

Pazienti con malattia ostruttiva coronarica multivasale: l'angioplastica coronarica percutanea può soppiantare il by-pass aorto-coronarico?

Patrizia Presbitero, Marco L. Rossi

Unità Operativa di Emodinamica e Cardiologia Interventistica - Istituto Clinico Humanitas - Rozzano (MI)

Abstract

Despite extensive use of percutaneous coronary intervention and coronary artery by-pass in patients with multivessels coronary artery disease, the most appropriate treatment remains unknown.

Recent progress in coronary angioplasty (stent implantation and use of drug eluting stent) and surgical technique (arterial grafts) have significantly improved the long-term outcome with both treatments.

In this review we analyse the most important international trials that directly compared a strategy of coronary revascularization with by-pass vs percutaneous coronary angioplasty in patient with multivessels coronary artery disease.

Nel passato i limiti dell'angioplastica coronarica percutanea (PTCA) nel trattamento dei pazienti con malattia coronarica multivasale erano rappresentati soprattutto da svantaggi di tipo tecnico, quali per esempio:

- il rischio di dissezione occlusiva e trombosi post angioplastica nell'era pre-stent,
- l'impossibilità a rivascolarizzare in maniera ottimale lesioni complesse come le occlusioni croniche totali,
- l'elevato rischio di ristrenosi.

Tutti i trial condotti nell'era pre-stent (1993-1996) su pazienti con malattia coronarica multivasale avviati a PTCA o by-pass aorto-coronarico (CABG) avevano dimostrato un uguale rischio di morte e infarto miocardico tra chi veniva avviato all'uno o all'altro trattamento di rivascolarizzazione. Al contrario si osservava dopo un anno una minore ricorrenza di angina nei pazienti sottoposti a CABG mentre la necessità di ulteriori rivascolarizzazioni era maggiore del 35-45% nei pazienti sottoposti a PTCA¹⁻⁵.

La metanalisi di Hoffman⁶, che ha analizzato tutti i trial in cui i pazienti multivasali coronarici venivano randomizzati a PTCA o CABG fino al 2001, ha mostrato che la sopravvivenza a lungo termine è maggiore nei pazienti sottoposti a CABG e che tale vantaggio aumenta con il passare degli anni arrivando ad essere del 3% a 8 anni. Vi sarebbe quindi la tendenza ad un vantaggio ipotetico della chirurgia con il passare degli anni. Di tutti i trial analizzati nello studio di Hoffmann, il più consistente è il BARF⁷, nel quale sono stati randomizzati 1800 pazienti e che ha riportato il più lungo follow-up. In questo studio vi è una differenza non significativa nella mortalità a 7 anni dei pazienti sottoposti a PTCA vs CABG; tale differenza si annulla completamente se prendiamo in considerazione la popolazione non diabetica, mentre diventa significativa analizzando solo i pazienti diabetici⁷⁻⁸. Analoghi risultati sono stati ottenuti anche in trial con un numero minore di pazienti. Quindi dai vecchi trial che hanno ormai un lungo follow-up, risulta evidente che, per quanto riguarda l'end-point più importante, cioè la mor-

talità, PTCA e CABG danno risultati sovrapponibili, eccetto che nella popolazione diabetica. Questo è stato anche supportato da ampi registri, come quello della Duke University¹⁰, nel quale si dimostrava una maggiore mortalità nei pazienti diabetici rispetto ai pazienti non diabetici sia trattati con PTCA che con CABG.

I motivi di questa mortalità aumentata nei pazienti coronaropatici affetti da diabete sono solo in parte noti: per esempio è noto che nei diabetici, dopo angioplastica, sono più frequenti le occlusioni totali in sede di PTCA. Tali occlusioni totali post-procedurali hanno una mortalità a distanza elevata. Inoltre la ristrenosi, che è più frequente (fino al 40-50%) nella popolazione di diabetici, è anch'essa gravata da una maggiore mortalità tardiva¹¹⁻¹³. Un altro dato che proveniva dai primi trial che avevano confrontato PTCA con CABG nei pazienti con coronaropatia multivasale era una maggiore incidenza di angina post-procedurale e un più frequente ricorso a successive rivascolarizzazioni (30-40%) dopo PTCA¹⁴⁻¹⁵. Da allora si sono avute importanti modificazioni nelle tecniche di rivascolarizzazione sia percutanee che chirurgiche e i progressi in questo campo sono tuttora in evoluzione.

L'innovazione più importante, avvenuta intorno alla metà degli anni 90, è stata l'introduzione di routine degli stent che oggi sono usati nell'80-90% delle procedure di PTCA. Tre importanti trial, iniziati dopo l'avvento degli stent nella PTCA e pubblicati nel 2001-2002, hanno confrontato la PTCA associata a stent con CABG.

Il primo e più importante è lo studio ARTS¹⁶. In questo trial sono stati randomizzati a PTCA vs CABG 1200 pazienti coronaropatici con un profilo di rischio relativamente poco grave: solo il 30% presentava malattia coronarica trivasale e la percentuale di pazienti diabetici era del 17%. Erano inoltre esclusi i pazienti con funzione ventricolare sinistra depressa (FE < 35%).

Dallo studio ARTS è emerso che, a un anno, la mortalità è la stessa nei due gruppi di pazienti, così come l'incidenza di infarto miocardico acuto e di accidenti cerebrovascolari. Bisogna ricordare inoltre che in questo trial vi era una elevata percentuale di trombosi sub-acuta post-stent (2,8%) che sicuramente ha concorso ad una aumen-



to della mortalità nel gruppo di pazienti sottoposti a PTCA; è probabile che tale complicità sarebbe stata meno frequente grazie ad una terapia antiaggregante piastrinica più aggressiva con l'uso degli inibitori del recettore piastrinico GP IIb/IIIa che non erano all'epoca ancora disponibili essendo il trial ultimato nel 1999. Il ricorso a successive procedure di rivascolarizzazione è stato del 17% nei pazienti sottoposti a PTCA e del 3,5% in quelli sottoposti a CABG.

È importante notare come la differenza tra la necessità di nuove rivascolarizzazioni nel gruppo trattato con PTCA vs CABG nei trial condotti in epoca pre-stent era del 30% mentre in questo trial, condotto con l'utilizzo routinario degli stent, tale differenza era drasticamente ridotta essendo pari al 14%. I risultati a un anno vengono mantenuti a tre anni di distanza nei due gruppi in termini di morte, di infarto miocardico acuto o accidenti cerebrovascolari mentre aumenta, con il passare del tempo, il numero di pazienti trattati con PTCA che deve ricorrere ad ulteriori procedure di rivascolarizzazione.

La necessità di nuove rivascolarizzazioni è maggiore nei pazienti diabetici in cui il beneficio della chirurgia sulla PTCA è ancora più pronunciato a tre anni rispetto a un anno.

Probabilmente la necessità di nuove procedure di rivascolarizzazione dopo un anno dalla prima PTCA riflette, nel paziente diabetico, un processo ristenotico più aggressivo mentre dopo tre anni è forse legato ad una maggiore progressione nell'aterosclerosi. Per tali motivi il diabetico è quindi maggiormente protetto da una rivascolarizzazione miocardica di tipo chirurgico.

Il secondo importante trial è l'SOS (Stent or Surgery trial)¹⁷, che ha randomizzato 998 pazienti coronaropatici a PTCA o CABG. In tali pazienti l'unico criterio di esclusione dallo studio era una pregressa toracotomia o CABG. Come nel trial ARTS, il profilo di rischio di tali pazienti era abbastanza basso: solo il 42% dei pazienti aveva una coronaropatia trivasale ed il 15% era affetto da diabete; inoltre la funzione globale del ventricolo sinistro era pressochè normale (FE media= 57%).

In questo studio le PTCA potevano anche essere effettuate in sedute successive ma mai a distanza maggiore di 28 giorni l'una dall'altra.

Questo è l'unico trial in cui la mortalità risultava maggiore nel gruppo di pazienti sottoposto a PTCA rispetto a quelli sottoposti a CABG (2% vs 5%). Una possibile spiegazione risiede nel fatto che nel gruppo sottoposto a PTCA ci sono stati 9 decessi non legati a cause cardiache e ciò è evidentemente casuale. Come già osservato per lo studio ARTS l'uso degli inibitori del recettore piastrinico GP IIb/IIIa avrebbe potuto evitare una delle complicanze

più gravi e spesso fatali come la trombosi intra-stent ma, anche in questo trial, tali farmaci non erano stati usati. Nel SOS il ricorso a nuove rivascolarizzazioni è nettamente superiore nei pazienti trattati per via percutanea (21%) rispetto a quelli trattati con CABG (6%), ma anche in questo trial vi è una riduzione del 50% di re-PTCA rispetto ai dati storici degli studi eseguiti con semplice PTCA senza stent.

L'ultimo importante studio randomizzato è l'ERACI II¹⁸ condotto in Argentina, con 450 pazienti. Anche in questo trial sono stati esclusi pazienti con anamnesi positiva per CABG o PTCA pregressi o con ridotta funzione ventricolare sinistra. Tuttavia i pazienti erano mediamente più anziani, e presentavano una maggiore incidenza di accidenti cerebrovascolari ed angina instabile. Il follow-up medio riportato è a 18 anni. Al contrario dello studio precedente la mortalità in questo trial è nettamente maggiore nei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione miocardica di tipo chirurgico: 5,6% vs 1,4% del gruppo trattato con PTCA. La sopravvivenza senza necessità di nuove rivascolarizzazioni era significativamente migliore nei pazienti sottoposti a CABG 95,2% rispetto a PTCA

83,2%. La rivascolarizzazione completa veniva raggiunta in un numero molto più elevato di pazienti trattati con CABG (80%) rispetto a quelli sottoposti a PTCA (50%). La più elevata mortalità veniva attribuita

dagli autori al più alto profilo di rischio dei pazienti arruolati. In questi trial in cui la PTCA era completata con l'impianto di stent, il ricorso successivo a CABG si riduceva dal 18% dell'era del solo pallone al 4,8% (Tab. 1).

Bisogna sottolineare tuttavia che i dati di questi trial si riferiscono a popolazioni molto selezionate che hanno randomizzato solo dal 6 al 16% di tutti i pazienti coronarici multivasali sottoposti a coronarografia.

L'unico studio che ha arruolato una popolazione con elevato profilo di rischio, quindi più vicino al mondo reale, è stato l'AWESOME¹⁹ che ha randomizzato il 58% dei pazienti multivasali coronarografati.

Tra i criteri di inclusione dei pazienti allo studio veniva contemplata anche angina instabile o IMA nei 7 giorni precedenti, FE depressa (< 35%), pazienti sottoposti a contropulsazione aortica, età superiore a 70 anni; erano inoltre ammessi pazienti precedentemente trattati con chirurgia. I risultati di questo studio hanno mostrato un'assoluta equivalenza per quanto riguarda l'incidenza di eventi cardiaci maggiori, compresa la ricorrenza di angina instabile, nel gruppo di pazienti trattato con PTCA rispetto a quelli trattati con CABG, pur essendo presente nel trial un alto numero di diabetici (33%).

Il trial AWESOME ha quindi mostrato che la PTCA può essere una valida alternativa all'opzione chirurgica nei

Trial	ARTS		SOS		ERACI II	
	PTCA	CABG	PTCA	CABG	PTCA	CABG
Mortalità	1,3%	1,4%	2,5%	0,8%	0,9%	5,7%
Necessità di ulteriori rivascolarizzazioni	5,2%	0,6%	17%	3,2%	16,8%	4,8%

Tab. 1 - Differenze nella mortalità e nella necessità di ulteriori rivascolarizzazioni nei trial ARTS, SOS ed ERACI II.

pazienti ad alto rischio. Come nei trial precedenti anche in questo la ricorrenza a nuove rivascolarizzazioni era maggiore nei pazienti trattati con PTCA.

Risultati analoghi sono stati riportati nello studio che ha analizzato i pazienti del trial BARI dopo 7 anni di follow-up con malattia trivasale e bassa FE⁸.

Paradossalmente quindi nei pazienti più gravi non vi è un beneficio nella chirurgia che evidentemente è gravata da una maggiore mortalità peri-operatoria.

Un altro aspetto importante riguarda la completezza della rivascolarizzazione e cioè la possibilità di trattare tutte le lesioni determinanti stenosi maggiori del 50% in vasi di diametro maggiore di

1,5 mm di diametro. Nei trial esaminati una rivascolarizzazione completa si otteneva nell'80-85% dei casi con la chirurgia e solo nel 50-70% dei casi con l'angioplastica. Nello studio ARTS la sopravvivenza senza eventi successivi era significativamente maggiore solo nei pazienti sottoposti a PTCA e stent con rivascolarizzazione completa rispetto a quelli con rivascolarizzazione incompleta, per il numero significativamente minore di successivi reinterventi.

È chiaro quindi che più estesa è la malattia coronarica e più sono presenti segmenti totalmente occlusi, più bassa è la possibilità di una rivascolarizzazione completa.

Questi sono probabilmente i pazienti che beneficiano maggiormente della chirurgia sempre che si possa offrire la possibilità di confezionare by-pass su tutte le arterie ostruite. In sostanza questi studi del 2001-2002 hanno dimostrato che entrambe le opzioni di rivascolarizzazio-

ne miocardica, PTCA con stent e CABG, danno gli stessi risultati in termini di eventi irreversibili come morte o infarto, mentre differiscono a favore della cardiocirurgia in termini di numero di successive rivascolarizzazioni.

Tuttavia negli ultimi anni ci sono stati importanti avvan-

zamenti tecnici in ambedue le opzioni di rivascolarizzazione; per tale motivo non è possibile trarre delle conclusioni definitive in merito a quale dei due tipi di rivascolarizzazione miocardica è superiore all'altro. Nei by-pass aorto-coronarici i condotti arteriosi sono diventati la regola, è stata introdotta la cardioplegia a cuore caldo e a cuore battente e infine sono state introdotte tecniche mininvasive.

L'angioplastica si avvale di nuove tecniche e materiali innovativi come nuove guide per superare occlusioni totali croniche complesse, palloni con profili sempre più bassi, ecc. Ma per quanto riguarda le procedure di PTCA le due più importanti innovazioni sono state l'introduzione degli

inibitori piastrinici GP IIb/IIIa e gli stent medicati. È noto infatti come la trombosi subacuta su stent sia un fenomeno in grado di aumentare gli eventi cardiovascolari maggiori dopo PTCA. Tale complicità è stata drasticamente ridotta dopo l'introduzione estensiva degli inibitori del recettore piastrinico GP IIb/IIIa.

Lo studio EPI-STENT²⁰ ha dimostrato su grossi numeri come l'uso di abciximab durante l'impianto di stent nella popolazione diabetica diminuisca gli eventi cardiovascolari, compresa la ristenosi. La sua introduzione di routine soprattutto in questo sottogruppo di pazienti ad alto rischio e con elevate compli-

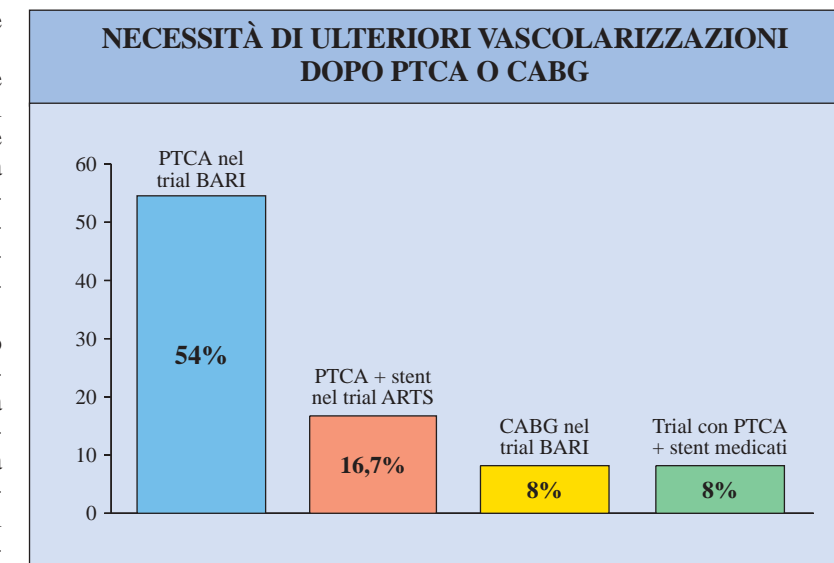


Fig. 1

	ARTS I	ARTS II	ARTS I
	gruppo sottoposto a PTCA con stent convenzionale	gruppo sottoposto a PTCA con stent medicato	gruppo sottoposto a CABG
trombosi intra-stent	2,8%	0,8%	—
morte	2,5%	—	2,8%
ogni evento	2,6%	6,4%	12%
Libertà da ulteriori rivascolarizzazioni	78%	97%	95%

Tab. 2 - Differenze negli eventi cardiaci maggiori e nella necessità di nuove rivascolarizzazioni nei diversi gruppi di pazienti dei trial ARTS I e ARTS II.

strato su grossi numeri come l'uso di abciximab durante l'impianto di stent nella popolazione diabetica diminuisca gli eventi cardiovascolari, compresa la ristenosi. La sua introduzione di routine soprattutto in questo sottogruppo di pazienti ad alto rischio e con elevate compli-

canze peri-procedurali dovrebbe migliorare i risultati a breve e lungo termine dell'angioplastica coronarica con impianto di stent.

Infine gli studi recenti²¹⁻²² con gli stent medicati, hanno dimostrato una riduzione dal 60-75% nella ristenoasi rispetto agli stent convenzionali. Con l'uso degli stent ricoperti alla rapamicina o al taxolo è verosimile pensare che, pur trattando pazienti affetti da coronaropatia multivasale e lesioni complesse, la ristenoasi si attesti sull'8-10% (Fig. 1). Per questo motivo sono in corso e stanno per iniziare nuovi studi randomizzati tra PTCA e CABG nella coronaropatia multivasale. Del primo di questi trial, l'ARTS II²³, abbiamo i risultati preliminari a 6 mesi. Questo studio ha trattato con stent medicato alla rapamicina 608 pazienti consecutivi e li ha confrontati con i 605 pazienti che costituivano il gruppo sottoposto a CABG nel trial ARTS I (Tab. 2).

Questa popolazione comprendeva il 26% di diabetici; la lunghezza dei segmenti coronarici sottoposti a stenting era in media di 73 mm. Seppure il numero medio di stent per paziente era 3,7, quindi un punto superiore all'ARTS I, i risultati sono stati nettamente migliori: gli eventi cardiovascolari maggiori osservati dopo 6 mesi era 6,4% contro il 12% del gruppo sottoposto a CABG. Un dato estremamente interessante era inoltre rappresentato dalla bassa incidenza di trombososi sub-acuta: 0,8%.

La libertà da eventi a 6 mesi, compreso il ricorso a nuove rivascularizzazioni, era 97% contro il 95% del braccio chirurgico dell'ARTS I.

Se questi dati preliminari verranno confermati ad un follow-up più lungo e da altri trial è verosimile pensare che con l'avvento degli stent medicati si possano facilmente eguagliare i risultati ottenuti con la rivascularizzazione miocardica di tipo chirurgico non solo nei pazienti con coronaropatia trivasale a basso rischio ma anche in quei sottogruppi di pazienti in cui la PTCA si è al momento dimostrata meno efficace come per esempio i pazienti diabetici.

Bibliografia

1. Pocock SJ, Henderson RA, Rickards A, et al., *Meta-analysis of randomized trials comparing coronary angioplasty with bypass surgery*. *Lancet* 1995;76:1025-1029.
2. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators, *Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease*. *N Engl J Med* 1996;335:217-225.
3. Hamm CW, Reimers J, Ischinger T, et al., *A randomised study of coronary angioplasty compared with bypass surgery in patients with symptomatic coronary disease*. *N Engl J Med* 1994;331:1037-1043.
4. Rodriguez A, Bouillon F, Perez-Balino N, et al., *Argentine randomized trial of percutaneous transluminal coronary angioplasty vs. coronary artery bypass surgery in multivessel disease (ERACI): in-hospital results and 1-year follow-up*. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1060-1067.
5. The CABRI Trial Participants, *(Coronary Angioplasty versus Bypass Revascularisation Investigation)*. *Lancet* 1995;346:1179-1184.
6. Hoffman SN, Tenbrook JA, Wolf MP, et al. *A meta-analysis of randomized controlled trials comparing coronary artery bypass graft with percutaneous transluminal coronary angioplasty: one- to eight-year outcomes*. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1293-304.
7. Berger PB, Velianou JL, Vlachos HA, et al on behalf of the BARI Investigators. *Survival following coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery in anatomic subsets in which coronary artery bypass surgery improves survival compared with medical therapy. Results from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI)*. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:1440-9.
8. Niles NW, McGrath PD, Malenka D, et al. *Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Survival of patients with diabetes and multivessel coronary artery disease after surgical or percutaneous coronary revascularization: results of a large regional prospective study*. *Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1008-15.
9. Barsness GW, Peterson ED, Ohman EM, et al., *Relationship between diabetes mellitus and long-term survival after coronary bypass and angioplasty*. *Circulation* 1997;96:2551-2556.
10. Kip KE, Faxon DP, Detre KM, et al *Coronary angioplasty in diabetic patients: the National Heart, Lung and Blood Institute percutaneous transluminal coronary angioplasty registry*. *Circulation* 1996;94:1818-1825.
11. Van Belle E, Bauters C, Hubert E, et al, *Restenosis rates in diabetic patients: a comparison of coronary stenting and balloon angioplasty in native coronary vessels*. *Circulation* 1997;96:1454-1460.
12. Van Belle E, Abolmaali K, Bauters C, et al. *Restenosis, late vessel occlusion and left ventricular function six months after balloon angioplasty in diabetic patients*. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:476-85.
13. George CJ, Baim DS, Brinker JA, et al. *One-year follow-up of the Stent Restenosis (STRESS I) Study*. *Am J Cardiol*. 1998;81:860-5.
14. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al. for The Benestent Study Group *A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease*. *Benestent Study Group. N Engl J Med*. 1994;331:489-95.
15. van den Brand MJ, Rensing BJ, Morel MA, et al *The effect of completeness of revascularization on event-free survival at one year in the ARTS trial*. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:559-64.
16. Legrand VM, Serruys PW, Unger F, et al. *Arterial Revascularization Therapy Study (ARTS) Investigators. Three-year outcome after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease*. *Circulation*. 2004;109:1114-20.
17. The SOS investigators. *Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary artery disease (the Stent or Surgery trial): a randomised controlled trial*. *Lancet* 2002;360:965-70.
18. Rodriguez A, Bernardi V, Navia J, et al. *Argentine Randomized Study: Coronary Angioplasty with Stenting versus Coronary Bypass Surgery in patients with Multiple-Vessel Disease (ERACI II): 30-day and one-year follow-up results*. *ERACI II Investigators. J Am Coll Cardiol*. 2001;37:51-8. Erratum in: *J Am Coll Cardiol* 2001;37:973-4.
19. Morrison DA, Sethi G, Sacks J, et al. *VA AWESOME (Angina With Extremely Serious Operative Mortality Evaluation) Multicenter Registry. Percutaneous coronary intervention versus coronary bypass graft surgery for patients with medically refractory myocardial ischemia and risk factors for adverse outcomes with bypass: The VA AWESOME multicenter registry: comparison with the randomized clinical trial*. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:266-73.
20. *Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. The EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting*. *Lancet* 1998;352:87-92.
21. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al. *SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery*. *N Engl J Med*. 2003;34:1315-1323.
22. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al, for the TAXUS Investigators. *A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease*. *N Engl J Med*. 2004;350:221-231.
23. ARTS II: ARTS I Companion Study Advances Evidence Into DES Era. *Associated Meeting: TCT 2004; Washington, DC, USA. Reported By: Debra L. Beck.*