

Rassegna Metodiche di immagine per valutare la progressione della placca aterosclerotica

Paolo Raggi*, Antonio Bellasi*§

*Section of Cardiology, Department of Medicine, Tulane University School of Medicine, New Orleans, LA, USA,

§Sezione di Nefrologia, Università degli Studi, Ospedale San Paolo, Milano

Key words:
Atherosclerosis;
Calcium score;
Magnetic resonance;
Plaque.

Cardiovascular disease is the first cause of morbidity and mortality for both men and women in developed countries. Tracking the progression of the atherosclerotic plaque appears to be an effective way to predict modification of risk in individual patients. Quantitative coronary angiography was initially proposed as a method of choice to assess coronary disease progression. With this methodology it was possible to demonstrate a strong association of plaque regression with reduction in adverse cardiovascular outcomes. More recently, the focus of research has turned to the development of noninvasive modalities to image the atherosclerotic plaque in its preclinical stages and to evaluate the effectiveness of preventive therapies with sequential imaging. The ease of performance of these tests enabled their use as intermediate endpoints in clinical trials to test new strategies to treat atherosclerosis. If proven successful, these imaging tools may allow a reduction in size and duration of clinical trials with a substantial cost benefit for society.

(Ital Heart J Suppl 2005; 6 (8): 481-488)

© 2005 CEPI Srl

Ricevuto il 23 marzo 2005; nuova stesura il 23 maggio 2005; accettato il 24 maggio 2005.

Per la corrispondenza:

Prof. Paolo Raggi

Section of Cardiology
Department of Medicine
Tulane University
School of Medicine
1430 Tulane Avenue SL48
New Orleans,
LA 70112-2699
USA
E-mail:
praggi@tulane.edu

Introduzione

Il rallentamento della progressione della malattia aterosclerotica coronarica, tradizionalmente valutata mediante angiografia quantitativa, appare chiaramente associato ad una sostanziale riduzione degli eventi coronarici. Nuove tecniche di diagnostica per immagini si sono oggi imposte come validi strumenti per valutare la progressione della placca aterosclerotica e l'efficacia delle strategie terapeutiche di prevenzione della malattia coronarica. In un'era in cui la realizzazione di grandi trial randomizzati può diventare impraticabile a causa del contenimento dei costi e della riduzione delle risorse sociali, i risultati ottenuti con tali metodiche vengono viepiù utilizzati come obiettivi finali di trial clinici disegnati per valutare l'efficacia di nuove terapie preventive. Capire le indicazioni e le applicazioni di metodiche quali la tomografia computerizzata coronarica, l'ecografia della parete carotidea, la risonanza magnetica cardiaca e l'ecografia intravascolare è divenuto pertanto di primaria importanza. Questa rassegna ha come obiettivo di fare il punto sull'applicazione di varie modalità di diagnostica per immagini nel campo della prevenzione cardiovascolare.

L'importanza clinica della regressione dell'aterosclerosi

Nella pratica clinica quotidiana, per impostare una terapia di prevenzione volta alla riduzione dei fattori di rischio cardiovascolare ci si può avvalere di diversi strumenti quali il Framingham risk score^{1,2}. Questi strumenti, tuttavia, pur rappresentando un valido metodo per la determinazione del profilo di rischio cardiovascolare del paziente nel momento in cui si imposta la terapia non si dimostrano altrettanto efficaci ed adeguati per l'uso ripetuto nel tempo per valutare il nuovo livello di rischio dopo un iniziale intervento sui fattori di rischio.

La letteratura sugli inibitori dell'enzima HMG-CoA (statine) fornisce un altro esempio della sfida con cui si confronta quotidianamente il clinico. Nello studio 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) è stata esaminata l'efficacia della simvastatina rispetto al placebo nella riduzione dell'ipercolesterolemia e del rischio cardiovascolare del paziente con pregressa malattia cardiovascolare. È stata osservata una riduzione del 38% del colesterolo LDL a cui si associava una riduzione del rischio cardiovascolare del 31%³. Mentre lo studio ha dimostrato l'efficacia della simvastatina nel

ridurre i livelli di colesterolo LDL e il rischio cardiovascolare, ha anche dimostrato il relativo fallimento delle misure di prevenzione in quanto numerosi soggetti trattati continuarono ad essere colpiti da un numero di eventi inaccettabilmente alto³. Il quesito da porsi è, quindi, se il clinico possiede degli strumenti più raffinati per l'individuazione dei fattori di rischio cardiovascolare e che permettano di distinguere i pazienti trattati con successo da quelli che restano a rischio.

Una strategia innovativa per la determinazione del rischio del singolo paziente consiste nell'utilizzo di parametri strumentali che possiedano un valore prognostico e che possano essere identificati prima dell'occorrenza di un evento cardiovascolare maggiore. Per essere di utilità clinica, questi parametri dovrebbero essere facilmente e accuratamente misurabili, la misurazione dovrebbe essere ripetibile nel tempo e la variazione dei valori dovrebbe correlare con una variazione del rischio a cui è soggetto il paziente. Numerose metodiche di diagnostica per immagini della placca aterosclerotica possiedono almeno alcune di queste caratteristiche e possono pertanto permettere una sostanziale riduzione della dimensione del campione di soggetti da arruolare in uno studio clinico. Infatti, quando si valuta la variazione nel tempo di uno di questi parametri strumentali, anziché la mortalità associata ai vari tipi di trattamento in esame, tutti i soggetti arruolati e non solo i soggetti vittime di un evento cardiovascolare maggiore contribuiscono a fornire i risultati dello studio (ogni paziente rappresenta un evento inteso come "cambiamento nel peso della malattia aterosclerotica"). Gli studi che usano queste metodiche di diagnostica per immagini sono, inoltre, generalmente di durata inferiore e portano ad una rapida applicazione dei risultati della ricerca nella pratica clinica.

In questo articolo passiamo in rassegna le evidenze disponibili sull'utilità di alcune modalità di diagnostica per immagini utilizzate come indice di aterosclerosi quali la coronarografia quantitativa, l'ecografia carotidea, la tomografia computerizzata coronarica, la risonanza magnetica e l'ecografia intravascolare.

Valutazione della regressione mediante coronarografia quantitativa

Il caposaldo dello sviluppo delle tecniche di diagnostica per immagini per monitorare la progressione della malattia aterosclerotica consiste nell'analisi comparata di più studi angiografici in successione per analizzare le variazioni del grado di ostruzione del lume coronarico⁴. Numerosi studi randomizzati volti a valutare l'efficacia di interventi ipolipemizzanti sulla progressione della placca aterosclerotica hanno utilizzato questa metodica. La maggioranza di questi studi ha dimostrato che è possibile ridurre la progressione della placca aterosclerotica e che l'induzione anche molto modesta di regressione della stenosi si associa ad una

sensibile riduzione degli eventi cardiovascolari. È importante sottolineare che in tutti gli studi effettuati utilizzando l'angiografia quantitativa le differenze di stenosi rilevate dopo un intervento clinico sono state minime e pertanto probabilmente non indicative di un miglioramento emodinamico significativo. È altrettanto importante ricordare che questi studi hanno preso in considerazione prevalentemente uomini sintomatici con modesti incrementi dei livelli di colesterolo e con stenosi coronariche di grado da moderato a severo. Diversi farmaci, così come una dieta molto ristretta, si sono dimostrati efficaci nel ritardare la progressione della stenosi dopo un periodo di trattamento della durata variabile da 2 a 3 anni.

Nel recente studio HATS⁵ è stata valutata la progressione della stenosi del lume delle coronarie dopo 3 anni di trattamento combinato con statine, antiossidanti, niacina o placebo. I 160 pazienti reclutati soffrivano di pregressa coronaropatia e presentavano normali livelli sierici di colesterolo LDL e bassi livelli di colesterolo HDL. In questo studio, placebo e antiossidanti erano associati alla progressione della stenosi coronarica mentre la combinazione di niacina e simvastatina induceva una piccola ma significativa regressione della stenosi (-0.4%, $p < 0.001$). Le conclusioni più importanti dello studio sono state che la progressione dell'aterosclerosi non solo era influenzata dalla riduzione dei livelli sierici di colesterolo LDL, ma anche dall'incremento dei livelli di colesterolo HDL circolanti (i livelli di HDL erano aumentati del 26% nel braccio trattato con niacina e simvastatina) e che gli antiossidanti non conferivano alcun beneficio terapeutico ma anzi erano associati ad una riduzione dei livelli di HDL.

Il lungo intervallo temporale necessario per apprezzare cambiamenti nel grado di stenosi negli studi angiografici suggerisce che la regressione dell'ateroma sia verosimilmente da attribuire alla deplezione dei lipidi nel centro della placca che permetterebbe la riexpansione del lume del vaso senza implicare variazioni del diametro totale dello stesso. Questo processo potrebbe cominciare già nel corso dei primi 6 mesi dall'inizio della terapia anche se è necessario continuare il trattamento per almeno 2 anni prima di potere apprezzare variazioni angiografiche significative. A causa della natura invasiva della coronarografia quantitativa, sono state sviluppate altre tecniche non invasive di diagnostica per immagini per permettere il monitoraggio della progressione della malattia aterosclerotica nel tempo. Queste ultime verranno brevemente illustrate nei seguenti paragrafi.

Calcio coronarico per valutare l'efficacia di terapie di regressione della placca

Il calcio coronarico rappresenta un indicatore eccellente di aterosclerosi e correla bene con l'estensione della malattia aterosclerotica^{6,7}. Il processo di calcifica-

zione della placca aterosclerotica è il risultato di un processo metabolico attivo che simula la formazione dell'osso e coinvolge diversi enzimi implicati nella deposizione e nel rimodellamento osseo. Sono inoltre implicate cellule simili ad osteoblasti che risultano da una modificazione fenotipica di cellule normalmente presenti nella parete arteriosa quali cellule muscolari lisce e periciti⁸.

Esperimenti animali di induzione di aterosclerosi mediante dieta ipercolesterolemizzante hanno mostrato che scimmie trattate per diversi mesi con dieta ipocolesterolemizzante e statine presentavano un minor grado di infiammazione, una minore estensione di calcificazioni vascolari e un minor grado di neoangiogenesi delle placche aterosclerotiche paragonate ad animali sottoposti a sola dieta⁹. Poiché il livello di colesterolo LDL era identico negli animali trattati con dieta solamente e quelli trattati con dieta e statine, la conclusione degli autori è stata che le statine hanno molto probabilmente effetti antiaterosclerotici che prescindono dalla semplice riduzione del livello di colesterolo, incluso un potenziale effetto decalcificante. Di conseguenza, numerosi studi clinici sono stati condotti negli ultimi anni utilizzando la tomografia computerizzata a fascio di elettroni (*electron beam computed tomography-EBCT*) per valutare l'effetto delle statine sulle calcificazioni delle placche aterosclerotiche coronariche (Fig. 1). Callister et al.¹⁰ hanno dimostrato una significativa influenza del trattamento con statine sulla progressione dei depositi di calcio coronarico e l'effetto era proporzionale all'abbassamento del colesterolo LDL. Dopo 1 anno dall'inizio della terapia, i soggetti non trattati presentavano una progressione media del *calcium score* di $52 \pm 36\%$,

mentre i soggetti trattati presentavano una progressione media annua del $5 \pm 28\%$ ($p < 0.001$). Più interessante si è rivelata l'osservazione che la progressione del *calcium score* era significativamente inferiore in soggetti trattati aggressivamente (LDL < 120 mg/dl) con statine (progressione annua media $-7 \pm 22\%$) che in soggetti trattati in modo più moderato (LDL > 120 mg/dl, progressione media $25 \pm 22\%$).

In uno studio osservazionale, Budoff et al.¹¹ hanno sottoposto 299 pazienti a ripetute scansioni durante un follow-up di 3 anni e sono stati in grado di confermare che la progressione del *calcium score* era significativamente rallentata dalla terapia con statine (progressione annua media senza statine 40% paragonata a 15% con statine, $p < 0.001$).

Achenbach et al.¹² hanno condotto uno studio prospettico in 66 pazienti (59 uomini, 7 donne) con livelli sierici di LDL > 130 mg/dl e presenza di calcio coronarico alla tomografia cardiaca eseguita all'arruolamento. Dopo la prima scansione, i soggetti furono tenuti senza trattamento per il primo anno alla fine del quale veniva eseguito un secondo esame EBCT per verificare la storia naturale del *calcium score*. I pazienti sono stati successivamente posti in trattamento con cerivastatina al dosaggio di 0.3 mg/die per altri 12 mesi alla fine dei quali veniva eseguito un terzo esame EBCT. La progressione mediana del *calcium score* è risultata del 25% per anno nei primi 12 mesi senza trattamento e dell'8.9% per anno nei 12 mesi successivi al trattamento con cerivastatina ($p < 0.001$).

Un'interessante osservazione emerge da un recente studio randomizzato condotto da Raggi et al.¹³ su un campione di 615 donne in età postmenopausale a ri-

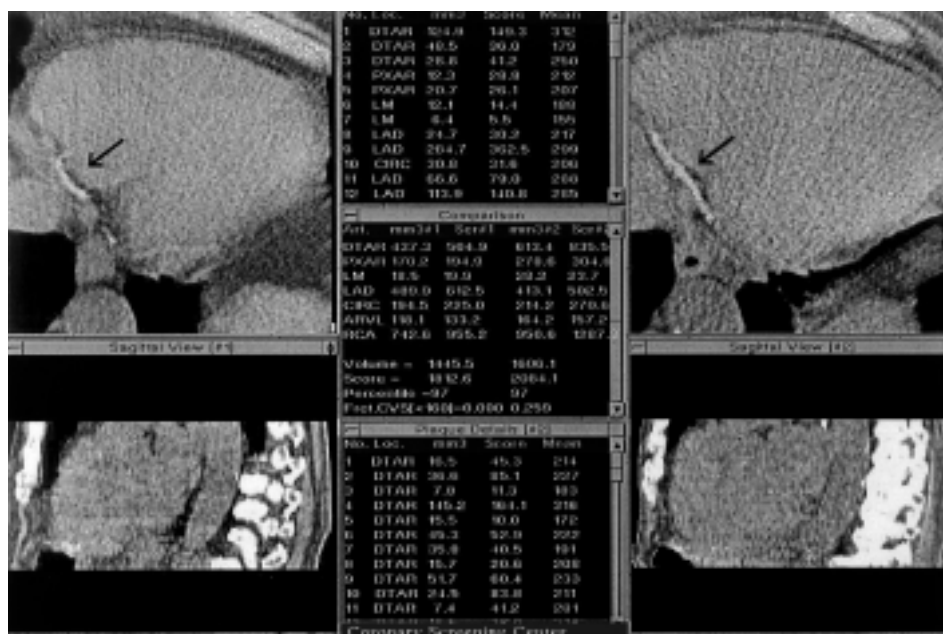


Figura 1. Studi consecutivi con tomografia computerizzata per paragonare la progressione del *calcium score* a distanza di 1 anno (lo studio iniziale è a sinistra). Il calcio depositato nella coronaria discendente posteriore è indicato dalle frecce. Nel settore centrale della figura si vede come il *calcium score* (volume) sia progredito da 1445.5 a 1606 a distanza di 1 anno.

schio di malattia cardiovascolare. I due regimi terapeutici utilizzati in questo protocollo di ricerca (80 mg/die di atorvastatina vs 40 mg/die di pravastatina) hanno mostrato la stessa efficacia nel rallentare la progressione del *calcium score* rispetto ad un campione storico (progressione del campione storico ~45% per anno; progressione mediana con entrambe le statine ~15% per anno). In quest'ultimo caso, quindi, un trattamento più intenso non si è tradotto in un maggiore effetto ritardante sullo sviluppo della placca aterosclerotica rispetto ad un trattamento più moderato.

A sostegno dell'ipotesi emersa dallo studio BELLES¹³, sono altri dati pubblicati da Hecht et al.^{14,15}. In uno studio, gli autori hanno riportato che non esistevano differenze nella progressione del *calcium score* tra soggetti con livelli sierici medi di colesterolo LDL di 129 mg/dl non trattati con statine e soggetti con livelli sierici medi di LDL di 80 mg/dl in trattamento attivo con differenti statine¹⁴. Nella seconda pubblicazione gli autori hanno notato come non vi fossero differenze nella progressione del *calcium score* tra soggetti trattati aggressivamente con atorvastatina o con simvastatina che avevano simili livelli sierici di colesterolo (LDL < 80 mg/dl)¹⁵.

Alla luce di queste evidenze contrastanti sembra, pertanto, che il quesito circa la possibilità di rimuovere il calcio dalle placche arteriose debba rimanere al momento senza risposta. Ciononostante, mentre ancora non esistono studi in grado di dimostrare in modo irrefutabile la rimozione del calcio dalla placca, il rallentamento della progressione sembra associarsi ad una riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari.

Due studi di tipo osservazionale danno supporto a questa nozione. Nel primo studio¹⁶, su 817 soggetti asintomatici sottoposti a scansioni ripetute con metodica EBCT, 45 pazienti sono stati colpiti da infarto miocardico dopo un follow-up di circa 2.5 anni. I pazienti infartuati hanno presentato una progressione media del *calcium score* del $47 \pm 50\%$ per anno mentre la progressione media in soggetti non colpiti da infarto era del $26 \pm 32\%$ per anno ($p < 0.001$). Il rischio relativo di infarto miocardico in pazienti con progressione del *calcium score* era circa 11 volte superiore a quello dei pazienti che non mostravano progressione nel tempo. Nel secondo studio, 495 pazienti in trattamento con statine sono stati sottoposti a molteplici studi EBCT a distanza di almeno 1 anno per monitorare l'effetto della terapia¹⁷. La progressione del *calcium score* nei 41 pazienti colpiti da infarto miocardico era significativamente superiore a quella dei rimanenti soggetti liberi da eventi alla fine del follow-up (42 ± 23 e $17 \pm 25\%$ per anno, rispettivamente). Di particolare interesse fu l'osservazione che i livelli medi di LDL durante il trattamento erano identici nei pazienti infartuati e in quelli sani. Questo suggerisce come alcuni soggetti siano insensibili all'effetto antiaterosclerotico delle statine al di là dell'attività ipocolesterolemizzante di questi farmaci.

Riassumendo, la maggioranza dei lavori pubblicati finora suggerisce che la progressione del *calcium score* nei pazienti non trattati ed in quelli trattati con statina destinati a sviluppare un infarto, è simile e si aggira intorno al 45-50% annuo. Al contrario, il trattamento con statine appare rallentare significativamente la progressione del calcio (progressione media 15-20% annua) e si associa ad una riduzione sostanziale del rischio di infarto. Dunque in alcuni casi la placca evade ogni tentativo di bloccarne lo sviluppo provocando eventi anche in presenza di adeguata terapia. Questi dati danno almeno una parziale spiegazione del fatto che le statine riducono gli eventi solo del 35-40%, mentre una grossa percentuale di pazienti trattati rimane a rischio di eventi cardiovascolari. Evidentemente questi dati si possono considerare solo preliminari e, per quanto incoraggianti, attendono ulteriori conferme.

Spessore della parete carotidea per valutare l'efficacia di terapie di regressione della placca

La misurazione dello spessore dell'intima e della tonaca media della parete arteriosa (IMT) tramite tecnica ecografica bidimensionale ad alta risoluzione fu proposta nel 1986 come strumento per stimare l'entità delle lesioni aterosclerotiche a livello aortico¹⁸. Studi condotti su reperti istologici di aorta hanno mostrato una buona correlazione tra placca aortica e valori di IMT carotideo ottenuti mediante indagine ecografica. Grazie alla facilità di studio, la carotide è presto divenuta il vaso di scelta per la valutazione transcutanea non invasiva della presenza di aterosclerosi (Figg. 2 e 3). Numerosi studi osservazionali ed epidemiologici hanno mostrato come l'IMT carotideo sia correlato con il livello di fattori di rischio cardiovascolare e con la coronaropatia aterosclerotica. Uno studio rappresentativo è per esempio lo studio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities)¹⁹. Tra il 1987 e il 1989, sono stati reclutati 15 792 soggetti di età compresa tra 45 e 65 anni provenienti da quattro centri negli Stati Uniti. Al termine del follow-up durato tra 4 e 7 anni, lo studio ha di-

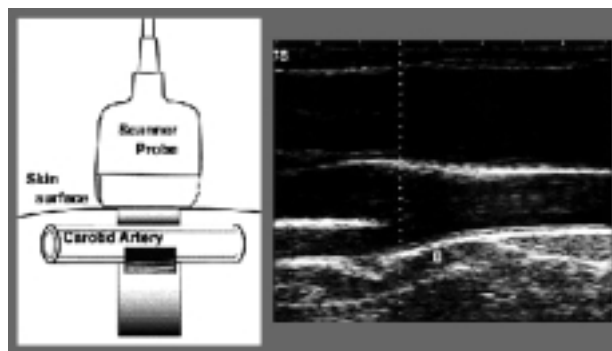


Figura 2. La misurazione dello spessore della parete carotidea viene eseguita posizionando la sonda ecografica sulla cute del collo.



Figura 3. Esempio di ispessimento della parete distale della carotide comune sinistra (freccie).

mostrato che l'incremento dell'IMT carotideo si associava ad un aumento del rischio di malattia cardiovascolare. Il modello di sopravvivenza secondo Cox aggiustato per età, razza e centro di provenienza, ha mostrato un hazard ratio per eventi cardiovascolari tra soggetti con IMT > 1 mm e soggetti con IMT < 1 mm di 5.07 per le donne e di 1.85 per gli uomini.

Data la natura non invasiva della metodica, la determinazione dell'IMT è stata adottata per condurre numerosi studi longitudinali. Le strategie adottate per ridurre l'errore di misurazione e per incrementare la potenza statistica di questa tecnica includono la media di più misurazioni, misurazioni combinate tratte da due differenti scansioni effettuate in rapida successione temporale, l'utilizzo di tecniche automatizzate per la rilevazione del bordo dell'intima e l'utilizzo di più angoli di scansione²⁰.

Studi con farmaci ipolipemizzanti hanno mostrato che la progressione dell'IMT può essere significativamente rallentata nei soggetti in trattamento attivo rispetto a quelli trattati con placebo. Lo studio CAS (Cholesterol Lowering in Atherosclerosis) ha esaminato, mediante coronarografia quantitativa e IMT, l'efficacia della terapia combinata con niacina e colestipolo sulla progressione della malattia aterosclerotica in 188 pazienti di età compresa tra 40 e 59 anni e candidati a intervento di bypass aortocoronarico²¹. Sia la coronarografia che l'IMT mostrarono una riduzione della progressione della malattia dopo 2 anni di follow-up. Nello stesso studio, dopo aver completato un follow-up medio di 8.8 anni, gli investigatori hanno dimostrato che un incremento di 0.03 mm annuo di IMT triplica il rischio relativo di eventi cardiovascolari²².

Lo studio ASAP è stato impostato per valutare l'effetto di una terapia ipocolesterolemizzante intensiva con atorvastatina 80 mg/die e di una terapia più moderata basata su simvastatina 40 mg/die in 325 pazienti affetti da ipercolesterolemia ereditaria di tipo 2²³. Dopo 2 anni di trattamento è stata osservata una riduzione dell'IMT nel gruppo trattato con atorvastatina (-0.031

mm associato a riduzione media del colesterolo LDL del 51%), mentre nel gruppo trattato con simvastatina era stato osservato un incremento dell'IMT (0.036 mm associato a riduzione media del colesterolo LDL del 41%; $p = 0.0017$ per il paragone nella progressione dell'IMT). Nello studio ARBITER²⁴, gli investigatori hanno paragonato la progressione dell'IMT in 161 pazienti randomizzati a ricevere 80 mg/die di atorvastatina o, in alternativa, 40 mg/die di pravastatina. Il braccio trattato con atorvastatina ha mostrato una significativa regressione mentre il gruppo trattato con pravastatina ha mostrato un incremento significativo dell'IMT dopo soli 12 mesi di osservazione.

Nonostante i numerosi studi eseguiti con questa tecnica, ad oggi nessuna pubblicazione ha dimostrato in modo convincente che al rallentamento della progressione dell'IMT corrisponde una riduzione dell'incidenza degli eventi cardiovascolari, probabilmente perché nessuno degli studi possedeva una potenza statistica adeguata per dimostrare tale associazione. Studi di questo tipo saranno pertanto necessari per determinare se questa metodica può rappresentare uno strumento in grado di sostituire nel prossimo futuro i grandi trial clinici randomizzati.

Risonanza magnetica per valutare l'efficacia di terapie di regressione della placca

Anche la risonanza magnetica cardiovascolare è stata impiegata per investigare in modo non invasivo e ripetuto nel tempo la regressione della lesione aterosclerotica *in vivo*^{25,26}. Numerosi studi hanno dimostrato l'eccellente accuratezza delle stime ottenute con risonanza magnetica cardiovascolare delle dimensioni della placca e dell'estensione della malattia aterosclerotica nelle arterie di medio e grosso calibro²⁷ (Fig. 4). Corti et al.²⁸ hanno osservato che la variabilità delle misurazioni dell'area della placca aterosclerotica a livello

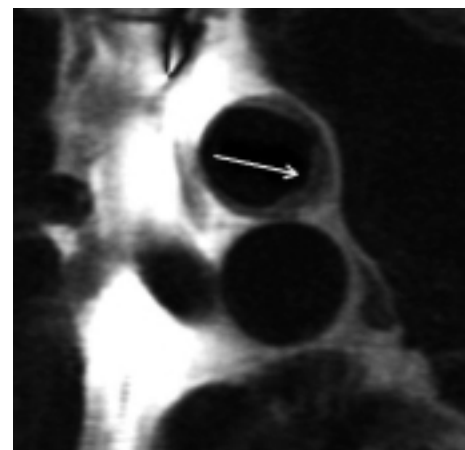


Figura 4. Questa immagine di risonanza magnetica dimostra la presenza di aterosclerosi (freccia) a livello dell'arco aortico.

carotideo e aortico si aggira rispettivamente intorno al 3.5 e 2.6%. Altri studi hanno riportato valori simili di errore di misurazione (4-6%), a dimostrazione dell'accuratezza di questa metodica nella determinazione del volume e dell'area della placca.

Corti et al.²⁸ hanno sottoposto 51 pazienti asintomatici a risonanza magnetica cardiovascolare al momento del reclutamento e dopo 12 e 24 mesi di trattamento con statine. La progressione dell'ateroma è stata valutata sulle placche aterosclerotiche carotidiche e aortiche in base a variazioni dell'area del lume del vaso, dello spessore della parete dell'arteria, e dell'area della parete arteriosa interessata da lesione aterosclerotica. Dopo 12 mesi di trattamento sono state evidenziate riduzioni significative ($p = 0.001$) dello spessore della parete e dell'area della parete arteriosa interessata dalla lesione (10 e 11% per le placche aortiche e 8 e 11% per le placche carotidiche), ma non del lume del vaso. Un'ulteriore riduzione dello spessore della parete e dell'area della parete arteriosa interessata dalla lesione è stata osservata dopo 18 e 24 mesi²⁴. Al termine di quest'ultimo periodo, è stato anche osservato un lieve ma significativo incremento (compreso tra 4 e 6%) del lume del vaso sia a livello delle carotidi che dell'aorta. In uno studio più recente, Corti et al.²⁵ hanno mostrato in un modello animale l'additivo beneficio della combinazione del trattamento con *peroxisome proliferator-activated receptor- γ* e simvastatina nell'induzione della regressione della placca.

La principale limitazione della risonanza magnetica cardiovascolare consiste nella ridotta risoluzione dell'immagine di placche aterosclerotiche a livello dei vasi di piccolo calibro come le coronarie²⁸ e questo rimane un ostacolo significativo per un'implementazione più diffusa della risonanza magnetica per imaging coronarico. Sebbene si tratti di una metodica relativamente nuova, l'uso della risonanza magnetica cardiovascolare per monitorare la progressione e la regressione della placca aterosclerotica si sta diffondendo rapidamente per la conduzione di trial clinici e nel laboratorio sperimentale. Se la promessa di miglioramenti tecnici sarà mantenuta, la risonanza magnetica cardiovascolare potrebbe divenire il metodo di diagnostica per immagini non invasivo di prima scelta del prossimo futuro.

Ecografia intravascolare per valutare l'efficacia di terapie di regressione della placca

L'elevata risoluzione spaziale dell'ecografia intravascolare è stata impiegata per acquisire immagini accurate della placca aterosclerotica dall'interno del vaso (Fig. 5). Utilizzando questa tecnica, alcuni ricercatori sono stati recentemente in grado di dimostrare gli effetti di due differenti regimi terapeutici ipolipemizzanti sulla placca aterosclerotica delle arterie coronarie^{29,30}.

Nel primo studio²⁹, l'ecografia intravascolare è stata utilizzata per esaminare gli effetti sulla placca atero-

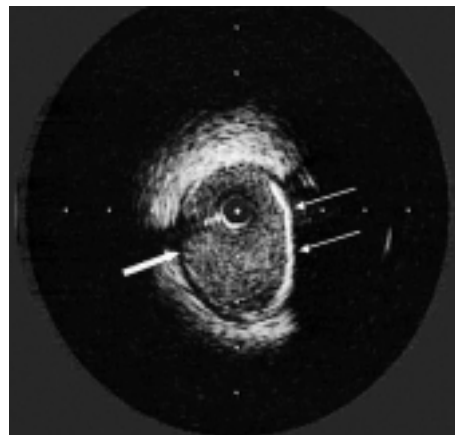


Figura 5. Esempio di un'estesa placca aterosclerotica (freccia piena) con area calcifica e zona d'ombra (doppia freccia) vista con ecografia intravascolare.

sclerotica di un ciclo di 5 settimane di terapia con *ApoA-1 Milano* e placebo. Sono stati reclutati e randomizzati nei tre bracci dello studio (farmaco a bassa dose, farmaco ad alta dose o placebo) 123 pazienti che avevano sofferto di un evento coronarico acuto nei 14 giorni precedenti l'ingresso nello studio e che erano in attesa di eseguire valutazione angiografica. L'obiettivo primario consisteva nella variazione percentuale del volume della placca misurato con ecografia intravascolare, mentre l'obiettivo secondario consisteva nel cambiamento dello spessore massimo dell'ateroma. L'analisi combinata dei gruppi in trattamento attivo ha mostrato una riduzione dell'1.06% del volume dell'ateroma ($p = 0.02$ rispetto ai valori basali), corrispondente ad una riduzione media di 14.1 mm³ del volume della placca in valori assoluti. Nel gruppo trattato con placebo invece si è osservato un incremento dello 0.14% del volume della placca ($p = 0.97$ rispetto ai valori basali). Anche l'analisi dell'obiettivo secondario ha fornito risultati analoghi a quelli ottenuti per l'obiettivo primario ed è stata osservata una significativa riduzione dello spessore massimo dell'ateroma in entrambi i gruppi in trattamento con *ApoA-1 Milano* ($p < 0.001$ rispetto ai valori basali).

Nel secondo studio³⁰ sono stati valutati mediante ecografia intravascolare gli effetti di un trattamento ipocolesterolemizzante intenso con 80 mg/die di atorvastatina verso un trattamento moderatamente aggressivo con 40 mg/die di pravastatina in 654 pazienti già sottoposti a valutazione angiografica. I pazienti trattati con pravastatina (media dei valori sierici di LDL durante trattamento 110 mg/dl) hanno mostrato un significativo incremento del volume dell'ateroma ($p < 0.001$), mentre i soggetti sottoposti a trattamento con atorvastatina (media dei valori sierici di LDL durante trattamento 79 mg/dl) non hanno mostrato una progressione al termine del follow-up ($p = 0.98$). Vennero inoltre raggiunti risultati statisticamente significativi nelle analisi intertrattamento ($p = 0.02$), così come per l'ana-

lisi comparata di obiettivi secondari (spessore della placca, area della placca, ecc.) e le analisi di sottogruppi predefiniti (razza, diabete mellito, precedente utilizzo di statine, ecc.).

Questi dati e quelli discussi sopra nello studio ARBITER²⁴ sono in linea con i risultati clinici di studi recenti che hanno dimostrato la superiorità di un trattamento ipolipemizzante intensivo rispetto ad un trattamento più moderato. Infatti, sia nello studio PROVE IT-TIMI 22³¹ che nel recente TNT³² un trattamento a base di atorvastatina 80 mg/die si è rivelato superiore al trattamento con pravastatina 40 mg/die nella riduzione dell'infarto e morte cardiaca in pazienti a rischio.

I dati discussi sopra dimostrano l'elevata sensibilità dell'ecografia intravascolare per la determinazione delle variazioni del volume della placca aterosclerotica e spiegano l'emergente entusiasmo nell'utilizzo di questa metodica nel campo della ricerca. Nonostante la natura invasiva di questa tecnica, la precisione e la riproducibilità dell'ecografia intravascolare la rendono altamente desiderabile come metodica sperimentale dal punto di vista dell'imaging. Infatti, l'ecografia intravascolare potrebbe consentire la conduzione di studi clinici di breve durata e con coorti di dimensioni inferiori rispetto ai grandi trial clinici fin qui condotti. Nonostante i risultati presentati appaiano promettenti, va sottolineato che manca ancora la conferma che variazioni dell'obiettivo principale dell'ecografia intravascolare (volume della placca) siano associate ad una significativa riduzione della morbilità e mortalità nelle coorti che dimostrano una risposta positiva al trattamento.

Conclusioni

Questo articolo rappresenta una breve sintesi del voluminoso lavoro di ricerca svolto fino ad oggi nel campo della diagnostica per immagini della placca aterosclerotica. La coronarografia quantitativa, sebbene invasiva, ha dimostrato chiaramente l'utilità della valutazione della progressione della malattia aterosclerotica e dell'efficacia della terapia istituita. Nel recente passato le tecniche non invasive di diagnostica per immagini si sono sviluppate rapidamente, iniziando una nuova era per gli studi clinici sull'aterosclerosi. Queste tecniche offrono l'opportunità di condurre studi clinici con coorti di dimensioni inferiori rispetto a quelle richieste per i trial con l'obiettivo primario di dimostrare una riduzione degli eventi clinici e possono risultare di conseguenza utili per il contenimento della spesa sanitaria. Inoltre, lo sviluppo di nuovi farmaci per la cura dell'aterosclerosi si potrà avvalere del perfezionamento di tecniche di diagnostica per immagini. Infatti, non solo si potranno ridurre i costi necessari per sostenere la conduzione di grandi studi clinici, ma si potrà anche accelerare lo sviluppo e il perfezionamento di farmaci potenzialmente salvavita snellendone il processo di immissione sul mercato. Di contro, farmaci che dovesse-

ro risultare inefficaci potrebbero essere abbandonati in una fase precoce del loro sviluppo, evitando così studi costosi e di lunga durata. Pertanto se le tecniche di diagnostica per immagini della placca aterosclerotica non deluderanno le aspettative, la loro applicazione potrà essere vantaggiosa sia per la comunità che per il singolo paziente. A questo punto, comunque, la ricerca deve continuare nell'intento di migliorare ulteriormente l'affidabilità e l'applicabilità di queste tecniche e per dimostrare in modo definitivo che l'arresto della progressione della placca corrisponde ad una drastica riduzione degli eventi cardiovascolari.

Riassunto

La malattia cardiovascolare rappresenta la prima causa di morbilità e mortalità sia per gli uomini che per le donne nei paesi sviluppati. L'identificazione della progressione della placca aterosclerotica sembra essere il metodo più efficace per predire variazioni del rischio cardiovascolare del singolo paziente. La coronarografia quantitativa era inizialmente considerata la metodica di scelta per la valutazione della progressione della malattia coronarica. Grazie a questa modalità di diagnostica per immagini è stato infatti possibile dimostrare una robusta associazione tra riduzione del volume della placca aterosclerotica e riduzione degli eventi cardiovascolari avversi. Più recentemente, tuttavia, l'attenzione dei ricercatori si è spostata sullo sviluppo e sull'applicazione di nuove tecniche di diagnostica per immagini non invasive sia per lo studio della placca aterosclerotica nei suoi stadi preclinici che per la valutazione dell'efficacia delle strategie terapeutiche antiaterosclerosi. La semplicità e la ripetibilità nel tempo di queste indagini strumentali permette, inoltre, il loro utilizzo come obiettivi finali di trial clinici disegnati per valutare l'efficacia di nuove terapie preventive. Queste metodiche consentono infatti di ridurre la numerosità della coorte e della durata degli studi clinici con sostanziali benefici economici per la società.

Parole chiave: Aterosclerosi; Calcium score; Placca; Risonanza magnetica.

Bibliografia

1. www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/index.htm, access date: March 1, 2004.
2. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S Jr, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999; 100: 1481-92.
3. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.

4. Waters D, Higginson L, Gladstone P, et al. Effects of monotherapy with an HMG-CoA reductase inhibitor on the progression of coronary atherosclerosis as assessed by serial quantitative coronary arteriography. The Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial. *Circulation* 1994; 89: 959-68.
5. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 1583-92.
6. Simons DB, Schwartz RS, Edwards WD, Sheedy PF, Breen JF, Rumberger JA. Noninvasive definition of anatomic coronary artery disease by ultrafast computed tomographic scanning: a quantitative pathologic comparison study. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1118-26.
7. Sangiorgi G, Rumberger JA, Severson A, et al. Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: a histologic study of 723 coronary artery segments using nondecalcifying methodology. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 126-33.
8. Bostrom KI. Cell differentiation in vascular calcification. *Z Kardiol* 2000; 89 (Suppl 2): 69-74.
9. Williams JK, Sukhova GK, Herrington DM, Libby P. Pravastatin has cholesterol-lowering independent effects on the artery wall of atherosclerotic monkeys. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 684-91.
10. Callister TQ, Raggi P, Cooil B, Lippolis NJ, Russo DJ. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on coronary artery disease as assessed by electron-beam computed tomography. *N Engl J Med* 1998; 339: 1972-8.
11. Budoff MJ, Lane KL, Bakhsheshi H, et al. Rates of progression of coronary calcium by electron beam tomography. *Am J Cardiol* 2000; 86: 8-11.
12. Achenbach S, Ropers D, Pohle K, et al. Influence of lipid-lowering therapy on the progression of coronary artery calcification: a prospective evaluation. *Circulation* 2002; 106: 1077-82.
13. Raggi P, Davidson M, Callister TQ, et al. Aggressive versus moderate lipid-lowering therapy in hypercholesterolemic post-menopausal women: Beyond Endorsed Lipid Lowering With EBT Scanning (BELLES). *Circulation* 2005, in press.
14. Hecht HS, Harman SM. Evaluation by electron beam tomography of changes in calcified coronary plaque in treated and untreated asymptomatic patients and relation to serum lipid levels. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1131-4.
15. Hecht HS, Harman SM. Comparison of the effects of atorvastatin versus simvastatin on subclinical atherosclerosis in primary prevention as determined by electron beam tomography. *Am J Cardiol* 2003; 91: 42-5.
16. Raggi P, Cooil B, Shaw LJ, et al. Progression of coronary calcium on serial electron beam tomographic scanning is greater in patients with future myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003; 92: 827-9.
17. Raggi P, Callister TQ, Shaw LJ. Progression of coronary artery calcium and risk of first myocardial infarction in patients receiving cholesterol-lowering therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1272-7.
18. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74: 1399-406.
19. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 483-94.
20. Bots ML, Evans GW, Riley WA, Grobbee DE. Carotid intima-media thickness measurements in intervention studies: design options, progression rates, and sample size considerations - a point of view. *Stroke* 2003; 34: 2985-94.
21. Blankenhorn DH, Selzer RH, Crawford DW, et al. Beneficial effects of colestipol-niacin therapy on the common carotid artery: two- and four-year reduction of intima-media thickness measured by ultrasound. *Circulation* 1993; 88: 20-8.
22. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998; 128: 262-9.
23. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001; 357: 577-81.
24. Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, Coyle LC, Markwood TT, Vernalis MN. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol. A randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation* 2002; 106: 2055-60.
25. Corti R, Fuster V, Fayad ZA, et al. Lipid lowering by simvastatin induces regression of human atherosclerotic lesions: two years' follow-up by high-resolution noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation* 2002; 106: 2884-7.
26. Corti R, Osende JJ, Fallon JT, et al. The selective peroxisomal proliferator-activated receptor-gamma agonist has an additive effect on plaque regression in combination with simvastatin in experimental atherosclerosis: in vivo study by high-resolution magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 464-73.
27. Fayad ZA, Fuster V, Fallon JT, et al. Noninvasive in vivo human coronary artery lumen and wall imaging using black-blood magnetic resonance imaging. *Circulation* 2000; 102: 506-10.
28. Corti R, Fayad ZA, Fuster V, et al. Effects of lipid-lowering by simvastatin on human atherosclerotic lesions: a longitudinal study by high-resolution, noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation* 2001; 104: 249-52.
29. Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, et al. Effect of recombinant Apo-A1 Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes. A randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2292-300.
30. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al, for the REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1071-80.
31. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al, for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005; 352: 20-8.
32. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al, for the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425-35.