < 0.01$ con abciximab), e questa differenza è dovuta esclusivamente alla necessità di una nuova procedura di rivascolarizzazione per ischemia. Ancora non sono stati presentati i risultati angiografici né di funzione ventricolare a 6 mesi.

L'uso di farmaci anti-glicoproteina (GP) IIb/IIIa, in particolare abciximab, durante le procedure di angioplastica elettiva ha ridotto del 30-50% l'incidenza di eventi ischemici acuti¹⁵⁴⁻¹⁵⁶. Questo beneficio è stato confermato anche durante angioplastica primaria¹⁵⁷. L'associazione di abciximab e stent nell'ambito dell'infarto miocardico acuto consente una maggior frequenza di risoluzione del sopraslivellamento del tratto ST¹⁵⁸ e migliora la perfusione microvascolare e il recupero contrattile dell'area a rischio¹⁵⁹ in confronto ai pazienti trattati solo con lo stent. Nello stesso studio CADILLAC¹⁵³, dove apparentemente il farmaco non aggiunge beneficio all'utilizzo dello stent, si è visto che i pazienti che hanno ricevuto abciximab hanno un miglior recupero di flusso e meno eventi ischemici a 30 giorni, il che si dovrebbe tradurre in una migliore prognosi a lungo termine.

Questi dati suggeriscono che i due trattamenti agiscono sinergicamente alla riduzione delle complicanze ischemiche postangioplastica. Di fatto, recentemente è stato pubblicato il confronto fra quello che al momento viene considerata la miglior trombolisi (attivatore tissutale del plasminogeno accelerato) con la miglior angioplastica (stent e abciximab), dove si dimostra effettivamente, in solo 70 pazienti per braccio, che lo stent con abciximab è significativamente superiore nell'ottenere una ripercussione completa, nel ridurre l'area di necrosi e nel decorso a lungo termine¹⁶⁰.

Tuttavia, il rischio di microembolizzazione coronarica, frequente nell'angioplastica elettiva, può essere ancora maggiore nell'infarto acuto in considerazione della quantità di materiale trombotico presente¹⁶¹. In queste situazioni, oltre all'utilizzo di farmaci anti-IIb/IIIa che hanno dimostrato di ridurre le complicazioni ischemiche, pensiamo possa essere utile un sistema di protezione distale del vaso onde evitare l'embolizzazione. La nostra esperienza iniziale¹⁶² associando il posizionamento di stent e pretrattamento con abciximab con uno di questi sistemi è incoraggiante (Fig. 1), ma per un giudizio sull'efficacia, in termini clinici, di questa strategia dobbiamo aspettare studi randomizzati di confronto con le tecniche standard.

L'angina instabile. Dall'introduzione dell'angioplastica primaria, le indicazioni a rivascolarizzazione percu-

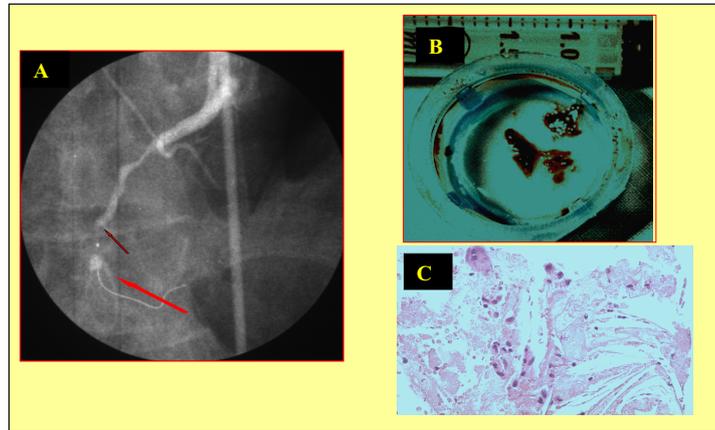


Figura 1. Un caso di infarto acuto del miocardio. A sinistra (A) si mostra la coronaria destra sondata da una guida con pallone distale occlusivo (freccia grande) come sistema di protezione e catetere per aspirazione (freccia piccola). Nella parte superiore destra (B) si mostra il materiale trombotico aspirato e sotto (C) l'esame istologico che documenta (400×) placca aterosclerotica con cristalli di colesterolo e cellule giganti.

tanea si sono allargate progressivamente e con gli anni la frequenza di pazienti sottoposti a rivascolarizzazione d'urgenza per angina instabile è notevolmente aumentata al punto di costituire più del 50% del lavoro di molti laboratori di emodinamica¹⁶³.

La prognosi dei pazienti con angina instabile è diversa a seconda della presenza o meno di alcuni fattori di rischio, tra i quali troviamo la presentazione clinica, le modificazioni elettrocardiografiche, la positività di marker di danno miocardico e l'instabilità emodinamica¹⁶³⁻¹⁶⁵. Proprio nei pazienti a maggior rischio è dove possiamo ottenere un beneficio terapeutico con una strategia più aggressiva¹⁶⁶⁻¹⁷⁰.

Negli ultimi anni abbiamo imparato che l'aggregazione piastrinica, la formazione di trombo e la vasocostrizione secondaria alla rottura della placca aterosclerotica giocano un ruolo fisiopatologico centrale nell'angina instabile¹⁶³. Recentemente è stato riportato che l'instabilità della placca correla, fra altri, con l'aumento dei livelli di alcuni fattori emostatici (attivatore tissutale del plasminogeno, fattore di von Willebrand), che si normalizzano dopo angioplastica coronarica, suggerendo una stabilizzazione delle lesioni dopo la procedura¹⁷¹. L'angioplastica coronarica tradizionale, tuttavia, nei pazienti con angina instabile è gravata da una più alta incidenza di complicanze procedurali e di restenosi a 6 mesi rispetto ai pazienti stabili¹⁷²⁻¹⁷⁴.

L'introduzione dello stent coronarico ha permesso di ottenere una notevole riduzione delle complicanze maggiori associate all'angioplastica, nonostante la maggiore complessità del quadro clinico e dell'anatomia coronarica dei pazienti trattati¹⁷⁵. Anche se non sono stati pubblicati dei lavori randomizzati di confronto tra l'impiego degli stent e l'angioplastica coronarica con il solo pallone in questi pazienti, alcuni studi osservazionali riportano che l'utilizzo di stent permette di ottenere un'incidenza di complicanze e di restenosi a 6 mesi simile a quella dei pazienti con angina stabile^{176,177}. Tuttavia, come già segnalato, lo stent in am-

biente trombotico si associa a maggiore incidenza di trombosi subacuta¹⁴³, probabilmente dovuta all'effetto di attivazione piastrinica causato dallo stent stesso e dall'eparina¹⁷⁸ senza adeguata premedicazione antiaggregante.

Il pretrattamento con farmaci bloccanti i recettori piastrinici GP IIb/IIIa^{168-170,179} appare particolarmente utile in questi pazienti ad alto rischio. Recentemente lo studio GUSTO IV¹⁸⁰ ha valutato se queste molecole possano da sole stabilizzare il quadro clinico, come suggerivano i dati di alcuni precedenti studi^{170,179}. In questo trial¹⁸⁰, tuttavia, non è stata trovata differenza di eventi fra i pazienti trattati o meno con abciximab. Un'ipotesi per spiegare la differenza di effetto degli anti-IIb/IIIa nell'angina instabile, quando utilizzati da soli o prima della rivascolarizzazione percutanea, è che l'angioplastica provocherebbe microembolizzazioni¹⁶¹ che trovano beneficio con l'uso di anti-IIb/IIIa. Di fatto, sia nello studio CAPTURE¹⁷⁰ che nello studio PURSUIT¹⁷⁹, che suggerivano un effetto terapeutico prima della rivascolarizzazione, il beneficio si è osservato solo nei pazienti successivamente sottoposti ad angioplastica.

In una successiva analisi dello studio EPIC¹⁶⁹, in 489 pazienti con angina instabile, trattati con angioplastica semplice e randomizzati a terapia infusione con abciximab, è stata riportata una significativa riduzione del rischio di morte e infarto sia a 30 giorni che a 6 mesi.

Nello studio EPISTENT¹⁵⁶, che ha valutato l'associazione di stent e abciximab in una popolazione eterogenea, nel sottogruppo di pazienti con angina instabile classe IIIB (più di 150 per braccio) si è osservata una significativa riduzione di eventi ischemici maggiori (morte, infarto, rivascolarizzazione urgente) a 30 giorni, dal 14,8% nel gruppo stent + placebo al 7,3% nel gruppo con angioplastica semplice e abciximab e al 4,8% nel gruppo stent + abciximab ($p < 0.05$).

Il vantaggio dell'associazione stent con farmaci anti-IIb/IIIa appare evidente analizzando i risultati degli

ultimi due studi che dimostrano il vantaggio di una strategia interventistica in confronto a una attendista nell'angina instabile^{181,182}. Nello studio FRISC II¹⁸¹, che utilizzava stent ed eparina a basso peso molecolare, la probabilità di infarto nei pazienti trattati con angioplastica in confronto alla sola terapia medica nei primi 30 giorni è leggermente superiore (circa 6%, $p = \text{NS}$), dovuto agli eventi periprocedurali. Questa eventualità invece, è significativamente inferiore nello studio TACTICS¹⁸² (3.1 vs 5.8%, $p < 0.01$) che utilizzava stent e premedicazione con tirofiban.

Con l'informazione disponibile fino ad oggi, pensiamo che la rivascolarizzazione percutanea nell'angina instabile debba considerare, laddove è possibile, l'utilizzo di stent e premedicazione con un farmaco anti-IIb/IIIa.

Restenosi intrastent

Nonostante gli stent abbiano ridotto sostanzialmente l'incidenza di restenosi, tale evenienza è ancora significativa. La restenosi intrastent inoltre, è una complicanza difficile da trattare con terapia convenzionale con una recidiva in più del 50% dei casi¹⁸³⁻¹⁸⁵.

Come discusso prima, a differenza di quanto succede dopo dilatazione con solo pallone dove il meccanismo della restenosi è dovuto principalmente alla retrazione elastica precoce e al rimodellamento negativo tardivo, la restenosi dopo posizionamento di stent è dovuta quasi esclusivamente alla proliferazione neointimale¹⁸⁶.

Nella restenosi intrastent la risposta ad una nuova procedura di rivascolarizzazione percutanea non è omogenea. È stato descritto che il rischio di recidiva è maggiore quando l'intervallo di sviluppo della restenosi è breve (< 3 mesi), nei graft venosi e nelle restenosi ricorrenti¹⁸⁷. Inoltre, è stato ipotizzato che la risposta all'aggressione endoteliale può essere prevista da un polimorfismo specifico per il gene dell'enzima di conversione dell'angiotensina: un genotipo D/D si trova presente nell'80% delle restenosi diffuse e nel 36% di quelle focali, mentre il genotipo I/I si trova solo nel 3% delle lesioni diffuse e nel 6% di quelle focali¹⁸⁸. Uno dei principali elementi predittivi di ricorrenza di restenosi è il pattern stesso di proliferazione intimale all'in-

terno dello stent. Una classificazione recentemente proposta dal gruppo di Washington¹⁸⁹ distingue quattro tipi di restenosi angiografica (Tab. I) con un rischio di recidiva che va dal 19% nel tipo focale al 50-83% nei tipi proliferativi o con occlusione totale.

Angioplastica con solo pallone. Nella serie più ampia riportata finora¹⁹⁰, l'approccio con solo pallone consentiva un elevato successo procedurale praticamente senza complicanze acute, ma l'incidenza di restenosi è risultata del 54%. In un'altra serie di pazienti, è stata osservata una recidiva di solo 12% nelle lesioni focali e > 80% nelle lesioni diffuse¹⁹¹. Mediante ecografia intravascolare¹⁹² si è visto che il guadagno luminale con questo approccio è dovuto in parte (56%) ad un aumento del diametro dello stent e in parte (44%) ad una diminuzione del volume neointimale (presumibilmente per estrusione del tessuto fuori dallo stent o ridistribuzione all'interno dello stent). L'elevata stenosi residua (18%) osservata in questo studio riflette l'incapacità del pallone nel ridistribuire sufficiente tessuto neointimale, e questo potrebbe spiegare l'inefficacia di questa strategia nelle lesioni diffuse in confronto alle focali. Alcuni casi presentano restenosi dovuta, almeno in parte, ad un'inadeguata espansione dello stent¹⁹². Al momento attuale, è probabile che l'utilizzo del solo pallone si dovrebbe limitare a due sole situazioni: restenosi angiografica di tipo focale o documentazione con ecografia intravascolare di dilatazione inadeguata (o sotto-dimensionamento) dello stent.

Debulking. Dati i risultati scoraggianti ottenuti con il solo pallone, specie nelle lesioni diffuse, altre strategie meccaniche sono state utilizzate per trattare la restenosi intrastent. Visto che la maggior limitazione del pallone è la sua incapacità di spostare sufficiente tessuto neointimale dall'interno dello stent, le procedure di rimozione o ablazione di questo tessuto in eccesso sono sembrate attraenti.

Vari tipi di aterotomi sono stati usati per trattare la restenosi intrastent. L'aterectomia con laser in confronto all'angioplastica semplice, è stata valutata nello studio LARS che ha documentato un buon risultato acuto, con più del 10% di complicanze acute dovute fondamentalmente a dissezione¹⁹³, ma nessun vantaggio clinico ad 1 anno sia per eventi clinici maggiori sia per la

Tabella I. Classificazione e prognosi della restenosi intrastent.

Tipo restenosi (grado)	Proliferazione neointimale (angiografia)	Incidenza (%)	TVR (% 1 anno)
Focale (I)	≤ 10 mm all'interno dello stent	42	19
Diffusa (II)	> 10 mm all'interno dello stent	21	35
Proliferativa (III)	Sorpassa i bordi dello stent	30	50
Occlusione totale (IV)	Occlude completamente il vaso	7	83

TVR = rivascolarizzazione del vaso trattato. Da Mehran et al.¹⁸⁹, modificata.

necessità di nuova procedura di rivascolarizzazione (TLR 30 vs 32%)¹⁹⁴.

L'aterectomia rotazionale, nel trattamento della restenosi intrastent diffusa, è stata valutata in un registro multicentrico che ha documentato un buon successo angiografico e ridotte complicanze¹⁹⁵. Nonostante i dati preliminari dello studio randomizzato ROSTER documentino un miglior decorso clinico a lungo termine¹⁹⁶ con questa procedura, nello studio randomizzato ARTIST¹⁹⁷, il decorso clinico e angiografico a 6 mesi è risultato più favorevole con l'angioplastica semplice in confronto all'aterectomia rotazionale seguita da dilatazione con pallone a bassa pressione. Il confronto di aterectomia rotazionale e pallone con aterectomia con laser e pallone non ha dimostrato differenze nel decorso clinico a lungo termine fra le due strategie¹⁹⁸.

Nella limitata esperienza riportata in letteratura, la DCA nel trattamento della restenosi intrastent ha un successo procedurale > 90% con una TLR a 6 mesi del 28% circa^{199,200}, ma l'incidenza di infarto periprocedurale può essere elevata¹⁷⁴ e in più del 60% delle procedure vi è evidenza macroscopica di rimozione di parte degli stent^{200,201}.

Recentemente abbiamo riportato²⁰² in un registro multicentrico l'esperienza iniziale con un nuovo tipo di aterotomo, X-sizer (Endicor, Carlsbad, CA, USA), che "scava" utilizzando una piccola fresa elicoidale (1.5 o 2 mm di diametro) che ruota a bassa velocità (2100 rpm), nel trattamento della restenosi diffusa intrastent. I risultati preliminari di questa casistica sembrano promettenti con una recidiva di restenosi pari al 38.8% e una rivascolarizzazione del vaso trattato pari al 16.6% a 6 mesi.

Restenting. L'angioplastica con il solo pallone non è in grado di recuperare le dimensioni luminali ottenute al momento dell'impianto dello stent¹⁹² mentre il posizionamento di un nuovo stent all'interno del primo consente questo risultato²⁰³. Se l'ipotesi di "bigger is better", queste maggiori dimensioni dovrebbero tradursi in un miglior risultato a lungo termine. Tuttavia, i risultati clinici finora sono scarsi e contrastanti²⁰³⁻²⁰⁵. È possibile che un nuovo stent in lesioni già predisposte ad una proliferazione neointimale eccessiva come risposta ad un corpo estraneo, stimoli una nuova risposta iperplastica esuberante con nuova restenosi che potrebbe essere neutralizzata con terapia antiproliferativa²⁰⁶. Aspettiamo i risultati a lungo termine dello studio RIBS che ha confrontato in forma randomizzata la strategia con solo pallone o stent nello stent in più di 450 pazienti con restenosi intrastent²⁰⁷ (Alfonso F., studio RIBS, 2000, comunicazione personale).

Cutting balloon. L'esperienza con *cutting balloon* in 90 pazienti recentemente riportata da Stankovic et al.²⁰⁸ è incoraggiante con restenosi angiografica del 20% e TLR dell'11%. In due studi che confrontano il *cutting balloon* con il solo pallone, con controlli appaiati non randomizzati, i risultati sono contrastanti^{209,210}. In un

piccolo studio randomizzato²¹¹ la restenosi con *cutting balloon* è significativamente inferiore a quella con solo pallone (7.7 vs 32%). In un'altra serie con più di 180 pazienti con restenosi intrastent ad alto rischio di recidiva²¹² il *cutting balloon*, in confronto al solo pallone, ha consentito una riduzione significativa di restenosi (30 vs 60%) e di TLR (24 vs 53%). Aspettiamo i risultati a lungo termine dello studio REDUCE-2 che confronta in forma randomizzata il *cutting balloon* con il pallone da solo in più di 500 pazienti con restenosi intrastent (Suzuki T., studio REDUCE-2, 2000, comunicazione personale).

Terapia antiproliferativa. Visto che la restenosi intrastent è dovuta quasi esclusivamente a proliferazione neointimale, le terapie che possano inibire questo processo offrono le migliori speranze per prevenire questa complicanza.

Brachiterapia. L'efficacia delle radiazioni ionizzanti per prevenire altre malattie proliferative benigne (cheiloide, pterigion oculare) ha posto le basi teoriche per l'uso della radioterapia intracoronarica (brachiterapia) nel trattamento della restenosi intrastent. Diversi studi clinici hanno dimostrato una drammatica riduzione nella recidiva di restenosi intrastent (da 17-26 vs 52-67% nei pazienti trattati con solo pallone) con la somministrazione mediante catetere sia di radiazioni gamma che di radiazioni beta^{184,213,214}. Tuttavia, alcune considerazioni di precauzione sono necessarie con questo nuovo tipo di terapia: in primo luogo, sono stati fatti studi randomizzati prima ancora che fosse chiara la dosimetria, la fonte (guidina, pallone, stent, ecc.) o il tipo (gamma, beta, ecc.) di radiazione da somministrare; e più importante ancora, non si conosce l'efficacia né la sicurezza a lungo termine di questa terapia. In effetti, è stata riportata un'elevata incidenza (> 8%) di trombosi tardiva²¹⁵ che probabilmente può essere contrastata con una terapia antiaggregante più prolungata²¹⁶. Inoltre, nonostante la restenosi sia significativamente minore anche a 3 anni di distanza, nei pazienti trattati con radiazioni, a differenza del gruppo placebo, si verifica un'ulteriore diminuzione luminale²¹⁷, suggerendo solo un ritardo nel processo proliferativo e che il vantaggio iniziale si possa perdere in controlli successivi.

La brachiterapia mediante stent radioattivi (beta) non si è dimostrata utile nella prevenzione della restenosi per un'elevata incidenza di restenosi ai margini dello stent ("a caramella"), e non è stata risolta con stent ad alta attività iniziale^{218,219}.

Stent rivestiti, rilascio locale di farmaci. Un altro approccio è l'utilizzo di materiali particolari di rivestimento degli stent o il rilascio locale di farmaci con un'azione mirata contro la risposta iperplastica cellulare.

Esistono tre diversi metodi attraverso i quali è possibile ottenere il rilascio di farmaci nell'ambito di impianto di uno stent: a) utilizzo di materiali in grado di

assorbire il farmaco e successivamente rilasciarlo mediante diffusione o biodegradazione del materiale stesso; b) stent metallico rivestito da un materiale inerte o biocompatibile che può essere utilizzato come deposito per il farmaco che deve essere rilasciato; c) considerare separatamente l'impianto dello stent dal rilascio del farmaco tramite un apposito catetere per il rilascio intramurale prima o dopo l'impianto²²⁰.

L'uso degli stent polimerici completamente biodegradabili è limitato *in vivo* dalla reazione infiammatoria locale che provoca ancora una maggiore restenosi²²⁰. Recentemente tuttavia, sono stati riportati incoraggianti risultati a lungo termine con ecografia intravascolare di un nuovo stent biodegradabile autoespandibile a base di acido polilattico²²¹, il che suggerisce di non abbandonare completamente la strada degli stent biodegradabili.

Il rivestimento con materiale biocompatibile tipo fosforil-colina (Penchant), carboni (Carbostent), silicene-carburo (Biotronik, Tenax), carbonio diamante-simile (Phytis) si basa sull'ipotesi che una minore reazione tissutale si può tradurre in una minore incidenza di restenosi. L'esperienza iniziale con il Penchant e il Carbostent è incoraggiante²²², ma ancora non sono disponibili i risultati di studi randomizzati con questo tipo di stent. Interessante per le potenzialità di uso è che, grazie al processo di *cross-linking*, la ricopertura con fosforil-colina consente la possibilità di legare farmaci di diverso tipo²²⁰.

Il rilascio locale di farmaci tramite appositi cateteri (eparina, corticosteroidi, oligonucleotide antisense del protooncogene *c-myc*, paclitaxel o l'infusione di cellule endoteliali) non ha dato i risultati sperati²²⁰. Una riduzione nella formazione di neointima è stata osservata con l'utilizzo di eparina a basso peso molecolare, angioproteina e alcol etilico^{220,223}. Per adesso questa è una tecnologia promettente con problemi tecnici non ancora risolti e che ha bisogno di cateteri appositamente disegnati che aumentano il costo della procedura.

Il metodo più semplice, elegante e probabilmente economico per il rilascio di farmaci è l'utilizzo di stent metallici rivestiti da materiali in grado di veicolare (presentare) o eluire (rilascio controllato) il farmaco. Nello studio BENESTENT II¹²⁵ che ha utilizzato lo stent Palmaz-Schatz rivestito da Carmeda (destrano solfato e poliamide) in grado di legare covalentemente con l'eparina, è stata dimostrata la fattibilità e sicurezza di questo tipo di stent con una percentuale di restenosi inferiore al BENESTENT I³². Diversi altri farmaci sono in fase di studio a livello preclinico²²⁰.

Due farmaci utilizzati nella ricopertura di stent metallici, sono stati recentemente segnalati come "straordinariamente efficaci" nella riduzione della proliferazione intimale dopo stent.

Il paclitaxel (taxol, farmaco antitumorale stabilizzatore dei microtubuli con spiccata attività antiproliferativa) ha dimostrato una riduzione > 60% della proliferazione neointimale nel modello animale²²⁴ e una ridu-

zione, in confronto allo stent non ricoperto, dal 56 allo 0% nell'incidenza di restenosi in un piccolo studio clinico randomizzato²²⁵.

Lo stent ricoperto con Sirolimus (rapamicina, farmaco antirigetto che inibisce la proliferazione delle cellule muscolari lisce bloccando il ciclo cellulare) nel modello animale riduce l'iperplasia neointimale, in forma dose-dipendente, senza impedire l'endotelizzazione dello stent²²⁶⁻²²⁸. I dati clinici iniziali con questo stent ricoperto mostrano che la concentrazione in circolo del farmaco è circa 10 volte inferiore a quella osservata nella terapia antirigetto. Nei primi 45 pazienti trattati con questo stent e controllati a 6 mesi con ecografia intravascolare, l'incidenza di restenosi è dello 0%²²⁸.

Questi risultati sono molto entusiasmanti, ma le considerazioni fatte per la brachiterapia sono applicabili anche in questo caso e cioè bisogna attendere i risultati a lungo termine per quanto riguarda l'efficacia (rallentamento vs blocco del processo proliferativo) e soprattutto la sicurezza (occlusione tardiva) di questa strategia terapeutica.

Conclusioni

Nell'angioplastica del paziente con un'ischemia miocardica cronica, lo stent, quando anatomicamente possibile, deve essere utilizzato obbligatoriamente in una situazione di *bail-out*, di un risultato subottimale, in presenza di graft venosi, nelle lesioni del primo tratto della discendente anteriore e nelle occlusioni coronariche croniche. Deve invece essere fortemente raccomandato nel trattamento delle restenosi e in quelle situazioni cliniche dove è essenziale eseguire una procedura rapida e/o con il minimo utilizzo di mezzo di contrasto. L'utilizzo dello stent nelle lesioni coronariche lunghe ed in vasi piccoli dovrebbe essere preceduto dalla valutazione con ecografia intravascolare. È sconsigliato, invece, nei vasi realmente piccoli e nella restenosi intrastent.

Le stesse considerazioni anatomiche fatte nel paziente stabile sono valide nelle sindromi ischemiche acute, ma la necessità di una rapida stabilizzazione del quadro clinico-anatomico consigliano una maggiore larghezza nell'uso dello stent.

La restenosi intrastent continua ad essere un problema di difficile soluzione. Molti aspetti della terapia della restenosi intrastent non sono ancora risolti. Alcune strategie terapeutiche mirate all'inibizione della proliferazione neointimale sono molto promettenti ma, prima di adottarle diffusamente, è necessario avere dati sull'efficacia e sicurezza a lungo termine in studi randomizzati e in popolazioni non selezionate.

Nel frattempo, noi pensiamo che alcuni principi emersi negli ultimi anni siano ancora validi: in primo luogo, come evidente, la prevenzione e cioè evitare l'impianto di stent quando non imprescindibile. Se lo stent deve essere posizionato ottimizzare il risultato,

eventualmente con *debulking* prima dello stent o utilizzando ecografia intravascolare o parametri fisiologici. Crediamo che sia importante evitare il reintervento per restenosi intrastent in pazienti asintomatici senza ischemia inducibile perché la prognosi è buona. Nel caso di restenosi intrastent di tipo focale, la strategia più economica ed efficace è la ridilatazione con solo pallone. Il problema della restenosi intrastent di tipo diffuso per adesso va affrontata con qualche tipo di *debulking*. I pazienti ad alto rischio di recidiva di restenosi intrastent probabilmente vanno approcciati con terapia antiproliferativa tipo brachiterapia e in futuro probabilmente con farmaci locali.

Riassunto

L'introduzione e la diffusione dello stent ha portato un importante e fondamentale vantaggio nella cardiologia interventista. Questo presidio ha liberato l'emodinamista dallo stand-by cardiocirurgico, riducendo le complicanze dell'angioplastica sia in fase acuta che nel follow-up tardivo. Se in una prima fase gli studi sullo stent sono stati indirizzati a gruppi ristretti di popolazione, oggi il miglioramento delle tecniche di impianto dello stent ha portato ad un più vasto utilizzo che ha compreso anche le lesioni da restenosi, le lesioni croniche, le lesioni nei piccoli vasi, i graft venosi e il trattamento delle sindromi coronariche acute.

Nonostante i grossi progressi la restenosi intrastent resta comunque un problema aperto anche se percentualmente ridotto rispetto all'angioplastica semplice.

In questa revisione vogliamo analizzare, alla luce dei più recenti studi, il problema della restenosi e il corretto uso dello stent nelle diverse situazioni cliniche ed anatomiche.

Parole chiave: Angina; Angioplastica coronarica; Infarto miocardico acuto; Restenosi; Stent coronarico.

Bibliografia

1. Notizie dal GISE. Attività dei laboratori di emodinamica 1999. *Emodinamica* 2000; 20: 10-20.
2. Serruys PW, Rensuing BJ, Hermans LURM, Beatt KJ. Definition of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: a quickly evolving concept. *J Invest Cardiol* 1989; 4: 265-76.
3. Rensing BJ, Hermans WR, Deckers JW, de Feyter PJ, Tijssen JG, Serruys PW. Luminal narrowing after percutaneous luminal balloon angioplasty following a near Gaussian distribution: a quantitative angiographic study in 1445 successfully dilated lesions. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 939-45.
4. Serruys PW. Is there MUSIC in IVUS guided stenting? Is this MUSIC going to be a MUST? *Eur Heart J* 1998; 19: 1122-4.
5. Serruys PW, Luijten HE, Beatt KJ, et al. Incidence of restenosis after successful angioplasty: a time related phenomenon. A quantitative angiographic study in 342 consecutive patients at 1, 2, 3 and 4 months. *Circulation* 1988; 77: 361-71.
6. Barbul A, Pines E, Caldwell M. Growth factors and other aspects of wound healing: biological and clinical implications. *Prog Clin Biol Res* 1988; 266: 161-75.
7. Anderson PJ, Bajaj RK, Baxley WA, Roubin GS. Vascular biology of balloon-expandable flexible coil stents in humans. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 372-81.
8. Kimura T, Kaburagi S, Tashima Y, Nobuyashi M, Mintz GS, Popma JJ. Geometrical remodeling and intimal regrowth as mechanisms of restenosis: observations from Serial Ultrasound Analysis of Restenosis (SURE) trial. (abstr) *Circulation* 1995; 92 (Suppl I): I-76.
9. Silva Orrego P, Belli G, Klugmann S. Coronary angioplasty and coronary artery remodeling. *Cardiologia* 1999; 44: 621-5.
10. Mintz GS, Popma JJ, Pichard A, et al. Arterial remodeling after coronary angioplasty. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996; 94: 35-43.
11. Bauters C, Hubert E, Prat A, et al. Predictors of restenosis after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1291-8.
12. Hirshfeld JW Jr, Schwartz JS, Jugo R, et al. Restenosis after coronary angioplasty: a multivariate statistical model to relate lesion and procedure variables to restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 647-56.
13. Faxon DP. Predicting restenosis: bigger is better but not best. *Circulation* 2000; 101: 946-7.
14. Kuntz RE, Gibson MC, Nobuyashi M, Baim S. A generalized model of restenosis after conventional balloon angioplasty, stenting an atherectomy. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 15-25.
15. Peters RJ, Kok WE, Di Mario C, et al. Prediction of restenosis after coronary balloon angioplasty: results of PICTURE (Post-IntraCoronary Treatment Ultrasound Result Evaluation): a prospective multicenter intracoronary, ultrasound imaging study. *Circulation* 1997; 95: 2254-61.
16. Moussa I, Moses J, Di Mario C, et al. Stenting after Optimal Lesion Debulking (SOLD) registry: angiographic and clinical outcome. *Circulation* 1998; 98: 1604-9.
17. Krams R, Wentzel, Oomen JA, et al. Shear stress in atherosclerosis, and vascular remodelling. *Semin Interv Cardiol* 1998; 3: 39-44.
18. Traub O, Berk BC. Laminar shear stress: mechanisms by which endothelial cells transduce an atheroprotective force. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 677-85.
19. Serruys PW, Di Mario C, Piek J, et al. Prognostic value of intracoronary flow velocity and diameter stenosis in assessing the short and long-term outcome of coronary angioplasty. (The DEBATE Study). *Circulation* 1997; 96: 3369-77.
20. Di Mario C, Moses J, Anderson TJ, et al. Randomized comparison of elective stent implantation and coronary balloon angioplasty guided by online quantitative angiography and intracoronary Doppler. DESTINI Study Group (Doppler Endpoint Stenting International Investigation). *Circulation* 2000; 102: 2938-44.
21. Bech GJW, Pijls NHJ, de Bruyne B, et al. Usefulness of fractional flow reserve to predict outcome after balloon angioplasty. *Circulation* 1999; 99: 883-8.
22. Miller JM, Ohman EM, Moliterno DJ, Califf RM. Restenosis: the clinical issues. In: Topol E, ed. *Textbook of interventional cardiology*. 3rd edition. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1999: 379-415.
23. Maresta A, Balducelli M, Cantini L, et al. Trapidil (triazolopyrimidine), a platelet-derived growth factor antagonist, reduces restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: results from the randomized double-blind STARC trial. *Circulation* 1994; 90: 2710-5.

24. Tsuchikane E, Fukuahra A, Kobayashi T, et al. Impact of cilostazol on restenosis after percutaneous coronary balloon angioplasty. *Circulation* 1999; 100: 21-6.
25. Tardiff JC, Cote G, Lesperance J, et al. Probuco and multivitamins in the prevention of restenosis after coronary angioplasty: Multivitamins and Probuco Study Group. *N Engl J Med* 1996; 337: 365-72.
26. Topol EJ, Leya F, Pinkerton CA, et al. A comparison of directional atherectomy with coronary angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1998; 329: 221-7.
27. Baim DS, Cutlip DE, Sharma SK, et al. Final results of the Balloon vs Optimal Atherectomy Trial (BOAT). *Circulation* 1998; 97: 322-31.
28. Moussa I, Moses J, Colombo A. Debulking: removal of plaque prior to stenting. In: Colombo A, Tobis J, eds. *Techniques in coronary stenting*. London: Martin Duniz, 2000: 327-42.
29. Bramucci E, Angoli L, Merlini PA, et al. Adjunctive stent implantation following directional coronary atherectomy in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 855-60.
30. Lefkowitz J, Blankenship JC, Anderson KM, et al. Increased risk of non-Q wave myocardial infarction after directional atherectomy is platelet dependent: evidence from the EPIC trial. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 849-55.
31. Versaci F, Gaspardone A, Tomai F, et al. A comparison of coronary-artery stenting with angioplasty for isolated stenosis of the proximal left anterior descending coronary artery. *N Engl J Med* 1997; 336: 817-22.
32. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemenij F, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. BENE-STENT Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331: 489-95.
33. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al. A randomized comparison of coronary stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 496-501.
34. Silva Orrego P, Klugmann S. Rivascolarizzazione percutanea coronarica oggi: considerazioni sull'uso dello stent. *G Ital Cardiol* 1999; 29: 1246-58.
35. de Jaegere P, Mudra H, Figulla H, et al. Intravascular ultrasound-guided optimized stent deployment (MUSIC Study). *Eur Heart J* 1998; 19: 1214-23.
36. Mudra H, Macaya C, Zahn R, et al. Interim analysis of the OPTimization with ICUS to reduce stent restenosis (OPTICUS) Trial. *Circulation* 1998; 98: I-363.
37. Dimas AP, Grigera F, Arora R, et al. Repeat coronary angioplasty as treatment of restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1310-4.
38. Kitazume H, Ichira K, Iwama T, Ageishi Y. Repeat coronary angioplasty as the treatment of choice for restenosis. *Am Heart J* 1996; 132: 711-5.
39. Sawada Y, Nosaka H, Kimura T, Noboyoshi M. Initial and six month outcome of Palmaz-Schatz stent implantation: STRESS/BENESTENT equivalent vs non-equivalent lesions. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 252A.
40. Colombo A, Ferraro M, Itoh A. Results of coronary stenting for restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 830-6.
41. Erbel R, Haude M, Hopp HW, et al. Randomized trial comparing stenting and balloon angioplasty for treatment of restenosis after balloon angioplasty. The REST Study Group. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 1996; 27 (Suppl A): 139A.
42. Narins CR, Topol EJ. Approach to restenotic lesions. In: Topol E, ed. *Textbook of interventional cardiology*. 3rd edition. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1999: 417-32.
43. Detre K, Holubkov R, Kelsey S, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in 1985-86 and 1977-81: the National Heart, Lung and Blood Institute Registry. *N Engl J Med* 1988; 318: 265-70.
44. Ellis SG, Cowley MS, Whitlow PL, et al. Prospective case-control comparison of percutaneous transluminal coronary revascularization in patients with multivessel disease treated in 1986-1987 versus 1991: improved in-hospital and 12-month results. Multivessel Angioplasty Prognosis Study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1137-42.
45. de Feyter PJ, de Scheerder I, van den Brand M, et al. Emergency stenting for refractory acute coronary artery occlusion during coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1147-50.
46. 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.
47. Mak KH, Belli G, Ellis SG, Moliterno D. Subacute stent thrombosis: evolving issues and current concepts. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 494-503.
48. Schatz RA, Baim DS, Leon M, et al. Clinical experience with the Palmaz-Schatz coronary stent. Initial results of a multicenter study. *Circulation* 1991; 83: 148-61.
49. Schomig A, Neuman FJ, Kastrati A, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334: 1084-9.
50. Jordan C, Carvalho H, Fajadet J, et al. Reduction of subacute thrombosis rate after coronary stenting using a new anticoagulant protocol. (abstr) *Circulation* 1994; 90 (Suppl I): I-125.
51. Colombo A, Hall P, Nakamura S, et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995; 91: 1676-88.
52. Kimura T, Yokoi H, Nakagawa Y, et al. Three-year follow-up after implantation of metallic coronary artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334: 561-6.
53. Laham RJ, Carozza JP, Berger C, et al. Long-term (4 to 6 year) outcome of Palmaz-Schatz stenting: paucity of late clinical stent-related problems. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 820-6.
54. Narins CR, Holmes DR, Topol EJ. A call for provisional stenting. The balloon is back! *Circulation* 1998; 97: 1298-305.
55. Rahimtoola SH. Left main equivalence is still an unproved hypothesis, but proximal left anterior descending coronary artery disease is a "high risk" lesion. *Am J Cardiol* 1984; 53: 1719-21.
56. Califf RM, Tomabechi Y, Lee KL, et al. Outcome in one vessel coronary artery disease. *Circulation* 1983; 67: 283-90.
57. Klein LW, Weintraub WS, Agarwal JB, et al. Prognostic significance of severe narrowing of the proximal portion of the left anterior descending coronary artery. *Am J Cardiol* 1986; 58: 42-6.
58. Parisi AF, Folland ED, Hartigan P. A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1992; 326: 10-6.
59. RITA-2 Investigators. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the Second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. *Lancet* 1997; 350: 461-8.
60. BARI Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 217-25.
61. King SB III, Lembo NJ, Kosinski AS, et al. A randomized trial comparing coronary angioplasty with coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 1994; 331: 1044-50.
62. Pocock SJ, Henderson RA, Rikards AF, et al. Meta-analysis of randomised trials comparing coronary angioplasty with bypass surgery. *Lancet* 1995; 346: 1184-9.

63. CABRI Trial Participants. First-year results of CABRI (Coronary Angioplasty versus Bypass Revascularisation Investigation). *Lancet* 1995; 346: 179-84.
64. Mark DB, Nelson CL, Califf RM, et al. Continuing evolution of therapy for coronary artery disease. Initial results from the era of coronary angioplasty. *Circulation* 1994; 89: 2015-25.
65. Hueb WA, Bellotti G, Almeida de Oliveira S, et al. The Medicine, Angioplasty or Surgery Study (MASS): a prospective, randomized trial of medical therapy, balloon angioplasty or bypass surgery for single proximal left anterior descending artery stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1600-5.
66. Goldberg S, Azar AJ, Kiemenij F, et al. A meta-analysis on the clinical and angiographic outcomes of stents vs PTCA in the different coronary vessels in the BENESTENT-1 and STRESS-1 and 2 trials. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 1996; 27 (Suppl A): 167A.
67. Chauhan MS, Ho KKL, Baim DS, et al. Clinical and angiographic restenosis after stenting of LAD lesions: insights from a large database of recent stent trials. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 29A.
68. Mehran R, Pister A, Dangas G, et al. Acute and long-term outcomes of minimally invasive direct coronary artery bypass (MIDCAB) surgery. A comparison to single vessel stenting of the left anterior descending artery. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 354A.
69. Rodriguez A, Bernardi V, Navia J, et al. Argentine randomized study: coronary angioplasty with stenting versus coronary bypass surgery in multivessel disease (ERACI II): 30-day and one-year follow-up results. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 51-8.
70. Rodriguez A, Saavedra S, Fernandez C, et al. Percutaneous transluminal coronary revascularization versus coronary bypass surgery in patients with multiple vessel disease and proximal left anterior descending artery stenosis: results from ERACI II study. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 9A.
71. Guzman L, Mendez M, Azzari F, et al. Mild involvement of the distal left main trunk is a major risk factor in PCI to the left coronary ostial lesions. (abstr) *Circulation* 2000; 102 (Suppl II): II-388.
72. Azar AJ, Detre K, Goldberg S, et al. A meta-analysis on the clinical and angiographic outcomes of stents vs PTCA in the different coronary vessel sizes in the BENESTENT-1 and STRESS 1-2 trials. The BENESTENT and Stent Restenosis Study. (abstr) *Circulation* 1995; 92 (Suppl I): I-475.
73. Suwaidi JA, Garratt KN, Rihal CS, et al. Immediate and one-year outcome of coronary stent implantation in small coronary vessels using 2.5 mm stents. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 63A.
74. Briguori C, Nishida T, Adamian M, Di Mario C, Colombo A. Treatment of small coronary vessels with complex lesions. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 63A.
75. Keane D, Azar AJ, Serruys PW, et al, on behalf of the BENESTENT Investigators. Outcome following elective stent implantation in small coronary arteries. (abstr) *Eur Heart J* 1995; 16: 335.
76. Savage M, Fishman D, Rake R, et al. Elective coronary stenting versus balloon angioplasty in smaller coronary arteries: results from the STRESS study. The STRESS Trial Investigators. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 253A.
77. Morice MC, Valeix B, Bradai R, et al. Coronary stenting of small coronary arteries: preliminary results of a pilot study with the 2.5 mm Microstent AVE. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 16A.
78. Dean LS, Zidar JP, Voorhees WD, et al. Stenting in small vessels GRII intracoronary stent in a multicenter registry study. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 1997; 29 (Suppl A): 396A.
79. Chan CN, Tan AT, Koh TH, et al. Intracoronary stenting in the treatment of acute or threatened closure in angiographically small coronary arteries (< 3 mm) complicating percutaneous transluminal angioplasty. *Am J Cardiol* 1995; 75: 23-5.
80. Romero M, Suarez di Lazo A, Medina M. Elective stenting for the treatment of lesions located in small coronary arteries. (abstr) *Eur Heart J* 1996; 17: 217.
81. Savage MP, Jefferson P, Fishman DL, et al. Enhanced neointimal proliferation is responsible for the suboptimal long-term outcome of stents in small vessels. (abstr) *Circulation* 2000; 102 (Suppl II): II-388.
82. Stone GW, Hodgson JM, Goar FG, et al. Improved procedural results of coronary angioplasty with intravascular ultrasound-guided balloon sizing. The CLOUT pilot trial. Clinical Outcomes with Ultrasound Trial (CLOUT) Investigators. *Circulation* 1997; 95: 2044-52.
83. Haase KK, Athanasiadis A, Mahrholdt H, et al. Acute and one year follow-up results after vessel size adapted PTCA using intracoronary ultrasound. *Eur Heart J* 1998; 19: 263-72.
84. Rodès J, Coté G, Lespérance J, et al. Prevention of restenosis after angioplasty in small coronary arteries with probucol. *Circulation* 1998; 97: 429-36.
85. Meier B. Chronic total occlusion. In: Topol E, ed. Textbook of interventional cardiology. 3rd edition. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1999: 280-96.
86. Mori M, Kurogane H, Hayashi T, et al. Comparison of results of intracoronary implantation of Palmaz-Schatz stent with conventional angioplasty in chronic total coronary arterial occlusion. *Am J Cardiol* 1996; 78: 985-9.
87. Sievert H, Rohde S, Schulze R, et al. Stent implantation after successful balloon angioplasty of a chronic coronary occlusion. A randomized trial. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 15A.
88. Sirnes PA, Golf S, Myreng Y, et al. Stenting in Chronic Coronary Occlusion (SICCO): a randomized, controlled trial of adding stent implantation after successful angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1444-51.
89. Rubartelli P, Niccoli L, Verna E, et al. Stent implantation versus balloon angioplasty in chronic coronary occlusion: results from the GISSOC trial. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 90-6.
90. Buller CEH, Teo KK, Carere RG, et al. 3-Year clinical outcome from the Total Occlusion Study of Canada (TOSCA) Trial. (abstr) *Circulation* 2000; 102 (Suppl II): II-387.
91. Tsuchikane E, Katoh O, Awata N, Kobayashi T. Which is the best strategy for chronic coronary total occlusions; stenting or debulking or the other? (abstr) *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 62A.
92. Serruys PW, Suttrop MJ, Suryapranata H, et al. Additional value of NIR stents for treatment of long coronary lesions. A randomized study comparing long balloons versus stents: 1-month follow-up results. (abstr) *Circulation* 2000; 102 (Suppl II): II-666.
93. Ellis SG, Robin GS, King SI, Douglas JJ, Cox W. Importance of stenosis morphology in the estimation of restenosis risk after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1989; 63: 30-4.
94. Yokoi H, Nabuyoshi M, Nosaka H, et al. Coronary stenting for long lesions (lesion length > 20 mm) in native coronary arteries: comparison of three different types of stents. (abstr) *Circulation* 1996; 94: 4006.
95. De Gregorio J, Moussa I, Di Mario C, et al. The use of intravascular ultrasound and spot stenting for the treatment of long lesions and small vessels. *Vascular interventions '98. Milan: Syllabus*, 1998: 2-18.

96. Colombo A, Itoh A, Maiello L, et al. Coronary stenting implantation in aorto-ostial lesions: immediate and follow-up results. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 253A.
97. Finci L, Ferraro M, Nishida T, et al. Coronary stenting beyond standard indications. Immediate and follow-up results. *Ital Heart J* 2000; 1: 739-48.
98. Ellis S, Nobuyoshi H, Tamai H, Plokker T, Park SJ, Suzuki T. Correlates of cardiac death early after hospital discharge in patients who have undergone percutaneous treatment of unprotected left main stenosis. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 1998; 31 (Suppl A): 214A.
99. Colombo A, Tobis J. Ostial lesions. In: Colombo A, Tobis J, eds. *Techniques in coronary stenting*. London: Martin Dunitz, 2000: 205-16.
100. Golberg S, Janah A. Plaque excision combined with stent placement. Can a "poor finisher" become a "good starter"? *Circulation* 1998; 98: 1591-3.
101. Whitlow PL. Ostial and bifurcation lesions. In: Topol E, ed. *Textbook of interventional cardiology*. 3rd edition. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1999: 317-32.
102. Douglas JS. Percutaneous intervention in patients with prior coronary bypass surgery. In: Topol E, ed. *Textbook of interventional cardiology*. 3rd edition. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1999: 297-311.
103. Savage MP, Douglas JS, Fishman D, et al. Stent placement compared with balloon angioplasty for obstructed coronary bypass grafts. *N Engl J Med* 1997; 337: 740-7.
104. Hanekamp CEE, Koden JJ, Den Heyer P, et al. A randomized comparison between balloon angioplasty and elective stent implantation in venous bypass grafts; the VENESTENT study. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 9A.
105. Carlino M, De Gregorio J, Di Mario M, et al. Prevention of distal embolization during saphenous vein graft lesion angioplasty. Experience with a new temporary occlusion and aspiration system. *Circulation* 1999; 99: 3221-3.
106. Torres W, Schalwat I, Rinninger F, et al. Diabetes mellitus and the metabolic syndrome as risk factors for restenosis after PTCA. (abstr) *Circulation* 1997; 96 (Suppl I): I-592.
107. van Belle E, Bauters C, Hubert E, et al. Angiographic follow-up after coronary stenting or balloon angioplasty in diabetic patients. (abstr) *Circulation* 1997; 96: I-323.
108. Marso SP, Lincoff AM, Ellis SG, et al. Optimizing the percutaneous interventional outcomes for patients with diabetes mellitus: results of the EPISTENT (Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting Trial) diabetic substudy. *Circulation* 1999; 100: 2477-84.
109. Cohen DJ, van Hout B, Juliard JMJ, et al. Economics outcomes after coronary stenting or balloon angioplasty in the BENESTENT II trial. The US perspective. (abstr) *Circulation* 1997; 96: I455-I456.
110. Rodriguez A, Ayala F, Bernardi VH, et al. Optimal Coronary Balloon Angioplasty with Provisional Stenting (OCBAS) versus primary stent: immediate and long-term follow-up results. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1351-7.
111. Serruys PW, Azar AJ, Sigwart U, et al, on behalf of the BENESTENT Group. Long-term follow-up of "stent-like" ($\leq 30\%$ diameter stenosis) post angioplasty: a case for provisional stenting. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 15A.
112. Rodriguez A, Santaera O, Larribeau M, Sosa MI, Palacios IF. Early decrease in minimal luminal diameter after successful PTCA predicts late restenosis. *Am J Cardiol* 1993; 71: 1391-5.
113. Rodriguez AE, Santaera O, Larribau M, et al. Coronary stenting decreases restenosis in lesions with early loss in luminal diameter 24 hours after successful PTCA. *Circulation* 1995; 91: 1397-402.
114. Knight CJ, Curzen NP, Groves PH, et al. Stent implantation reduces restenosis in patients with suboptimal results following coronary angioplasty. *Eur Heart J* 1999; 20: 1783-90.
115. Ambrose JA, Sharma SK, Marmur JD, et al. Balloon Optimization vs Stent Study (BOSS): a prospective randomized trial. (abstr) *Circulation* 1997; 96: I-592.
116. Lafont A, Dubois-Randé JL, Steg PJ, et al. The French randomized optimal stenting trial: a prospective evaluation of provisional stenting guided by coronary velocity reserve and quantitative coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 404-9.
117. Serruys PW, de Bruyne B, Carlier S, et al, for the DEBATE II Study Group. Randomized comparison of primary stenting and provisional balloon angioplasty guided by flow velocity measurement. *Circulation* 2000; 102: 2930-7.
118. Pijls NHJ, De Bruyne B. Relation between post-PTCA FFR_{myo} and restenosis rate. In: Pijls NHJ, De Bruyne B, eds. *Coronary pressure*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1997: 262-3.
119. Abizaid A, Pichard AD, Mintz GS, et al. Acute and long-term results of an intravascular ultrasound-guided percutaneous transluminal coronary angioplasty/provisional stent implantation strategy. *Am J Cardiol* 1999; 84: 1298-303.
120. Peters RJG, Kok WEM, Di Mario C, et al. Prediction of restenosis after coronary balloon angioplasty. Results of the PICTURE (Post-Intracoronary Treatment Ultrasound Result Evaluation): a prospective multicenter, intracoronary ultrasound imaging study. *Circulation* 1997; 95: 2254-61.
121. Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD. Intravascular ultrasound predictors of restenosis following percutaneous transcatheter coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1678-87.
122. The GUIDE Trial Investigators. IVUS-determined predictors of restenosis in PTCA and DCA: an interim report from the GUIDE trial, phase II. (abstr) *Circulation* 1994; 90 (Suppl I): I-23.
123. Colombo A, Kobayashi Y. Intravascular ultrasound guided PTCA. *Eur Heart J* 1998; 19: 196-8.
124. Cantor WJ, Peterson ED, Popma JJ, et al. Provisional stenting strategies: systematic overview and implications for clinical decision making. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1142-51.
125. Serruys PW, van Hout B, Bonnier H, et al. Randomised comparison of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease. (BENESTENT II). *Lancet* 1998; 352: 673-81.
126. Rupprecht HJ, Espinola-Klein C, Brennecke R, Meyer J. Ten year follow-up of patients with optimal ("stent-like"), suboptimal or failed coronary angioplasty. (abstr) *Circulation* 1997; 96: I-455.
127. The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase or both on coronary-artery patency, ventricular function and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 1615-22.
128. Lange RA, Hillis LD, Grines CL. Should primary angioplasty be the treatment of choice for acute myocardial infarction? *N Engl J Med* 1996; 335: 1311-7.
129. Kennedy JW. Optimal management of acute myocardial infarction requires early and complete reperfusion. *Circulation* 1995; 91: 1905-7.
130. Ross AM, Coyne KS, Moreyra E, et al. Extended mortality benefit of early postinfarction reperfusion. The GUSTO-1 Angiographic Investigators. *Circulation* 1998; 97: 1549-56.
131. Grines CL, Browne KF, Marco J, et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 1993; 328: 673-9.
132. Zijlstra F, Jan De Boer M, Hoorntje JCA, Reiffers S, Reiber

- LHC, Suryapranata H. A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 328: 680-4.
133. Gibbons RJ, Holmes DR, Reeder GS, Bailey KR, Hopfen-spirger MR, Gersh BJ, for the Mayo Coronary Care Unit and Catheterization Laboratory Groups. Immediate angioplasty compared with the administration of a thrombolytic agent followed by conservative treatment for myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 328: 685-91.
134. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIB) Angioplasty Substudy Investigators. A clinical trial comparing primary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336: 1621-8.
135. Topol EJ. Treatment of acute myocardial infarction: in which patients should primary percutaneous transluminal coronary angioplasty be preferred to thrombolysis? *Cardiologia* 1996; 41: 843-7.
136. Every NR, Parsons LS, Hlatky M, Martin JS, Weaver WD, for the Myocardial Infarction Triage and Intervention Investigators. A comparison of thrombolytic therapy with primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1996; 335: 1253-60.
137. Zijlstra F, de Boer MJ, Reiffers S, Miedma K, Ottervanger JP, van't Hof AWJ. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999; 341: 1413-9.
138. Tiefenbrunn AJ, Chandra NC, French WJ, Gore JM, Rogers WJ. Clinical experience with primary percutaneous transluminal coronary angioplasty compared with alteplase (recombinant tissue-type plasminogen activator) in patients with acute myocardial infarction. A report from the Second National Registry of Myocardial Infarction (NORMI-2). *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1240-5.
139. Stone GW, Grines CL, Browne KF, et al, for the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) Investigators. Outcome of different reperfusion strategies in patients with former contraindications to thrombolytic therapy: a comparison of primary angioplasty and tissue plasminogen activator. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996; 39: 336-9.
140. Bowers TR, O'Neill WW, Grines C, Pica MC, Safian RD, Goldstein JA. Effect of reperfusion on biventricular function and survival after right ventricular infarction. *N Engl J Med* 1998; 338: 933-40.
141. Sada MJ, French WJ, Every NR, et al. A comparison of primary angioplasty vs medical therapy in patients with acute myocardial infarction presenting with ST segment depression. (abstr) *Circulation* 1997; 98 (Suppl I): I-398.
142. Nakawa Y, Iwasaki Y, Kimura T, et al. Serial angiographic follow-up after successful direct angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996; 78: 980-4.
143. Nath CF, Muller DWM, Ellis SG, et al. Thrombosis of a flexible coil stent: frequency, predictors and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 622-7.
144. Stone GW, Brodie BR, Griffin JJ, et al. A prospective multicenter study of the safety and feasibility of primary stenting in acute myocardial infarction: in-hospital and 30-day results of the PAMI Stent pilot trial. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 23-30.
145. Saito S, Hosokawa G, Suzuki S, Nakamura S, for the Japanese PASTA Trial Study Group. Primary stent implantation is superior to balloon angioplasty in acute myocardial infarction: the results of the Japanese PASTA (Primary Angioplasty versus Stent Implantation in Acute Myocardial Infarction) trial. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 1997; 29 (Suppl A): 390A.
146. Rodriguez A, Fernandez M, Bernardi B, et al. Coronary stents improve hospital results during coronary angioplasty in acute myocardial infarction: preliminary results of the randomized controlled study (GRAMI trial). (abstr) *J Am Coll Cardiol* 1997; 29 (Suppl A): 221A.
147. Hoorntje JC, Suryapranata H, de Boer MJ, Zijlstra F, van't Hof AW, van den Brink L. ESCOBAR: primary stenting for acute myocardial infarction. Preliminary results of a randomized trial. (abstr) *Circulation* 1996; 94 (Suppl I): I-570.
148. Suryapranata H, van't Hof AW, Hoorntje JC, de Boer MJ, Zijlstra F. Randomized comparison of coronary stenting and balloon angioplasty in selected patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 2502-5.
149. Antoniucci D, Santoro GM, Bolognese L, Valenti R, Trapani M, Fazzini PF. A clinical trial comparing primary stenting of the infarct-related artery with optimal primary angioplasty for acute myocardial infarction. Results from the Florence Randomized Elective Stenting in Acute Coronary Occlusions (FRESCO) trial. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1234-9.
150. Stone GW. Primary stenting in acute myocardial infarction. The promise and the proof. *Circulation* 1998; 97: 2482-5.
151. Grines CL, Cox DA, Stone GW, et al. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 1949-56.
152. Grines CL, Cox DA, Stone GW, et al. Stent PAMI: 12-month results and predictors of mortality. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 402A.
153. Stone GW, Grines CL, Cox DA, et al. A prospective, randomized trial comparing primary balloon angioplasty with or without abciximab to primary stenting with or without abciximab in acute myocardial infarction: primary endpoint analysis from the CADILLAC Trial. (abstr) *Circulation* 2000; 102 (Suppl II): II-664.
154. The EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 1997; 336: 1689-96.
155. The EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994; 330: 956-61.
156. The EPISTENT Investigators. Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade. *Lancet* 1998; 352: 87-92.
157. Brener SJ, Barr LA, Burchenal J, et al. A randomized, placebo-controlled trial of abciximab with primary angioplasty for acute myocardial infarction: the RAPPORT trial. *Circulation* 1998; 98: 734-41.
158. De Lemos JA, Antman EM, Gibson M, et al. Abciximab improves both epicardial flow and myocardial reperfusion in ST-elevation myocardial infarction. Observations from the TIMI 14 trial. *Circulation* 2000; 101: 239-43.
159. Neuman FJ, Blossini R, Schmidt G, et al. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade on recovery of coronary flow and left ventricular function after the placement of coronary stents in acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 98: 2695-701.
160. Schomig A, Kastrati A, Dirschinger J, et al. Coronary stenting plus platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000; 343: 385-91.
161. Topol E, Yadav JS. Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. *Circulation* 2000; 101: 570-80.
162. Belli G, Pezzano A, De Biase AM, et al. Adjunctive thrombus aspiration and mechanical protection from distal em-

- bolization in primary percutaneous intervention for acute myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000; 50: 362-70.
163. De Feyter PJ. Percutaneous coronary intervention for unstable angina. In: Topol E, ed. *Textbook of interventional cardiology*. 3rd edition. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1999; 238-55.
 164. Calvin JE, Klein LW, Van den Berg BJ, et al. Risk stratification in unstable angina. Prospective validation of the Braunwald classification. *JAMA* 1995; 273: 136-41.
 165. The TIMI IIIB Investigators. The effect of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the TIMI IIIB trial. *Circulation* 1994; 89: 1545-56.
 166. Heeschen C, Goldmann BU, Wohlrath S, Terres W, Hamm CW. Incidence and risk of coronary revascularization in unstable angina according to the troponin T status. (abstr) *Eur Heart J* 1998; 19: 116.
 167. van Miltenburg-van Zijl AJM, Simoons ML, Veerhoek RJ, Bossuyt PM. Incidence and follow-up of Braunwald subgroups in unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1286-92.
 168. Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, et al. Troponin T predicts the benefit of abciximab in patients with unstable angina in the CAPTURE study. (abstr) *Eur Heart J* 1998; 19: 117.
 169. Lincoff AM, Califf RM, Anderson KM, et al, for the EPIC Investigators. Evidence for prevention of death and myocardial infarction with platelet membrane glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade by abciximab among patients with unstable angina undergoing percutaneous coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 149-56.
 170. The CAPTURE Investigators. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina. The CAPTURE study. *Lancet* 1997; 349: 1429-35.
 171. Yazdani S, Simon AD, Kovar L, Wang W, Schwartz A, Rabhani LE. Percutaneous interventions alter the hemostatic profile of patients with unstable versus stable angina. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1284-7.
 172. Rupprecht HJ, Brennecke R, Hottmeyer M, et al. Short and long-term outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with unstable and stable angina. *Eur Heart J* 1990; 11: 964-73.
 173. Perry RA, Seth A, Hunt A, Shice MF. Coronary angioplasty in unstable angina and stable angina: a comparison of success and complication. *Br Heart J* 1988; 60: 367-72.
 174. de Feyter PJ, Suryapranata H, Serruys PW, et al. Coronary angioplasty for unstable angina: immediate and late results in 200 consecutive patients with identification of risk factors for unfavorable early and late outcome. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 323-33.
 175. Altman DB, Racz M, Battleman DS, et al. Reduction in angioplasty complications after the introduction of coronary stents: results from a consecutive series of 2242 patients. *Am Heart J* 1996; 132: 503-7.
 176. Malosky SA, Hirshfeld JW, Herrmann HC. Comparison of results of intracoronary stenting in patients with unstable versus stable angina. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1994; 31: 95-101.
 177. Marzocchi A, Piovaccari G, Marozzini C, et al. Results of coronary stenting for unstable versus stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1314-8.
 178. Knight CJ, Panesar M, Wilson DJ, et al. Increased platelet responsiveness following coronary stenting: heparin as a possible etiological factor in stent thrombosis. *Eur Heart J* 1998; 19: 1239-48.
 179. The PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1998; 339: 436-43.
 180. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. The GUSTO IV-ACS Investigators. *Lancet* 2001; 357: 1915-24.
 181. FRISC II (FRagmin and Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease) Investigators. Invasive compared with non invasive treatment in unstable coronary artery disease. FRISC II prospective randomized multicentre trial. *Lancet* 2000; 354: 708-15.
 182. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al, for the TACTICS-Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 Investigators. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001; 344: 1879-87.
 183. Terstein PS, Massullo V, Jani S, et al. Catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med* 1997; 336: 1697-703.
 184. Leon MB, Terstein PS, Lansky AJ, et al. Intracoronary gamma radiation to reduce in-stent restenosis: the multicenter randomized gamma-1 clinical trial. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 19A.
 185. Waksman R, White LR, Chan RC, et al. Intracoronary radiation therapy for patients for in-stent restenosis: 6-month follow-up of a randomized clinical study (WRIST). (abstr) *Circulation* 1998; 98: I-651.
 186. Hoffman R, Mintz GS, Dussaillant GR, et al. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. *Circulation* 1996; 94: 1247-54.
 187. Reimers B, Moussa I, Akiyama T, et al. Long-term follow-up after successful repeat percutaneous intervention for stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 186-92.
 188. Ribichini F, Steffenino G, Dellavalle A, et al. The pattern (focal/diffuse) of angiographic in-stent restenosis is associated with the I/D polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene. (abstr) *Circulation* 1997; 96: I-87.
 189. Mehran R, Dangas G, Abizaid A, et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis. Classification and implications for long-term outcome. *Circulation* 1999; 100: 1872-8.
 190. Baim DS, Levine MJ, Leon MB, et al. Management of restenosis within the Palmaz-Schatz coronary stent (the US multicenter experience). *Am J Cardiol* 1993; 71: 364-6.
 191. Yokoi H, Kimura T, Nakagawa Y, et al. Long-term clinical and quantitative angiographic follow-up after the Palmaz-Schatz stent restenosis. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 224A.
 192. Mehran R, Mintz G, Popma JJ, et al. Mechanism and results of balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 1996; 78: 718-22.
 193. Koster R, Hamm CW, Seabra-Gomez R, et al. Laser angioplasty of restenosed coronary stents: results of a multicenter surveillance trial (LARS). *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 25-32.
 194. Ito S, Mehran R. Laser angioplasty of restenosed coronary stents: LARS (retrospective USA registry). (abstr) *J Am Coll Cardiol* 1988; 31: 14A.
 195. Goldeberg SL, Shawl F, Buchbinder M, et al. Rotational atherectomy for in-stent restenosis: the BARASTER registry. (abstr) *Circulation* 1997; 96 (Suppl): I-80.
 196. Sharma SK, Kini A, King T, et al. Randomized trial of rotational atherectomy vs balloon angioplasty for in-stent restenosis (ROSTER): interim analysis of 150 cases. (abstr) *Eur Heart J* 1999; 20: 24A.
 197. Vom Dahl J, Dietz U, Silber S, et al. Angioplasty versus ro-

- tational atherectomy for treatment of diffuse in-stent restenosis. Clinical and angiographic results from a randomized multicenter trial (ARTIST). (abstr) *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 7A.
198. Mehran R, Dangas G, Mintz G, et al. Treatment of in-stent restenosis with excimer laser coronary angioplasty versus rotational atherectomy. *Circulation* 2000; 101: 2484-9.
199. Mahdi NA, Patha AZ, Harrell L, et al. Directional coronary atherectomy for the treatment of in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1345-51.
200. Haberbosch W. Directional coronary atherectomy of in-stent restenosis: a 2-center experience. *J Interv Cardiol* 2000; 13: 93-100.
201. Catelaens N, Gerkens U, Mueller R, et al. Directional atherectomy for treatment of stent restenosis: feasibility and histological findings in 28 patients. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 142A.
202. Neuman FJ. Personal communication, TCT meeting. Washington, DC, 2000.
203. Mehran R, Abizaid AZ, Mintz GS, et al. Mechanisms and results of additional stent implantation to treat focal in-stent restenosis. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 455A.
204. Goldberg SL, Loussarian AH, Di Mario C, et al. Stenting for in-stent restenosis. (abstr) *Circulation* 1997; 96 (Suppl): I-98.
205. Lefebvre T, Benslimane A, Premchand RK, et al. Treatment of in-stent restenosis. Shall we balloon or stent the stent? A prospective single center randomized study. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 2000; 35 (Suppl): 85A.
206. Mintz G, Bhargava B, Mehran R, et al. Does "stent-on-stent" for in-stent restenosis exaggerate intimal hyperplasia? A volumetric intravascular ultrasound analysis. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 2000; 35 (Suppl): 84A.
207. Silva P, Cipriani M, Piccalò G, et al. Restenosi intrastent. Esperienza multicentrica e risultati di un nuovo approccio con catetere X-SIZER. (abstr) *Ital Heart J* 2001; 2 (Suppl 2): 148.
208. Stankovic G, Albiero R, Di Mario C, et al. Cutting balloon angioplasty for in-stent restenosis. (abstr) *Am J Cardiol* 2000; 86 (Suppl 8A): I-24.
209. Chevalier B, Glatt B, Guyon P, et al. A case-matched comparison between cutting balloon and plain balloon in the treatment of in-stent restenosis. (abstr) *Am J Cardiol* 2000; 86 (Suppl 8A): I-24.
210. Schmidt E, Lauer B, Stelbring S, et al. Cutting balloon for treatment of in-stent restenosis: is more effective than conventional PTCA? (abstr) *J Am Coll Cardiol* 2000; 35 (Suppl): 76A.
211. Mizobe M, Oohata K, Osada T. The efficacy of cutting balloon for in-stent re-restenosis compared with conventional balloon angioplasty. (abstr) *Circulation* 1999; 100 (Suppl): I-1610.
212. Nakamura M, Kitagawa Y, Nakajima T, et al. Comparison of the efficacy of cutting balloon angioplasty and balloon angioplasty for high risk in-stent restenosis. (abstr) *Am J Cardiol* 2000; 86 (Suppl 8A): I-121.
213. Waksman R, White LR, Chan RC, et al. Intracoronary γ -radiation therapy after angioplasty inhibits recurrence in patients with in-stent restenosis (WRIST). *Circulation* 2000; 101: 2165-71.
214. Waksman R, Bhargava B, White L, et al. Intracoronary β -radiation therapy inhibits recurrence of in-stent restenosis (BETA WRIST). *Circulation* 2000; 101: 1895-8.
215. Waksman R, Bhargava B, Mintz G, et al. Late total occlusion after intracoronary brachytherapy for patients with in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 39-43.
216. Siber S, Krischke I, Seidel N, et al. Absence of late coronary occlusions after beta radiation following a modified antiplatelet regimen in 120 consecutive patients. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 2000; 35 (Suppl): 2A.
217. Teirstein PS, Massullo V, Jani S, et al. Three-year clinical and angiographic follow-up after intracoronary radiation. *Circulation* 2000; 101: 360-5.
218. Albiero R, Adamian M, Kobayashi N, et al. Short and intermediate-term results of ^{32}P radioactive β -emitting stent implantation in patients with coronary artery disease: the Milan dose-response study. *Circulation* 2000; 101: 18-26.
219. Albiero R, Nishida T, Adamian M, et al. Edge restenosis after implantation of high ^{32}P radioactive β -emitting stents. *Circulation* 2000; 101: 2454-7.
220. Gunn J, Cumberland G. Stents coatings and local drug delivery. *Eur Heart J* 1999; 20: 1693-700.
221. Komori H, Tsuji T, Tamai H, et al. Intravascular ultrasound assessment of a new biodegradable self-expanding coronary stent in humans. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 2000; 35 (Suppl): 34A.
222. Antonucci D, Valenti R, Moschi G, et al. Clinical and angiographic outcome after coronary arterial stenting with the Carbostent in patients at high risk for restenosis (the second Carbostent registry). (abstr) *Am J Cardiol* 2000; 86 (Suppl): I-17.
223. Curran MJ, Fry JA, Schreiber TL, et al. Initial human experience with intramural ethyl alcohol for treatment of in-stent restenosis: the Beaumont Alcohol Restenosis Study (BARS). (abstr) *Am J Cardiol* 2000; 86 (Suppl): I-25.
224. Herdeg C, Oberhoff M, Baumbach A, et al. Local paclitaxel delivery for the prevention of in-stent restenosis: biological effects and efficacy in vivo. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1969-76.
225. Grube E, Gerkens U, Oesterle S, et al. Inhibition of in-stent restenosis by the Quanam drug delivery polymer system, in humans followed for up to 8 months. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 2000; 35 (Suppl): 34A.
226. Carter AJ, Bailey LR, Llanos G, et al. Stent based Sirolimus delivery reduces neointimal proliferation in a porcine coronary model of restenosis. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 2000; 35 (Suppl): 13A.
227. Klugerz BD, Llanos G, Lieuallen W, et al. Stent-based delivery of Sirolimus for the prevention of restenosis. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 58A.
228. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, et al. Lack of neointimal proliferation after implantation of Sirolimus-coated stents in human coronary arteries. A quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation* 2001; 103: 192-5.