

IN ATTESA DEGLI STUDI RANDOMIZZATI, COME PROCEDE IL CONFRONTO TRA BY-PASS E STENT NELLA CORONAROPATIA MULTIVASALE?

A. Blasio, O. Alfieri

Divisione di Cardiocirurgia, IRCCS San Raffaele,
Università Vita e Salute di Milano.

Introduzione

L'arteriopatia coronarica rappresenta una delle principali cause di morte nella popolazione adulta e la sua terapia continua ad essere un argomento clinico di primaria importanza. I pazienti coronaropatici possono essere trattati mediante angioplastica coronarica percutanea (PCI), chirurgia coronarica (CABG), terapia farmacologica o attraverso la combinazione di queste strategie.

Il fatto che i pazienti con cardiopatia ischemica beneficino di questi trattamenti risulta incontrovertibile. Ciò su cui si dibatte è quale sia la modalità di trattamento più appropriata per specifici gruppi e sottogruppi di pazienti.

In numerosi studi randomizzati è stato confrontato l'outcome di pazienti sottoposti a CABG, con quello di pazienti trattati con PCI. Tuttavia, negli studi "storici" la percentuale di pazienti con malattia trivasale è alquanto modesta. Per quanto riguarda gli studi randomizzati in corso, nei pazienti con malattia dei tre vasi, specificatamente disegnati per confrontare gli stent medicati (drug-eluting stent o DES) con la rivascularizzazione chirurgica eseguita con condotti prevalentemente arteriosi, i risultati non sono ancora noti. Pertanto, l'approccio terapeutico ottimale nei pazienti con malattia coronarica trivasale resta controverso.

CABG *versus* PCI: storia e pratica corrente

L'intervento chirurgico di rivascularizzazione miocardica fu eseguito la prima volta nel 1962 ed è stato utilizzato, per oltre 40 anni, nel contesto della malattia trivasale e del tronco comune con una riconosciuta evidenza d'efficacia.

L'angioplastica coronarica invece, utilizzata la prima volta nel 1977, possiede un'esperienza nella malattia multivasale di circa 10 anni, con un'eviden-

za d'efficacia non altrettanto rilevante ¹.

Entrambe le procedure hanno beneficiato sia del miglioramento della terapia farmacologica mediante aspirina, statine ed ACE inibitori, sia della notevole evoluzione tecnica rispettivamente mediante l'introduzione della rivascularizzazione totalmente arteriosa ed a cuore battente (off-pump) e mediante l'introduzione degli stent medicati.

Negli ultimi anni si è registrata una diminuzione di interventi di CABG in favore di procedure di angioplastica. Recentemente il ruolo della terapia farmacologica nella malattia coronarica cronica con sintomatologia stabile è stato rivalutato e sta erodendo la quota dei pazienti candidati a procedure interventistiche.

La tipologia dei pazienti che vengono sottoposti a CABG si è modificata nel tempo: attualmente una maggior parte di essi ha una bassa frazione di eiezione, malattia trivasale ed occlusioni coronariche complete. Circa il 90% dei pazienti sottoposti a CABG ha una stenosi prossimale dell'IVA e circa il 30% subisce un intervento in urgenza.

La quasi totalità degli interventi chirurgici di rivascularizzazione contempla l'uso di almeno un'arteria mammaria. Nell'ultimo anno non si è registrata una tendenza all'ulteriore diminuzione del numero di CABG, mentre si è contratta la quantità dei DES usati nelle angioplastiche.

Nonostante il CABG venga oggi utilizzato in pazienti con più elevato rischio operatorio, la mortalità resta estremamente contenuta.

In una recente metanalisi di 37 studi dove è stata messa a confronto la rivascularizzazione miocardica on-pump e off-pump, la mortalità a 30 giorni è stata dell'1% ².

Nello studio ART (uno studio randomizzato che mette a confronto l'uso di una o due mammarie nel CABG) la mortalità è risultata dell'1.2% ³.

Infine, nello studio SoS (confronto tra CABG e PCI con "bare metal stent"), la mortalità associata all'intervento chirurgico è stata dello 0.8% ⁴.

Studi randomizzati di confronto tra CABG e PCI

Il grande limite degli studi randomizzati fino ad ora pubblicati, è che solo il 5% dei pazienti trattati è stato sottoposto a randomizzazione e che solo una minoranza di questi era affetta da malattia trivasale. Inoltre solo il 40% aveva una lesione ostruttiva prossimale dell'IVA e la grande maggioranza aveva una frazione d'eiezione superiore al 50%.

Tali caratteristiche non favoriscono il CABG, che notoriamente esercita il suo maggior impatto benefico proprio nei pazienti con malattia coronarica diffusa comprendente lesioni ostruttive a carico dell'interventricolare anteriore con disfunzione ventricolare sinistra.

Gli studi randomizzati condotti nelle diverse fasi storiche hanno messo a confronto dapprima CABG e PCI senza stent e quindi CABG e PCI con "bare metal stent".

La valutazione tra CABG e DES nella malattia dei tre vasi e del tronco comune è in corso nell'ambito dello studio SYNTAX ⁵.

Il più vasto studio randomizzato di confronto tra CABG e PCI è lo studio BARI, che ha dimostrato a 7 anni una sopravvivenza significativamente più elevata nei pazienti sottoposti a CABG. La mortalità a 7 anni nei pazienti sottoposti a PCI è stata del 19.1%, mentre quella nei pazienti trattati con CABG

è stata del 16.6% ($p=0.04$)⁶. I risultati di diversi altri studi condotti in quell'epoca confermano i dati dello studio BARI, tanto è vero che una metanalisi condotta su 9 studi randomizzati rivela un netto vantaggio di sopravvivenza a 5 e 8 anni nei pazienti trattati con CABG⁷.

Dopo l'introduzione degli stent, il principale studio randomizzato che ha messo a confronto CABG e PCI con "bare metal stent" nella malattia multivasale, è stato lo studio ARTS. I risultati di tale studio rivelano a 5 anni una mortalità per CABG e PCI rispettivamente di 7.1% e 8%; mentre la necessità di ripetere una procedura di rivascularizzazione è stata dell'8.8% e del 30%. Gli eventi combinati di morte, infarto miocardico e ictus cerebrali si sono verificati nel 13.5% dei pazienti trattati con CABG e nel 18% dei pazienti sottoposti a PCI con "bare metal stent"⁸.

Un altro studio randomizzato di confronto tra CABG e PCI con "bare metal stent" nella malattia multivasale è lo studio SoS (Lancet). Dopo due anni di follow-up tale studio rivela una mortalità del 2% per il CABG e del 5% per gli stent ($p=0.01$), mentre la necessità di ripetere la rivascularizzazione è stata rispettivamente del 6% e del 21%.

Non c'è dubbio che questi dati indichino chiaramente la superiorità del CABG rispetto all'angioplastica percutanea con o senza stent nella malattia coronarica multivasale.

Registri e "real world"

Alcuni limiti degli studi randomizzati vengono superati dai registri che includono ampie popolazioni di pazienti sottoposti a CABG e PCI e che quindi meglio riflettono quanto succede nel mondo reale. Dati importanti di confronto tra CABG e angioplastica senza stent provengono dal registro dello Stato di New York. Hannan e coll hanno analizzato i risultati ottenuti con angioplastica e CABG nei cittadini dello stato di New York tra il 1993 e il 1995. Applicando metodi statistici capaci di "aggiustare" le differenze di base tra i pazienti, nella malattia trivasale si è riscontrato a 3 anni una mortalità del 9.7% per il CABG e del 13.9% per l'angioplastica, mentre la necessità di ripetere la rivascularizzazione è stata rispettivamente del 3.3% e del 37%.

Dopo l'introduzione degli stent nella pratica interventistica, i risultati del registro dello Stato di New York rivelano per i pazienti con malattia trivasale ancora una netta superiorità del CABG. La mortalità a tre anni è stata per il CABG del 10.7% e per gli stent del 15.6%, mentre la necessità di ripetere la rivascularizzazione è stata rispettivamente del 4.9% e del 35.1%⁹.

I dati del registro di New York sono stati ripetutamente confermati da altre ampie casistiche che paragonano CABG e PCI nella malattia multivasale con o senza diabete¹⁰⁻¹¹.

Considerazioni sui DES

In attesa dei risultati degli studi randomizzati di confronto diretto tra CABG e DES nel trattamento della malattia coronarica trivasale, è importante considerare alcuni dati incontrovertibili:

1. l'introduzione dei DES ha indubbiamente portato ad una riduzione della percentuale di ristenosi dei vasi trattati. Il tasso di ristenosi tuttavia non si è annullato e varia tra il 10% nelle lesioni semplici ed il 30% nelle lesioni complesse¹²⁻¹⁴;
2. La riduzione delle ristenosi non si è tradotta in una diminuzione della mortalità e dell'incidenza di infarto miocardico nel follow-up. Due metanalisi condotte su 11 studi randomizzati di confronto tra bare metal stent e DES hanno evidenziato un'uguale sopravvivenza ed un sovrapponibile tasso di infarto miocardico ad un anno di distanza dalla procedura^{15,16};
3. La riduzione delle ristenosi non si è tradotta in un equivalente decremento di ripetute procedure di rivascularizzazione nel tempo;
4. Il costo dei DES è più elevato rispetto a quello dei "bare metal stent" e ciò impone un obbligo di discernimento nei processi decisionali;
5. A causa della paventata possibilità di trombosi acuta, l'utilizzo dei DES comporta la necessità di una rigorosa terapia antiaggregante almeno per un anno^{17,18}. Tale terapia non è compatibile con alcuni contesti clinici.

La decisione ottimale per il singolo paziente

Al di là della medicina basata sulle evidenze scientifiche, quando si deve prendere una decisione terapeutica vi sono innumerevoli aspetti legati alle caratteristiche individuali del singolo paziente che vanno presi in considerazione ai fini di un trattamento ottimale.

Il miglior contesto per una decisione ottimale è la discussione multidisciplinare condotta in un clima di serena collaborazione tra coloro che possono offrire le diverse modalità terapeutiche. Il bene del paziente deve essere l'unico ed irrinunciabile obiettivo.

CABG e PCI sono procedure di grande efficacia ed impatto sulla storia naturale della malattia coronarica, ma esigono un'applicazione appropriata che si traduca nel massimo beneficio clinico.

Nel paziente con malattia trivasale, accanto alle caratteristiche anatomiche, alla localizzazione e alla distribuzione delle lesioni, dovranno essere valutati anche i fattori di rischio connessi alle diverse procedure terapeutiche e l'eventuale presenza di patologie associate.

Nell'ambito di alcuni servizi sanitari vi sono proposte volte ad autorizzare il rimborso delle procedure di CABG e PCI solo in caso di documentata discussione collegiale tra i diversi specialisti.

Conclusioni

L'analisi obiettiva dei dati provenienti dagli studi randomizzati finora condotti e dai registri che riguardano ampie popolazioni di pazienti, dimostra inequivocabilmente che l'intervento più appropriato nei pazienti con malattia trivasale è rappresentato dall'intervento di CABG. Il CABG rispetto alla PCI è in grado di assicurare una sopravvivenza più alta ed una più bassa necessità di ulteriori procedure di rivascularizzazione negli anni che seguono.

Se è vero che i dati della letteratura analizzata non si riferiscono alle procedure di PCI mediante DES, è altrettanto vero che non c'è alcuna evidenza

scientifico che dimostri una sopravvivenza maggiore con i DES rispetto ai "bare metal stent".

I benefici del CABG nella malattia multivasale si possono spiegare con il fatto che il by-pass, per sua natura, non tratta soltanto la lesione ostruttiva responsabile dell'ischemia, ma anche le possibili future lesioni *de novo* che si localizzano prevalentemente nella porzione più prossimale delle coronarie.

Queste linee generali che riguardano il trattamento preferenziale nella malattia coronarica trivasale aspettano conferme dagli studi randomizzati in corso ed in particolare dallo studio SYNTAX che mette a confronto i DES con il CABG nella malattia dei tre vasi e del tronco comune. È importante aggiungere tuttavia che il ruolo dell'angioplastica percutanea è e resterà rilevante anche nell'ambito della malattia trivasale, considerando l'elevato numero di pazienti molto anziani con gravi patologie associate e con rischio chirurgico elevato.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Cxvascular.CardiovascularNews.Availableatwww.cxvascular.com/Cardiovascular-News/CardiovascularNews. cfm?ccs_267&cs_1377&highlight_Diversify%20Perish. Accessed June 2, 2006
- 2) Cheng DC, Bainbridge D, Martin JE, Novick RJ; Evidence-Based Perioperative Clinical Outcomes Research Group. Does off-pump coronary artery bypass reduce mortality, morbidity, and resource utilization when compared with conventional coronary artery bypass? A meta-analysis of randomized trials. *Anesthesiology* 2005; 102:188-203
- 3) Taggart DP, Lees B, Gray A, Altman DG, Flather M, ChannonK, Art Investigators OB. Protocol for the Arterial Revascularisation Trial (ART). A randomised trial to compare survival following bilateral versus single internal mammary grafting in coronary revascularisation. *Trials* 2006; 7:7
- 4) Zhang Z, Spertus JA, Mahoney EM, et al. The impact of acute coronary syndrome on clinical, economic, and cardiac specific health status after coronary artery bypass surgery versus stent-assisted percutaneous coronary intervention: 1-year results from the stent or Surgery (SoS) trial. *Am Heart J* 2005; 150:175-81
- 5) Ong AT, Serruys PW, Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Holmes DR Jr, Mack MJ, van den Brand M, Morel MA, van Es GA, Kleijne J, Koglin J, Russell ME. The SYNergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery (SYNTAX) study: design, rationale, and run-in phase. *Am Heart J* 2006 Jun; 151(6):1194-204
- 6) Bourassa M, Roubin G, Detre K, Sopko G, Krone RJ, Attabuto MJ, Bjerregaard P, Bolling S, Herman MV, Frye R. Bypass angioplasty re-vascularization investigation: patient screening, selection, and recruitment. *Am J Cardiol* 1995; 75:3C-8C
- 7) Hoffman SN, TenBrook JA, Wolf MP, Pauker SG, Salem DN, Wong JB. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing coronary artery bypass graft with percutaneous transluminal coronary angioplasty: one- to eight-year outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1293-304
- 8) Serruys PW, Ong AT, van Herwerden LA, et al. Five-year outcomes after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease: the final analysis of the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS) randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:575-81
- 9) Hannan EL, Racz MJ, Walford G, et al. Long-term outcomes of coronary-artery bypass grafting versus stent implantation. *N Engl J Med* 2005; 352:2174-83

- 10) *Brener SJ, Lytle BW, Casserly IP, Schneider JP, Topol EJ, Lauer MS.* Propensity analysis of long-term survival after surgical or percutaneous revascularization in patients with multivessel coronary artery disease and high-risk features. *Circulation* 2004; 109:2290-5
- 11) *Niles NW, McGrath PD, Malenka D, et al.* Survival of patients with diabetes and multivessel coronary artery disease after surgical or percutaneous coronary revascularization: results of a large regional prospective study. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1008-15
- 12) *Lemos PA, Hoyer A, Goedhart D, et al.* Clinical, angiographic, and procedural predictors of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation in complex patients: an evaluation from the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) study. *Circulation* 2004; 109:1366-70
- 13) *Lansky AJ, Costa RA, Mintz GS, et al.* Non-polymer-based paclitaxel-coated coronary stents for the treatment of patients with de novo coronary lesions: angiographic follow-up of the DELIVER clinical trial. *Circulation* 2004; 109:1948-54
- 14) *Tanabe K, Hoyer A, Lemos PA, et al.* Restenosis rates following bifurcation stenting with sirolimus-eluting stents for de novo narrowings. *Am J Cardiol* 2004; 94:115-8
- 15) *Babapulle MN, Joseph L, Bélisle P, Brophy JM, Eisenberg MJ.* A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomized clinical trials of drug-eluting stents. *Lancet* 2004; 364:583-91
- 16) *Hill RA, Dundar Y, Bakhai A, Dickson R, Walley T.* Drug eluting stents: an early systematic review to inform policy. *Eur Heart J* 2004; 25:902-19
- 17) *McFadden EP, Stabile E, Regar E, et al.* Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004; 364:1519-21
- 18) *Kuchulakanti PK, Chu WW, Torguson R, et al.* Correlates and long-term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *Circulation* 2006; 113:1108-13