

PROFILO DI UN CANDIDATO IDEALE ALL'ANGIOPLASTICA CORONARICA A DISTANZA DI 30 ANNI DALL'INSEGNAMENTO DI GRUENTZIG

D. Antoniucci

Divisione di Cardiologia, Ospedale di Careggi, Firenze.

Il profilo del candidato ideale all'inizio della storia dell'angioplastica coronarica¹ era definito clinicamente da una condizione di angina da sforzo stabile ed anatomicamente da "una stenosi singola prossimale emodinamicamente significativa di un unico vaso coronarico"². A distanza di 30 anni la rivascolarizzazione coronarica percutanea trova indicazione nella quasi totalità dei casi di aterosclerosi coronarica e conseguentemente è più corretto parlare dei possibili molteplici profili di un candidato ideale alla rivascolarizzazione percutanea.

Le ultime linee guida della Società Europea di Cardiologia³ raccomandano la rivascolarizzazione percutanea anche se con diversi gradi di evidenza, in tutti i contesti clinici della aterosclerosi coronarica (angina stabile, sindromi coronariche acute, infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST) e, paradossalmente, viene oggi messa in discussione l'opportunità di una rivascolarizzazione percutanea proprio nei pazienti con angina stabile associata ad una anatomia coronarica a basso rischio⁴.

In linea generale, il profilo del candidato ad una rivascolarizzazione coronarica percutanea è tanto più vicino all'ideale quanto più l'intervento offre un potenziale vantaggio in termini di sopravvivenza rispetto alla sola terapia farmacologica o a quella chirurgica e con rischi procedurali precoci e tardivi inferiori ai possibili benefici. La definizione di rischi procedurali precoci e tardivi include oltre alle immediate complicanze procedurali, anche la ricorrenza cronica od acuta della lesione o delle lesioni trattate. La definizione di questi rischi è resa complessa dal concorso di più variabili cliniche, anatomiche, e procedurali. Ad esempio, un paziente con una placca prossimale dell'interventricolare anteriore complicata da trombosi occlusiva e shock cardiogeno, può essere considerato un candidato ideale in quanto un intervento relativamente semplice può ridurre la mortalità immediata di oltre il 50%. La stessa lesione

prossimale non complicata da trombosi oclusiva in un paziente con angina stabile può in alcuni casi essere considerata non ideale o una controindicazione per un elevato rischio trombotico dello stent se è già anticipabile prima della procedura una non compliance o una risposta inadeguata al doppio trattamento antiplastrinico.

A rendere più difficile la definizione del candidato ideale alla rivascolarizzazione percutanea, è il confuso clamore mediatico suscitato da alcuni studi sul rischio di trombosi fatale degli stent medicati^{5,6} e la negatività di alcuni studi randomizzati di confronto tra rivascolarizzazione percutanea e terapia farmacologica nei pazienti clinicamente stabili^{4,7}.

Infarto miocardico acuto

L'infarto miocardico acuto con ST sopraslivellato definisce di per sé un candidato ideale alla rivascolarizzazione percutanea a prescindere dalla complessità dell'anatomia coronarica, in quanto esiste l'evidenza di oltre 20 studi randomizzati della superiorità della rivascolarizzazione meccanica percutanea rispetto ai trattamenti ripercusivi farmacologici.

Una metanalisi di studi randomizzati di confronto tra angioplastica e fibrinolisi ha dimostrato che la riperfusione meccanica si associa ad una riduzione di mortalità e di altri eventi avversi maggiori quali: ricorrenza di ischemia ed infarto, e stroke⁸.

Il ritardo con cui si è affermata la superiorità della riperfusione meccanica, che è in grado di ricanalizzare il vaso di necrosi in oltre il 90% dei casi, dipende da molteplici variabili confondenti tra cui la selezione di pazienti a rischio relativamente basso, in quanto per definizione i pazienti dovevano essere eleggibili per la fibrinolisi, l'uso limitato di stent coronarici nei primi studi e di una terapia farmacologica aggiuntiva antitrombotica non ottimale.

Il beneficio della rivascolarizzazione meccanica è tanto maggiore quanto maggiore è il rischio del paziente e quanto più vicini all'ottimale sono il modello logistico e la qualità delle procedure.

Pertanto il beneficio atteso è maggiore per gli infarti complicati da shock cardiogeno, in soggetti anziani, con storia di pregresso infarto e con malattia coronarica diffusa. Il modello logistico, tanto più valido quanto più è ridotto il ritardo al trattamento ripercusivo, ha una rilevanza maggiore nei pazienti a maggior rischio di morte, mentre la qualità delle procedure che include anche una terapia farmacologica ottimale ha importanza determinante sia per l'immediato salvataggio miocardico sia per il mantenimento della pervietà del vaso a distanza. Una terapia farmacologica ripercusiva precoce ("angioplastica facilitata") con l'intento di ridurre gli effetti negativi dovuti al ritardo con cui viene attuata la procedura di rivascolarizzazione meccanica, non offre alcun vantaggio rispetto all'angioplastica primaria o può essere addirittura dannosa^{9,10}.

Sindromi coronariche acute

Ancor più che nell'infarto, l'evidenza che l'angioplastica sia il trattamento ideale nelle sindromi coronariche acute, è scaturita da un numero elevato di studi randomizzati che hanno fornito risultati contrastanti. I motivi dei risulta-

ti contraddittori sono in parte gli stessi degli studi sull'infarto miocardico acuto ed in parte sono riferibili all'inclusione di pazienti a basso rischio di eventi per l'evidenza angiografica di una coronaropatia aterosclerotica a basso rischio od anche per l'assenza di coronaropatia aterosclerotica. Se limitiamo il nostro interesse ai pazienti con sindrome coronarica acuta ad alto rischio, questi sono da considerare pazienti con un profilo clinico ideale per l'angioplastica precoce o immediata¹¹⁻¹⁴. Il beneficio in termini di riduzione di mortalità od infarto non fatale è però in parte condizionato dalle caratteristiche anatomiche coronariche e dai rischi della procedura a queste relati. Il massimo beneficio ed il minor rischio si ha nel paziente con malattia focale e non complessa di un singolo vaso, mentre i rischi procedurali sono maggiori per malattia coronarica diffusa e/o morfologicamente complessa (calcificazione massiva, occlusioni croniche, biforcazioni o triforcazioni, incluse quelle del tronco comune non protetto). Un'analisi di tali rischi deve essere contestuale a quella dei rischi della terapia chirurgica, se quest'ultima è possibile. Se il rischio chirurgico è molto elevato o proibitivo, paradossalmente il paziente diventa un candidato ideale per una rivascularizzazione percutanea qualunque sia l'anatomia coronarica, essendo il rischio procedurale immediato sicuramente inferiore a quello chirurgico.

Aterosclerosi coronarica clinicamente stabile

Le linee guida della Società Europea di Cardiologia raccomandano la rivascularizzazione percutanea con l'uso routinario di stent in vasi nativi o graft nella aterosclerosi clinicamente stabile, quando sia dimostrato un territorio ischemico esteso (livello di raccomandazione IA) anche se nessuno studio randomizzato ha dimostrato un incremento di sopravvivenza nei pazienti rivascularizzati con intervento percutaneo rispetto alla terapia farmacologica³.

Recentemente, lo studio COURAGE ha confrontato la rivascularizzazione percutanea con la sola terapia farmacologica ottimale in 2.287 pazienti con angina da sforzo stabile e non ha dimostrato un beneficio in termini di mortalità od infarto della rivascularizzazione percutanea rispetto alla sola terapia farmacologica (mortalità a 3 anni 7.6% nel braccio randomizzato a rivascularizzazione, 8.3% nel braccio randomizzato a terapia farmacologica; $p=0.38$); infarto 13.2% e 12.3% rispettivamente; $p=0.33$)⁴. La conclusione degli investigatori di questo studio ("L'intervento di rivascularizzazione percutanea non ha ridotto il rischio di morte, infarto, o altri eventi avversi quando aggiunto alla terapia farmacologica") può essere considerato pericolosamente confondente. In realtà, anche in questa popolazione vi è stata una riduzione significativa di un evento avverso importante quale la necessità di una rivascularizzazione nel braccio randomizzato ad angioplastica rispetto alla sola terapia farmacologica (21.1% versus 32.6%, $p<0.001$). Un importante limite dello studio emerge dai criteri mal definiti per la selezione dei pazienti: i 2 287 pazienti arruolati sono stati selezionati da un campione di 35 539 pazienti e molti dei pazienti esclusi dalla randomizzazione sono stati rivascularizzati per angina stabile con grave limitazione funzionale, per insuccesso della terapia farmacologica, per disfunzione ventricolare sinistra, per malattia del tronco comune. Altri sono stati esclusi per la presenza di comorbidità, o per non meglio definite controindica-

zioni all'angioplastica (2.937 pazienti) o ragioni logistiche (6.554 pazienti). Malgrado questa selezione suscitò una notevole perplessità per la possibilità della generalizzazione dei risultati dello studio al "mondo reale" dei pazienti con aterosclerosi coronarica clinicamente stabile, il dato più rimarchevole dello studio nell'opinione di chi scrive è la elevata mortalità a medio termine in entrambi i bracci dello studio (globalmente quasi l'8%), che fa ritenere la terapia farmacologica da sola o associata all'angioplastica scarsamente efficace. La spiegazione di tale elevata mortalità può essere ricercata nel fatto che sebbene il 68% dei pazienti avesse una malattia di 2 o 3 vasi coronarici, una rivascolarizzazione completa è stata effettuata solo nella metà dei pazienti ed esiste l'evidenza che solo una rivascolarizzazione completa può offrire un vantaggio in termini di sopravvivenza¹⁵.

In questo contesto della aterosclerosi coronarica clinicamente stabile devono essere considerate anche le occlusioni coronariche croniche che nella pratica corrente non vengono trattate percutaneamente in maniera sistematica e che hanno un forte impatto sulla mortalità se associate a malattia multivasale qualunque sia la presentazione clinica della cardiopatia ischemica¹⁵⁻¹⁸.

L'uso routinario degli stent medicati

Recenti metanalisi di studi randomizzati di confronto tra stent medicati e non medicati in lesioni non complesse, hanno dimostrato che gli stent medicati riducono in maniera significativa la restenosi¹⁹⁻²¹. Tale effetto ha ridotto la ricorrenza di ischemia e la necessità di un nuovo intervento di rivascolarizzazione senza migliorare la sopravvivenza. L'effetto clinico di una riduzione della restenosi è probabilmente maggiore, anche in termini di sopravvivenza, in pazienti complessi con malattia multivasale, ed aterosclerosi diffusa o con comorbidità, come il diabete, che sono associate ad un rischio molto elevato di restenosi diffusa dopo impianto di stent non medicati. È in corso uno studio randomizzato di confronto della rivascolarizzazione percutanea con stent medicati con la rivascolarizzazione chirurgica in pazienti con malattia multivasale²².

Sicuramente esiste un incrementato rischio di trombosi dello stent medicato, anche tardiva rispetto allo stent non medicato. Tale rischio è fortemente incrementato dalla interruzione precoce del doppio trattamento antiplastrinico o dalla resistenza delle piastrine ai farmaci antitrombotici²³⁻²⁵. Per questo assume una rilevanza clinica determinante, nella definizione del profilo ideale del paziente per l'intervento di rivascolarizzazione percutanea, la anticipata possibilità di eseguire un'efficace prevenzione trombotica farmacologica a lungo termine.

Conclusioni

I profili di un candidato ideale alla rivascolarizzazione percutanea a distanza di 30 anni dalla prima angioplastica coronarica, possono essere molteplici e realizzarsi per tutte le manifestazioni cliniche della malattia (sindromi coronariche acute, infarto miocardico acuto, coronaropatia clinicamente stabile ma con esteso territorio ischemico od ipoperfuso). La complessità ed il rischio della anatomia coronarica devono essere valutati con un attenta comparazione

tra i rischi e l'efficacia di una procedura di rivascularizzazione percutanea e quelli di una procedura chirurgica. In tutti i casi la possibilità di una rivascularizzazione completa rimane un elemento determinante per l'incremento della sopravvivenza.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Gruentzig A.* Transluminaldilatation of coronary artery stenosis. *Lancet* 1978; 1:263
- 2) *Hall D, Gruentzig A.* Percutaneous transluminal coronary angioplasty: current procedure and future directions. *American Journal of Radiology* 1984; 142:13-6
- 3) *Silber S, Albertsson P, Avilés FF, et al.* Guidelines for percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2005; 26:804-47
- 4) *Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al.* Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356:1503-16
- 5) *Camenzind E, Steg G, Wijns W.* Safety of drug-eluting stents: a meta-analysis of 1st generation DES programs. Presented at the European Society of Cardiology 2006 World Congress, Barcelona, September 2-6, 2006
- 6) *Kaiser C, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, et al.* Incremental cost-effectiveness of drug-eluting stents compared with a third generation bare-metal stent in a real-world setting: randomised Basel Stent Kosten Effektivitats Trial (BASKET). *Lancet* 2005; 366:921-9
- 7) *Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, et al.* Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 355:2395-407
- 8) *Keeley EC, Boura JA, Grines CL.* Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361:13-20
- 9) *Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention (ASSENT-4 PCI) investigators.* Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet* 2006; 367:569-78
- 10) *Ellis S.* The Facilitated intervention with enhanced reperfusion speed to stop events (FINESSE) trial. Presented at the European Society of Cardiology 2007, Vienna, September 2007
- 11) *The FRISC II Investigators.* Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Fragmin and Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease Investigators.* *Lancet* 1999; 354:708-15
- 12) *Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al.* 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
- 13) *Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, et al.* Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Randomized Intervention Trial of unstable Angina.* *Lancet* 2002; 360:743-51
- 14) *Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, et al.* Evaluation of prolonged anti-thrombotic pre-treatment ("cooling-off" strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:1593-99
- 15) *Hannan LE, Racz M, Holmes DR, et al.* Impact of completeness of percutaneous

- coronary intervention revascularization on long-term outcomes in the stent era. *Circulation* 2006; 113:2406-12
- 16) *Suero JA, Marso SP, Jones PG, et al.* Procedural outcomes and long-term survival among patients undergoing percutaneous coronary intervention of a chronic total occlusion in native coronary arteries: a 20 year experience. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:409-14
 - 17) *Hoye A, van Domburg RT, Sonnenschein K, Serruys PW.* Percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions: the Thoraxcenter experience 1992-2002. *Eur Heart J* 2005; 26:2630-6
 - 18) *Antoniucci D, Valenti R, Migliorini A, et al.* A major challenge in the interventional era: prognostic impact of drug-eluting stent for coronary chronic total occlusion. *Am J Cardiol* 2007; 100 (Suppl 8A):91L (abs)
 - 19) *Kastrati A, Mehilli J, Pache J, et al.* Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 2007; 356:1030-9
 - 20) *Stone GW, Moses JW, Ellis SG, et al.* Safety and efficacy of sirolimus and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 2007; 356:998-1008
 - 21) *Spaulding C, Daemen J, Boersma E, et al.* A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 2007; 356:989-97
 - 22) *Ong AT, Serruys PW, Mohr FW, et al.* The SYNergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXus and Cardiac Surgery (SYNTAX) Study: design, rationale and run-in phase. *Am Heart J* 2006; 151:1194-204
 - 23) *Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, et al.* Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005; 293:2126-30
 - 24) *Park D-W, Park S-W, Park K-H, et al.* Frequency and risk factors for stent thrombosis after drug-eluting stent implantation during long-term follow-up. *Am J Cardiol* 2006; 98:352-6
 - 25) *Buonamici P, Marcucci R, Migliorini A et al.* Impact of platelet reactivity after clopidogrel administration on drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49,24:2312-7