- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.225 Wed, 02 Jul 2025, 02:05:41

L'angioplastica coronarica in sottogruppi a rischio: gli operati di bypass

Luigi La Vecchia

Laboratorio di Emodinamica, Unità Operativa di Cardiologia, Ospedale San Bortolo, Vicenza

Key words:
Coronary artery bypass graft; Coronary stent; Graft disease; Interventional procedures; Myocardial revascularization.

Percutaneous coronary intervention represents an established method to obtain revascularization in patients suffering from obstructive coronary artery disease. Despite the predictability of procedural results and the favorable clinical outcome shown in large series, there are still areas in which the clinical benefits of intervention are less impressive and a lot remains to be done to improve both procedural and clinical outcomes. Among these areas, one may well include the subgroup of patients with previous bypass surgery, who have been consistently shown to be affected by a high rate of periprocedural complications as well as late recurrence. The risk profile of these patients is examined under two main perspectives: the burden of more severe baseline clinical conditions (age, ventricular function, severity of coronary disease) and the negative impact of graft atherosclerosis. The basic assumption of this article is that a variable combination of these characteristics identifies subsets with increasing risk of complications and/or recurrence. For this reason, results of percutaneous revascularization in these patients may still represent a technical as well as a clinical challenge. In particular, the long debated relationship between composition of atherosclerotic plaque in saphenous vein graft, distal embolization, periprocedural myocardial damage and early and late adverse events represents a negative sequence that currently available pharmacologic and interventional resources cannot consistently antagonize. Added to this, are the unresolved issues of diffuse degeneration and chronic total occlusion of saphenous vein grafts, in which no therapeutic approach, alone or in combination, has substantially modified the poor outcome of these lesions.

The use of glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists is also discussed, in the light of available data derived from large clinical trials, casting doubts on the efficacy of these otherwise essential pharmacologic agents.

Lastly, the setting of acute myocardial infarction represents the clinical scenario in which the adverse effects of the combination of clinical and angiographic characteristics are clearly appreciated.

Both coronary intervention and cardiac surgery represent fields of rapidly growing knowledge and technology. It is likely that in the near future we will witness major changes in the clinical management of these patients, thanks to the increasing utilization of arterial conduits, the widespread use of local drug delivery, the availability of new percutaneous devices, and the development of integrated pharmacologic and mechanical revascularization strategies.

(Ital Heart J Suppl 2002; 3 (1): 16-25)

© 2002 CEPI Srl

Ricevuto il 12 novembre 2001; accettato il 28 novembre 2001.

Per la corrispondenza:

Dr. Luigi La Vecchia

Laboratorio di Emodinamica
Unità Operativa di Cardiologia
Ospedale San Bortolo
Viale Rodolfi, 37
36100 Vicenza
E-mail: luigilavecchia@libero.it

At present, the only way to avoid vein graft atherosclerosis and degeneration is to leave it in the leg
R.D. Safian

Introduzione

Questo articolo affronta il tema del profilo di rischio dei pazienti con pregresso intervento di bypass aortocoronarico (BPAC) che vengono sottoposti a procedura di rivascolarizzazione percutanea (RP). L'analisi di questo argomento viene svolta seguendo due direttive principali: la prima si basa sull'identificazione della maggiore gravità *a priori* determinata dalla presenza di condizioni cliniche di base più gravi; la seconda riguarda le problematiche cliniche specifiche legate al trattamento del graft venoso.

La tesi di fondo è che dalla combinazione di queste due variabili deriva un'influenza negativa sul decorso sia a breve sia a lungo termine, con un impatto significativo sulle complicanze precoci, sulla necessità di nuova rivascolarizzazione e sulla sopravvivenza.

Non rientra invece tra gli scopi di questa rassegna la discussione dettagliata dei diversi approcci tecnici alla malattia del graft venoso, le varianti anatomiche e le modalità di trattamento legate alla sede della lesione, la patologia dei graft arteriosi ed il confronto tra diversi device allo scopo di definire approcci terapeutici preferenziali.

Da ultimo, verranno brevemente presi in considerazione argomenti specifici quali l'utilizzo degli inibitori del recettore glicoproteico IIb/IIIa e l'infarto acuto nel porta-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.225 Wed, 02 Jul 2025, 02:05:41

tore di BPAC, la cui breve analisi è volta a fornire ulteriori elementi a supporto delle premesse suesposte.

Le dimensioni del problema

Anche se l'esperienza clinica porta ad affermare che il carico di lavoro derivante dalla necessità di RP nei pazienti già sottoposti a BPAC è costantemente in aumento, dati quantitativi relativi alla realtà italiana sono molto scarsi al riguardo. Un'analisi pubblicata recentemente dalla Società Italiana di Chirurgia Cardiaca riferisce che nel biennio 1998-1999 sono stati eseguiti circa 48 000 interventi di BPAC[1]. Poiché è stato documentato che l'incidenza di ischemia ricorrente nei pazienti operati di BPAC raggiunge il 60% circa a 10 anni[2], è stimabile che questa popolazione necessiterà di circa 20 000-30 000 nuove procedure di rivascolarizzazione entro questo termine temporale. La scelta della modalità di rivascolarizzazione è peraltro spesso difficile e non univocamente condivisa. La preferenza verso il trattamento chirurgico o percutaneo si basa su un'attenta valutazione dei risultati attesi mediante l'uno o l'altro approccio, a fronte dei rischi prevedibili e in funzione dell'esperienza del singolo centro e dei singoli operatori. La tabella I riassume alcuni parametri orientativi di scelta[3]. È comunque ampiamente noto che negli ultimi anni la rivascolarizzazione della coronaropatia ostruttiva avviene preferenzialmente mediante un approccio percutaneo sia nella popolazione generale, sia nel sottogruppo dei pazienti già sottoposti ad intervento di BPAC (Fig. 1)[3]. I dati della Emory University sono ampiamente condivisi nella maggior parte dei paesi occidentali e dei singoli centri. Tuttavia, studi analitici di confronto tra re-BPAC e RP nei pazienti già operati sono piuttosto rari. Weintraub et al.[4] hanno pubblicato i risultati relativi ad un'analisi retrospettiva su un'ampia casistica con un periodo di osservazione di oltre 10 anni. I dati ottenuti evidenziano che la nuova rivascolarizzazione chirurgica viene abitualmente riservata a pazienti più compromessi e si associa ad una più elevata mortalità. Il prezzo pagato in fase precoce in termini di eventi perioperatori non viene controbilanciato a distanza, in modo tale che la mortalità rimane sempre più elevata per i pazienti rioperati rispetto a quelli trattati con angioplastica. Tuttavia, l'analisi multivariata non attribuisce valore prognostico indipendente alla modalità terapeutica utilizzata (BPAC vs RP).

Tabella I. Fattori che influenzano la strategia di rivascolarizzazione nei pazienti operati di bypass aortocoronarico[3].

RP >> BPAC	RP << BPAC
Graft arterioso pervio (specie se per DA)	Graft venoso per DA malato
≥ 2 graft pervi	> 3 lesioni colpevoli
1-3 lesioni colpevoli	Malattia diffusa di più graft venosi
FEVS > 35%	FEVS < 35%
Necessità di futuro intervento (ad esempio valvolare)	

BPAC = bypass aortocoronarico; DA = discendente anteriore; FEVS = frazione di eiezione ventricolare sinistra; RP = rivascolarizzazione percutanea.

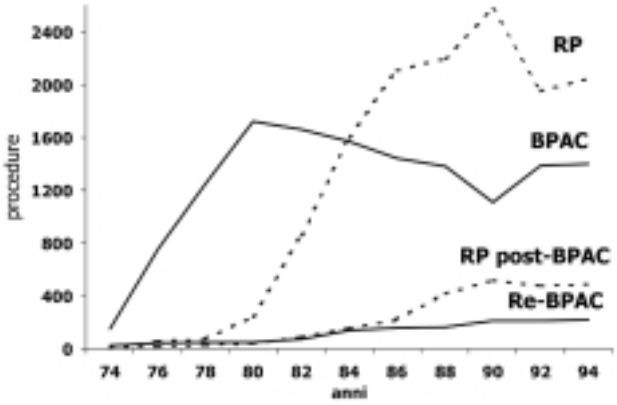

Figura 1. *Rivascolarizzazione percutanea e chirurgica nella malattia coronarica in base all'esperienza della Emory University. È ormai consolidata la prevalenza della rivascolarizzazione percutanea (RP) anche nel sottogruppo di pazienti già operati di bypass aortocoronarico (BPAC). Da Douglas[3], modificata.*

Caratteristiche cliniche

All'interno della popolazione che afferisce al Laboratorio di Emodinamica Interventistica, i pazienti già operati di BPAC rappresentano un sottogruppo con un rischio elevato *a priori* a causa delle più cattive condizioni cliniche nelle quali si trovano al momento della RP. Ciò è divenuto particolarmente evidente negli ultimi anni, per il miglioramento dei risultati dell'angioplastica coronarica e il conseguente ampliamento delle indicazioni a situazioni sempre più complesse.

L'esperienza della Mayo Clinic nel trattamento dei graft venosi nell'arco di un periodo di 20 anni conferma che la complessità della casistica è progressivamente aumentata, con un significativo invecchiamento della popolazione trattata, una maggior frequenza di diabete e di interventi multipli di BPAC, un graduale peggioramento dei parametri di funzione ventricolare sinistra e un'età del graft venoso progressivamente crescente (Tab. II)[5]. Dati recenti derivanti dalla metanalisi degli studi EPIC, EPILOG, EPISTENT, IMPACT-II e PURSUIT rivelano che i pazienti sottoposti a RP su graft sono significativamente più anziani, hanno maggiore frequenza di scompenso cardiaco e di pregresso infarto e hanno una mortalità a 30 giorni doppia rispetto agli altri pazienti[6]. Benché questi dati sembrino riflettere la realtà di trial clinici o di centri di riferimento, risultati del tutto simili emergono da esperienze di realtà cliniche di più piccole dimensioni e su casistiche non selezionate. Ad esempio, nel nostro laboratorio l'età media dei pazienti operati di BPAC e sottoposti a

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.225 Wed, 02 Jul 2025, 02:05:41

Tabella II. Evoluzione delle caratteristiche cliniche dei pazienti con bypass aortocoronarico sottoposti a rivascolarizzazione percutanea[5].

Variabile	1979-1989 (n = 393)	1990-1994 (n = 811)	1995-1998 (n = 937)	p
Età (anni)	63 ± 10	66 ± 10	68 ± 10	< 0.001
Diabete (%)	16	28	30	< 0.001
FEVS (%)	58 ± 16	54 ± 15	51 ± 18	< 0.001
Età del graft (anni)	6 ± 4	9 ± 5	10 ± 6	< 0.001
> 1 BPAC (%)	1	11	14	< 0.001

Abbreviazioni come in tabella I.

RP negli ultimi 2 anni è di 68 anni, con una frazione di eiezione (FE) media del 50% e una frequenza di infarto pregresso del 64%, mentre per i pazienti senza pregresso BPAC l'età media è di 63 anni, la FE del 56% e la frequenza di pregresso infarto del 32%. Tutte queste differenze sono significative con un valore di $p < 0.001$.

La funzione ventricolare sinistra rimane un importante predittore prognostico anche nelle serie più recenti. Benché la fattibilità dello stenting sia elevatissima anche in pazienti molto compromessi, la presenza di una ridotta FE del ventricolo sinistro si associa ad elevata mortalità a distanza (Fig. 2)[7].

Inoltre, indipendentemente dal valore della FE, la storia di episodi di scompenso cardiaco aggiunge un peso prognostico negativo relativamente alla mortalità sia a 30 giorni sia a 6 mesi[8]. In una casistica della Duke University comprendente 5260 pazienti, la frequenza di scompenso cardiaco all'anamnesi risultava pari al 6%. Nel gruppo di pazienti con scompenso cardiaco, la frequenza di pregresso BPAC era del 31%, più che doppia rispetto ai pazienti senza scompenso[8].

La popolazione diabetica sottoposta a trattamento su graft venoso è destinata ad un risultato immediato meno brillante e ad una maggiore incidenza di eventi avversi nel follow-up. Uno studio recente riferisce che la prevalenza di diabete all'interno della popolazione di pazienti riferiti per RP su graft venoso è del 20% circa per la forma non insulino-trattata e del 10% circa per quella insulino-trattata[9]. La presenza di diabete risulta un predittore indipendente significativo sia di nuova rivascolarizzazione sia di eventi maggiori tardivi, mentre il successo procedurale, l'infarto non Q periprocedurale, l'embolizzazione distale e la trombosi subacuta dello stent sono egualmente frequenti nei diabetici e nei non diabetici[9].

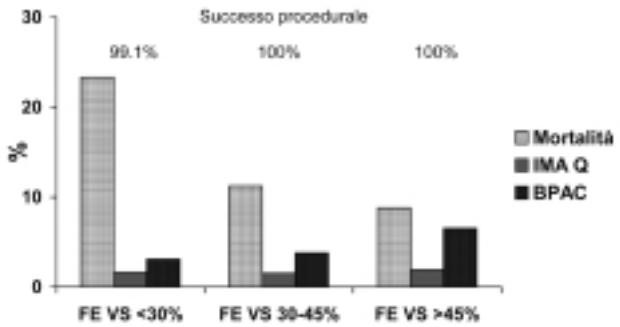

Figura 2. *Relazione tra frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS) e risultati dello stenting su graft venoso. Nonostante la fattibilità procedurale sia elevatissima, gli eventi maggiori a distanza aumentano considerevolmente al peggiorare della funzione ventricolare sinistra. BPAC = bypass aortocoronarico; IMA = infarto miocardico acuto. Da Ahmed et al.[7], modificata.*

Ancora, la casistica di Weintraub et al.[4] già citata identifica in età, FE, presenza di scompenso cardiaco e diabete fattori indipendenti correlati con la mortalità a distanza dei pazienti con pregresso BPAC sottoposti a nuova rivascolarizzazione. È interessante notare come tali parametri sono egualmente validi e predittivi sia nel gruppo dei pazienti sottoposti a nuovo BPAC sia nel gruppo dei pazienti trattati con RP.

Trattamento del graft venoso versus vaso nativo

All'interno del sottogruppo dei pazienti con pregresso BPAC rimangono comunque delle eterogeneità di tipo clinico-angiografico che condizionano opzioni terapeutiche interventistiche diverse. In primo luogo, i pazienti già operati si possono giovare di interventi su graft o su vasi nativi.

L'intervento percutaneo su vaso nativo può rendersi necessario per progressione di malattia su vaso non graftato; progressione di malattia a valle di un graft funzionante; impossibilità a trattare il graft (malattia diffusa, occlusione totale).

In generale, la frequenza di interventi su vasi nativi è prevalente, in un rapporto 60/40[4,5]. Le caratteristiche cliniche e la prognosi a distanza dei pazienti trattati su vaso nativo sono intermedie tra quelle dei pazienti senza pregresso BPAC e quella dei pazienti trattati su graft venoso (Fig. 3)[4].

Peculiarità dell'aterosclerosi del graft venoso

La figura 4 illustra la progressione temporale del processo aterosclerotico nel graft venoso, confrontato con l'aterosclerosi dei vasi nativi[10]. La prima caratteristica peculiare consiste nel fatto che nelle fasi iniziali si verifica un danno non solo endoteliale ma intimale, conseguente alla manipolazione del graft, allo stira-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.225 Wed, 02 Jul 2025, 02:05:41

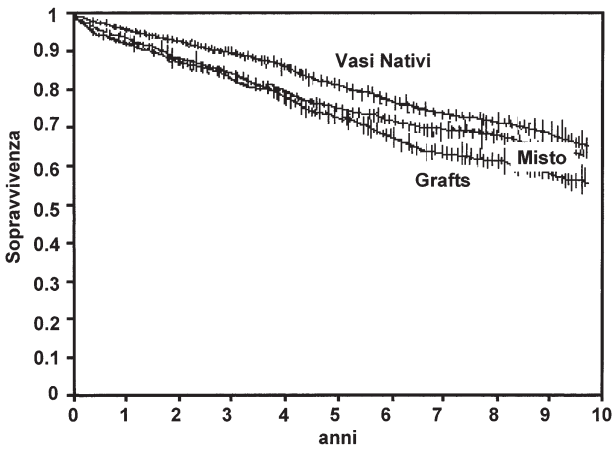

Figura 3. *Prognosi a lungo termine dei pazienti già operati di bypass aortocoronarico, trattati con angioplastica su vaso nativo, su graft o con procedura mista su entrambi. La prognosi è peggiore per il trattamento sul graft rispetto al vaso nativo[4].*

mento meccanico e all'ischemia postpreparazione. Qualora non si verifichi trombosi acuta, processo favorito essenzialmente dal basso flusso intra-graft, si assiste ad una sostanziale assenza di alterazioni significative per un periodo medio di 3 anni. A differenza dell'aterosclerosi nativa, quella del graft si associa ad una più importante attivazione trombotica con presenza di materiale organizzato[10]. Da questo modello emerge il concetto secondo il quale, a parità di altri fattori anatomici e/o procedurali, l'età del graft di per sé è un fattore estremamente importante nel valutare il rischio procedurale.

La formazione della placca nel graft può portare a diversi tipi di conseguenze, tra le quali[10]:

- il contenuto della placca viene rilasciato nel lume ed embolizza;
- il sangue penetra nella placca e causa emorragia intraplacca;
- le piastrine si aggregano nel punto di rottura a) con embolizzazione secondaria di ammassi piastrinici, b) con progressione verso l'occlusione del lume;
- il trombo occlusivo si propaga prossimalmente e distalmente.

Le conseguenze di questi fenomeni, da soli o in combinazione, sono spesso clinicamente apprezzabili e costituiscono alcuni degli aspetti peculiari che rendono conto delle difficoltà nell'affrontare l'angioplastica in questi pazienti.

Il danno miocardico periprocedurale

È esperienza comune che il trattamento del graft venoso esponga ad un elevato rischio di complicanze ischemiche periprocedurali.

Tali complicanze ischemiche rappresentano peraltro solo la punta dell'iceberg del cosiddetto danno miocardico periprocedurale[11]. Quest'ultimo è definito come un aumento dei marker specifici (CK, CK-MB, troponine), talvolta associato, ma spesso disgiunto da eventi clinici o procedurali in grado di spiegarlo. Per questo motivo, solo la ricerca sistematica consente di stimarne la reale incidenza. Tale approccio appare giustificato in quanto è stato osservato che la comparsa di

Figura 4. *Modello di aterosclerosi nel graft venoso, in confronto all'aterosclerosi nativa. Si evidenzia la presenza di lesione tipo II (endotelio + intima) nelle prime fasi, e di un'importante componente di trombosi + organizzazione nelle fasi evolutive. CML = cellule muscolari lisce. Da Jang e Fuster[10], modificata.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.225 Wed, 02 Jul 2025, 02:05:41

danno miocardico periprocedurale si associa ad una maggiore incidenza di eventi avversi nel follow-up[11,12]. Un legame plausibile ma non inequivocabilmente verificato lega l'embolizzazione distale durante procedura alla comparsa di danno miocardico periprocedurale e quest'ultimo alla mortalità tardiva. Risulta quindi clinicamente rilevante identificare le variabili angiografiche associate al rischio di rilascio dei marker dopo RP. Considerando la globalità dei pazienti sottoposti a RP, il graft venoso è uno dei più potenti predittori indipendenti di rischio di complicanze ischemiche procedurali (odds ratio 4.18; $p < 0.0019$)[13].

Se si considera invece la sottopopolazione dei pazienti trattati su graft venosi, si evidenzia che la presenza di graft degenerato, di trombo residuo postprocedura, di flusso finale TIMI < 3 e di embolizzazione od occlusione transitoria risultano predittori indipendenti di rilascio di CK-MB[14]. Confrontando i dati relativi all'incremento di CK-MB dopo RP nel trattamento di graft venosi[14] rispetto a vasi nativi[15] su casistiche comparabili categorizzate in base ad analoghi criteri di rilascio di CK-MB postprocedura, risulta che la normalità del CK-MB postprocedura si verifica nel 65% dei trattamenti su vaso nativo contro il 53% dei trattamenti su graft, e che ben il 15% dei pazienti trattati su graft venoso hanno CK-MB postprocedura > 5 volte il limite di normalità, contro il 9% dei pazienti trattati su vaso nativo (Tab. III). Benché la mortalità ad 1 anno sia progressivamente crescente all'aumentare del rilascio di CK-MB sia nei pazienti trattati su graft[14] che in quelli trattati su vaso nativo[15], essa è comunque più alta nei pazienti trattati su graft a parità di entità di danno miocardico (Tab. III). Questo dato conferma ancora una volta il fatto che fattori associati rendono la popolazione dei pazienti operati di BPAC a più alto rischio di eventi maggiori.

L'interpretazione del legame tra rilascio di CK-MB e mortalità tardiva ha diverse interpretazioni[14]:
- i pazienti con aumento di CK-MB postprocedura hanno più complicanze precoci e queste determinano la mortalità tardiva;
- la mortalità tardiva è prevalentemente non cardiaca;
- l'aumento di CK-MB è indice di microinfarti, che predispongono ad aritmie ventricolari maligne;
- l'aumento di CK-MB rispecchia l'embolizzazione distale, che provoca a sua volta rallentamento del "run-off" con rischio di occlusione trombotica acuta del graft e morte improvvisa;
- c'è un fattore comune che provoca l'aumento di CK-MB e la mortalità tardiva;
- non c'è alcuna relazione causale tra i due eventi, ma entrambi questi fattori sono marker di una malattia di base più severa.

Benché non vi sia possibilità di definire in modo certo quali di questi meccanismi, da soli o in combinazione, siano realmente operanti, dati epidemiologici evidenziano che l'aumento di mortalità associato al danno periprocedurale si verifica indipendentemente dalla presenza di complicanze precoci e che la mortalità tardiva è quasi esclusivamente di tipo cardiaco. In conseguenza di queste osservazioni, le prime due ipotesi sembrano da scartare.

Non tutte le lesioni dei graft venosi sono uguali

Da quanto sopra esposto emerge che, pur all'interno di una categoria di aumentato rischio, anche le lesioni dei graft venosi sono fra loro eterogenee. Alcune variabili importanti che identificano profili di rischio differenti sono: la localizzazione della lesione, la lunghezza della lesione e l'età del graft (Tab. IV)[3]. In base ai concetti di anatomia patologica suesposti, un graft venoso con età > 3 anni espone ad un rischio elevato di complicanze periprocedurali. Poiché, come emerge dalla tabella II e da altre casistiche, l'età media dei graft attualmente trattati è di circa 8-10 anni[5,16,17], risulta evidente che la percentuale di graft ad alto rischio è molto elevata.

Tabella III. Prevalenza di incremento di CK-MB dopo rivascolarizzazione percutanea efficace e mortalità ad 1 anno[14,15].

	CK-MB normali		CK-MB > 1 e < 5		CK-MB > 5	
	Prevalenza (%)	Mortalità (%)	Prevalenza (%)	Mortalità (%)	Prevalenza (%)	Mortalità (%)
Graft	53	4.8	32	6.5	15	11.7
Vaso nativo	65	1.7	26	1.2	9	6.9

Tabella IV. Risultati dell'intervento percutaneo sui graft venosi[3].

Sede lesione	Successo	Complicanze	Restenosi (%)
Anastomosi prossimale	++	Embolizzazione se > 3 anni	35-60
Corpo	++	Embolizzazione se > 3 anni	25-40
Anastomosi distale < 1 anno	+++	Rare	< 20
Anastomosi distale > 1 anno	++	Embolizzazione se > 3 anni	30-50

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.225 Wed, 02 Jul 2025, 02:05:41

Un concetto estremamente intuitivo anche se raramente definito in modo dettagliato è quello di graft venoso degenerato. Con tale dizione si vuole intendere una combinazione variabile di età avanzata del graft, malattia diffusa (lesione > 20 mm), lesione complessa, presenza di materiale trombotico intraluminale, riduzione di flusso[17]. Il trattamento di questo tipo di lesioni è estremamente complesso sia in fase procedurale sia a medio termine: gli eventi maggiori intraospedalieri raggiungono il 10% con una sopravvivenza a distanza libera da eventi maggiori < 45% a 3 anni[17].

Un'altra condizione di elevato rischio è costituita dall'occlusione totale del graft. Il suo trattamento è così poco soddisfacente[18] che, nonostante alcune recenti osservazioni[19], la ricanalizzazione dell'occlusione cronica del graft è considerata tuttora dalle linee guida dell'American College of Cardiology/American Heart Association un'indicazione di classe III[20].

L'impatto dello stenting nel trattamento del graft venoso

La figura 5 mostra l'evoluzione negli anni dell'utilizzo dei diversi device nel trattamento dei graft venosi secondo l'esperienza della Mayo Clinic[5]. Come si può osservare, l'incremento nell'utilizzo dello stent è vistoso, parallelamente a quanto si è verificato per il trattamento dei vasi nativi. Tuttavia, dimostrazioni chiare dell'utilità di questo device sono relativamente scarse e documentano comunque un beneficio meno marcato di quanto atteso (Fig. 6)[21]. Un'analisi comparativa degli studi disponibili sui risultati dello stenting nel graft venoso rispetto allo stenting nel vaso nativo stima una percentuale di restenosi del 30% (contro il 20%) e di eventi cumulativi a distanza del 50% (contro il 30%)[16]. In particolare, la sopravvivenza a distanza libera da eventi in pazienti trattati con stent rimane bassa[22,23]. Ciò sembra legato alla combinazione di elevata mortalità – condizionata soprattutto da caratteristiche cliniche di base[7,24] e dalla presenza di danno periprocedurale[14] – e di frequente necessità di nuova rivascolarizzazione[21,22,24] legata all'alta incidenza di restenosi nel graft venoso, ed alla frequente progressione di malattia, secondaria a sua volta all'elevata frequenza di malattia multivasale di base.

In uno studio osservazionale compiuto dal gruppo della Emory University veniva documentata una frequenza del 50% di nuova rivascolarizzazione e del 15-25% di mortalità a distanza in pazienti trattati su graft venoso con palloncino, stent o aterectomia. Fattori clinici quali la FE, l'età del paziente e del graft e la lun-

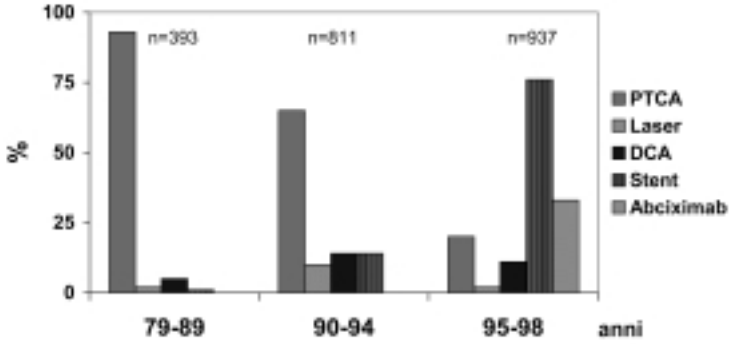

Figura 5. *Variazioni temporali nell'utilizzo dei diversi device per rivascolarizzazione percutanea secondo l'esperienza della Mayo Clinic. L'impatto dello stenting è molto marcato nel periodo più recente, nel quale compare anche l'abciximab. DCA = aterectomia direzionale; PTCA = angioplastica coronarica. Da Mathew et al.[5], modificata.*

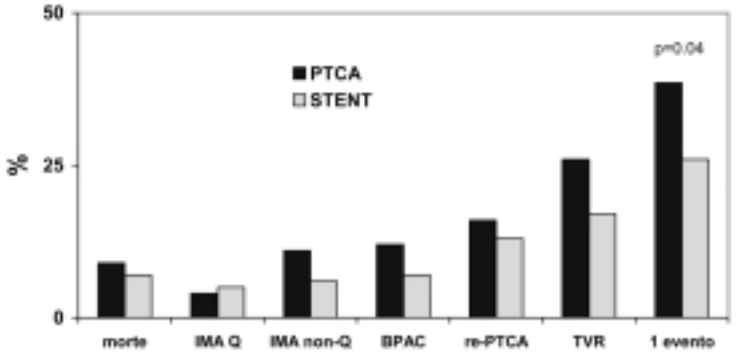

Figura 6. *Eventi a distanza nello studio randomizzato di Savage et al.[21] di confronto tra stenting ed angioplastica convenzionale nel trattamento di lesioni discrete su graft venoso. L'unica differenza significativa riguarda gli eventi cumulati a distanza, che peraltro non costituivano un endpoint predefinito dello studio. TVR = "target vessel revascularization". Altre abbreviazioni come in figure 2 e 5. Da Savage et al.[21], modificata.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.225 Wed, 02 Jul 2025, 02:05:41

ghezza della lesione trattata erano più potenti predittori di eventi che non il device utilizzato (Tab. V)[24].

Va ricordato infine che i risultati relativamente favorevoli ottenuti in studi randomizzati in cui venivano selezionate lesioni focali[21] sono ampiamente ridimensionati qualora si considerino le ricostruzioni endovascolari nei graft degenerati[17] e lo stenting su graft multipli[25].

Tabella V. Risultati a distanza dopo angioplastica con palloncino, aterectomia e stenting in 840 pazienti consecutivi[24].

	PTCA	DCA	Stent
Mortalità (%)	24.2	16.2	15.7
Nuova rivascolarizzazione (%)	49.4	51.1	60.4

DCA = aterectomia direzionale; PTCA = angioplastica coronarica.

Il ruolo degli antagonisti del recettore glicoproteico IIb/IIIa

I primi dati sull'argomento derivano dall'analisi di Mak et al.[26], che riscontrarono una significativa riduzione nell'embolizzazione distale periprocedurale nei pazienti trattati con abciximab rispetto al placebo (2 vs 18%, p = 0.017) all'interno dei dati dello studio EPIC. Non si riscontrava un impatto sulla mortalità, ma ciò poteva essere conseguenza del limitato numero di pazienti studiati (38 nel gruppo abciximab e 29 nel gruppo placebo).

L'analisi degli studi EPILOG ed EPISTENT sui pazienti con lesioni coronariche complesse ha rilevato un beneficio additivo di stent e abciximab in termini di eventi a 30 giorni[27]. Peraltro, anche in questo caso la percentuale di lesioni su graft venoso è molto bassa, assommando a 81 pazienti su 2409 (3.4%).

Un'analisi scorporata per tipo di lesione è stata eseguita da Ellis et al.[28], i quali hanno osservato che il beneficio del trattamento con abciximab è presente in tutti i sottogruppi anatomici eccetto il graft venoso degenerato. Anche in questa analisi, il numero di pazienti considerati trattati su graft è limitato, pari a 102 su un totale di 4154 (2.5%). L'insieme di questi dati può far supporre che il numero assoluto di pazienti trattati sia poco idoneo a verificare l'efficacia di un trattamento nel sottogruppo specifico degli operati di bypass. Molto recentemente, sono stati pubblicati i dati inerenti ad una casistica ampliata a cinque studi randomizzati (EPIC, EPILOG, EPISTENT, IMPACT-II e PURSUIT) per un totale di 627 pazienti trattati su graft venoso, ai quali è stato somministrato abciximab, eptifibatide o tirofiban. Anche in questo caso, tuttavia, la somministrazione di inibitore del recettore glicoproteico IIb/IIIa non ha dimostrato alcun impatto benefico sugli endpoint a 30 giorni (Fig. 7)[29]. Sembra quindi che non vi siano elementi per suggerire un utilizzo estensivo di tale pretrattamento ai pazienti con lesioni di graft venosi. Qual è il motivo di questa sostanziale mancanza di beneficio atteso? Le ipotesi sono tre[28]:

- lo stimolo trombogeno dipende più dalla cascata coagulativa che dall'attivazione piastrinica;
- lo stimolo per l'attivazione piastrinica è così intenso da superare il blocco parziale indotto dall'abciximab;
- la causa delle complicanze in questi pazienti dipende più dall'embolizzazione di materiale ateromatoso friabile che dalla trombosi in quanto tale.

A questo proposito va ricordato che dall'analisi istologica di frammenti di materiale particolato recuperato durante procedura su graft venoso, la composizione sembra essere prevalentemente di materiale ateromatoso acellulare friabile, piuttosto che materiale trombotico[30]. Nonostante queste sostanziali limitazioni, nella maggior parte delle casistiche pubblicate vi è una significativa quota di pazienti pretrattati con tale farmaco[17].

In alternativa, alcuni autori hanno valutato la fattibilità ed efficacia dell'infusione intragraft di abciximab[31]. Questo approccio ha dimostrato una significativa riduzione delle complicanze emboliche periprocedurali.

L'infarto miocardico acuto

I dati del GUSTO I angiografico avevano sottolineato come la malattia del graft venoso fosse un predittore indipendente altamente significativo di falli-

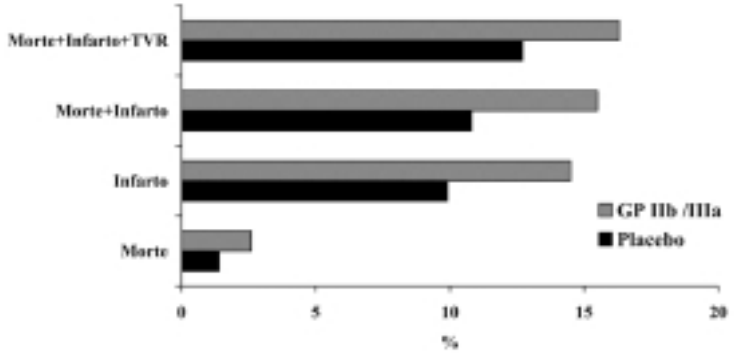

Figura 7. *Metanalisi degli studi EPIC, EPILOG, EPISTENT, IMPACT-II e PURSUIT[29]. Eventi maggiori a 30 giorni nei pazienti randomizzati a placebo vs inibitore del recettore glicoproteico (GP) IIb/IIIa. Le differenze non sono significative. TVR = "target vessel revascularization".*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.225 Wed, 02 Jul 2025, 02:05:41

mento della trombolisi sistemica[32]. Parallelamente, è noto che il pregresso intervento di BPAC costituisce un fattore indipendente accertato di aumentata mortalità nell'infarto miocardico acuto[33]. Esistono quindi i presupposti per un trattamento aggressivo dei pazienti con infarto miocardico acuto da occlusione di graft venoso. I primi dati a supporto di questo atteggiamento terapeutico sono stati forniti da Grines et al.[34] che hanno studiato a breve distanza dall'infarto miocardico acuto 50 pazienti operati di BPAC da oltre 1 anno. Il graft risultava il vaso colpevole in 38/50 pazienti e vi erano segni di trombo residuo in 31/38 pazienti. Anche in questo sottogruppo di pazienti sono applicabili i parametri di rischio elevato *a priori* già osservati. Il PAMI-2[35] ci conferma che la presenza di pregresso BPAC nei pazienti con infarto miocardico acuto si associava ad un'età significativamente più elevata, maggiore prevalenza di diabete, infarto pregresso e malattia trivascolare. Tuttavia, nonostante questi fattori sembrino indicare il potenziale maggior beneficio della RP, è stato osservato che il riscontro di malattia del graft venoso in corso di infarto miocardico acuto costituiva una remora all'esecuzione di procedura interventistica[35], che veniva effettivamente tentata nel 72% dei pazienti, contro il 90% nel caso di malattia del letto nativo. Questa maggiore prudenza non si associa peraltro a buoni risultati, in quanto il flusso TIMI 3 finale viene ottenuto in una percentuale minore dei pazienti trattati, rispetto a quelli senza pregresso BPAC (Fig. 8)[35]. I dati di mortalità ospedaliera confermano in modo lineare quanto fin qui esposto circa il sinergismo negativo di caratteristiche cliniche e malattia del graft. Infatti, il pregresso intervento di BPAC si associava ad una mortalità ospedaliera del 6.9%, che saliva al 9.4% nei pazienti trattati sul graft venoso (Fig. 9)[35].

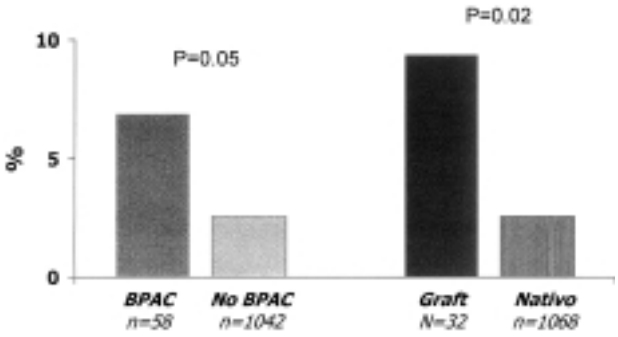

Figura 9. *Mortalità intraospedaliera confrontata nei sottogruppi pregresso bypass aortocoronarico (BPAC) vs no BPAC e lesione del graft vs lesione del vaso nativo. La combinazione pregresso BPAC e infarto da malattia di graft venoso si associa alla più elevata mortalità. Da Stone et al.[35], modificata.*

Strategie interventistiche nel trattamento del graft venoso

È al di là degli scopi di questa revisione l'analisi dettagliata delle possibili opzioni attualmente offerte per affrontare la problematica della malattia del graft venoso in sala di emodinamica. La tabella VI raggruppa una serie di approcci, che devono ovviamente includere le alternative chirurgiche all'utilizzo dei graft venosi e le misure di ordine generale, farmacologico e dietetico volte a ridurre la progressione della malattia dopo l'intervento.

In particolare, è stato osservato che un trattamento aggressivo con statine orientato ad ottenere un colesterolo LDL < 140 mg/dl sia favorevolmente associato ad una riduzione di eventi negli operati di BPAC[36]. All'interno delle possibilità interventistiche, vanno considerati i diversi approcci volti a ridurre l'incidenza di embolizzazione periprocedurale/no reflow/infarto non Q. Le alternative non mutualmente escludentisi comprendono il pretrattamento farmacologico antitrombotico, l'utilizzo di meccanismi di protezione distale, l'impiego di device di aspirazione o la lisi meccanica o farmacologica locale. Benché tutte queste misure, per lo più in corso di valutazione, possano contribuire da sole o in combinazione, a migliorare l'outcome della procedura, sostanziali limitazioni derivanti dal profilo di rischio specifico del paziente e dall'alta incidenza di restenosi e di nuova rivascolarizzazione continueranno a determinare un sostanziale impatto negativo in questo sottogruppo di pazienti.

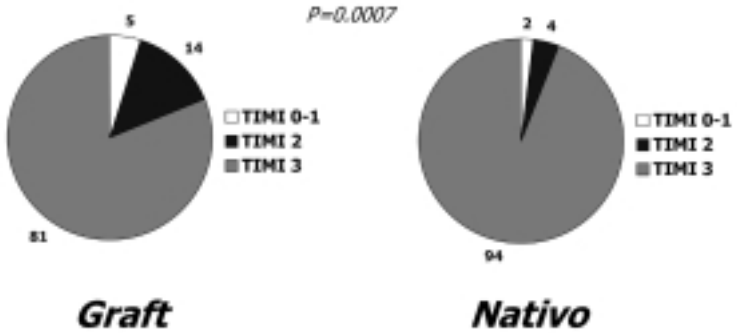

Figura 8. *Distribuzione del flusso TIMI dopo rivascolarizzazione percutanea nell'infarto miocardico acuto quando il vaso trattato è un vaso nativo o un graft venoso. Da Stone et al.[35], modificata.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.225 Wed, 02 Jul 2025, 02:05:41

Tabella VI. Alcune opzioni terapeutiche per l'approccio alla malattia del graft venoso.

Prevenzione
Utilizzo di condotti arteriosi
Abolizione del fumo
Statine
Trattamento farmacologico
Sistemico
Inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa
Eparina a basso peso molecolare
Clopidogrel
Locale
Inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa
Urochinasi
Verapamil
Nitroprussiato
Stent
Stenting diretto
Stent ricoperti con politetrafluoroetilene
Local drug delivery
Protezione distale
Percu-Surge
Angio-guard
EPI filter
Trattamento meccanico
Aterectomia direzionale
Transluminal extraction catheter
Angio-jet
Hydrolyzer
Sonicath
Acolysis

Riassunto

Nonostante gli straordinari progressi realizzati negli ultimi anni dalle metodiche di rivascolarizzazione percutanea, l'elevata affidabilità e sicurezza delle procedure e la prevedibilità del risultato, il trattamento dei pazienti con pregresso bypass aortocoronarico può tuttora comportare rischi elevati e scadenti risultati a distanza. Questo articolo prende in esame il profilo di rischio di questi pazienti analizzando due principali ordini di fattori: il primo riguarda la maggior gravità delle condizioni cliniche di base (età, funzione ventricolare sinistra, estensione della coronaropatia); il secondo, le caratteristiche negative della aterosclerosi nel graft venoso degenerato. La chiave interpretativa del lavoro è che la variabile combinazione di queste caratteristiche sfavorevoli definisce sottogruppi a rischio incrementale di complicanze periprocedurali e/o di recidive a distanza, che inficiano il risultato della rivascolarizzazione percutanea e rendono il risultato del trattamento in questi pazienti spesso insoddisfacente. In particolare, la composizione della lesione aterosclerotica nel graft venoso, l'embolizzazione distale, il danno miocardico periprocedurale e gli eventi avversi a breve e lungo termine, sembrano costituire una sequenza negativa che gli attuali presidi farmacologici e meccanici non sono ancora in grado di interrompere in modo affidabile e consistente. Vengono analizzati sottogruppi particolari il cui trattamento pone difficoltà aggiuntive, quali quelli costituiti dalle occlusioni croniche totali, dalla degenerazione diffusa del graft, e dall'infarto miocardico acuto, tutte condizioni nelle quali il risultato atteso è ancora ampiamente insoddisfacente. A ciò si aggiunge il dubbio margine di guadagno clinico costituito dall'impiego degli inibitori del recettore glicoproteico IIb/IIIa. Poiché sia l'interventistica coronarica sia la rivascolarizzazione chirurgica costituiscono campi in costante sviluppo, è verosimile che negli anni a venire lo scenario subisca significativi cambiamenti legati al progressivo utilizzo da parte dei chirurghi di graft arteriosi, alla diffusione degli stent medicati e allo sviluppo di nuove metodiche di rivascolarizzazione percutanea.

Parole chiave: Bypass aortocoronarico; Malattia vascolare del graft; Procedura di cardiologia interventistica; Rivascolarizzazione miocardica; Stent coronarico.

Bibliografia

1. Di Eusanio G, Fabbri A, Massa E, et al. Attività cardiochirurgica in Italia 1998-1999. Teramo: Edizioni Dittagrafica, 2000.
2. Dooris M, Safian RD. Coronary artery bypass grafts. In: Freed, Grines, Safian, eds. The manual of interventional cardiology. Royal Oak, MI: Physicians' Press, 2001: 317-56.
3. Douglas JS Jr. Approaches to the patient with prior bypass surgery. In: Topol EJ, ed. Textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1998: 2101-18.
4. Weintraub WS, Jones EL, Morris DC, King SB III, Guyton RA, Craver JM. Outcome of reoperative coronary bypass surgery versus coronary angioplasty after previous bypass surgery. Circulation 1997; 95: 868-77.
5. Mathew V, Clavell AL, Lennon RJ, Grill DE, Holmes DR Jr. Percutaneous coronary intervention in patients with prior coronary artery bypass surgery: changes in patient characteristics and outcome during two decades. Am J Med 2000; 108: 127-35.
6. Roffi M, Mukherjee D, Bhatt DL, et al. Percutaneous intervention of coronary bypass grafts have doubled major adverse events. (abstr) J Am Coll Cardiol 2001; 37 (Suppl A): 6A.
7. Ahmed JM, Pichard AD, Satler LF, et al. Procedural results and late clinical outcomes in patients with low left ventricular ejection fraction undergoing stent implantation in saphenous vein grafts. (abstr) J Am Coll Cardiol 2001; 37 (Suppl A): 52A.
8. Anderson RJ, Ohman EM, Holmes DR Jr, et al. Prognostic value of congestive heart failure history in patients undergoing percutaneous coronary interventions. J Am Coll Cardiol 1998; 32: 936-41.
9. Ahmed JM, Hong MK, Mehran R, et al. Influence of diabetes mellitus on early and late clinical outcomes in saphenous vein graft stenting. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 1186-93.
10. Jang IK, Fuster V. Mechanisms of plaque formation and occlusion in venous coronary bypass grafts. In: Luscher TF, Turina M, Braunwald E, eds. Coronary artery graft disease. Mechanisms and prevention. Berlin: Springer-Verlag, 1994: 44-50.
11. Abdelmeguid AE, Topol EJ, Whitlow PL, Sapp SK, Ellis SG. Significance of mild transient release of creatine ki-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.225 Wed, 02 Jul 2025, 02:05:41

nase-MB fraction after percutaneous coronary interventions. Circulation 1996; 94: 1528-36.
12. Abdelmeguid AE, Topol EJ. The myth of myocardial "infarctlet" during percutaneous coronary revascularization procedures. Circulation 1996; 94: 3369-75.
13. Ellis SG, Guetta V, Miller D, Whitlow PL, Topol EJ. Relation between lesion characteristics and risk with percutaneous intervention in the stent and glycoprotein IIb/IIIa era. An analysis of results from 10 907 lesions and proposal for new classification scheme. Circulation 1999; 100: 1971-6.
14. Hong MK, Mehran R, Dangas G, et al. Creatine kinase-MB enzyme elevation following successful saphenous vein graft intervention is associated with late mortality. Circulation 1999; 100: 2400-5.
15. Saucedo JF, Mehran R, Dangas G, et al. Long-term clinical events following creatine kinase-myocardial band isoenzyme elevation after successful coronary stenting. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 1134-41.
16. Goy JJ, Eeckout E. Intracoronary stenting. Lancet 1998; 351: 1943-9.
17. Choussat R, Black AJR, Bossi I, Joseph T, Fajadet J, Marco J. Long-term clinical outcome after endoluminal reconstruction of diffusely degenerated saphenous vein grafts with less-shortening wallstents. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 387-94.
18. Berger PB, Bell MR, Grill DE, Simari R, Reeder G, Holmes DR Jr. Influence of procedural success on immediate and long-term clinical outcome of patients undergoing percutaneous revascularization of occluded coronary artery bypass vein grafts. J Am Coll Cardiol 1996; 28: 1732-7.
19. Rosenschein U, Gaul G, Erbel R, et al. Percutaneous transluminal therapy of occluded saphenous vein grafts. Can the challenge be met with ultrasound thrombolysis? Circulation 1999; 99: 26-9.
20. Smith SC Jr, Dove JT, Jacobs AK, et al. ACC/AHA guidelines of percutaneous coronary interventions (revision of the 1993 PTCA guidelines) - executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty). J Am Coll Cardiol 2001; 37: 2215-38.
21. Savage MP, Douglas JS Jr, Fischman DL, et al, for the SAVED Trial. Stent placement compared with balloon angioplasty for obstructed coronary bypass grafts. N Engl J Med 1997; 337: 740-7.
22. de Jaegere PP, van Domburg RT, de Feyter PJ, et al. Long-term clinical outcome after stent implantation in saphenous vein grafts. J Am Coll Cardiol 1996; 28: 89-96.
23. LeMay MR, Labinaz M, Marquis JF, et al. Predictors of long-term outcome after stent implantation on a saphenous vein graft. Am J Cardiol 1999; 83: 681-6.
24. Waskman R, Weintraub WS, Ghazzal Z, et al. Short- and long-term outcome of narrowed saphenous vein bypass graft: a comparison of Palmaz-Schatz stent, directional coronary atherectomy and balloon angioplasty. Am Heart J 1997; 134: 274-81.
25. Bhargava B, Kornowski R, Mehran R, et al. Procedural results and intermediate clinical outcomes after multiple saphenous vein graft stenting. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 389-97.
26. Mak KH, Challapalli R, Eisenberg MJ, Anderson KM, Califf RM, Topol EJ. Effect of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition on distal embolization during percutaneous revascularization of aortocoronary saphenous vein grafts. EPIC Investigators. Evaluation of IIb/IIIa platelet receptor antagonist 7E3 in Preventing Ischemic Complications. Am J Cardiol 1997; 80: 985-8.
27. Cura FA, Bhatt DL, Lincoff AM, et al. Pronounced benefit of coronary stenting and adjunctive platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition in complex atherosclerotic lesions. Circulation 2000; 102: 28-34.
28. Ellis SG, Lincoff AM, Miller D, et al. Reduction in complications of angioplasty with abciximab occurs largely independently of baseline lesion morphology. EPIC and EPILOG Investigators. Evaluation of 7E3 for the Prevention of Ischemic Complications. Evaluation of PTCA to Improve Long-term Outcome with abciximab GP IIb/IIIa Receptor Blockade. J Am Coll Cardiol 1998; 32: 1619-23.
29. Roffi M, Bhatt DL, Mukherjee D, et al. Stents and glycoprotein IIb/IIIa blockade have no salutary effect on 30-day outcome following percutaneous interventions on coronary bypass grafts. (abstr) J Am Coll Cardiol 2001; 37: 68A.
30. Webb JG, Carere RG, Virmani R, et al. Retrieval and analysis of particulate debris after saphenous vein graft intervention. J Am Coll Cardiol 1999; 34: 468-75.
31. Barsness GW, Buller C, Ohman EM, et al. Reduced thrombus burden with abciximab delivered locally before percutaneous intervention in saphenous vein grafts. Am Heart J 2000; 139: 824-9.
32. Reiner JS, Lundergan CF, Kopecky SL, Topp H, Boyle D, Ross AM. Ineffectiveness of thrombolysis for acute myocardial infarction following vein graft occlusion. (abstr) Circulation 1996; 94 (Suppl I): I-570.
33. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, et al, for the GUSTO-I Investigators. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41 021 patients. Circulation 1995; 91: 1659-68.
34. Grines CL, Booth DC, Nissen SE, et al. Mechanism of acute myocardial infarction in patients with prior coronary artery bypass grafting and therapeutic implications. Am J Cardiol 1990; 65: 1292-6.
35. Stone GW, Brodie BR, Griffin JJ, et al, for the PAMI-2 Investigators. Clinical and angiographic outcomes in patients with previous coronary artery bypass graft surgery treated with primary balloon angioplasty for acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 605-11.
36. Campeau L, Knatterud GL, Domanski M, et al. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstruction in saphenous vein bypass grafts. N Engl J Med 1997; 336: 153-62.