

I Drug Eluting Stent nel Tronco Comune: l'esperienza italiana

Corrado Tamburino, Maria Elena Di Salvo

U.O. Complessa Clinicizzata di Cardiologia, Ospedale Ferrarotto, Università di Catania

Riassunto

La terapia delle stenosi del tronco comune non protetto della coronaria sinistra è di tipo chirurgico e solo in pochi, selezionati casi, le linee guida europee contemplano la possibilità dell'angioplastica coronarica con stent.

Tuttavia, la sempre maggiore esperienza degli operatori, lo sviluppo tecnologico e l'impiego delle terapie antitrombotiche, hanno fatto sì che l'angioplastica coronarica con stent, in alternativa alla cardiocirurgia, venga eseguita sempre di più. Scopo di questo articolo è la disamina dei risultati conseguiti in Italia nell'angioplastica del tronco comune non protetto (PCI-TC) della coronaria sinistra. Vengono analizzati e discussi i dati ricavati dai pochi centri che eseguono regolarmente la PCI-TC ed in alcuni casi viene fatto il raffronto con la cardiocirurgia.

Dai dati rilevati si evince chiaramente come la mortalità non sia superiore a quella riportata per il by-pass aorto-coronarico e che la restenosi sia variabile nei vari centri, a seconda anche dei criteri di selezione dei pazienti e del tipo di stent/tecnica adottati.

Summary

Coronary bypass graft surgery (CABG) has been established as the gold standard treatment for unprotected left main artery (ULMA) disease and European guidelines considers ULMA percutaneous coronary intervention (PCI) as a feasible option only in few selected cases.

However the constant progresses in technologies and the growing experience of interventional cardiologists as well as the use of antithrombotic therapies have allowed PCI to be successfully performed in a wider selection of patients as a valid alternative to CABG.

Aim of this paper is an outcome-based evaluation of ULMA PCI in Italy. Results from centres which perform routinely PCI for ULMA stenosis have been analyzed and discussed; in some cases a comparison with surgery has been made.

Mortality rate after PCI has been shown to be not higher than mortality rate after CABG and restenosis rate is variable according to selection criteria, stent typology and used techniques.

Parole chiave: Tronco comune non protetto, Angioplastica coronarica, Stent medicato, By-pass aorto-coronarico

Key words: Unprotected Left Main Artery, Percutaneous Coronary Intervention, Drug Eluting Stent, Coronary Bypass Graft Surgery

Introduzione

La terapia del tronco comune non protetto della coronaria sinistra è di tipo chirurgico. Le linee guida europee e americane inseriscono la PCI-TC rispettivamente in classe IIbC e IIaB: è previsto l'uso elettivo della terapia percutanea solo in assenza di alternative di rivascolarizzazione che comprende anche casi con eccessivo rischio chirurgico o che richiedono intervento di emergenza durante l'angiografia a causa dell'instaurarsi di un quadro di instabilità emodinamica^{1,2,3}.

Tuttavia, i dati presi in considerazione per la definizione delle linee guida, riguardano generalmente l'angioplastica coronarica semplice o con impiego di stent non medicati; le stesse concludono infatti che l'uso dei

drug eluting stent (DES) potrebbe modificarne le indicazioni attuali. A questo deve inoltre essere aggiunto che oggi alcuni centri selezionati eseguono di routine la PCI-TC e che attualmente sono in corso due studi multicentrici randomizzati al fine di valutare i risultati della PCI-TC in confronto alla chirurgia^{4,5}.

In Italia solo pochi centri hanno una casistica abbastanza ampia da poter condurre a considerazioni parzialmente esaustive ed è proprio su queste che viene fatta la seguente disamina.

Casistiche italiane

Sono solo 5 i centri italiani che presentano una popolazione maggiore di 150 pazienti trattati: l'ospede-

dale S. Orsola di Bologna, Molinette di Torino, Careggi di Firenze, San Raffaele di Milano e l'ospedale Ferrarotto di Catania.

Le popolazioni arruolate nei vari studi sono abbastanza eterogenee e i risultati riflettono essenzialmente tale diversità sia per i criteri di arruolamento dei pazienti, che per le tecniche adottate per il trattamento, ad esempio, delle lesioni alla biforcazione.

Bologna

In due recenti lavori pubblicati dal gruppo di Tullio Palmerini, Bologna, vengono rispettivamente fatti il confronto fra by-pass aorto-coronarico e angioplastica e l'analisi su un sottogruppo di pazienti di età superiore a 75 anni^{6,7}.

Il primo lavoro riporta i dati del "The Bologna Registry", uno studio prospettico che mette a confronto 154 TC sottoposti a chirurgia con 157 TC sottoposti ad angioplastica coronarica, con o senza DES.

Le due popolazioni sono abbastanza omogenee anche se nel gruppo percutaneo l'età media era maggiore (73 ± 10.9 vs 69.3 ± 9.5 anni, $p < 0.002$), il rischio chirurgico maggiore (Parsonnet score > 15: 38 vs 54%, $p < 0.005$) e vi era una minore incidenza di malattia coronarica tri-

vasale (24.8 vs 45.5%, $p < 0.001$).

Nelle Fig. 1-3 sono riassunti i dati complessivi delle due popolazioni selezionate. Si evince come la mortalità non differisca fra le due strategie terapeutiche, mentre la necessità di rivascolarizzazione sia significativamente più elevata nel gruppo sottoposto ad angioplastica rispetto alla chirurgia.

Nel secondo lavoro, sono stati analizzati con gli stessi criteri solo i pazienti di età superiore ai 75 anni. Paragonando 161 pazienti chirurgici (CABG) con 98 sottoposti a PCI-DES, gli autori osservano simile mortalità a due anni (17% CABG vs 18% PCI-DES, $p = NS$), simile incidenza di infarto miocardico a due anni (6% CABG vs 4% PCI-DES, $p = NS$) e differenza significativa di target vessel revascularization (3% CABG vs 25% PCI-DES, $p < 0.0001$). In un'analisi multivariata vasculopatia periferica, frazione di eiezione e sindrome coronarica acuta erano predittori indipendenti di mortalità a due anni.

In definitiva dai due studi si evince come la vera differenza fra i due tipi di approccio, è l'incidenza di necessità di rivascolarizzazione, mentre non vi è diverso rischio di morte o infarto miocardico.

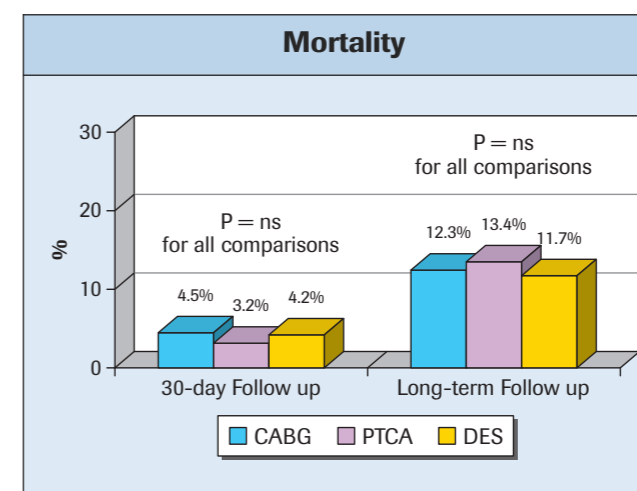


Fig. 1 - Clinical results: mortality (Bologna Registry).

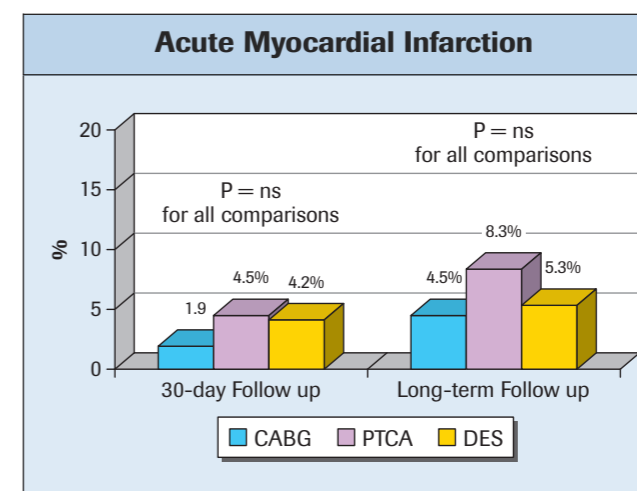


Fig. 2 - Clinical results: AMI (Bologna Registry).

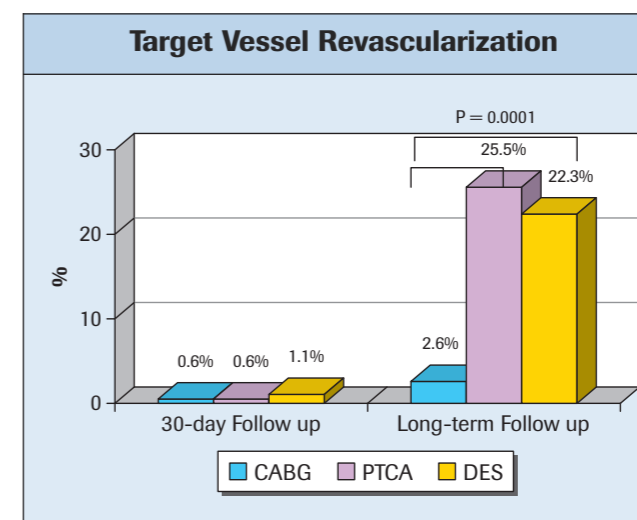


Fig. 3 - Clinical results: TVR (Bologna Registry).

Torino

In una recente Metanalisi di Biondi Zoccai, del gruppo di Sheiban, Torino⁸, vengono analizzati risultati di alcune casistiche mondiali, fra cui quella dell'Autore. Nei 72 pazienti studiati, la mortalità e l'infarto miocardico intraospedaliero erano rispettivamente del 2.8% e del 2.6%. Inoltre, al follow-up medio la mortalità era del 2.6%, la necessità di rivascolarizzazione del vaso target era del 3.9%, i MACE del 9.1%. La Metanalisi mostra ad un follow-up a lungo termine un'incidenza di MACE del 16.5% (11.7%-21.3%) MACE, morte del 5.5% (3.4%-7.7%), e TVR del 6.5% (3.7%-9.2%). Inoltre mostra come la localizzazione distale della lesione è predittore di MACE (P = 0.001) and TVR (P = 0.020), mentre l'alto rischio è predittore di morte (P = 0.027).

Anche questo studio, in linea con gli altri, supporta la sicurezza e l'efficacia della PCI-TC con DES.

Firenze

In un recente lavoro pubblicato dal gruppo di David Antonucci⁹, vengono valutati i dati ricavati da una popolazione "all comers". I pazienti trattati con PCI-TC con DES, rispetto ad altri simili studi, hanno caratteristiche di complessità. Nella Tab. 1 sono esposte le principali caratteristiche: fra le altre, l'età media è di 70 anni, l'Euroscore > 13 è presente nel 38% dei casi, e nell'87% dei pazienti è stata trattata la biforcazione del tronco comune.

In questa popolazione particolarmente complessa, la mortalità a un mese è stata del 9.9%, cioè alta rispetto ad altri simili studi; essa a sei mesi è arrivata al 12.8%, con necessità di rivascolarizzare il vaso target del 14% (Tab. 2).

Il commento su questi risultati è che ad una eleva-

ta complessità clinica ed anatomica, corrisponde un outcome caratterizzato da elevata mortalità e ristenosi.

In un altro lavoro di Margheri¹⁰, condotto su 114 pazienti consecutivi sottoposti a PCI-TC con DES, si conclude che la mortalità a 17.1 ± 9.1 mesi è significativamente influenzata da un elevato Euroscore, un Euroscore > 11 era forte predittore di mortalità rispetto ad un Euroscore ≤ 11 (p < 0.0001), dalla presenza di diabete (71.4% vs 26.6%, p < 0.005), dalla presentazione clinica (100% vs 67%, p < 0.05) e dalla localizzazione distale della stenosi (92.3 vs 66.3%, p = 0.05).

Milano

In un lavoro prospettico del gruppo del San Raffaele¹¹, è stato fatto il confronto fra la chirurgia e la PCI-TC con DES nella stenosi del tronco comune, sono stati analizzati i risultati di 142 pazienti sottoposti a by-pass aorto-coronarico e 107 sottoposti a PCI-TC con DES (81.3% con stenosi distale).

Le conclusioni sono abbastanza in linea con gli altri studi e confermano uguali tassi di mortalità e MACE senza rivascolarizzazione ad un anno. Si conferma la maggiore incidenza di nuove rivascolarizzazioni nei pazienti sottoposti a PCI con DES rispetto alla chirurgia.

Esperienza del Ferrarotto

Nel nostro centro la PCI-TC con DES è stata eseguita in 270 pazienti con un follow-up fino a 64 mesi.

L'analisi condotta sui 193 pazienti con un follow-up fra 12 e 64 mesi (27 ± 13 mesi) ha mostrato una mortalità cardiaca dell'1%, mentre la necessità di rivascolarizzare il vaso target è stata dello 0.5% con l'1% di trombosi probabile dello stent (coincidente con la morte cardiaca).

Caratteristiche cliniche	
Age, (mean ± SD)	70 ± 10
Unstable angina n (%)	43 (43)
Acute myocardial infarction, n (%)	12 (12)
Diabetes mellitus, n (%)	32 (32)
Renal dysfunction, n (%)	27 (27)
Euroscore	19 ± 23
Euroscore > 13, n (%)	38 (38)
LVEF ≤ 35%	27 (27)
Triple vessel disease, n (%)	63 (62)
LM Distal Bifurcation, n (%)	88 (87)
RVD (mm)	3.5 ± 0.45

Tab. 1 - Migliorini et al. Catheterization and Cardiovascular Interventions 68: 225-230 (2006).

Risultati clinici ad un mese e a sei mesi	
One month	
Death, n (%)	10 (9.9)
Euroscore > 13 (n=28)	8 (21)
AMI (n = 12)	6 (50)
TVR	0
Six-month	
Death, n (%)	13 (12.8)
AMI (n = 12)	6 (50)
TVR, n (%)	14 (14)
Restenosis, n (%)	14 (16)

Tab. 2 - Migliorini et al. Catheterization and Cardiovascular Interventions 68: 225-230 (2006).

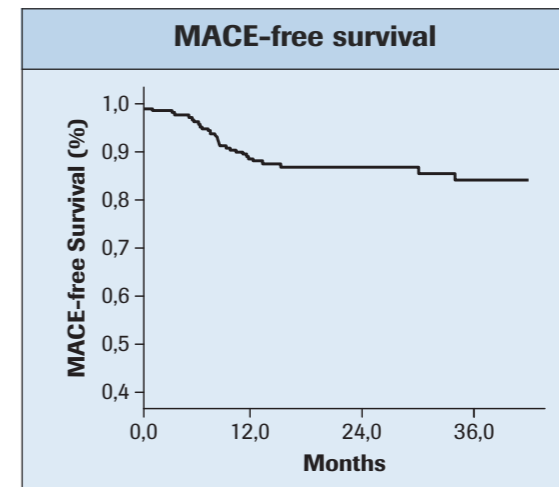


Fig. 4

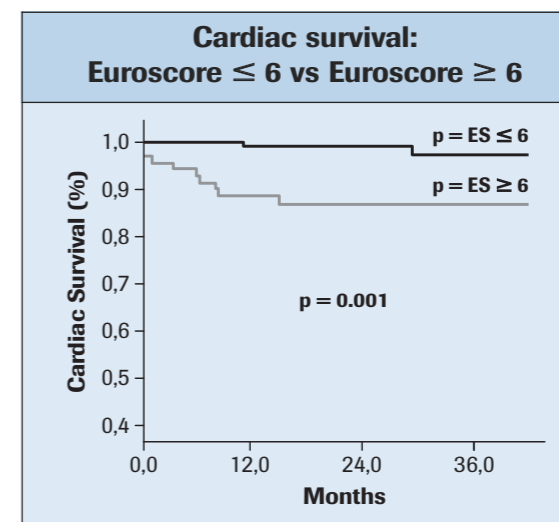


Fig. 5

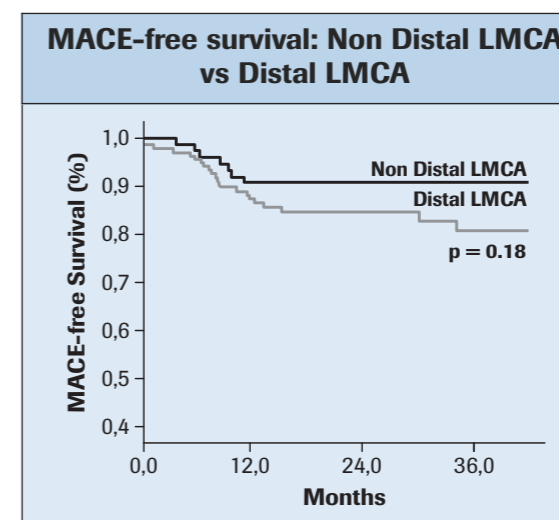


Fig. 6

Nelle Fig. 4, 5, 6, sono raffigurate le curve di Kaplan Meyer sulla sopravvivenza sulla popolazione globale (Fig. 4), a seconda dell'Euroscore < o > 6 (Fig. 5), e della localizzazione distale o prossimale della stenosi trattata (Fig. 6).

Dall'analisi della nostra popolazione giungiamo alle stesse conclusioni degli altri lavori. Infatti, anche nella nostra analisi, la complessità clinica ed anatomica dei pazienti condiziona significativamente l'outcome dei pazienti. Tuttavia si evince anche molto bene che superato il primo anno di follow-up, l'incidenza degli eventi si riduce drasticamente e la curva di sopravvivenza libera da MACE si appiattisce.

Questo ultimo aspetto conferma quanto ormai comincia ad emergere man mano che aumenta il follow-up dei vari studi, cioè che il fenomeno della trombosi molto tardiva dello stent medicato nel tronco comune è irrisorio e che occorrono controlli molto accurati nel corso dei primi 12 mesi dopo la procedura.

Commento e conclusioni

La stenosi del tronco comune si ritrova in circa il 5% delle coronarografie patologiche. La terapia di elezione è chirurgica anche se esistono ormai molte evidenze in letteratura che supportano l'efficacia e sicurezza dell'approccio percutaneo con

impiego di DES.

Dalle maggiori esperienze italiane emergono chiari alcuni messaggi:

- La tecnica è sicura ed il successo tecnico è > 99%, sia in elezione che in urgenza-emergenza.

- I pazienti che hanno un profilo di rischio clinico ed anatomico elevato, sono quelli a maggior mortalità e recidiva stenotica. Il diabete, l'Euroscore o il Parsonnet score elevati, la presentazione clinica di infarto miocardico o angina instabile, la localizzazione distale della stenosi, sono le caratteristiche maggiormente associate ad un peggiore outcome, come d'altronde già dimostrato anche per la chirurgia.

- La ristenosi avviene quasi esclusivamente sulla biforcazione, raramente sull'ostio e quasi mai sul corpo del tronco comune. Quando si manifesta a livello della biforcazione, coinvolge nella maggior parte dei casi l'ostio del ramo circonflesso. Essa può essere nuovamente trattata con la stessa tecnica.

- Gli eventi clinici maggiori si manifestano quasi sempre nel corso dei primi 12 mesi di follow-up.

- La trombosi del DES non rappresenta nel tronco comune un evento degno di rilievo rispetto ad altri. I pazienti regolarmente assumono doppia antiaggregazione, in genere per 12 mesi, e la sospensione delle tienopiridine non è caratterizzata da un aumento della trombosi dello stent.

- Nei pochi studi di confronto con la chirurgia, non si osservano differenze di mortalità ed eventi cardiovascolari maggiori, esclusa la necessità di reintervento, che è sicuramente maggiore con la PCI rispetto alla chirurgia.

Sembra di poter concludere che la PCI-TC con DES è una tecnica ancora sotto analisi e che sicuramente non apporta rischi maggiori di morte rispetto alla chirurgia. Tuttavia ciò non autorizza la

esecuzione della tecnica percutanea a tutti i centri di emodinamica, in quanto sono necessari grandi performance ed esperienza consolidata, nonché il comune accordo con il cardiocirurgo di riferimento. L'evidenza derivata dalle esperienze acquisite finora sia in Italia che nel Mondo, ci inducono a supportare questa tecnica, ma anche ad identificare il sottogruppo di pazienti che sicuramente beneficia dell'approccio percutaneo rispetto a quello chirurgico.

Bibliografia

- Silbert S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, Jorgensen E, Marco J, Nordrehaug J-E, Ruzyllo W, Urban P, Stone GW, Wijns W. Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* (2005), 26, 804-847.
- Ted E. Feldman, John W. Hirshfeld, Jr, Alice K. Jacobs, Morton J. Kern, Spencer B. King, III, Douglass A. Morrison, William W. O'Neill, Hartzell V. Schaff, Patrick L. Whitlow, David O. Williams. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1-121.
- Spencer B. King III, Sidney C. Smith, John W. Hirshfeld, Alice K. Jacobs, Douglass A. Morrison, David O. Williams. 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention. *JACC Vol. 51, No. 2, 2008 January 15, 2008: 172-209.*
- Seung-Jung Park, Martin B. Leon. 75 centers from Asia-Pacific, USA, Canada and EU. COMBAT Randomized Trial Comparison of Bypass surgery and Angioplasty Using Sirolimus Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Disease (on going).
- Serruys PWJ, Mohr FW, Morice M-C, Kappetein AP, Holmes DR, Jr., Mack MJ, Dawkins KD, Stahle E, Colombo A, Pomar JL, van den Brand M, Koglin J, Russell ME. SYNTAX Run-In Phase: Insights into Contemporary Practice Patterns in Europe and North America for 3-Vessel and Left Main Coronary Disease. *Am J Cardiol* 2005; 96(suppl 7A): 125H.
- Palmerini T, Marzocchi A, Marrozzini C, Ortolani P, Saia F, Savini C, Bacchi-Reggiani L, Gianstefani S, Virzi S, Manara F, Weldea MK, Marinelli G, Di Bartolomeo R, and Branzi A. Comparison Between Coronary Angioplasty and Coronary Artery Bypass Surgery for the Treatment of Unprotected Left Main Coronary Artery Stenosis (the Bologna Registry). *Am J Cardiol* 2006; 98: 54-59.
- Palmerini T, Barlocco F, Santarelli A, Bacchi-Reggiani L, Savini C, Baldini E, Alessi L, Ruffini M, Di Credico G, Piovaccari G, Di Bartolomeo R, Marzocchi A, Branzi A, De Servi S. A comparison between coronary artery bypass grafting surgery and drug eluting stent for the treatment of unprotected left main coronary artery disease in elderly patients (aged \geq 75 years). *Eur Heart J*. 2007 Nov; 28(22): 2714-2719.
- Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Moretti C, Meliga E, Agostoni P, Valgimigli M, Migliorini A, Antoniucci D, Carrié D, Sangiorgi G, Chieffo A, Colombo A, Price MJ, Teirstein PS, Christiansen EH, Abbate A, Testa L, Gunn JP, Burzotta F, Laudito A, Trevi GP, Sheiban I. A collaborative systematic review and meta-analysis on 1278 patients undergoing percutaneous drug-eluting stenting for unprotected left main coronary artery disease. *Am Heart J*. 2008 Feb; 155(2): 274-83.
- Migliorini A, Moschi G, Giurlani L, Valenti R, Vergara R, Parodi G, Carabba N, Dovellini EV, and Antonucci D. Drug-Eluting Stent Supported Percutaneous Coronary Intervention for Unprotected Left Main Disease. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 68: 225-230 (2006).
- Vecchio S, Chechi T, Vittori G, Biondi Zoccai GG, Lilli A, Spaziani G, Giuliani G, Falchetti E, Margheri M. Outlook of drug-eluting stent implantation for unprotected left main disease: insights on long-term clinical predictors. *J Invasive Cardiol* 2007 Sep; 19(9): 381-7. Comment in: *J Invasive Cardiol* 2007 Sep; 19(9): 388-9.
- Chieffo A, Morici N, Maisano F, Bonizzoni E, Cosgrave J, Montorfano M, Airoldi F, Carlino M, Michev I, Melzi G, Sangiorgi G, Alfieri O, Colombo A. Percutaneous Treatment With Drug-Eluting Stent Implantation Versus Bypass Surgery for Unprotected Left Main Stenosis. A Single-Center Experience. *Circulation* 2006; 113: 2542-2547.
- Tamburino C, Angiolillo DJ, Di Salvo ME, Capranzano P, Ussia G, Galassi AR, Bass TA. Long-term Clinical Outcomes After Drug-Eluting Stent Implantation in Unprotected Left Main Coronary Artery Disease. 2008 Paper submitted, under revision.



LETTERE AL DIRETTORE

Allo scopo di attivare un più proficuo e continuo dialogo ed interscambio di idee fra Redazione della rivista, Autori e Lettori, tutti i Soci sono invitati ad inviare "Lettere" al Direttore, con commenti, osservazioni personali ed eventuali critiche sul contenuto della Rivista, o proposte su temi che si vorrebbero vedere trattati. Il Direttore risponderà nel numero successivo della rivista, direttamente o tramite l'Autore o l'esperto più competenti. Nella rubrica "Lettere al Direttore" potranno trovare spazio anche dibattiti a distanza fra i lettori, su temi controversi, dialoghi che potranno continuare su numeri successivi della rivista.