

# L'ETERNO CONFRONTO TRA BY-PASS ED ANGIOPLASTICA NEL PAZIENTE MULTIVASALE: I NUOVI RISULTATI DELLO STUDIO SYNTAX II

*C. Indolfi, S. De Rosa, A. Mongiardo,  
M. Yasuda, D. Torella, C. Spaccarotella*

**Divisione di Cardiologia,  
UOC Cardiologia Emodinamica ed UTIC,  
URT CNR di IFC,  
Università degli Studi Magna Graecia di Catanzaro.**

## **Abstract**

*Nel paziente trivasale la scelta tra angioplastica e chirurgia rimane spesso un importante dilemma clinico. D'altra parte, l'importante innovazione tecnologica degli stents di seconda generazione, l'introduzione di importanti strumenti diagnostici in sala di emodinamica, come l'IVUS/OCT e iFR/FFR, una migliorata tecnica di impianto degli stents ed infine l'introduzione di una terapia farmacologica più efficace hanno oggi sicuramente migliorato la selezione e l'outcome clinico dei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione percutanea.*

*Infatti, la pratica clinica ha dimostrato che l'utilizzo del SYNTAX score (SS I) previsto dalle ultime Linee Guida sulla rivascolarizzazione miocardica, introdotto diversi anni fa, non è stato in grado di predire la mortalità nel singolo paziente. Il grande limite del SYNTAX score è stato quello di considerare solo l'anatomia coronarica senza includere importanti variabili cliniche. Per tale motivo è stato successivamente introdotto il SYNTAX SCORE II (SS II).*

*I progressi dell'angioplastica ed i suoi risultati utilizzando questo secondo tipo di score, il SYNTAX II, sono stati quindi valutati in uno studio chiamato SYNTAX trial, che ha dimostrato che l'angioplastica è oggi associata a risultati clinici superiori rispetto ai risultati ottenuti qualche anno fa.*

*Nel paziente con malattia coronarica trivasale la scelta tra angioplastica e chirurgia coronarica deve quindi essere effettuata dopo adeguata stima dei rischi e dei benefici, sulla base di una valutazione globale che tenga presente sia la situazione anatomica/funzionale coronarica che gli elementi clinici nel singolo paziente.*

L'angioplastica coronarica, introdotta 40 anni fa, ha subito una forte evoluzione tecnologica soprattutto nel campo degli stents <sup>1</sup>, della fisiologia coro-

narica<sup>2,4</sup> e dell'imaging intracoronarico, diventando la tecnica di rivascularizzazione coronarica standard nei pazienti con malattia coronarica non complessa. D'altra parte, nel paziente trivasale la scelta tra angioplastica e CABG rimane spesso un importante dilemma clinico. In questi ultimi anni molti sforzi sono stati concentrati sull'identificazione di elementi oggettivi che potessero indirizzare tale scelta terapeutica nei pazienti con malattia multivasale.

Lo studio SYNTAX I, pubblicato nel 2013, ha paragonato l'angioplastica coronarica (con stent di prima generazione) alla chirurgia nei pazienti trivasali<sup>5</sup>.

I risultati a 5 anni dello studio SYNTAX I hanno dimostrato che l'angioplastica era associata ad una più alta percentuale di morte, infarto e necessità di rivascularizzazione rispetto alla chirurgia. I risultati finali dello studio SYNTAX I avevano inoltre indicato la chirurgia quale gold standard per i pazienti con malattia multivasale complessa, mentre la PCI restava un trattamento alternativo accettabile per pazienti con malattia meno complessa (SYNTAX score basso-intermedio). Tuttavia, l'applicabilità dei risultati dello studio SYNTAX al trattamento di pazienti con malattia coronarica complessa (CAD), è stato messo in discussione dai recenti avanzamenti tecnici e procedurali nella rivascularizzazione coronarica percutanea. Inoltre, è emerso in maniera evidente come la decisione sulla strategia di rivascularizzazione più appropriata non possa essere presa solo sulla base dell'anatomia coronarica (SS I > 22), come raccomandato invece dalle Linee Guida<sup>6</sup>, ma è necessario prendere in considerazione lo specifico quadro clinico del paziente.

Allo scopo di valutare i fattori clinici ed anatomici utili ad orientare la decisione tra PCI e CABG, è stato introdotto lo score SYNTAX II<sup>7</sup> (fig. 1).

## II SYNTAX II score

Poiché la stratificazione del rischio basata esclusivamente sull'anatomia coronarica (SYNTAX I) non si è dimostrata affidabile (non riuscendo a predire efficacemente il rischio individuale del paziente) è stato introdotto il SYNTAX SCORE II<sup>7</sup>, con l'obiettivo di migliorare la stratificazione del rischio clinico e facilitare il processo decisionale ed in particolare la scelta tra PCI e CABG. Nel SYNTAX II, alle variabili anatomiche vengono aggiunte quelle variabili cliniche che sono note per influenzare la prognosi, come la presenza di tronco comune non protetto, sesso femminile, malattia polmonare cronica, età, frazione di eiezione, funzione renale e malattia vascolare periferica (fig. 1). Utilizzando il SYNTAX II risulta che circa l'80%, 60%, e 30% dei pazienti trivasali nei terzili basso, intermedio e alto SYNTAX score, avrebbero una simile mortalità a lungo termine se sottoposti a PCI o CABG.

Ad esempio, un uomo di 60 anni con un SS I di 30, tronco comune non protetto, clearance della creatina di 60 mL/m, EF di 50% e malattia polmonare cronica avrebbe un SS II di 41 punti (mortalità predetta = 16.3%) in caso di CABG e di 33 punti (mortalità a 4 anni = 8.7%) per la PCI. Se lo stesso paziente non avesse invece malattia polmonare, la mortalità predetta sarebbe la stessa per CABG e PCI.

Allo scopo di valutare l'efficacia dei progressi clinici e tecnologici nel trattamento dei pazienti con CAD complessa è stato disegnato lo studio SYNTAX II<sup>8</sup>. Il SYNTAX II trial è uno studio multicentrico, in aperto, a braccio

## VARIABILI DEL SYNTAX II

- SYNTAX score II
- Età
- Filtrato renale (CrCl mL/m)
- LVEF (%)
- Tronco comune non protetto
- Sesso
- Malattia Polmonare Cronica
- Malattia Vascolare periferica

*Fig. 1.* Nello score SYNTAX II sono state inserite 8 variabili per predire in modo accurato la mortalità a 4 anni nel singolo paziente. Ad esempio, un uomo di 60 anni con un Syntax score di 30, tronco comune non protetto, clearance della creatina di 60 mL/m, EF di 50% e malattia polmonare cronica avrebbe uno score di 41 punti (la mortalità predetta di 16.3%) in caso di CABG e di 33 punti (mortalità a 4 anni di 8.7%) per la PCI. Nello stesso esempio senza malattia polmonare, lo score sarebbe uguale (29 punti), con una mortalità predetta a 4 anni di 6.3%, uguale per CABG e PCI.

singolo, che ha valutato l'impatto di una strategia con PCI contemporanea sui risultati clinici in pazienti con malattia trivasale (3VD) in 22 centri in quattro Paesi Europei. La strategia testata nello studio SYNTAX II comprendeva: utilizzo del SYNTAX Score II (uno strumento clinico che combina fattori anatomici e clinici), rivascolarizzazione guidata dalla fisiologia coronarica, impianto di stent di seconda generazione a rilascio di polimero bioriassorbibile con maglie sottili, impianto di stent guidato da ecografia intravascolare, utilizzo di tecniche contemporanee per le occlusioni croniche e terapia medica orientata alle nuove Linee Guida (tab. I). Il tasso di eventi avversi cardiaci e cerebrovascolari maggiori (MACCE, composto di morte per tutte le cause, evento cerebrovascolare, qualsiasi Infarto Miocardico [MI] e qualsiasi rivascolarizzazione) ad 1 anno è stato confrontato con una coorte PCI pre-definita, selezionata dal precedente studio SYNTAX I, includendo pazienti con mortalità a 4 anni equivalente tra CABG e PCI<sup>8</sup>. Le analisi dei risultati sono state eseguite secondo il principio intention-to-treat e sono presentate come curve di Kaplan-Meier e confrontate con i modelli di rischio proporzionale di Cox. Lo studio SYNTAX II ha dimostrato che la PCI, utilizzando la specifica strategia disegnata per lo studio, è associata a risultati clinici superiori rispetto ai risultati della PCI nello studio SYNTAX I, con una minore incidenza di MACCE, determinata da una riduzione degli endpoint singoli di MI, rivascolarizzazione, trombosi dello stent definita al follow-up di 1 anno<sup>8</sup>. È importante sottolineare che la valutazione fisiologica, fattibile nel 75% delle lesioni, ha contribuito a posticipare il trattamento nel 25% delle stenosi interrogate<sup>8</sup>.

*Tabella I* - SYNTAX II trial<sup>8</sup>.

- 
- Rivascolarizzazione guidata dalla fisiologia.
  - Stents di seconda generazione con polimeri bioassorbibili.
  - Alta percentuale di successo per CTO (87%).
  - Utilizzo di IVUS.
  - Terapia medica in accordo alle Linee Guida.
-

- I principali risultati di questo studio possono essere riassunti come segue:
- 1) la PCI effettuata utilizzando la strategia SYNTAX II è associata a risultati clinici superiori rispetto al braccio PCI dello studio originario SYNTAX I, con una minore incidenza di MACCE determinata da una riduzione in MI, rivascularizzazione e trombosi dello stent al follow-up ad 1 anno;
  - 2) i risultati a breve termine dei pazienti con rischio anatomico intermedio (punteggio SYNTAX 23-32), trattati con PCI utilizzando l'algoritmo di stratificazione del rischio di punteggio SYNTAX II, erano simili a quelli osservati in pazienti con basso rischio anatomico (punteggio SYNTAX  $\leq 22$ );
  - 3) la valutazione fisiologica, possibile nel 75.5% delle lesioni, ha contribuito a posticipare il trattamento nel 25% delle stenosi interrogate;
  - 4) l'uso sistematico dell'impianto di stent post-IVUS ha portato ad un'ulteriore ottimizzazione dello stent (prevalentemente ulteriore post-dilatazione) nel 30.2% delle lesioni;
  - 5) le tecniche di rivascularizzazione CTO contemporanee sono state associate ad esiti procedurali significativamente migliorati.

Nello studio SYNTAX II l'utilizzo di iFR ha evitato l'uso di adenosina nel 73% delle lesioni<sup>8</sup>. È abbastanza probabile che, rispetto alla sola FFR, ciò abbia comportato tempi procedurali più brevi. Inoltre, l'utilizzo della fisiologia coronarica ha contribuito a ridurre il numero degli stents del 25% delle stenosi interrogate.

Infine, è probabile che l'utilizzo dei nuovi stents abbia contribuito in modo significativo al miglioramento della prognosi dopo PCI. Infatti, in una recente meta-analisi, Palmerini et al.<sup>9</sup> hanno riscontrato risultati superiori per i DES contemporanei rispetto allo stent con polimero permanente a rilascio di paclitaxel (PES) utilizzato nel precedente studio SYNTAX I (Taxus, Boston Scientific). Lo stent a rilascio di paclitaxel è stato infatti associato a tossicità della parete vasale sostenuta e ad un rischio maggiore di trombosi dello stent rispetto alla nuova generazione DES<sup>9</sup>. Lo studio SYNTAX II presenta numerosi limiti che sono riportati nella tabella II. Tra questi bisogna ricordare la mancanza di randomizzazione e l'utilizzo di un cut-off per l'iFR non più utilizzato nella pratica clinica, essendo oggi considerata positiva una iFR  $< 0.90$ <sup>3</sup>.

*Tabella II - Limiti dello studio SYNTAX II.*

- 
- Studio non randomizzato.
  - Esclusione dei pazienti con pregressa PCI.
  - Definizione di infarto miocardico meno sensibile della terza definizione universale di MI.
  - Limite statistico che non può tenere in considerazione ogni possibile fattore confondente.
  - iFR/FFR non sono state effettuate nelle stenosi moderate.
  - L'iFR ha utilizzato un cut-off diverso da quello oggi utilizzato.
  - L'IVUS post-procedura ha riportato solo l'area minima dello stent.
-

## Conclusioni

Il risultato più importante dello studio SYNTAX II è la dimostrazione che l'angioplastica coronarica effettuata con le migliorate strategie tecnologiche e farmacologiche oggi disponibili, è associata ad una migliore prognosi clinica rispetto all'angioplastica effettuata alcuni anni fa nei pazienti dello studio SYNTAX I. Inoltre, la decisione di effettuare un intervento chirurgico non può essere presa solo sulla base dell'anatomia coronarica (SS I >22), ma devono essere presi in considerazione anche i parametri clinici che sono stati inclusi nel SYNTAX II score (fig. 2).

L'utilizzo degli stents di seconda generazione, l'utilizzo di IVUS, iFR/FFR ed una più attenta tecnica di impianto sicuramente hanno contribuito al miglioramento dei risultati clinici dell'angioplastica. Il follow-up dello studio SYNTAX II ci permetterà di capire se questi risultati si mantengono a lungo termine e se è sicuro posticipare il trattamento delle lesioni coronariche sulla base dell'iFR/FFR.

Nel paziente con malattia coronarica trivasale la scelta tra angioplastica e chirurgia coronarica deve quindi essere effettuata dopo adeguata stima dei rischi e dei benefici, sulla base di una valutazione globale che tenga presente tanto la situazione anatomica coronarica che gli elementi clinici relativi al singolo paziente. La scelta tra angioplastica e CABG oggi sembra essere più semplice in base ai recenti dati a nostra disposizione.

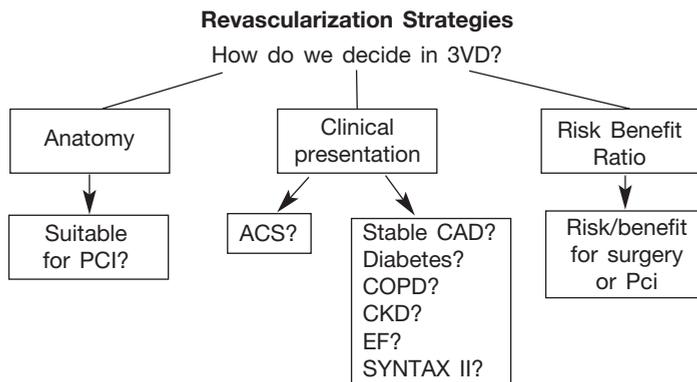


Fig. 2. La scelta tra angioplastica e by-pass nel paziente trivasale deve tener presente: 1. *Condizioni anatomiche coronariche*: deve essere valutata la fattibilità dell'angioplastica sulla base della lunghezza delle lesioni, calibro del vaso, calcificazioni, CTO, triforcazioni o biforcazioni ecc.; 2. *Condizioni Cliniche*: in caso di STEMI e nella maggioranza di NSTEMI è indicato il trattamento con PCI almeno della lesione culprit, mentre nella maggioranza dei pazienti diabetici trivasali con vasi diffusamente calcifici e di ridotto calibro, soprattutto se con ridotta EF, la chirurgia è il trattamento di scelta. La presenza di malattia polmonare cronica può invece far propendere per una PCI piuttosto che CABG. *Rischio/Beneficio*: in ogni caso deve essere valutato il rischio e il beneficio di una procedura di angioplastica o di by-pass sulla base di una valutazione globale che tenga presente le condizioni anatomiche e cliniche del singolo paziente.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) *Indolfi C, De Rosa S, Colombo A.* Bioresorbable vascular scaffolds - basic concepts and clinical outcome. *Nature Review Cardiol* 2016 Dec; 13(12):719-729
- 2) *Indolfi C, Mongiardo A, Spaccarotella C, Torella D, Caiazzo G, Polimeni A et al.* The instantaneous wave-free ratio (iFR) for evaluation of non-culprit lesions in patients with acute coronary syndrome and multivessel disease. *Int J Cardiol* 2015 Jan 15; 178:46-54
- 3) *Davies JE, Sen S, Dehbi HM, Al-Lamee R, Petraco R, Nijjer SS et al.* Use of the Instantaneous Wave-free Ratio or Fractional Flow Reserve in PCI. *N Engl J Med* 2017 May 11; 376(19):1824-34
- 4) *De Rosa S, Polimeni A, Petraco R, Davies JE, Indolfi C.* Diagnostic performance of the instantaneous wave-free ratio: comparison with fractional flow reserve. *Circ Cardiovasc Interv* 2018; 11:e004613. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004613
- 5) *Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A et al.* Coronary artery by-pass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomized, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013; 381:629-638
- 6) *Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al.* 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014 Oct 1; 35(37):2541-619
- 7) *Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, Meliga E, Vergouwe Y, Chieffo A, et al.* Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery by-pass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II. *Lancet* 2013; 381:639-650
- 8) *Escaned J, Collet C, Ryan N, De Maria GL, Walsh S, Sabate M et al.* Clinical outcomes of state-of-the-art percutaneous coronary revascularization in patients with de novo three vessel disease: 1-year results of the SYNTAX II study. *Eur Heart J* 2017 Nov 7; 38(42):3124-34
- 9) *Palmerini T, Benedetto U, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Bacchi-Reggiani L, Smits PC, et al.* Long-term safety of drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65:2496-2507