

QUALCHE BUONA RAGIONE PER EVITARE LA RIVASCOLARIZZAZIONE MEDIANTE ANGIOPLASTICA DELLE OSTRUZIONI CRONICHE

C. Tamburino, P. Capranzano, A. La Manna

**Divisione di Cardiologia, Ospedale Ferrarotto,
Università degli Studi di Catania.**

Recentemente sono stati sviluppati tecniche e materiali dedicati al trattamento percutaneo delle occlusioni coronariche croniche totali (CTO, *chronic total occlusion*), con l'obiettivo di incrementare il successo procedurale e di implementare l'uso dell'angioplastica per il trattamento di queste lesioni. Tuttavia, nonostante la notevole innovazione tecnologica, le disostruzioni coronariche rimangono ancora a far parte della categoria di procedure interventistiche tecnicamente complesse, appannaggio di cardiologi interventisti con esperienza specifica e dedicata. Gli approcci più comunemente adottati a tutt'oggi per il trattamento delle CTO, includono quello conservativo con terapia medica o la rivascolarizzazione miocardica chirurgica. Di conseguenza, il numero di tentativi di disostruzione percutanea è relativamente basso rispetto al numero di CTO riscontrate comunemente all'angiografia¹. La bassa percentuale di casi di CTO in cui la scelta terapeutica è orientata verso la rivascolarizzazione percutanea, è attribuibile a diversi fattori, tra cui: la complessità tecnica; il notevole dispendio economico e di risorse ospedaliere; e infine, l'elevata probabilità di insuccesso e di complicanze periprocedurali, che condizionano gli eventi clinici a breve e lungo termine. Riguardo all'ultimo fattore, va rilevato che le CTO rappresentano il sottogruppo di lesioni coronariche con la più alta percentuale di insuccesso procedurale. Nei registri di CTO attualmente disponibili, la percentuale di successo procedurale è stata riportata in un range compreso tra 50% e 88%, che è chiaramente più bassa di quella riportata per l'angioplastica delle lesioni non appartenenti alla categoria delle CTO (>98%)²⁻¹⁶. Inoltre, va rilevato che diverse complicanze procedurali potrebbero verificarsi con maggior frequenza durante l'angioplastica per il trattamento delle CTO rispetto a quella in elezione per il trattamento di lesioni non-CTO.

Le possibili complicanze che potrebbero accadere più comunemente durante la ricanalizzazione percutanea delle CTO includono: la perforazione coronarica, il tamponamento cardiaco, la nefropatia indotta da contrasto e danni

provocati dalla prolungata esposizione alle radiazioni ionizzanti. Sebbene la maggior parte di queste complicanze non abbia conseguenze cliniche manifeste, esse possono costituire la causa di eventi clinici avversi procedurali in una considerevole proporzione di pazienti. L'incidenza intraospedaliera degli eventi cardiaci avversi maggiori in seguito ad angioplastica delle CTO è stata riportata in un range compreso tra 0.9% e 6.5%²⁻¹⁴, con una media che appare relativamente più alta rispetto all'incidenza media riportata in pazienti trattati con angioplastica elettiva per il trattamento di lesioni non-CTO. In pazienti sottoposti a ricanalizzazione percutanea di CTO, sono state riportate un'incidenza media di morte intraospedaliera di circa 0.5%²⁻¹⁴, e un'incidenza di mortalità a 30 giorni di 1.1%⁴.

È rilevante notare che più alte incidenze di mortalità intraospedaliera (1.0%-2.6%)^{2,8,11,13,14} e periprocedurale a 30 giorni (2%)^{4,9} sono state riportate in pazienti sottoposti a tentativo infruttuoso di ricanalizzazione percutanea di CTO rispetto a quelli sottoposti ad angioplastica efficace. Considerati i rischi procedurali e le percentuali di insuccesso non irrilevanti, la rivascularizzazione percutanea delle CTO deve essere evitata in assenza di indicazioni cliniche ben definite in cui si ritenga che i benefici controbilancino i rischi. I benefici potenziali che possono derivare dalla ricanalizzazione delle CTO includono il miglioramento della sintomatologia e/o della funzione ventricolare sinistra e un impatto favorevole sulla sopravvivenza. Attualmente, c'è notevole incertezza sui benefici clinici e funzionali effettivi derivanti dalla ricanalizzazione delle CTO rispetto al trattamento con la sola terapia medica, poiché non ci sono studi randomizzati che mettono a confronto l'angioplastica con la terapia medica o l'angioplastica con la chirurgia in pazienti con CTO. Quindi, l'evidenza attuale sui benefici della ricanalizzazione delle CTO deriva solo da studi osservazionali, che includono pazienti trattati con angioplastica per CTO e mettono a confronto i risultati clinici e funzionali in quelli in cui si è ottenuto il successo procedurale verso quelli in cui il tentativo di ricanalizzazione è stato infruttuoso.

Anche se questi ultimi studi hanno apparentemente mostrato nell'insieme un trend verso una migliore sopravvivenza nel gruppo di pazienti trattati con successo, questo risultato è reso inattendibile dalle numerose limitazioni intrinseche di questo tipo di confronto tra successo e insuccesso procedurale, da cui inoltre non è possibile estrapolare il concetto che ricanalizzare le CTO sia meglio che lasciarle intente intraprendendo solo la terapia medica²⁻¹⁶. Inoltre, questi studi non permettono di identificare il sottogruppo di pazienti con CTO che beneficerebbe maggiormente dalla ricanalizzazione dell'ostruzione. Sebbene le attuali linee guida suggeriscano, in classe di raccomandazione IIa, che l'angioplastica potrebbe essere considerata come possibile strategia di trattamento delle CTO in pazienti con anatomia favorevole e indicazioni cliniche appropriate, queste ultime non sono chiaramente specificate e definite^{17,18}, rimanendo un'incertezza che rende difficile il percorso decisionale e impedisce una corretta e standardizzata selezione dei pazienti in cui la rivascularizzazione delle CTO apporterebbe evidenti benefici clinici e/o funzionali. Le attuali evidenze, in generale, suggeriscono che i fattori che dovrebbero essere presi in considerazione per guidare la scelta del tipo di trattamento delle CTO includono: la vitalità miocardica; il grado di ischemia miocardica in terapia medica ottimale; la sintomatologia e/o lo stato funzionale del paziente in terapia me-

dica ottimale; l'estensione e la sede della malattia aterosclerotica coronarica concomitante; la funzione ventricolare; il tipo di vaso occluso; ed infine, le caratteristiche cliniche del paziente (età, comorbidità, insufficienza renale cronica, ecc).

La valutazione della vitalità miocardica è il prerequisito fondamentale nell'algoritmo decisionale per il trattamento delle CTO. Diversi studi che hanno usato la risonanza magnetica cardiaca, hanno mostrato che il miglioramento della funzione regionale e globale del ventricolo sinistro è correlato negativamente all'estensione transmurale della necrosi¹⁹⁻²³. Questi studi hanno dimostrato che l'ispessimento segmentale di parete migliora significativamente in segmenti con un'estensione transmurale della necrosi <25%, tende a migliorare lievemente, ma rimanendo comunque a livelli medi bassi, in segmenti coinvolti dalla necrosi nel 25%-75% dello spessore parietale, e non migliora in segmenti in cui la necrosi coinvolge più del 75% dello spessore parietale. In questo contesto, è di fondamentale importanza la definizione accurata dei parametri che predicono con elevata sensibilità e specificità la probabilità di recupero funzionale dopo rivascolarizzazione, identificando quindi i pazienti in cui è indicato il trattamento. L'estensione transmurale della necrosi rappresenta un parametro predittivo accurato, ma i valori intermedi compresi tra 25% e 75% sono meno predittivi, rappresentando quindi una zona grigia, in cui la combinazione di diversi parametri di funzione miocardica, come ad esempio l'estensione della necrosi più la riserva contrattile, potrebbe essere particolarmente utile. La risonanza magnetica cardiaca potrebbe in questo senso emergere come la modalità di imaging migliore per predire il recupero funzionale del ventricolo sinistro dopo rivascolarizzazione²⁴. In sintesi, una buona ragione preliminare per evitare di disostruire le CTO è la presenza di cicatrici segmentali coinvolgenti più del 25%-50% dello spessore parietale dei segmenti irrorati dalla coronaria ostruita.

Oltre alla vitalità miocardica, è necessaria la valutazione dell'ischemia inducibile. È stato infatti dimostrato che il carico ischemico con impatto sfavorevole sulla prognosi è quello che coinvolge più del 10% del ventricolo sinistro, non supportando la necessità di rivascolarizzazione in presenza di un grado minore di ischemia miocardica cronica²⁵.

Le attuali evidenze sul trattamento percutaneo delle CTO mostrano che quest'ultimo migliora i sintomi anginosi e le capacità funzionali, ma non è stato ancora dimostrato che lo faccia più efficacemente della terapia medica ottimale^{3,26}. Inoltre, è stato riportato che nei pazienti asintomatici la ricanalizzazione delle CTO non apporta benefici addizionali in termini di capacità funzionali²⁶. Quindi, la mancanza di sintomi limitanti, in assenza di altri fattori che condizionano indipendentemente la prognosi, costituisce un'altra rilevante ragione per evitare la disostruzione delle CTO.

Dagli studi osservazionali che hanno valutato la sopravvivenza dopo trattamento percutaneo delle CTO è emerso che l'impatto relativo del tentativo di ricanalizzazione efficace rispetto a quello infruttuoso è probabilmente dipendente dall'estensione della malattia aterosclerotica coronarica concomitante. In particolare, è stato dimostrato che i pazienti con malattia monovasale, con un vaso occluso cronicamente isolato, hanno una bassa mortalità a prescindere dal successo del tentativo di ricanalizzazione^{3,4,8}. Al contrario, tra i pazienti con CTO e malattia multivasale concomitante (circa il 70% dei pazienti con CTO),

quelli in cui l'ostruzione coronarica è stata ricanalizzata con successo hanno una migliore sopravvivenza rispetto a quelli in cui il tentativo di ricanalizzazione è fallito^{3,4,8}. Questo potrebbe essere attribuito al maggior carico ischemico nel contesto di una malattia coronarica multivasale. Per tale motivo i benefici prognostici e funzionali della ricanalizzazione delle CTO potrebbero essere limitati ai pazienti con malattia coronarica multivasale e compromissione della funzione sistolica globale del ventricolo sinistro, poiché questi pazienti più probabilmente hanno maggiori quantità di miocardio disfunzionante e di ischemia. Senza dubbio, la valutazione collegiale da parte dell'“heart team” (cardiologo interventista e cardiocirurgo) rappresenta l'approccio più appropriato per decidere la migliore strategia di trattamento di un paziente con CTO e malattia multivasale^{17,18}.

Il tipo di vaso coinvolto dall'ostruzione potrebbe essere un altro fattore prognostico rilevante da considerare nel processo decisionale per il trattamento delle CTO. In particolare, il beneficio di una procedura di ricanalizzazione efficace rispetto ad una infruttuosa è emerso solo nel caso in cui il vaso occluso era il discendente anteriore, ma non è emerso quando l'occlusione coinvolgeva gli altri vasi²⁷. Questo suggerisce l'ipotesi che la rivascularizzazione delle CTO in cui non è presente un sostanziale territorio miocardico sotteso dall'ostruzione cronica, potrebbe essere evitata. Con riguardo all'impatto differenziale del tipo di vaso coinvolto dall'ostruzione, è stato dimostrato che i pazienti sottoposti ad angioplastica del tronco comune dell'arteria coronarica si-

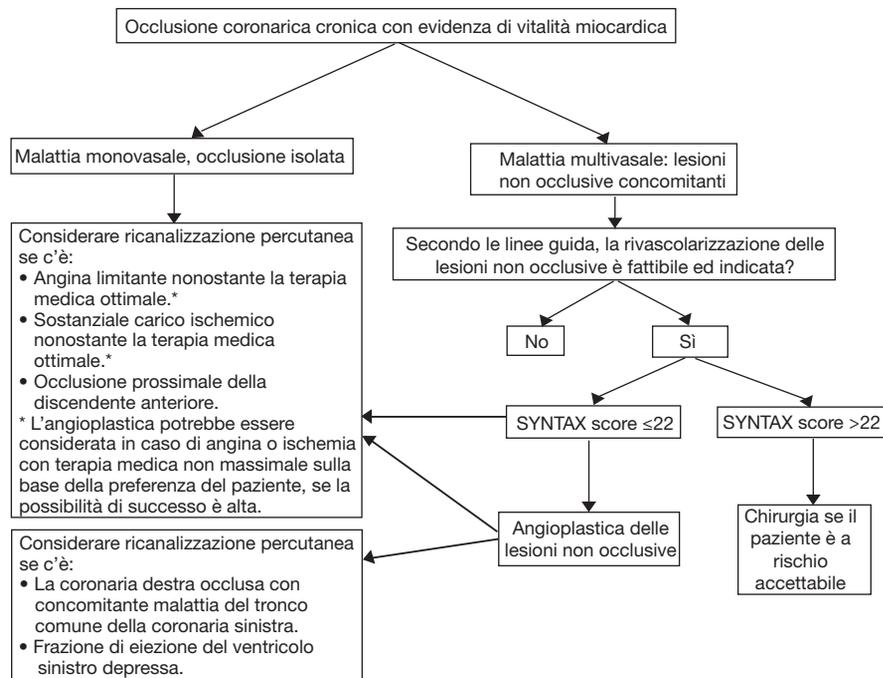


Fig. 1. Algoritmo decisionale per i pazienti elettivi con CTO e malattia monovasale e multivasale³⁰.

nistra e con una concomitante occlusione cronica della coronaria destra, hanno una prognosi peggiore rispetto a quelli senza malattia o con stenosi non occlusiva della coronaria destra^{28,29}. Inoltre, in quest'ultimo scenario clinico, è stata riportata una più bassa mortalità in pazienti sottoposti ad efficace disostruzione della coronaria destra rispetto a quelli in cui la procedura di ricanalizzazione non è stata tentata o è fallita²⁸.

Un algoritmo decisionale proposto in generale per i pazienti elettivi con CTO e malattia monovasale e multivasale è rappresentato in figura 1³⁰. Tuttavia, è necessario sottolineare che la decisione sulla strategia di trattamento delle CTO va individualizzata in particolari sottogruppi di pazienti a più elevato rischio, come i soggetti anziani e quelli con insufficienza renale cronica o con comorbidità. Infine, considerate la complessità procedurale e la probabilità non irrilevante di complicanze procedurali, in accordo con le attuali linee guida sulla rivascolarizzazione miocardica, le procedure complesse di disostruzione delle occlusioni croniche dovrebbero essere evitate in Centri che non hanno possibilità di trattamento intensivo e supporto circolatorio, o che non hanno la cardiocirurgia in sede¹⁸.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Fefer P, Knudtson ML, Cheema AN, et al.* Current perspectives on coronary chronic total occlusions: the Canadian Multicenter Chronic Total Occlusions Registry. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:991-997
- 2) *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; 38:409-414
- 3) *Olivari Z, Rubartelli P, Piscione F, et al.* TOAST-GISE Investigators. Immediate results and one-year clinical outcome after percutaneous coronary interventions in chronic total occlusions: data from a multicenter, prospective, observational study (TOAST-GISE). *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1672-78
- 4) *Hoye A, van Domburg RT, Sonnenschein K, et al.* Percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions: the Thoraxcenter experience 1992-2002. *Eur Heart J* 2005; 26:2630-36
- 5) *Aziz S, Stables RH, Grayson AD, et al.* Percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions: improved survival for patients with successful revascularization compared to a failed procedure. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 70:15-20
- 6) *Prasad A, Rihal CS, Lennon RJ, et al.* Trends in outcomes after percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions: a 25-year experience from the Mayo Clinic. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1611-18
- 7) *de Labriolle A, Bonello L, Roy P, et al.* Comparison of safety, efficacy, and outcome of successful versus unsuccessful percutaneous coronary intervention in "true" chronic total occlusions. *Am J Cardiol* 2008; 102:1175-81
- 8) *Valenti R, Migliorini A, Signorini U, et al.* Impact of complete revascularization with percutaneous coronary intervention on survival in patients with at least one chronic total occlusion. *Eur Heart J* 2008; 29:2336-42
- 9) *Galassi AR, Tomasello SD, Reifart N, et al.* In-hospital outcomes of percutaneous coronary intervention in patients with chronic total occlusion: insights from the ERCTO (European Registry of Chronic Total Occlusion) registry. *Euro Intervention* 2011; 7:472-479

- 10) *Morino Y, Kimura T, Hayashi Y, et al.* J-CTO Registry Investigators. In-hospital outcomes of contemporary percutaneous coronary intervention in patients with chronic total occlusion insights from the J-CTO Registry (Multicenter CTO Registry in Japan). *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3:143-151
- 11) *Rathore S, Matsuo H, Terashima M, et al.* Procedural and in-hospital outcomes after percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions of coronary arteries, 2002 to 2008: impact of novel guidewire techniques. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2:489-497
- 12) *Werner GS, Hochadel M, Zeymer U, et al.* Contemporary success and complication rates of percutaneous coronary intervention for chronic total coronary occlusions: results from the ALKK quality control registry of 2006. *Euro Intervention* 2010; 6:361-366
- 13) *Galassi AR, Tomasello SD, Costanzo L, et al.* Long-term clinical and angiographic results of Sirolimus-Eluting Stent in Complex coronary Chronic Total Occlusion Revascularization: the SECTOR registry. *J Interv Cardiol* 2011; 24:426-436
- 14) *Jones DA, Weerackody R, Rathod K, et al.* Successful recanalization of chronic total occlusions is associated with improved long-term survival. *JACC Cardiovasc Interv* 2012; 5:380-388
- 15) *Lee SW, Lee JY, Park DW, et al.* Long-term clinical outcomes of successful versus unsuccessful revascularization with drug-eluting stents for true chronic total occlusion. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011; 78:346-353
- 16) *Mehran R, Claessen BE, Godino C, et al.* Multinational Chronic Total Occlusion Registry. Long-term outcome of percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions. *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4:952-961
- 17) *Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al.* American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:e44-122
- 18) *Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al.* Guidelines on myocardial revascularization. Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2010; 31:2501-55
- 19) *Kirschbaum SW, Rossi A, Boersma E, et al.* Combining magnetic resonance viability variables better predicts improvement of myocardial function prior to percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol* 2011 Mar 15 [Epub ahead of print]
- 20) *Baks T, van Geuns RJ, Duncker DJ, et al.* Prediction of left ventricular function after drug-eluting stent implantation for chronic total coronary occlusions. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:721-725
- 21) *Kirschbaum SW, Baks T, van den Ent M, et al.* Evaluation of left ventricular function three years after percutaneous recanalization of chronic total coronary occlusions. *Am J Cardiol* 2008; 101:179-185
- 22) *Cheng AS, Selvanayagam JB, Jerosch-Herold M, et al.* Percutaneous treatment of chronic total coronary occlusions improves regional hyperemic myocardial blood flow and contractility: insights from quantitative cardiovascular magnetic resonance imaging. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1:44-53.
- 23) *Kirschbaum SW, Rossi A, van Domburg RT, et al.* Contractile reserve in segments with non transmural infarction in chronic dysfunctional myocardium using low-dose dobutamine CMR. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3:614-622
- 24) *Kühl HP, Lipke CS, Krombach GA, et al.* Assessment of reversible myocardial dysfunction in chronic ischaemic heart disease: comparison of contrast-enhanced car-

- diovascular magnetic resonance and a combined positron emission tomography-single photon emission computed tomography imaging protocol. *Eur Heart J* 2006; 27:846-853
- 25) *Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, et al.* Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation* 2008; 117:1283-91
 - 26) *Grantham JA, Jones PG, Cannon L, et al.* Quantifying the early health status benefits of successful chronic total occlusion recanalization: Results from the Flow-Cardia's Approach to Chronic Total Occlusion Recanalization (FACTOR) Trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3:284-290
 - 27) *Safley DM, House JA, Marso SP, et al.* Improvement in survival following successful percutaneous coronary intervention of coronary chronic total occlusions: variability by target vessel. *JACC Cardiovasc Interv* 2008; 1:295-302
 - 28) *Migliorini A, Valenti R, Parodi G, et al.* The impact of right coronary artery chronic total occlusion on clinical outcome of patients undergoing percutaneous coronary intervention for unprotected left main disease. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:125-130
 - 29) *Capodanno D, Di Salvo ME, Tamburino C.* Impact of right coronary artery disease on mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention of unprotected left main coronary artery disease. *Euro Intervention* 2010; 6:454-460
 - 30) *Tamburino C, Capranzano P, Capodanno D, et al.* Percutaneous recanalization of chronic total occlusions: wherein lies the body of proof? *Am Heart J* In Press