

L'aterectomia coronarica direzionale: quale ruolo nell'era dei drug-eluting stents?

Ezio Bramucci, Maurizio Ferrario

Divisione di Cardiologia, Policlinico San Matteo, Pavia

L'aterectomia coronarica direzionale (DCA) fu sviluppata da John Simpson all'inizio degli anni novanta e fu accolta con entusiasmo dai cardiologi interventisti in quanto rappresentava un sistema efficace per rimuovere (si sperava in modo definitivo) l'ateroma coronarico ostruente il lume vasale. La tecnica offriva infatti un approccio fisiopatologico più corretto al trattamento della placca aterosclerotica, escidendola e allontanandola, anziché lacerarla e schiacciarla all'interno del vaso. Tale meccanismo era potenzialmente capace di ovviare a due limiti dell'angioplastica con palloncino: le complicanze acute dovute a dissezione e a occlusione di rami collaterali per shift di placca e l'alta percentuale di ristenosì.

Benché i primi dati sui registri osservazionali fossero positivi, l'uso estensivo di tale tecnica non ha trovato conferma in due grossi trial randomizzati di confronto con l'angioplastica coronarica tradizionale (PTCA), lo studio CAVEAT e il CCAT, in cui non si è documentata nessuna riduzione della percentuale di ristenosì a fronte invece di un aumento della mortalità a un anno. In uno di tali studi l'analisi multivariata identificava la DCA come fattore predittivo di peggior prognosi⁽¹⁻²⁾.

Tali risultati non hanno impedito di usare la DCA a quegli operatori che avevano profondamente radicata la convinzione che, se ben condotta, l'aterectomia "dovesse funzionare". Per cui, dopo la divulgazione dei risultati di un registro in cui il debulking ecoguidato aveva dato risultati lusinghieri, si è provveduto ad un nuovo studio randomizzato, lo

studio BOAT, in cui la DCA "ottimale" si è dimostrata superiore rispetto all'angioplastica tradizionale, con una significativa riduzione della percentuale di ristenosì e senza aumento degli eventi cardiaci⁽³⁻⁴⁾. Tali risultati hanno inoltre messo in risalto che l'aterectomia deve essere eseguita in modo ottimale e che per far questo è necessaria un'esperienza specifica da parte dell'operatore. Dopo la pubblicazione di tale studio l'uso della DCA nei laboratori di emodinamica è andato paradossalmente diminuendo non tanto per sfiducia nella metodica "in se", quanto per l'avvento dello stent coronario più duttile, molto più semplice da usare e meno costoso, che ha sicuramente rubato la scena a tutte le rimanenti procedure interventistiche.

Entità della placca residua e ristenosì

Lo studio OARS ha dimostrato come un'aterectomia più aggressiva con aterotomi di maggiori dimensioni e maggior quantità di materiale estratto, è capace di ridurre la percentuale di ristenosì angiografica a 6 mesi senza aumento delle complicanze⁽⁴⁾. L'atteggiamento maggiormente aggressivo in fase di debulking è in accordo con i risultati di uno studio giapponese randomizzato circa il ruolo della PTCA aggiuntiva ad aterectomia ottimizzata con IVUS. Tale studio ha dimostrato che l'ulteriore guadagno sulla stenosi residua (valutata angiograficamente) operata dalla dilatazione con palloncino non è in grado di influenzare la percentuale di

ristenosì che sembrerebbe essere solo legata all'entità del debulking⁽⁵⁾.

Tali studi hanno indirettamente confermato le conclusioni del GUIDE II le quali hanno individuato nell'entità della placca residua (come area della placca residua calcolata all'IVUS) l'elemento predittivo di ristenosì angiografica e clinica. La maggior riduzione di ristenosì corrisponde al passaggio a meno del 50% della stenosi residua⁽⁶⁾.

Lo studio giapponese randomizzato START, che ha confrontato l'aterectomia aggressiva capace di ridurre la placca residua a meno del 50% con l'impianto di stent, ha dimostrato che una riduzione consistente dell'entità della placca si associa ad una ristenosì angiografica di gran lunga inferiore all'impianto di endoprotesi (15.8% vs 32.8 %, $P < 0.05$), senza aumento delle complicanze⁽⁷⁾.

Tecnica combinata: DCA e stent

Sempre in accordo con la convinzione circa il ruolo della rimozione della placca nel determinare il successo delle procedure interventistiche, si è pensato di combinare l'aterectomia con l'impianto di stent. Ciò sia per ottimizzare i risultati dell'aterectomia che per consentire una migliore espansione dello stent dopo debulking ottimale.

Una serie di studi osservazionali, tra cui uno policentrico, hanno dato risultati positivi in termini di riduzione di ristenosì in confronto all'utilizzo del solo stent⁽⁸⁻¹¹⁾.

Questa serie di studi positivi ha incoraggiato l'esecuzione di uno studio multicentrico rando-

mizzato, l'AMIGO trial, di confronto tra aterectomia seguita da impianto di stent rispetto al solo impianto di stent. Tale studio è stato completato, ma i risultati definitivi non sono stati ancora pubblicati⁽¹²⁾. La ristenosi angiografica è simile nei due gruppi (26.7% vs 22.1 %, P=0.237), senza aumento delle complicanze procedurali. Tuttavia, è importante sottolineare che un debulking ottimale (definito come stenosi residua inferiore al 20% alla stima visuale) è stato ottenuto solo nel 26.5% dei casi; inoltre, dei 46 centri arruolanti, 22 hanno arruolato meno di 10 pazienti e 12 meno di 5 pazienti nell'arco di 21 mesi. La conclusione che si può trarre da questo studio è che l'aterectomia è tecnica operatore dipendente e che i risultati migliori si possono ottenere solo quando usata da mani esperte e da operatori motivati. A tal riguardo, nel sottogruppo di pazienti con aterectomia ottimale la ristenosi era significativamente ridotta (16.2% vs 31.8 %, P=0.001).

Esiste ancora un ruolo per il debulking nell'era dei drug-eluting stents?

La possibilità di combinare alle ben note proprietà meccaniche dello stent l'attività anti-proliferativa di un trattamento farmacologico locale capace di ridurre per ogni tipo di lesione la percentuale di ristenosi a meno del 10% lascia poco spazio ad ogni altra alternativa per ridurre tale evento. Tuttavia, la compressione dell'ateroma verso l'esterno dopo l'applicazione di elevate pressioni di gonfiaggio, è limitata dalle caratteristiche fisiche dell'avventizia che è inelastica. Ciò determina una ridistribuzione longitudinale dell'ateroma che è proporzionale alla grandezza dello stent e alla pressione di gonfiaggio⁽¹³⁾. Tale shift di placca che si evidenzia ai bordi dello stent è responsabile dei risultati sub-ottimali e diventa di importanza cruciale quando si debbano trattare

lesioni ostiali della discendente anteriore, grosse biforcazioni o quando in lesioni lunghe la lunghezza dello stent non è ottimale. Tutto questo può essere causa di una non esigua percentuale di ristenosi ai bordi dello stent.

A tal riguardo, comunque, mancano attualmente studi circa l'utilizzo di stents medicati (DES) nei casi in cui lo shift di placca sia determinante per il risultato immediato, quali appunto le lesioni ostiali o nelle grosse biforcazioni.

Di particolare interesse sono i dati dello studio SIRIUS. In questo trial randomizzato che ha utilizzato i DES, circa il 25% delle ristenosi del gruppo controllo è da riferire a ristenosi ai bordi dello stent, mentre nel gruppo di pazienti trattati con stent medicato la ristenosi al bordo prossimale costituisce da sola circa i due terzi della ristenosi totale, senza alcuna riduzione ottenuta dal farmaco. Il motivo di tale risultato negativo può risiedere nella ridistribuzione della placca lungo il vaso più che nell'iperplasia neointimale reattiva⁽¹⁴⁾.

I dati più recenti dello studio E-SIRIUS sono stati migliori per quanto riguarda la ristenosi al bordo prossimale: in questo studio la copertura del segmento trattato con lo stent era maggiore (lo stent era mediamente 8 mm più lungo della lesione), con un rapporto lunghezza dello stent e lunghezza della lesione di 1.7; nel 48% dei casi questo risultato era stato ottenuto ricorrendo all'impianto di stents multipli⁽¹⁵⁾.

Se si ammette un ruolo significativo dello shift di placca nella genesi della ristenosi ai margini dello stent e nella difficoltà a trattare lesioni complesse (ostiali o alla biforcazione), saranno di particolare interesse i risultati di studi in cui l'impianto di stent medicati sia preceduto da debulking con aterectomia. In questi casi potrebbe essere esaltata l'efficacia del doppio approccio meccanico-farmacologico. A tale scopo sono necessari studi di safety, per

valutare se la rimozione di materiale ateromasico, con conseguente possibile lesione della parete, seguita dall'impianto di uno stent a rilascio di farmaco, possano avere effetti sul rimodellamento del vaso (con formazione di aneurismi) o nel favorire malapposizioni tra stent e parete in grado di predisporre a fenomeni trombotici occlusivi.

Bibliografia

1) Topol EJ, Leya F, Pinkerton CA, Withlow PL, Hofling B, Simonton CA, Masden RR, Serruys PW, Leon MB, Williams DO, King SB, Mark DB, Isner JM, Holmes DR, Ellis SG, Lee MB, Keeler GP, Bendan LG, Hinohara T, Calif RM. A comparison of directional atherectomy with coronary angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1993; 329: 221-227.

2) Adelman AG, Cohen EA, Kimball BP, Bonan R, Ricci DR, Webb JG, Laramee L, Berbeau G, Trabulsi M, Corbett BN, Schwartz L, Logan AG. A comparison of directional atherectomy with balloon angioplasty for lesion of the left anterior descending artery. *N Engl J Med* 1993; 329: 228-233.

3) Baim DS, Cutlip DE, Sharma SK, Ho KKL, Fortuna R, Schreiber TL, Feldman RL, Shani J, Senerchia C, Zhang Y, Lansky AJ, Popma JJ, Kunz RE, for the BOAT investigator. Final results of the balloon vs optimal atherectomy trial (BOAT). *Circulation* 1998; 97: 322-331.

4) Simonton CA, Leon MB, Baim SD, Hinoara T, Kent KK, Bersin RM, Wilson H, Minz GS, Fitzgerald PJ, Yock PG, Popma JJ, Ho KKL, Cutlip DE, Senerchia C, Kuntz RE. Optimal Directional Atherectomy. Final Results of the Optimal Atherectomy Restenosis Study (OARS). *Circulation* 1998; 97: 332-339.

- 5) Susuki T, Hosokawa H, Katoh O, Fujita T, Ueno K, Takase S, Fujii K, Tamai H, Aizawa T, Yamaguchi T, Kurogane H, Kijima M, Oda H, Tsuchikane E, Hinoara T, Fitzgerald PJ, for the ABACAS investigators. Effects of adjunctive balloon angioplasty after intravascular ultrasound-guided optimal directional atherectomy. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1028-1035.
- 6) IVUS-determined predictor of restenosis in PTCA and DCA. Final report from the guide trial , phase II. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27 (Suppl II): 156A.
- 7) Tsuchikane E, Sumitsuji S, Awata N, Nakamura T, Kobayashi Y, Izumi M, Otsuji S, Tateyama H, Sakurai M, Kobayashi T. Final results of the STent versus directional coronary Atherectomy Randomised Trial (START). *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1050-1057.
- 8) Hopp HW, Baer FM, Ozbek C, Kuck KH, Scheller B, for the AtheroLink Study Group. A synergic Approach to Optimal stenting. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1953-1859.
- 9) Bramucci E, Angoli L, Merlini PA, Barberis P, Laudisa ML, Colombi E, Poli A, Kubika J, Ardissimo D. Adjunctive stent implantation following directional coronary atherectomy in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1855-1860.
- 10) Moussa I, Moses J, Di Mario C, Busi G, Reimers B, Kobayashi Y, Albiero R, Ferraro M, Colombo A. Stenting after optimal lesion debulking. Angiographic and clinical outcome. *Circulation* 1998; 98:1604-1609.
- 11) Kiesz RS, Rozek MM, Mego DM, Patel V, Ebersole DG, Chilton R. Acute coronary atherectomy prior to stenting in complex coronary lesions. ADPTS study. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1998; 45: 105-111.
- 12) Colombo A et al, on behalf of the AMIGO Investigator. Atherectomy before Multilink improves luminal gain and clinical outcome (AMIGO): a comparison of coronary stenting with and without adjunctive directional coronary atherectomy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1-18.
- 13) Honda Y, Yock JB, Hermiller JB, Fitzgerald PJ, Yock PG. Longitudinal distribution of plaque is an important mechanism for lumen expansion in stenting. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 281 A.
- 14) Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, Caputo RP, Kereiakes DJ, Williams DO, Teirstein PS, Jaeger JL, Kuntz RE; SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;349 (14): 1315-23.
- 15) Schofer J. E-Sirius. Eight-months efficacy results. Drug-eluting stent symposium. *American College of Cardiology* 2003.