

Sistemi di protezione distale per angioplastica coronarica e carotidea

Valeria Ferrero, Flavio Ribichini, Corrado Vassanelli

Le procedure di angioplastica coronarica sono talora complicate dall'embolizzazione distale di frammenti di placca e trombo, potenziali responsabili del rallentamento del flusso coronarico e di danno miocardico.

L'embolizzazione distale si può verificare sia in corso di angioplastica primaria, sia durante procedure elettive di vasi nativi o di bypass venosi. Nel primo caso può costituire una delle cause del fenomeno di "no-reflow", ossia la mancata ripresa di un flusso coronarico normale (TIMI 3) a seguito della riapertura di un vaso occluso, in assenza di dissecazione intimale, trombosi intravascolare, spasmo o importante stenosi residua nel segmento trattato (1, 2). Il no-reflow è un fenomeno multifattoriale, che presuppone un'ischemia prolungata e la necrosi miocardica. Come già dimostrato nel 1975 da Kloner mediante microscopia elettronica, l'ischemia prolungata, determina un significativo danno microvascolare con rigonfiamento e protrusione intraluminale delle cellule endoteliali (3). La stasi del microcircolo indotta dall'edema delle cellule miocardiche che comprimono i capillari, e dal rigonfiamento delle cellule endoteliali, facilita la formazione locale di aggregati piastrinici e di leucociti. La successiva liberazione di radicali liberi e chinine e l'embolizzazione di microparticelle (15-100 micron)

costituite da piastrine, corpi ialini e cristalli di colesterolo derivati dalla placca, contribuisce al mantenimento del no-reflow post-ischemico in quanto, oltre all'ostruzione meccanica capillare determinano una reazione infiammatoria che peggiora la disfunzione endoteliale e la vasocostrizione (4-6).

Nel contesto di procedure elettive, la microembolizzazione distale determina invece il rallentamento del flusso coronarico (slow-flow), che, diversamente dal no reflow, non presuppone la progressiva necrosi miocardica, ed è più strettamente dipendente dall'embolizzazione distale e dalla vasocostrizione.

Seppur sostenuti da meccanismi fisiopatologici diversi, in letteratura, "slow-flow" e "no-reflow" sono spesso etichettati con il termine unico di "no-reflow".

L'incidenza del fenomeno è estremamente variabile tra gli studi disponibili e dipende dal contesto clinico, dal tipo di lesione e di vaso trattati e dal metodo utilizzato per l'analisi. Se valutato angiograficamente, è un fenomeno che si verifica nello 0.6-3% delle angioplastiche elettive di coronarie native, nel 12% circa nei casi di angioplastica primaria (7, 8) e nel 10-15% delle angioplastiche di graft venosi (9). Studi di ecocontrastografia miocardica mostrano un'incidenza di no-reflow post-angioplastica primaria superiore al 25% (10).

La rilevanza clinica del no-reflow angiografico è strettamente dipendente dal danno miocardico che ne deriva e dall'effetto negativo che questo ha sulla prognosi a medio e lungo termine. Infatti sia in pazienti trattati con angioplastica primaria (11) sia in caso di PTCA elettive di graft venosi (12) il no-reflow angiografico ed il significativo rialzo enzimatico periprocedurale costituiscono un forte predittore di insufficienza cardiaca e mortalità, anche in pazienti senza apparenti complicanze procedurali o intraospedaliere.

Anche gli interventi percutanei su carotidi sono frequentemente complicati da embolizzazione. Mediante Doppler transcranico, Jordan et al hanno rilevato una certa quota di microembolizzazione in pressoché tutte le procedure di stenting carotideo (13). Il significato clinico di questo fenomeno non è facilmente quantificabile, dal momento che il tessuto cerebrale sembra avere una straordinaria tolleranza alla microembolizzazione acuta e per la mancanza di marker biochimici di danno tissutale. È comunque noto che anche piccoli frammenti di placca, di dimensione inferiore a 200 micron, possono causare un'ischemia neuronale ed essere responsabili di stroke e più sottili disfunzioni neurologiche al follow-up tardivo (12,13). L'angioplastica e lo stenting carotideo si associano

ad un tasso di stroke perioperatorio del 3% circa, frequentemente dovuto ad embolizzazione. Tale complicanza costituisce la principale limitazione all'estensione del trattamento percutaneo ai pazienti adatti ad endoarterectomia carotidea chirurgica.

Approccio terapeutico al fenomeno di no-reflow.

Il no-reflow e' un fenomeno multifattoriale, le cui cause principali sono solo parzialmente prevedibili in quanto condizionate da molteplici variabili quali la tipologia di placca, il quadro clinico, il trattamento di vasi nativi o bypass aortocoronarici. Questo rende difficoltoso un approccio terapeutico universale e costituisce il razionale per la sperimentazione e l'utilizzo di sistemi farmacologici e/o meccanici di prevenzione.

In caso di trattamento percutaneo dell'infarto miocardico acuto, alcuni dei fattori predittivi di no-reflow sono considerati:

- l'infarto esteso (in particolare se anteriore);
- l'ipotensione;
- un prolungato ritardo al trattamento, sia questo di tipo invasivo o farmacologico;
- l'assenza di angina prima dell'infarto (indicatore clinico di mancato preconditionamento ischemico);
- l'eta' avanzata.

Trattandosi invece di procedure elettive, le possibilita' di innescare un rallentamento del flusso coronarico tale da causare ischemia e necrosi miocardica (slow-flow) aumentano in caso di:

- presentazioni cliniche instabili, acute o subacute;
- inadeguata antiaggregazione piastrinica prima dello intervento;
- funzione ventricolare sinistra compromessa;
- trattamento di lesioni angiograficamente complesse o trombotiche;
- importante quota di placca;
- utilizzo di sistemi di ablazione rotazionale.

Prevenzione del no-reflow e della microembolizzazione distale.

In caso di infarto acuto, l'incidenza di no-reflow puo' essere ridotta iniziando precocemente il trattamento ripercusivo o la contropulsazione aortica in caso di infarto esteso ed ipotensione, utilizzando antiaggreganti per via endovenosa quali gli inibitori delle glicoproteine e posizionando sistemi di protezione distale prima di intervenire sul vaso occluso, allo scopo di minimizzare l'embolizzazione distale di frammenti di placca e trombo. L'uso di anticorpi anti-leucocitari per neutralizzare i leucociti che si accumulano nell'area infartuata liberando radicali liberi e chinine non ha offerto risultati clinicamente rilevanti, nonostante i presupposti teorici (4,8).

In caso di procedure elettive, e' consigliato trattare il paziente a seguito di un'antiaggregazione piastrinica combinata con aspirina e tienopiridine; alcuni operatori preferiscono il pretrattamento con inibitori delle glicoproteine, strategia giustificata in modo particolare in caso di angina refrattaria alla terapia medica massimale.

Per il trattamento di lesioni particolarmente trombotiche o ad elevato contenuto di placca e' stato recentemente proposto l'utilizzo di sistemi di protezione distale volti a ridurre l'embolizzazione di quella quota di placca che, in forma di microframmenti, puo' migrare distalmente durante la procedura interventistica.

Strategie terapeutiche.

In presenza di slow/no-reflow alcune misure risolutive farmacologiche e meccaniche sono state sperimentate con risultati variabili ma sostanzialmente positivi:

Farmaci vasodilatatori

Per anni hanno costituito l'unico approccio terapeutico al no-reflow. A tale scopo sono stati

utilizzati farmaci quali l'adenosina, la papaverina, il verapamil, il nitroprussiato, infusi direttamente nell'albero coronarico o, come nel caso del nicorandil, per via endovenosa (14). La loro specifica azione sul tono vasale consente di risolvere la vasocostrizione che puo' accompagnare e mantenere un'inadeguata perfusione tissutale da cause molteplici. A tale scopo il verapamil e' risultato piu' efficace del nitrato (15). La somministrazione intracoronarica di adenosina durante angioplastica primaria sembra associata ad un migliore flusso TIMI, minor incidenza di no-reflow ed infarti periprocedurali (16); durante interventi percutanei su bypass venosi invece risulta efficace nel trattamento ma non nella prevenzione del fenomeno di slow/no-reflow (17). Non e' stato comunque dimostrato un beneficio sugli endpoint clinici, verosimilmente solo parzialmente condizionati dai fenomeni vasomotori (18,19).

La somministrazione intracoronarica dei farmaci attraverso il lume di palloni "over the wire" espansi in corrispondenza della lesione consente un trattamento circoscritto della zona ischemica. Questo puo' contribuire ad evitarne la diffusione in un piu' ampio territorio coronarico con conseguente depressione della funzione ventricolare sinistra o della conduzione atrio-ventricolare come talora accade in caso di somministrazione di verapamil o adenosina.

Risultati particolarmente incoraggianti sono emersi dalla somministrazione endovenosa del nicorandil, un ibrido dei nitrati che agisce come attivatore dei canali cellulari del potassio. Gli effetti benefici del farmaco, dal punto di vista clinico e di preservazione della funzione ventricolare sinistra, risultano tanto piu' evidenti quanto piu' precoce e' l'inizio del trattamento, indipendentemente dall'eventuale successiva procedura invasiva (4).

Inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa nell'angioplastica percutanea.

In quanto potenti antiaggreganti piastrinici gli inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa sono stati logicamente utilizzati per prevenire e trattare le complicanze ischemiche periprocedurali (20). I maggiori benefici di tale terapia sono stati osservati in caso di trattamento di lesioni marcatamente trombotiche (21), mentre nessun effetto è stato rilevato in caso di trattamento di graft venosi, come dimostrato da ampi studi quali EPIC ed EPILOG (22,23). Infatti l'embolizzazione distale durante interventi su graft venosi è prevalentemente dovuta a materiale ateromatoso soffice, acellulare, tipicamente riscontrabile al di sotto del cappuccio fibroso della placca eteromastica (accumuli di colesterolo, macrofagi ricchi di lipidi, e materiale fibrinico) (24). Sono predittori indipendenti di embolizzazione distale la degenerazione diffusa del graft, il volume di placca, e la presenza di trombo (25-27).

L'approccio meccanico al fenomeno di no-reflow

Fino ad alcuni anni fa, l'approccio meccanico al fenomeno di no-reflow prevedeva l'uso del contropulsatore aortico, l'utilizzo di strumenti per trombectomia (Angiojet, TEC, X-Sizer), o ad ultrasuoni (Acolysis). Più recente è l'implementazione di sistemi di protezione distale in quei casi ad alta probabilità di embolizzazione (Tabella).

Sistemi di protezione distale

I sistemi di protezione distale utilizzati durante angioplastica coronarica o carotidea sono molteplici, e sostanzialmente si differenziano in sistemi ad occlusione e filtri. Negli Stati Uniti l'unico approvato dalla FDA è quello ad occlusione con palloncino (GuardWire PercuSurge, Medtronic); in Europa

sono inoltre disponibili i sistemi a filtro AngioGuard (Cordis), il FilterWire (Boston Scientific) ed il CardioShield (Mednova). Altri devices quali il filtro AccuNet (Guidant) e IntraGuard (Intraterapeutics) sono ancora in fase di sperimentazione e al momento non disponibili sul mercato.

Attualmente non esistono sistemi compatibili con cateteri guida di basso profilo (< 7.0-8.0 French).

Palloni e cateteri per occlusione

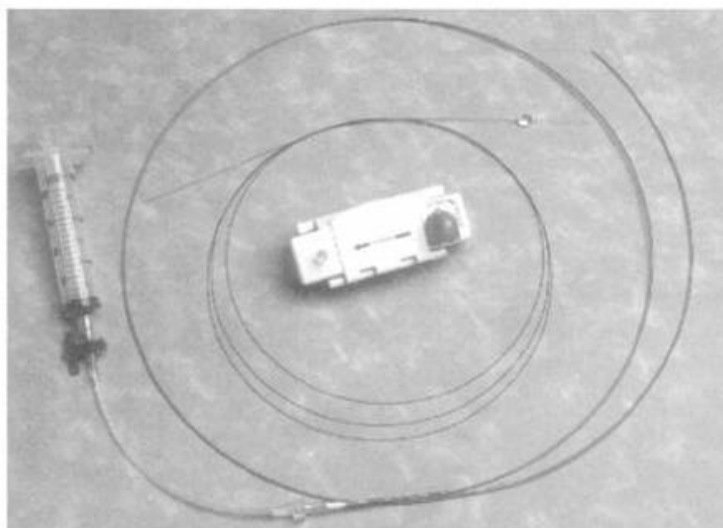
PercuSurge GuardWire (Medtronic) (Figura 1)

È un sistema costituito da un filo guida 0.014" con lume centrale in comunicazione con un pallone in lattice montato all'estremo distale della guida. Un sistema di gonfiaggio permette di controllare l'espansione e il dimensionamento del pallone occludente il vaso (da 3 fino a 6 mm) a valle del segmento trattato. Le manovre di dilatazione e posizionamento dello stent vengono pertanto eseguite durante l'occlusione totale del vaso. Prima di sgonfiare il pallone e di consentire la ripresa del flusso anterogrado, un catetere per aspirazione viene utilizzato per rimuovere i residui di placca migrati distalmente alla lesione. Oltre ad esercitare una protezione dall'embolizzazione distale, la guida può essere utilizzata per

l'angioplastica, con un'accettabile manovrabilità. Lo studio SAFE (Saphenous Vein Graft Angioplasty Free Emboli) (27) ne ha valutato la sicurezza e la praticità. Risultati preliminari incoraggianti, rilevati dai registri Europeo e Canadese, sono stati confermati dallo studio randomizzato SAFER (Saphenous Vein Graft Angioplasty Free Emboli, Randomized) condotto negli Stati Uniti (28). Il trial è stato interrotto precocemente ed è stata ottenuta l'approvazione dell'FDA per il device.

Trattandosi di un sistema ad occlusione coronarica può non essere ideale per procedure molto complesse ed in particolare per quelle situazioni in cui l'occlusione del vaso trattato non sia ben tollerata emodinamicamente dal paziente. Per questo motivo è spesso preferito lo stenting diretto. Nello studio SAFER, il tempo medio di occlusione è stato di 388 secondi, con un 3.2% di procedure interrotte per la difficoltà di mantenere l'occlusione coronarica fino a termine procedura. Gli inibitori delle glicoproteine sono stati utilizzati in più del 60% dei pazienti, soprattutto prima dell'intervento e si sono osservati più eventi nel gruppo trattato con questo tipo di farmaco; sebbene si sia trattato di una scelta dell'operatore, non codificata dallo

Figura 1: PercuSurge



studio, questo starebbe a dimostrare come il vantaggio offerto dal device sia indipendente dall'uso degli inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa.

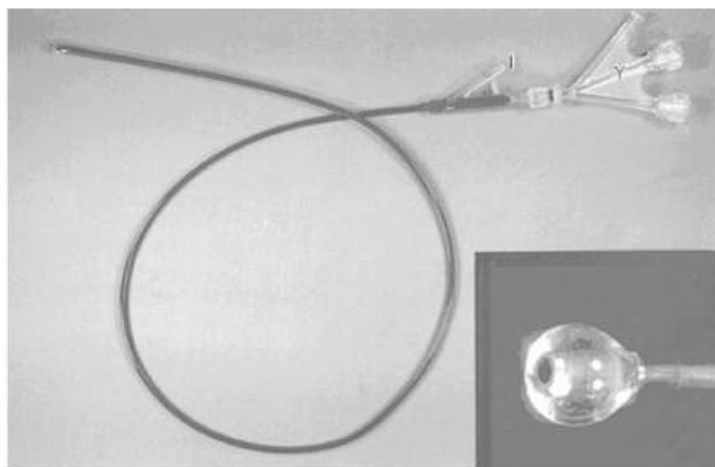
L'uso dei sistemi di protezione richiede un segmento di circa 2-3 cm a valle della lesione dove posizionare il device. Nel caso specifico del PercuSurge, sebbene l'occlusione del vaso preveda la difficoltà di lavorare senza controllo contrastografico, talora con un'ischemia in corso, la stessa occlusione rappresenta un importante vantaggio in quanto, diversamente dai filtri, non consente l'embolizzazione durante la dilatazione e il posizionamento dello stent. L'utilizzo del PercuSurge nell'infarto miocardico acuto potrebbe pertanto ridurre significativamente l'embolizzazione trombotica provocata dalla riapertura del vaso, con un minimo prolungamento dei tempi di ischemia. La maneggevolezza e l'utilità del PercuSurge nel trattamento dell'infarto acuto verranno valutati mediante trial randomizzati (EMERALD).

Cateteri da occlusione

PAES = Parodi Anti-Emboli System (ArteriA Medical Science Inc) (Figura 2)

Utilizzato per l'angioplastica carotidea, e' un catetere guida al cui estremo e' montato un palloncino che esercita una protezione distale invertendo la direzione del flusso nel vaso trattato. Il gonfiaggio del pallone nella carotide comune occlude il vaso e crea un gradiente negativo distalmente al punto di occlusione determinando un flusso retrogrado nell'arteria carotide interna. Anche la carotide esterna viene occlusa per impedire che il flusso ematico refluisca dall'esterna all'interna. Questo sistema esercita una protezione senza il rischio di danneggiamento della target lesion e riducendo il rischio di stroke embolico durante il posizionamento del device prima dell'angioplastica.

Figura 2: Parodi



Filtri

AngioGuard (Cordis) (Figura 3)

E' costituito da una guida connessa ad un filtro lungo 6 mm inserito ed espanso distalmente alla lesione. Il filtro, adeso ad un filo guida di calibro 0.014", e' racchiuso in una guaina in plastica che accompagna la guida fino alla distalita' della lesione. Selezionata la sede di posizionamento, il ritiro completo della guaina di plastica consente l'apertura ad ombrello del filtro, visibile con radioscopia grazie a 4 markers radiopachi, uno per ogni quarto della circonferenza del filtro. L'estremita' prossimale della guida/filtro appare come un normale filo guida 0.014" su cui si fanno scorrere palloni o stent. A fine procedura il filtro viene richiuso mediante una seconda guaina di plastica di calibro superiore alla prima portante, le particelle liberate dalla placca durante la dilatazione vengono intrappolate tra le maglie del filtro e rimosse attraverso il vaso e il catetere guida. E' importante mantenere la guaina spinta in avanti durante la rimozione per evitare la parziale apertura del filtro e la liberazione dei detriti catturati.

Il filtro e' costituito da una trama di micropori di 100 micron di diametro. Questo viene

considerato il maggior vantaggio del device, in particolare in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra in quanto, diversamente dai sistemi che richiedono un'occlusione totale del vaso per almeno 2-3 minuti, il filtro consente di mantenere il flusso sanguigno a valle del segmento trattato. Da alcuni, la presenza di micropori e' invece considerato uno svantaggio, dato che parte dei micro-frammenti embolizzati potrebbe cosi' oltrepassare le maglie del filtro. Infatti, l'analisi dei frammenti rimossi con il sistema a palloncino nello studio SAFE ha dimostrato che circa l'80% dei frammenti ha un diametro inferiore a 100 micron.

Sono stati segnalati casi di dissezione della parete del vaso causata dall'apposizione del filtro. Questo evento puo' essere evitato o minimizzato adeguando il diametro del filtro a quello del vaso ed evitando i movimenti avanti/indietro della guida mentre il filtro e' aperto. Si possono trattare vasi di calibro compreso tra 3.0 e 5.5 mm; il filtro va generalmente sovradimensionato di 0.5 mm rispetto al vaso per ottenerne una buona apposizione alla parete vascolare.

L'iniziale esperienza con l'AngioGuard e' promettente (ne e' stata recentemente autorizzata la vendita in Europa). Nello studio

SAPPHIRE (The Study of Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy) 722 pts sottoposti a stenting di un'arteria carotidea sono stati randomizzati a distal protection o trattamento standard (29). Anche lo studio GUARD (The Saphenous Vein Graft Intervention Using AngioGuard for reduction of Distal Embolization) valuterà l'efficacia del device in una popolazione analoga a quella del SAPHIRE trial.

L'efficacia già dimostrata di tali sistemi è tale da rendere discutibile l'eticità della randomizzazione all'utilizzo.

FilterWire EX EPI (Boston Scientific) (Figura 4)

È un sistema a basso profilo, costituito da un filtro in poliuretano di 1.5 cm di lunghezza montato su una guida floppy da angioplastica 0.014", con pori di 80 micron di diametro che consentono il flusso distale. Il filtro è caratterizzato da una posizione eccentrica e da un'apertura a bocca di pesce che ne consente il ritiro attraverso un catetere da angioplastica. La

Figura 4: FilterWire

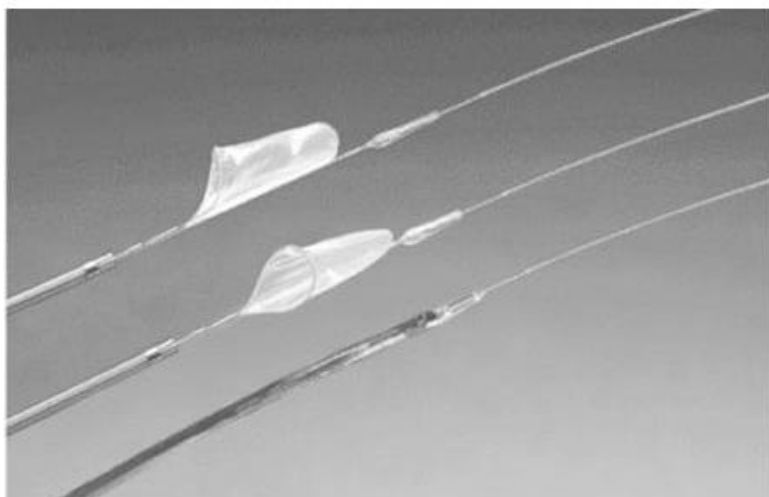


Figura 3: AngioGuard



presenza di un'ansa di nitinol conferisce un maggior supporto ed una più facile visualizzazione e posizionamento in vasi di diametro compreso tra 3.5 e 5.5mm. Il maggior vantaggio di questo filtro è costituito dalla estrema semplicità e facilità d'uso; i dati clinici preliminari sono incoraggianti. Come per gli altri filtri, ha il vantaggio di consentire il flusso ematico distalmente durante la procedura; va comunque sottolineato che,

analogamente ad altri sistemi dello stesso tipo, quando il materiale embolico catturato nel filtro è abbondante il flusso può essere significativamente rallentato o addirittura interrotto.

Mednova Neuroshield (Mednova Inc.)

È un filtro montato distalmente ad una guida 0.014", il cui utilizzo richiede un catetere per il posizionamento ed un altro per la rimozione, analogamente all'AngioGuard. Il filtro è costituito da un sistema ad espansione preformato al nitinolo che ne facilita la visualizzazione fluoroscopica, l'accurata espansione e apposizione a parete. Un catetere guida contenente il device viene spinto oltre la lesione e quindi reintrodotto lasciando espandere il filtro a valle della lesione. Al termine procedura un nuovo catetere di diametro maggiore viene inserito in coronaria fino a riavvolgere il filtro. Quindi l'intero sistema, costituito da catetere e filtro contenente il materiale embolico, vengono unitamente rimossi.

Indicazioni all'utilizzo dei sistemi di protezione.

Ad oggi non esistono linee guida ufficiali per l'utilizzo dei sistemi di

protezione, bensì esistono indicazioni che derivano dai risultati dei primi studi sulla sicurezza dei device e sulla loro efficacia nel prevenire l'embolizzazione di materiale ateromasico/trombotico, per lo più in specifiche situazioni cliniche ed anatomiche.

Sulla base dei dati disponibili si può pertanto riassumere che i sistemi di protezione sembrano indicati nelle procedure eseguite su graft venosi degenerati, con lesioni ad alto contenuto trombotico ed importante quantità di placca. Il rischio di scatenare fenomeni embolici durante il trattamento dei grafts venosi sembra comunque minore in caso di stenosi ostiale e nel trattamento di lesioni ristenotiche.

Possono giovare della protezione distale di vasi nativi i pazienti con angina instabile, in particolare se postinfartuale, e con lesioni ad elevato contenuto di placca. In caso di infarto acuto la riduzione dell'embolizzazione distale può contribuire a preservare la funzione ventricolare sinistra.

L'uso di sistemi di protezione distale durante l'interventistica carotidea sembra necessario in considerazione dell'alta incidenza di embolizzazione e degli scarsi margini terapeutici offerti dalle terapie neurologiche convenzionali.

L'analisi retrospettiva dell'incidenza di slow-no-reflow durante angioplastica di bypass venosi ha identificato 4 predittori indipendenti di embolizzazione: la presenza di trombo (OR= 6.9), le sindromi coronariche acute (OR= 6.4), la degenerazione del graft (OR= 5.2) e le lesioni ulcerate (OR= 3.4). Il rischio di sviluppare un slow-no-reflow è basso (1-10%) se nessuno o uno dei 4 predittori è presente, intermedio (20-40%) in presenza di 2, alto (60-90%) in caso di almeno 3. Il più basso rischio di embolizzazione riguarda grafts di meno di 3 anni, con lesione ostiale o ristenotica (30).

Va ricordato comunque, che una delle caratteristiche più rilevanti dei fenomeni di slow-no-reflow è la loro imprevedibilità e quindi

risulta difficile dare delle indicazioni assolute all'utilizzo di mezzi preventivi.

I risultati dei molteplici trials in corso riguardanti il trattamento di vasi nativi e di bypass venosi in diversi contesti clinici offriranno dati importanti per meglio definirne le indicazioni all'uso.

I limiti all'utilizzo dei sistemi di protezione possono essere sintetizzati come segue:

- la lesione non deve essere troppo distale per consentire il posizionamento del device a valle. Le lesioni ostiali sono difficili da trattare qualora lo stent vada posizionato senza controllo contrastografico;
- possono verificarsi complicanze derivate dal trauma vasale da movimento del sistema, dalla trombosi e dall'accidentale embolizzazione;
- i sistemi a palloncino determinano un'occlusione temporanea, talora non tollerabile emodinamicamente;
- i devices possono essere accidentalmente intrappolati in uno stent.
- il costo dei sistemi oscilla tra i 700 e i 1000 euro.

STUDI CLINICI CONDOTTI CON SISTEMI DI PROTEZIONE

TRATTAMENTO DI GRAFT VENOSI

SAFE - "The Saphenous Vein Graft Angioplasty Free Emboly Study": ha valutato la sicurezza e la maneggevolezza del PercuSurge utilizzato durante PTCA di bypass venosi. È stato inoltre effettuata un'analisi del materiale aspirato con riscontro di frammenti di fibrina, core necrotico, cellule schiumose e cristalli di colesterolo. L'81% delle particelle raccolte era di dimensioni inferiori ai 96 microns (27).

SAFER - "The Saphenous Vein Graft Angioplasty Free Emboly Randomized Trial": condotto in 47 centri, ha arruolato 801 pazienti randomizzati a stenting convenzionale o a PercuSurge

GuardWire pre-stenting elettivo di graft venosi di calibro compreso tra I 3 e i 6 mm. Erano esclusi le occlusioni totali, l'infarto acuto e i pazienti con EF<25%. Risultati: il PercuSurge GuardWire riduce del 42% gli end point primari a 30 giorni (morte, infarto miocardico, bypass urgente, rivascolarizzazione della target lesion), con un particolare effetto sull'incidenza di infarti miocardici periprocedurali (CK-MB>3 volte il normale) ridotti dal 14.7% all'8.6% (p=0.008) e sulla incidenza di no-reflow (dal 9% al 3%, p=0.02) (28).

PRIDE- studio in corso che prevede di randomizzare 800 pazienti all'utilizzo del sistema TriActiv.

SPARK- studio in corso per la valutazione della sicurezza e dell'efficacia dell'EPI FilterWire EX in corso di PTCA di graft venosi.

FIRE- studio in corso, randomizzato, controllato, per l'utilizzo del FilterWire.

SECURE - studio in corso multicentrico, per l'utilizzo del sistema di protezione AVE (Medtronic).

GUARD - The Saphenous Vein Graft Intervention Using AngioGuard for Reduction of Distal Embolization. Studio in corso. I risultati preliminari su graft venosi e coronarie native di 26 pazienti sono promettenti (0% MACE, nessun caso di infarto miocardico periprocedurale o no-reflow) (31).

CAPTIVE- studio in corso per l'utilizzo del sistema CardioShield durante PTCA di graft venosi.

TRAP- studio in corso per l'utilizzo del sistema a filtro TRAP durante PTCA di graft venosi.

TRATTAMENTO DI VASI NATIVI

EMERALD- "Enhanced Myocardial Efficacy and Removal by Aspiration of Liberated Debris Trial": studio in corso. È prevista la randomizzazione di 500 pazienti sottoposti ad angioplastica primaria con o senza l'uso di PercuSurge in vasi di diametro

compreso tra i 2.5-5 mm. Gli endpoint primari sono la normalizzazione dell'ST e l'estensione dell'infarto quantificata con sestamibi; endpoint secondari comprendono il blush miocardico e i classici MACE.

TRATTAMENTO CAROTIDEO

CAFE – “Carotid Angioplasty Free of Emboli”. Registro multicentrico sull'utilizzo di un sistema di protezione distale durante angioplastiche carotidee.
SAPPHIRE: The Study of

Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy: 720 pazienti randomizzati a stenting carotideo con o senza Angioguard.
EVA-3S: Studio sull'utilizzo del Parodi Anti-Emboli System. Sono già stati effettuati 200 casi senza evidenza di embolizzazione ipsilaterale.

TABELLA. Descrizione di alcuni dei sistemi disponibili e in fase di sperimentazione.

Device	Produttore	Caratteristiche
Pallone per occlusione		
PercuSurge GuardWire	Medtronic	8F, 2.2-2.8 F crossing profile guida 0.014” x 190 cm. vasi 3-6 mm
Filtri		
Angioguard	Cordis Corp.,	8F, 3.9 F crossing profile lung. 300 cm; filtro con pori di 100 µ. Vasi 3-7.5 mm
FilterWire EX	Boston Scientific	6-7 F, 4.6-5.0 F crossing profile guida 0.014” x 190 o 300 cm; filtro con pori di 80 µ. vasi 3.5-5.5 mm
Mednova Neuroshield	Mednova Inc.,	8 F, 4 F crossing profile lung. 315 cm; filtro con pori di 150 µ. vasi 3.5-6.0 mm
AccuNet	Guidant Corp.,	7 F, 4 F crossing profile lung. 300 cm; filtro con pori di ≤120 µ. vasi 4.0-8.0 mm
IntraGuard Micro Filter	Intratherapeutics	
Medtronic AVE Embolic distal protection device	Medtronic	Filtro self-expanding, in nitinol intrecciato, con 4 fori di entrata e pori distali di 110 µ
Embol –X distal protection system	Embol-X	Uso intra-aortico per procedure chirurgiche
Catetere da occlusione		
Parodi anti-emboli system	ArteriA Medical Science	Catetere guida con un pallone ad occlusione che crea una pressione negativa per indurre un flusso retrogrado senza il rischio di danneggiare la target lesion.
Triactive Balloon Guidewire	Kensey Nash	
Trap Vascular filter system	Microvena	Cesto in nitinol montato su guida 0.014” con imbuto per il ritiro contenuto in un catetere

Bibliografia

1. Heusch G, Schulz R, Baumgart D, Haude M, Erbel R. Coronary microembolization. *Prog Cardiovasc Dis* 2001;44:217-30
2. Angelini A, Reimers B, Barbera MD, et al. Cerebral protection during carotid artery stenting: collection and histopathologic analysis of embolized debris. *Stroke* 2002; 33:456-61.
3. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB, et al. Demonstration of the “no-reflow” phenomenon in the dog heart after temporary ischemia. *Recent Adv Stud Cardiac Struct Metab* 1975;10:463-474
4. Rezkalla SH, Kloner RA. No-reflow phenomenon. *Circulation* 2002; 105:656-62.
5. Reffelmann T, Kloner RA. The no-reflow phenomenon: basic science and clinical correlates. *Heart* 2002;87:162-168.
6. Kloner RA, Rude RE, Carlson N, et al. Ultrastructural evidence of microvascular damage and myocardial cell injury after coronary artery occlusion: which comes first? *Circulation* 1980;62:945-952
7. Piana RN, Paik GY, Moscucci M, et al. Incidence and treatment of “no-reflow” after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 1994;89:2514-8
8. Abbo KM, Dooris M, Glazier S, et al. Features and outcome of no-reflow after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 1995;75:778-82
9. Morishima I, Sone T, Okumura K, et al. Angiographic no-reflow phenomenon as a predictor of long-term outcome in patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty for first acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1209-9.
10. Hong MK, Mehran R, Dangas G, et al. Creatinine Kinase-MB enzyme elevation following successful saphenous vein graft intervention is associated with late mortality. *Circulation* 1999;100:2400-5.
11. Jordan WD, Voellinger DC, Dobljar DD, Plyushcheva NP, et al. Microemboli detected by transcranial Doppler monitoring in patients during carotid angioplasty versus endarterectomy. *Cardiovasc Surg* 1999;7:33-38.
12. Rapp JH, Pan XM, Sharp FR, Shah DM, Wille GA, et al. Atheroemboli to the brain: size threshold for causing acute neuronal cell death. *J Vasc Surg* 2000;32:68-76
13. Ackerstaff RG, Moons KG, van de Vlasakker CJ, et al. Association of intraoperative transcranial Doppler monitoring variables with stroke from carotid endarterectomy. *Stroke* 2000;31:1817-23
14. Eeckhout E, Kern MJ. The coronary no-reflow phenomenon: a review of mechanisms and therapies. *Eur Heart J* 2001;22:729-739.
15. Kaplan BM, Benzuly KH, Kinn JW, et al. Treatment of no-reflow in degenerated vein graft interventions. Comparison of intracoronary verapamil and nitroglycerin. *Cath Cardiovasc Diagn* 1996;39:113-118
16. Marzilli M, Orsini E, Marracini P, et al. Beneficial effects of intracoronary adenosine as adjunct to primary angioplasty in acute myocardial infarction. *Circulation* 2000;101:2154-2159.
17. Sdringola S, Assali A, Ghani M, et al. Adenosine use during aortocoronary vein graft intervention reverses but does not prevent the slow-no reflow phenomenon. *Cathet Cardiovasc Interv* 2000;51:394-9.
18. Fugit MD, Rubal BJ, Donovan DJ, et al. Effects of intracoronary nicardipine, diltiazem and verapamil on coronary blood flow. *J Invasive Cardiology* 2000; 12: 80-85.
19. Ishihara M, Sato H, Tateshi H, et al. Attenuation of the no-reflow phenomenon after coronary angioplasty for acute myocardial infarction with intracoronary papaverine. *Am Heart J* 1992;123:959-963.
20. Lincoff AM, Califf RM, Topol EJ: Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1103-1115
21. Muhlestein JB, Karagounis LA, Treehan S et al. “Rescue” utilization of abciximab for the dissolution of coronary thrombus developing as a complication of coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1729-34.
22. Mathew V, Grill DE, Scott CG, Grantham JA, Ting HH, et al. The influence of abciximab use on clinical outcome after aortocoronary vein graft interventions. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:1163-1169
23. Mak KH, Challapalli R, Eisenberg MJ, Anderson KM et al. Effect of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition of distal embolization during percutaneous revascularization of aortocoronary saphenous vein grafts. EPIC Investigators. Evaluation of IIb/IIIa platelet receptor antagonist 7E3 in preventing ischemic complications. *J Am Coll Cardiol* 1997;80:985-988
24. Webb JG, Carere RG, Virmani R, Baim D, Teirstein PS, et al. Retrieval and analysis of

particulate debris after saphenous vein graft intervention. J Am Coll Cardiol 2000; 34:468-475

25. Henry M, Amor M, Henry I, Klonaris C, Chati, et al. First clinical experience using the PercuSurge Guard-Wire system. J Endovasc Surg 1999; 6:321-331.

26. Liu MW, Douglas JS, Lembo NJ, King SB 3rd. Angiographic predictors of a rise in serum creatinine kinase (distal embolization) after balloon angioplasty of saphenous vein coronary artery bypass grafts. Am J Cardiol 1993;72:514-517.

27. Grube E, Webb J, for the SAFE study group: The SAFE study. Multicenter evaluation of a protection catheter system for distal embolization in coronary venous bypass grafts (SVG's). J Am Coll Cardiol 1999; 33:37A

28. Baim DS, Wahr D, George B, Leon MB, et al. Randomized trial of a distal embolic protection device during percutaneous intervention of saphenous vein aorto-coronary bypass grafts. Circulation 2002;105:1285-1290.

29. Hobson RW II. Status of carotid angioplasty and stenting trials. J Vasc Surg 1998; 27:791.

30. Sdringola S, Assali AR, Ghani M, et al. Risk assessment of slow or no-reflow phenomenon in aortocoronary vein graft percutaneous interventions. Cathet Cardiovasc Interv 2001;54:318-24.

31. Grube E, Gerckens U, Yeung AC et al. Prevention of distal embolization during coronary angioplasty in saphenous vein grafts and native vessels using porous filter protection. Circulation 2001; 104:2436-41.

Valeria Ferrero, Flavio Ribichini, Corrado Vassanelli

Laboratorio di Emodinamica.
Clinica Cardiologica della
Universita' del Piemonte Orientale
Ospedale Maggiore della Carita'
Novara.

Indirizzo per la corrispondenza

Valeria Ferrero
Clinica Cardiologica
Ospedale Maggiore della Carita'
Corso Mazzini 18
28100 Novara.
valeria_ferrero@hotmail.com