

Università degli Studi di Napoli Federico II

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Dottorato di Ricerca in

Fisiopatologia Clinica e Medicina Sperimentale

XXVII Ciclo

Coordinatore: Prof. Gianni Marone



Tesi di Dottorato di Ricerca

**Ruolo prognostico della restenosi
in 10,004 pazienti sottoposti
a controllo angiografico di routine
dopo stenting coronarico**

Candidato: Dott. Salvatore Cassese

Tutore: Prof. Plinio Lorenzo Cirillo

Anno Accademico 2013-2014

INDICE

▪ ABBREVIAZIONI	3
▪ SOMMARIO	4
▪ INTRODUZIONE	6
▪ METODI	8
▪ RISULTATI	13
▪ DISCUSSIONE	17
▪ CONCLUSIONI	22
▪ BIBLIOGRAFIA	23
▪ TABELLE	27
▪ LEGENDA DELLE FIGURE	29
▪ FIGURE	30

ABBREVIAZIONI

PCI: percutaneous coronary intervention

DES: drug-eluting stent

BMS: bare metal stent

TVR: target vessel revascularization

SOMMARIO

Scopi: Il controllo angiografico di routine è uno strumento ad alta sensibilità per valutare la restenosi dopo stenting coronarico. Ciononostante il ruolo prognostico della restenosi rimane controverso. Il presente studio valuta l'impatto delle restenosi sulla mortalità a 4 anni in pazienti sottoposti a controllo angiografico di routine dopo stenting coronarico.

Metodi e Risultati: Sono stati studiati tutti i pazienti con controllo angiografico di routine a 6-8 mesi dopo impianto di stent coronarico per lesioni de novo dal 1998 al 2009 in due Centri ad alto volume a Monaco di Baviera, Germania. La restenosi è stata definita come una stenosi $\geq 50\%$ del diametro del vaso coronarico nell'area direttamente coperta dallo stent o nei 5 mm di segmento vascolare prossimale e distale ai margini dello stent. L'endpoint principale è la mortalità a 4 anni.

Lo studio ha incluso 10,004 pazienti con 15,004 lesioni trattate. Un totale di 2,643 (26.4%) pazienti ha presentato una restenosi al follow-up angiografico. Si sono osservati 702 decessi durante il follow-up: 218 decessi tra i pazienti con restenosi e 484 decessi tra i pazienti senza restenosi (hazard ratio – HR; [intervallo di confidenza – CI al 95%], 1.19; [1.02 - 1.40]; $p= 0.03$). All'analisi multivariata condotta secondo il modello degli hazard proporzionali di Cox, la restenosi al controllo angiografico predice la mortalità a 4 anni (HR 1.23; [95% CI 1.03 - 1.46]; $p= 0.02$). Altri predittori associati a più elevata mortalità a 4 anni sono l'età (per ogni incremento di 10 anni, HR 2.34; [95% CI 2.12 - 2.60]; $p< 0.001$), il diabete mellito (HR 1.68; [95% CI 1.41 - 1.99]; $p< 0.001$), l'abitudine al fumo (HR 1.39; [95% CI 1.09 - 1.76]; $p= 0.01$) e la frazione di eiezione ventricolare sinistra (per ogni riduzione del 5%, HR 1.39; [95% CI 1.31 - 1.48]; $p< 0.001$).

Conclusioni: In quest'ampia casistica di pazienti, l'evidenza di restenosi al controllo angiografico di routine dopo stenting coronarico predice la mortalità a 4 anni.

INTRODUZIONE

In pazienti sottoposti a rivascolarizzazione coronarica percutanea (percutaneous coronary intervention, PCI), l'impiego di uno stent a rilascio di farmaco (drug-eluting stent, DES) ha ridotto considerevolmente l'incidenza di nuove rivascolarizzazioni in confronto a uno stent tradizionale (bare metal stent, BMS).(1,2) Ciononostante, l'incidenza di restenosi, il restringimento di un'arteria coronarica nel sito di impianto di uno stent, rimane la causa principale di insuccesso delle attuali terapie di rivascolarizzazione percutanea.(3)

L'utilizzo del controllo angiografico di routine per la diagnosi di restenosi è uno strumento fondamentale per la valutazione della risposta vascolare all'impianto di stent e costituisce parte integrante di molti studi comparativi di efficacia tra devices.(4-7) In ogni caso, il ruolo prognostico della restenosi diagnosticata al controllo angiografico di routine dopo stenting coronarico rimane motivo di accesa controversia scientifica.

In passato alcuni studi focalizzati sull'impatto clinico del controllo angiografico di routine non ne hanno dimostrato i benefici in termini sopravvivenza a lungo termine associati.(8,9) Per tale motivo, le società scientifiche e le attuali linee guida internazionali limitano il controllo angiografico dopo impianto di uno stent coronarico a quei pazienti che presentano sintomi anginosi ricorrenti o nei quali i test non invasivi suggeriscono un'ischemia inducibile.(10) Di converso, altri studi hanno dimostrato che i pazienti con evidenza di restenosi al controllo angiografico elettivo dopo impianto di stent coronarico presentano una prognosi peggiore al follow-up al lungo termine.(11-13)

In assenza di evidenze definitive, lo scopo del presente studio è stato valutare il ruolo prognostico della restenosi in una popolazione di pazienti ampiamente rappresentativa della pratica clinica quotidiana sottoposta al controllo angiografico di routine dopo stenting coronarico.

METODI

Tutti i pazienti sottoposti con successo tra Gennaio 1998 e Dicembre 2009 a stenting coronarico per una malattia aterosclerotica de novo e con successivo controllo angiografico di routine a 6-8 mesi presso due Centri ad alto volume di procedure interventistiche a Monaco di Baviera, Germania (*Deutsches Herzzentrum e I. medizinische Klinik, Klinikum rechts der Isar*) sono stati ritenuti eleggibili per l'inclusione nello studio. Il controllo angiografico di routine a 6-8 mesi di distanza da una rivascolarizzazione coronarica percutanea rappresenta pratica standard presso i Centri summenzionati. I pazienti con shock cardiogeno, in terapia dialitica cronica o con precedente trapianto cardiaco sono stati esclusi. L'impianto di un BMS ha rappresentato l'unica strategia di rivascolarizzazione coronarica percutanea con stent da Gennaio 1998 a Agosto 2002, dopodiché l'utilizzo di DES è entrato a pieno regime nella pratica clinica. La prima generazione di stents a rilascio di farmaco comprendeva piattaforme a rilascio di sirolimus (con polimero permanente, Cypher — *Cordis, Warren, NJ, USA*; senza polimero, Yukon — *Translumina GmbH, Hechingen, Germany*), paclitaxel (con polimero permanente, Taxus — *Boston Scientific, Natick, MA, USA*) e zotarolimus (con polimero a base di fosforilcolina, Endeavor — *Medtronic Inc., Santa Rosa, CA, USA*). La seconda generazione di stents a rilascio di farmaco è stata commercializzata da Gennaio 2006 e comprendeva piattaforme a rilascio di everolimus (con polimero permanente, Xience V — *Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA*), zotarolimus (con polimero permanente, Resolute — *Medtronic Inc., Santa Rosa, CA, USA*), sirolimus (con polimero biodegradabile, Yukon — *Translumina GmbH, Hechingen, Germany*) e sirolimus/probucolo (senza polimero, Yukon — *Translumina GmbH, Hechingen, Germany*). In caso di rivascolarizzazioni coronariche multivasali, lo stesso stent è stato utilizzato per

ogni lesione trattata per singolo paziente. Le terapie antitrombotiche o anticoagulanti sono in linea con la pratica clinica al tempo delle procedure interventistiche.(1,5) Tutti i pazienti hanno ricevuto acido acetilsalicilico e una dose di carico d'inibitori del recettore piastrinico per l'adenosina difosfato prima dello stenting coronarico. Alla dimissione la terapia di mantenimento è stata costituita da acido acetilsalicilico (prescritto indefinitamente) e da un inibitore piastrinico del recettore per l'adenosina difosfato (prescritto per un periodo tra 1 e 24 mesi secondo la presentazione clinica e del tipo di stent impiantato durante la rivascolarizzazione). Gli inibitori piastrinici antagonisti della glicoproteina IIb/IIIa sono stati somministrati in conformità a protocolli di studio o a discrezione dell'operatore. La terapia anticoagulante durante lo stenting coronarico è stata a base di eparina non frazionata o bivalirudina. Tutti i pazienti inclusi nello studio hanno ricevuto farmaci anti-aggreganti piastrinici in aggiunta ad una terapia protettiva cardiovascolare ottimale (es. beta-bloccanti, statine, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, e altri farmaci).(1)

Valutazione dell'angiografia coronarica

I fotogrammi angiografici coronarici di base, post-procedurali e al follow-up sono stati registrati su un supporto digitale ed analizzati off-line nel laboratorio di angiografia quantitativa coronarica (ISARESEARCH Center, Monaco di Baviera, Germania) con un sistema di analisi automatico (QAngio XA, *Medis Medical Imaging Systems, Leiden, Netherlands*) da operatori esperti e indipendenti. Le lesioni sono state definite indipendenti se poste in due differenti segmenti coronarici. Le caratteristiche morfologiche delle lesioni sono state aggiudicate in accordo con le definizioni standard.(14,15) Le valutazioni quantitative delle lesioni sono state effettuate su fotogrammi angiografici coronarici registrati dopo

la somministrazione intra-coronarica di nitroglicerina utilizzando in ogni caso la stessa singola proiezione in cui la lesione in oggetto appariva di più alto grado. La calibrazione prima delle misurazioni è stata ottenuta avendo come riferimento l'estremità contrastata del catetere utilizzato per la procedura interventistica. I parametri angiografici e procedurali acquisiti sono stati: diametro del vaso, lunghezza della lesione, minimo diametro del lume vascolare, diametro iniziale della stenosi, diametro massimo del catetere a palloncino (utilizzando come riferimento il massimo diametro del catetere a palloncino registrato), la massima pressione di gonfiaggio del catetere a palloncino, la lunghezza del segmento coronarico trattato con stent, il diametro luminale finale e. Il rapporto catetere a palloncino/vaso coronarico è stato calcolato secondo la formula: [diametro massimo del catetere a palloncino gonfiato/larghezza del vaso coronarico]. La percentuale di stenosi del lume coronarico è stata calcolata secondo la seguente formula: $[1 - (\text{minimo diametro del lume vascolare} / \text{diametro di riferimento del vaso}) / 100]$. Il successo di una procedura di rivascolarizzazione coronarica con impianto di stent è stato definito in caso di diametro finale della stenosi $< 30\%$ e di un valido flusso anterogrado coronarico.(1)

Definizioni

La restenosi (angiografica or binaria) nel segmento coronarico trattato con stent è stata definita come una stenosi $\geq 50\%$ del diametro del vaso coronarico nell'area direttamente coperta dallo stent o nei 5 mm di segmento vascolare prossimale e distale ai margini dello stent. In caso di evidenza di restenosi al controllo angiografico la decisione di eseguire una nuova rivascolarizzazione del vaso oggetto della precedente interventistica (target vessel revascularization, TVR) è

stata lasciata a discrezione dell'operatore e basata sulla valutazione clinica, sulla presenza di sintomi ricorrenti e sull'eventuale evidenza d'ischemia inducibile.

L'endpoint principale dello studio oggetto della presente tesi è la mortalità a 4 anni. Dopo controllo angiografico coronarico di routine, le informazioni inerenti al follow-up sono state ottenute con un'intervista telefonica a 30 giorni, una visita cardiologica a 6 mesi, un'intervista telefonica a 1 anno, e successive interviste telefoniche o visite cardiologiche annuali fino a 4 anni. In caso di disturbi cardiologici evidenziati durante il follow-up, i pazienti sono stati sottoposti a una valutazione clinica, elettrocardiografica e laboratoristica completa. Le informazioni sulla mortalità sono state ottenute da atti medici ospedalieri, certificati di morte, o colloqui telefonici con parenti o conoscenti o con i medici curanti. Le informazioni inerenti al follow-up sono state raccolte da personale non a conoscenza delle caratteristiche cliniche dei pazienti.

Analisi statistica

Le variabili categoriche sono presentate sotto forma di numeri e percentuali e comparate per mezzo del test chi-quadro. Le variabili continue sono state valutate per la normalità della loro distribuzione utilizzando il test di Kolmogorov-Smirnov. In caso l'ipotesi di distribuzione normale di una variabile continua non sia stata rigettata, la variabile è presentata sotto forma di media \pm deviazione standard e comparata per mezzo del test di Student; in caso contrario le variabili continue sono presentate sotto forma di mediana (25°; 75° percentile) e sono state comparate con il test di Wilcoxon.

Le stime di mortalità a quattro anni sono state ottenute applicando il metodo di Kaplan-Meier e il test log-rank, in modo da calcolare gli hazard ratios (HRs) con i

pertinenti intervalli di confidenza [CI] al 95% e i rispettivi valori di significatività (valori di p) associati con la presenza di restenosi al controllo angiografico di routine.

Per valutare l'effetto indipendente della restenosi sulla mortalità a 4 anni dal controllo angiografico sono state compiute analisi multivariate con il modello degli hazard proporzionali secondo il metodo di Cox dopo correzione per potenziali variabili confondenti. Nelle analisi multivariate sono state incluse tutte le variabili cliniche che presentavano una differenza statisticamente significativa (valori di $p < 0.05$) all'analisi univariata di confronto tra il gruppo con e senza restenosi. In aggiunta a tali variabili sono state valutate: l'età, l'indice di massa corporea, l'ipertensione arteriosa, l'ipercolesterolemia, l'abitudine al fumo, una storia di infarto del miocardio e la frazione di eiezione ventricolare sinistra. La possibile presenza di multicollinearità (fenomeno statistico per cui un predittore è in combinazione lineare, ossia correlazione, con uno o più degli altri predittori) è stata testata calcolando il variance inflation factor (VIF) per ogni predittore incluso nella multivariata. Un valore di VIF tra 5 e 10 indica un'elevata correlazione fra i predittori.(16) In aggiunta, si è eseguita un'analisi di sensitività escludendo dai modelli di analisi multivariata le variabili che presentavano un più alto coefficiente nella matrice di similarità costruita mediante l'utilizzo di una funzione statistica *ad hoc* per il riconoscimento di possibili predittori collineari (varclus).(17) Le analisi per lo studio oggetto della tesi sono state eseguite con il software statistico R (versione 2.15.1, *R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria*).

RISULTATI

Durante il periodo di osservazione 12,904 pazienti hanno presentato i criteri d'inclusione nello studio. Di questi, 10,004 pazienti (15,004 lesioni trattate) hanno eseguito un controllo angiografico di routine 6-8 mesi dopo stenting coronarico (**Figura 1**). I pazienti che non si sono sottoposti al controllo angiografico di routine (n= 2,900) erano più anziani (68.9 ± 10.9 versus 65.4 ± 12.3 anni, $p < 0.001$), in maggior proporzione diabetici (30.8% versus 24.0%, $p < 0.001$), ma trattati con un DES in una percentuale simile (54.3% versus 53.5%, $p = 0.47$) in confronto ai pazienti con controllo angiografico. Durante l'iniziale rivascularizzazione coronarica 4,649 pazienti hanno ricevuto un BMS e 5,355 pazienti un DES.

Il controllo angiografico di routine è stato eseguito dopo un tempo mediano di 198.5 giorni (182.0; 216.2) dall'iniziale rivascularizzazione coronarica. La restenosi angiografica è stata osservata in 2,643 (26.4%) pazienti con 3,098 lesioni trattate e una stenosi del $68.6 \pm 15.8\%$. La **Figura 2** mostra il relativo utilizzo di stent e l'incidenza di restenosi durante la durata dello studio: si può osservare come al progressivo aumento dell'utilizzo di stents a rilascio di farmaco corrisponda una diminuzione di lesioni con restenosi al controllo angiografico. In generale, le percentuali di lesioni con restenosi angiografica sono state 30.1%, 14.6% and 12.2% in pazienti trattati con un BMS, prima e seconda generazione di stents a rilascio di farmaco, rispettivamente. La restenosi si è presentata nel 49% come focale (34% corpo dello stent, 15% margini dello stent), nel 5% multifocale, nel 38% diffusa, nel 2% proliferativa e nel 5% occlusiva. In generale, una TVR è stata eseguita in 1,724 (65.2%) pazienti tra coloro che presentavano evidenza di restenosi al controllo angiografico di routine: la TVR è stata eseguita con successo nel 98.0% dei pazienti, con una stenosi residua post-procedurale del $15.5 \pm 12.0\%$.

Le caratteristiche di base dei pazienti con e senza restenosi angiografica sono riportate nella **Tabella 1** e nella **Tabella 2**.

Restenosi e mortalità a 4 anni

Si sono osservati 702 decessi durante il follow-up a 4 anni: 218 decessi tra i pazienti con restenosi e 484 decessi tra pazienti senza restenosi (stime di Kaplan-Meier per la mortalità a 4 anni 9.6% e 8.3% rispettivamente, HR 1.19; [95% CI 1.02 - 1.40]; p= 0.03). Tra i pazienti con restenosi angiografica, la TVR non ha avuto effetti sulla mortalità a 4 anni: in totale si sono verificati 151 decessi tra i pazienti sottoposti a TVR e 67 decessi tra i pazienti non sottoposti a TVR (stime di Kaplan-Meier per la mortalità a 4 anni 9.0% and 10.0% rispettivamente, HR 1.12; [95% CI 0.84 - 1.49]; p= 0.43).

Le variabili incluse nell'analisi multivariata hanno mostrato valori di VIF compresi tra 1.02 e 1.29, escludendo ogni possibile collinearità. All'analisi multivariata condotta secondo il modello degli hazard proporzionali di Cox, la restenosi al controllo angiografico (HR 1.23; [95% CI 1.03 - 1.46]; p= 0.02; **Figura 3**), l'età (per ogni incremento di 10 anni, HR 2.34; [95% CI 2.12 - 2.60]; p< 0.001), il diabete mellito (HR 1.68; [95% CI 1.41 - 1.99]; p< 0.001), l'abitudine al fumo (HR 1.39; [95% CI 1.09 - 1.76]; p= 0.01) e la frazione di eiezione ventricolare sinistra (per ogni riduzione del 5%, HR 1.39; [95% CI 1.31 - 1.48]; p< 0.001) predicono una più elevata mortalità a 4 anni. Il genere femminile (HR 0.73; [95% CI 0.60 - 0.88]; p< 0.001) è invece indipendentemente associato a una minore probabilità di morte a 4 anni. L'analisi multivariata ripetuta dopo aver escluso le 3 variabili con i più alti coefficienti nella matrice di similarità (l'ipertensione arteriosa, l'abitudine al fumo, e la malattia coronarica multivasale) ha confermato che la restenosi al controllo angiografico predice la mortalità a 4

anni (HR 1.23; [95% CI 1.04 - 1.47]; p= 0.018). Inoltre, in un'altra analisi multivariata condotta sempre secondo il modello degli hazard proporzionali di Cox, ma con l'inclusione di variabili lesione-specifiche storicamente predittive di maggiore restenosi angiografica (il diametro vasale, la lunghezza del segmento coronarico trattato con stent, e lesione complessa)¹ la presenza di quest'ultima ha continuato a essere indipendentemente associata a una più elevata probabilità di morte a 4 anni (HR 1.35; [95% CI 1.02 - 1.80]; p= 0.03).

Presentazione clinica al controllo angiografico e mortalità a 4 anni

Al momento del follow-up angiografico di routine, 499 pazienti (5.0%) presentavano una sindrome coronarica acuta, 4,320 pazienti (43.2%) un'angina stabile, mentre 5,185 pazienti (51.8%) erano asintomatici. I pazienti con una sindrome coronarica acuta hanno ricevuto il controllo angiografico più precocemente (tempo mediano 170 giorni [111.9; 222.4]) rispetto sia ai pazienti con angina stabile (tempo mediano 199.1 giorni [185.7; 214.6]) sia a quelli asintomatici (tempo mediano 198.7 giorni [175.7; 217.9], p< 0.001). I pazienti con una sindrome coronarica acuta presentavano il più alto rischio di morte a 4 anni (p< 0.001, **Figura 4**).

Restenosi asintomatica e mortalità a 4 anni

Nel gruppo di 5,185 pazienti asintomatici al momento del controllo angiografico di routine 955 (18.4%) hanno mostrato una restenosi: di questi pazienti, 389 (40.7%) sono stati trattati con TVR. La severità delle restenosi è stata maggiore tra i pazienti trattati con TVR (60.4±22.8% versus 53.4±24.0% nei pazienti non trattati con TVR, p< 0.001). Successive analisi statistiche sono state condotte allo

scopo di comprendere il possibile ruolo predittivo delle restenosi nei pazienti asintomatici al momento del controllo angiografico di routine.

Tra i pazienti asintomatici si sono osservati 300 decessi durante il follow-up di 4 anni: 73 pazienti con restenosi e 227 pazienti senza restenosi sono deceduti (stime di Kaplan-Meier per la mortalità a 4 anni 9.2% and 7.0% rispettivamente, HR 1.36; [95% CI 1.05 - 1.77]; p= 0.02). All'analisi multivariata condotta secondo il modello degli hazard proporzionali di Cox, la restenosi al controllo angiografico (HR 1.40; [95% CI 1.06 - 1.87]; p= 0.01; **Figura 5**), l'età (per ogni incremento di 10 anni, HR 2.26; [95% CI 1.93 - 2.64]; p< 0.001), il diabete mellito (HR 1.86; [95% CI 1.43 - 2.41]; p< 0.001) e la frazione di eiezione ventricolare sinistra (per ogni riduzione del 5%, HR 1.44; [95% CI 1.32 - 1.57]; p< 0.001) predicono una più elevata probabilità di morte a 4 anni. Il genere femminile (HR 0.72; [95% CI 0.53 - 0.97]; p= 0.03) si associa a una minore probabilità di morte a 4 anni. L'analisi multivariata ripetuta dopo aver escluso l'ipertensione arteriosa, l'abitudine al fumo, e la malattia coronarica multivasale (con i più alti coefficienti nella matrice di similarità) ha riconfermato che la restenosi al controllo angiografico predice la mortalità a 4 anni (HR 1.41; [95% CI 1.06 - 1.87]; p= 0.019).

DISCUSSIONE

Nel presente studio si è valutata la mortalità a 4 anni in soggetti con e senza restenosi tra 10,004 pazienti sottoposti a controllo angiografico di routine dopo stenting coronarico presso 2 Centri ad alto volume di procedure interventistiche a Monaco di Baviera, Germania.

I risultati principali possono essere riassunti come di seguito riportato: (i) la presenza di restenosi predice una più elevata la mortalità a 4 anni; (ii) la restenosi fornisce informazioni prognostiche che sono indipendenti da quelle fornite da altri predittori; e (iii) il valore prognostico della restenosi si conferma anche in pazienti che giungono asintomatici al controllo angiografico di routine.

La restenosi angiografica è descritta come misura binaria ed è aggiudicata al controllo angiografico di routine effettuato generalmente 6-9 mesi dopo una rivascularizzazione miocardica percutanea laddove sussista un restringimento $\geq 50\%$ del diametro del vaso trattato.(18-20) L'avvento degli stents a rilascio di farmaco ha ridotto significativamente la restenosi clinica ed angiografica in confronto agli stent tradizionali.(21) La maggiore efficacia associata all'utilizzo di stents a rilascio di farmaco è stata una *conditio sine qua non* per l'espansione delle procedure interventistiche percutanee a contesti clinici sempre più complessi.(22) Ciononostante, in considerazione del fatto che l'incidenza di restenosi aumenta con la complessità della patologia trattata, la relazione esistente tra la restenosi e la mortalità a lungo termine rappresenta un argomento di grande importanza clinica.

Il controllo angiografico di routine rappresenta il metodo migliore per identificare la restenosi, offrendo una valida stima di efficacia relativa tra devices

differenti.(1,3) Nonostante queste premesse, è tuttora controverso se la conoscenza dello status coronarico ad un dato punto della storia clinica di un paziente sottoposto a procedura di rivascolarizzazione coronarica percutanea possa in qualche modo essere rilevante per tutti i pazienti sottoposti a PCI.

In uno studio precedente, la presenza di restenosi al controllo angiografico di routine ha mostrato una rilevanza prognostica, perché in grado di predire la mortalità a lungo termine in maniera direttamente proporzionale al grado di restenosi osservata.(13) Contrariamente, un gruppo di studi osservazionali con campione limitato di pazienti sottoposti a rivascolarizzazione coronarica percutanea per mezzo di un BMS (23) o di un DES (8,9,24,25) non hanno supportato la strategia del controllo angiografico di routine dopo stenting coronarico. Il motivo principale di tale risultato è probabilmente dovuto al fatto che tali studi si sono focalizzati sul ruolo prognostico del controllo angiografico di routine per sé piuttosto che sul rilievo prognostico della restenosi angiografica. Infatti, il controllo angiografico dopo stenting coronarico rappresenta una procedura diagnostica che di per sé non fornisce nuove informazioni di là dalla definizione del diametro del lume vascolare al sito di precedente impianto di uno stent. Al contrario, la restenosi angiografica nel segmento sottoposto a precedente rivascolarizzazione con stent rappresenta un marker surrogato di rilievo associato con eventi clinici.(3,26)

Lo studio oggetto della presente tesi ha valutato la rilevanza prognostica della restenosi angiografica nella più ampia casistica (con minimi criteri di esclusione) di pazienti sottoposti a controllo angiografico di routine dopo stenting coronarico dall'introduzione delle strategie di rivascolarizzazione coronarica percutanea. La

centralità della restenosi angiografica nella presente analisi deriva dal fatto che essa rappresenta il criterio più oggettivo di analisi di efficacia dopo impianto di uno stent.(27) La restenosi è un predittore indipendente di mortalità a 4 anni insieme ad altre caratteristiche cliniche di rilievo quali l'età, il sesso, il diabete mellito, l'abitudine al fumo, la precedente rivascolarizzazione coronarica chirurgica, e la frazione di eiezione ventricolare sinistra. Il ruolo prognostico della restenosi angiografica è stato confermato non solo nella popolazione complessiva, ma anche nel gruppo di pazienti che hanno ricevuto il controllo angiografico di routine in assenza di sintomi.

È noto che il controllo coronarografico di routine dopo impianto di stent si associa a un numero più elevato di TVR, e che questo non ha inequivocabili vantaggi in confronto ad una strategia in cui il controllo angiografico viene riservato solo a pazienti con sintomi ricorrenti o con evidenza oggettiva di ischemia miocardica.(8,9) In linea con questi assunti, al di fuori dei protocolli clinici dei trials, le attuali raccomandazioni per il controllo angiografico dopo PCI sono ristrette a quei pazienti che si presentano sintomatici o con segni oggettivi di ischemia.(10) Contrariamente a queste premesse, il presente studio ed i risultati che da esso derivano sono di grande importanza in quanto dimostrano che pazienti stabili e con restenosi angiografica asintomatica hanno un più elevato rischio di morte in confronto a i pazienti che si presentano al follow-up angiografico di routine senza restenosi. In altre parole, in pazienti sottoposti a stenting coronarico, la presenza di restenosi asintomatica al controllo angiografico di routine aggiunge informazioni cliniche rilevanti riguardanti il rischio di morte a lungo termine.

In nessun modo il presente studio intende supportare l'ipotesi che il controllo angiografico di routine sia di per sé un predittore di mortalità a lungo termine.

Infatti, la comprensione di un ruolo potenziale del controllo angiografico di routine nella stratificazione del rischio di pazienti trattati con PCI, così come di un ruolo prognostico della rivascolarizzazione coronarica nei pazienti che presentano restenosi angiografica asintomatica è di là degli scopi del presente studio. Tali quesiti possono essere esaustivamente analizzati solo in trial randomizzati disegnati all'uopo e che contemplino l'utilizzo metodiche non invasive per la valutazione del burden ischemico, che integrino le nuove metodiche di imaging coronarico e le valutazioni funzionali nell'iter decisionale che porta al trattamento della restenosi angiografica e che possano accuratamente valutare tutte le cause di angina al controllo coronarografico di routine che siano capaci di investigare altre cause di angina al controllo coronarografico di routine che non siano dipendenti dalla malattia aterosclerotica coronarica (es. malattia microvascolare, malattia vascolare funzionale ecc.).

Nel presente studio, le curve di sopravvivenza per i pazienti con e senza restenosi sembrano divergere in maniera precoce dopo il controllo coronarografico di routine. Questo risultato richiede un'attenta discussione. È riconosciuto che il principale trade-off del controllo angiografico di routine dopo stenting coronarico è un più elevato numero di TVR. A tal proposito è stato di fondamentale importanza per lo studio presente escludere che il più alto numero di TVR associato al controllo angiografico di routine portasse con sé un effetto deleterio nei pazienti che con restenosi angiografica. A tale scopo, è stato calcolato il rischio di morte a 4 anni nei pazienti che si sono presentati con restenosi al controllo angiografico di routine in accordo alla terapia ricevuta (conservativa versus TVR) senza che si siano riscontrate differenze secondo la strategia di

scelta. Quest'ultimo risultato rigetta l'ipotesi di un aumentato rischio di morte a 4 anni associato alla TVR in occasione del controllo angiografico di routine.

Limitazioni dello studio

Il presente studio ha delle limitazioni. Primo, non possono essere studiate le possibili associazioni causali tra la restenosi al controllo angiografico di routine dopo stenting coronarico e la mortalità. Secondo, ci sono dati limitati su comorbidità non cardiovascolari e terapie ricevute durante il follow-up e un possibile bias dovuto alla mancanza o incompletezza di tali informazioni è possibile. Terzo, non si è valutato sistematicamente il burden ischemico nei pazienti sottoposti a controllo coronarografico di routine dopo stenting coronarico. In ogni caso, evidenze recenti suggeriscono che in pazienti suscettibili di rivascolarizzazione coronarica, il burden anatomico derivato dall'analisi quantitativa coronarica predica eventi avversi e non il burden ischemico.(28) Quarto, dati riguardanti la possibile presenza di sintomi anginosi dopo la PCI indice, così come dati riguardanti la possibile origine non coronarica dell'angina non erano disponibili per la presente analisi. In ultimo, sebbene il presente studio supporti una forte associazione tra presenza di restenosi e il rischio di morte, non si è in grado di fornire dati in merito a possibili management o modifiche di tale rischio, per mezzo dell'implementazione di specifici trattamenti. L'integrazione delle nuove metodiche d'imaging intravascolare e della valutazione del flusso nel decision-making dei pazienti con restenosi potrà di sicuro essere di aiuto nel mitigare il rischio associato al suo riscontro.

CONCLUSIONI

In quest'ampia casistica di pazienti, l'evidenza di restenosi al controllo angiografico di routine dopo stenting coronarico predice la mortalità a 4 anni, anche in chi esegue il controllo di routine in assenza di sintomi. La restenosi fornisce informazioni prognostiche complementari a quelle fornite da altri fattori clinici quali l'età, il sesso, il diabete mellito, l'abitudine al fumo, la precedente rivascolarizzazione coronarica chirurgica, e la frazione di eiezione ventricolare sinistra. Questi risultati rappresentano importanti premesse scientifiche perché si possa auspicare che le nuove generazioni di stent a rilascio di farmaco possano avere un impatto sulla mortalità lungo termine attraverso una riduzione della restenosi dopo stenting coronarico.

BIBLIOGRAFIA

1. Cassese S, Byrne RA, Tada T et al. Incidence and predictors of restenosis after coronary stenting in 10 004 patients with surveillance angiography. *Heart* 2014;100:153-9.
2. Stettler C, Wandel S, Allemann S et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007;370:937-48.
3. Alfonso F, Byrne RA, Rivero F, Kastrati A. Current Treatment of In-Stent Restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2014.
4. Mauri L, Orav EJ, Kuntz RE. Late loss in lumen diameter and binary restenosis for drug-eluting stent comparison. *Circulation* 2005;111:3435-42.
5. Byrne RA, Sarafoff N, Kastrati A, Schomig A. Drug-eluting stents in percutaneous coronary intervention: a benefit-risk assessment. *Drug Saf* 2009;32:749-70.
6. Byrne RA, Eberle S, Kastrati A et al. Distribution of angiographic measures of restenosis after drug-eluting stent implantation. *Heart* 2009;95:1572-8.
7. Brener SJ, Prasad AJ, Khan Z, Sacchi TJ. The relationship between late lumen loss and restenosis among various drug-eluting stents: a systematic review and meta-regression analysis of randomized clinical trials. *Atherosclerosis* 2011;214:158-62.
8. Uchida T, Popma J, Stone GW et al. The clinical impact of routine angiographic follow-up in randomized trials of drug-eluting stents: a critical assessment of "oculostenotic" reintervention in patients with intermediate lesions. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:403-11.
9. Stone GW, Parise H, Witzenbichler B et al. Selection criteria for drug-eluting versus bare-metal stents and the impact of routine angiographic follow-up: 2-year

insights from the HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1597-604.

10. Patel MR, Bailey SR, Bonow RO et al. ACCF/SCAI/AATS/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCCM/SCCT/SCMR/STS 2012 appropriate use criteria for diagnostic catheterization: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1995-2027.
11. Weintraub WS, Ghazzal ZM, Douglas JS, Jr., Morris DC, King SB, 3rd. Usefulness of the substitution of nonangiographic end points (death, acute myocardial infarction, coronary bypass and/or repeat angioplasty) for follow-up coronary angiography in evaluating the success of coronary angioplasty in patients with angina pectoris. *Am J Cardiol* 1998;81:382-6.
12. Rupprecht HJ, Espinola-Klein C, Erbel R et al. Impact of routine angiographic follow-up after angioplasty. *Am Heart J* 1998;136:613-9.
13. Schühlen H, Kastrati A, Mehilli J et al. Restenosis detected by routine angiographic follow-up and late mortality after coronary stent placement. *Am Heart J* 2004;147:317-22.
14. Ellis SG, Vandormael MG, Cowley MJ et al. Coronary morphologic and clinical determinants of procedural outcome with angioplasty for multivessel

coronary disease. Implications for patient selection. Multivessel Angioplasty Prognosis Study Group. *Circulation* 1990;82:1193-202.

15. Kastrati A, Schomig A, Elezi S et al. Prognostic value of the modified american college of Cardiology/American heart association stenosis morphology classification for long-term angiographic and clinical outcome after coronary stent placement. *Circulation* 1999;100:1285-90.

16. Heiberger RM. *HH: Statistical Analysis and Data Display*: Heiberger and Holland. Available at <http://CRANR-projectorg/package=HH> 2013.

17. Harrell FE, Jr., Dupont C. *Harrell Miscellaneous*. Available at <http://CRANR-projectorg/package=Hmisc> 2012.

18. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am J Cardiol* 1974;33:87-94.

19. Kuntz RE, Baim DS. Defining coronary restenosis. Newer clinical and angiographic paradigms. *Circulation* 1993;88:1310-23.

20. Eeckhout E, Serruys PW, Wijns W, Vahanian A, Van Sambeek M. *Percutaneous Interventional Cardiovascular Medicine: the PCR - EAPCI Textbook*: Europa Ed., 2012.

21. Bangalore S, Toklu B, Amoroso N et al. Bare metal stents, durable polymer drug eluting stents, and biodegradable polymer drug eluting stents for coronary artery disease: mixed treatment comparison meta-analysis. *BMJ* 2013;347:f6625.

22. Beohar N, Davidson CJ, Kip KE et al. Outcomes and complications associated with off-label and untested use of drug-eluting stents. *JAMA* 2007;297:1992-2000.

23. Ruygrok PN, Melkert R, Morel MA et al. Does angiography six months after coronary intervention influence management and outcome? Benestent II Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1507-11.
24. Lansky AJ, Brar SS, Yaqub M et al. Impact of routine angiographic follow-up after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents in the SPIRIT III randomized trial at three years. *Am J Cardiol* 2012;110:21-9.
25. Pinto DS, Stone GW, Ellis SG et al. Impact of routine angiographic follow-up on the clinical benefits of paclitaxel-eluting stents: results from the TAXUS-IV trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:32-6.
26. Park SJ, Kang SJ, Virmani R, Nakano M, Ueda Y. In-stent neoatherosclerosis: a final common pathway of late stent failure. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:2051-7.
27. Mauri L, Orav EJ, Candia SC, Cutlip DE, Kuntz RE. Robustness of late lumen loss in discriminating drug-eluting stents across variable observational and randomized trials. *Circulation* 2005;112:2833-9.
28. Mancini GB, Hartigan PM, Shaw LJ et al. Predicting outcome in the COURAGE trial (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation): coronary anatomy versus ischemia. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:195-201.

TABELLE

Tabella 1. Caratteristiche cliniche di base

Caratteristica	Restenosi angiografica		p
	Si (n= 2,643)	No (n= 7,361)	
Età, anni	65.8 (58.5; 73.1)	66.1 (57.8; 73.8)	0.58
Sesso femminile, n (%)	606 (22.9)	1,831 (24.8)	0.045
BMI, kg/m²	26.8 (24.5; 29.4)	26.8 (24.5; 29.6)	0.96
Diabete mellito, n (%)	758 (28.7)	1,643 (22.3)	<0.001
Diabete mellito (insulina), n (%)	229 (8.6)	446 (6.0)	<0.001
Abitudine al fumo, n (%)	567 (21.4)	1,610 (21.8)	0.65
Ipertensione arteriosa, n (%)	1,817 (68.7)	4,959 (67.3)	0.19
Dislipidemia, n (%)	1,612 (60.9)	4,488 (60.9)	0.98
Infarto del miocardio precedente, n (%)	649 (24.5)	1,751 (23.7)	0.42
BPAC precedente, n (%)	377 (14.2)	824 (11.2)	<0.001
Presentazione clinica, n (%)			
<i>Angina stabile</i>	1,488 (56.3)	4,071 (55.3)	0.37
<i>IMA-NSTE</i>	635 (24.0)	1,978 (26.8)	0.004
<i>IMA-STE</i>	520 (19.6)	1,312 (17.8)	0.034
Malattia multivasale, n (%)			
<i>2 vasi malati</i>	694 (26.3)	2,327 (31.6)	<0.001
<i>3 vasi malati</i>	1,410 (53.3)	3,005 (40.8)	
Frazione di eiezione del VS, %	57 (47; 63)	56 (46; 64)	0.89

I dati sono presentati come mediana (25°; 75° percentile) o proporzioni (%). BMI: body mass index; BPAC: bypass aorto-coronarico; IMA-NSTE: infarto del miocardio non-ST-elevato; IMA-STE: infarto del miocardio ST-elevato; VS: ventricolo sinistro

Tabella 2. Caratteristiche angiografiche e procedurali

Caratteristica	Restenosi angiografica		p
	Si (n= 3,098)	No (n= 11,906)	
Vaso trattato, n (%)			
<i>Tronco comune</i>	71 (2.3)	473 (3.9)	<0.001
<i>Ramo interventricolare anteriore</i>	1,310 (42.2)	5,091 (42.7)	0.72
<i>Ramo circonflesso</i>	771 (24.8)	2,646 (22.2)	0.001
<i>Coronaria destra</i>	850 (27.4)	3,393 (28.5)	0.10
<i>Graft</i>	96 (3.1)	303 (2.5)	0.12
Rapporto lesione/paziente	1.75±0.95	1.41±0.97	<0.001
Lesione complessa (Tipo B2/C), n (%)	2,595 (83.7)	8,989 (75.5)	<0.001
Occlusione totale cronica, n (%)	214 (6.9)	471 (3.9)	<0.001
Lunghezza lesione, mm	13.6 (8.9; 20.1)	12.4 (8.5; 18.1)	<0.001
Diametro del vaso, mm	2.68 (2.36; 3.02)	2.86 (2.49; 3.27)	<0.001
Diametro stenosi iniziale, (%)	69.0 (57.0; 85.8)	64.3 (54.0; 77.0)	<0.001
Stent a rilascio di farmaco, n (%)	1,130 (36.8)	7,353 (61.7)	<0.001
<i>I generazione</i>	559 (18.4)	3,255 (27.3)	
<i>II generazione</i>	571 (18.4)	4,098 (34.4)	
Diametro massimo del palloncino, mm	3.04 (2.66; 3.38)	3.16 (2.84; 3.58)	<0.001
Pressione massima del palloncino, atm	14 (12; 16)	14 (12; 16)	<0.001
Rapporto palloncino/vaso	1.11 (1.05; 1.19)	1.10 (1.04; 1.17)	<0.001
Lunghezza coperta da stent, mm	24 (18; 32)	20 (16; 28)	<0.001
Diametro stenosi finale, (%)	8.9 (4.5; 13.1)	8.7 (4.9; 13.1)	0.75

I dati sono presentati come mediana (25° ; 75° percentile) o proporzioni (%)

LEGENDA DELLE FIGURE

Figura 1. Flow-chart dello studio.

Figura 2. Proporzioni di impianto di un DES e proporzioni di lesioni con restenosi angiografica al controllo di routine. Le lesioni con restenosi al follow-up angiografico sono descritte come proporzione e numero per anno di osservazione. L'impianto di un DES è descritto come proporzione. DES: drug-eluting stent.

Figura 3. Curve di sopravvivenza per la mortalità a 4 anni in accordo con la presenza di restenosi al controllo angiografico di routine dopo stenting coronarico.

Figura 4. Curve di sopravvivenza per la mortalità a 4 anni in accordo con la presentazione clinica al controllo angiografico di routine dopo stenting coronarico. SCA: sindrome coronarica acuta.

Figura 5. Curve di sopravvivenza per la mortalità a 4 anni in accordo con la presenza di restenosi al controllo angiografico di routine dopo stenting coronarico in pazienti asintomatici.

FIGURE

Figura 1.

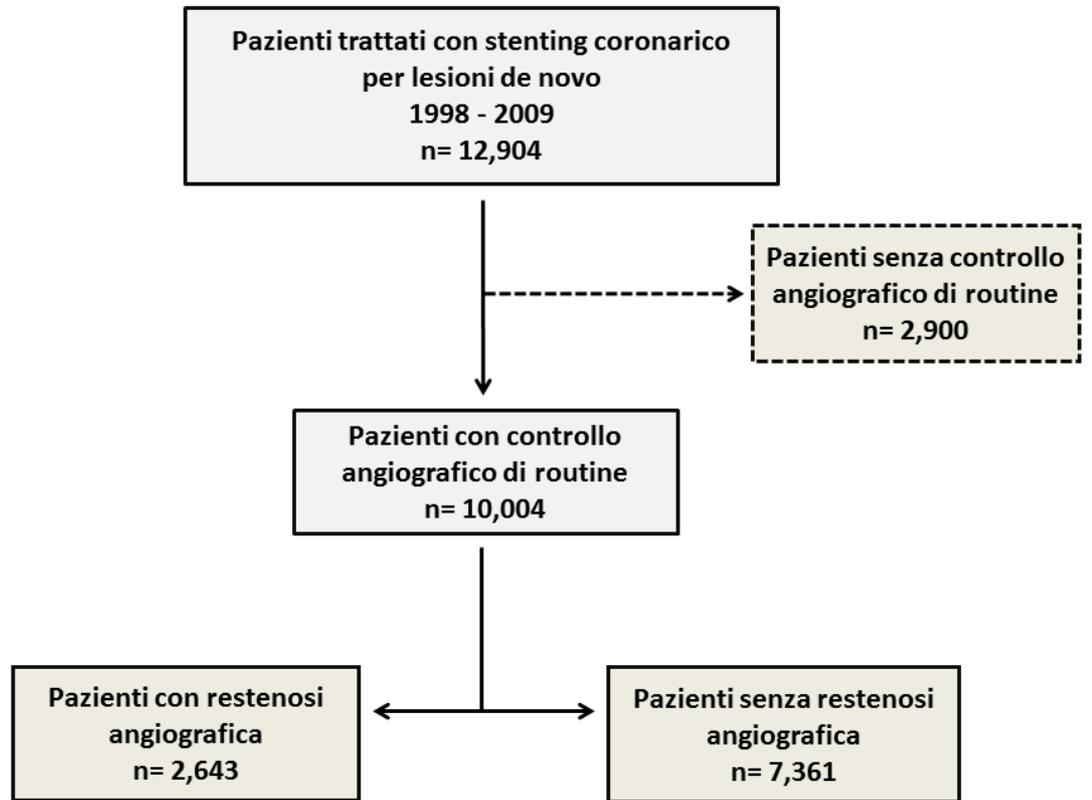


Figura 2.

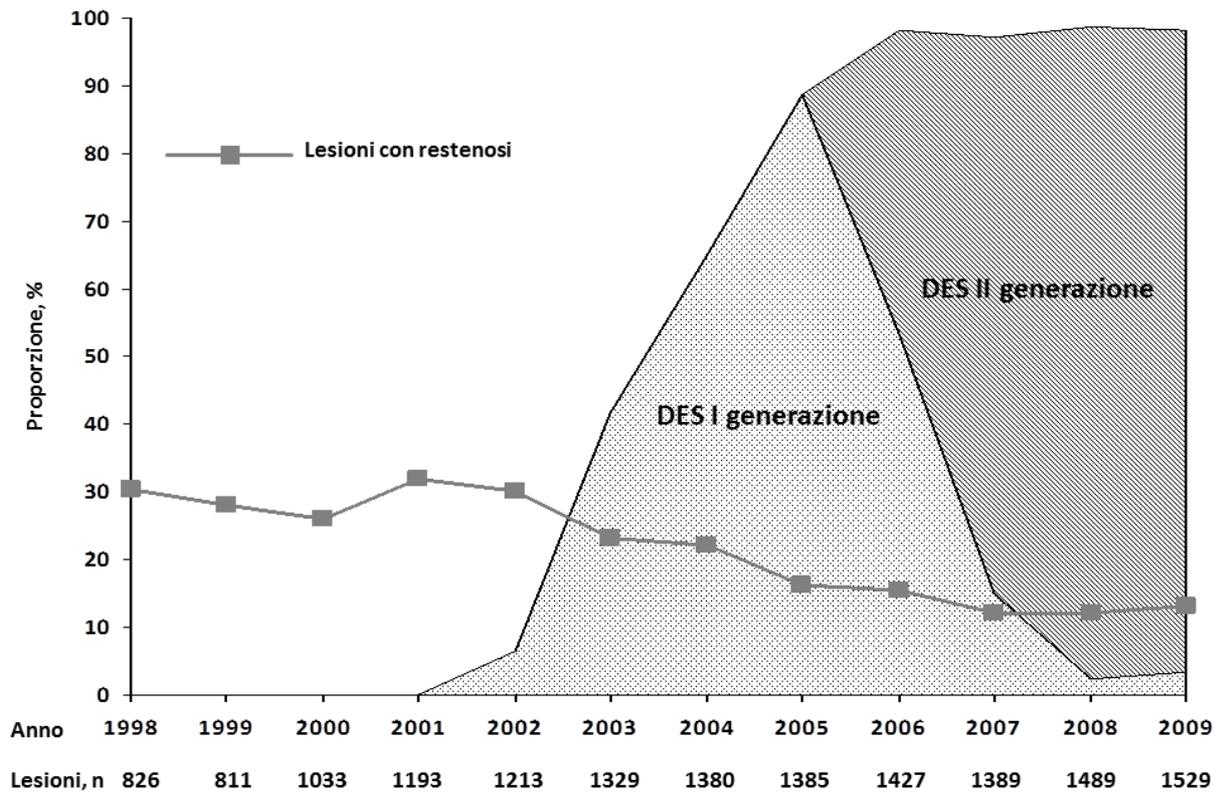
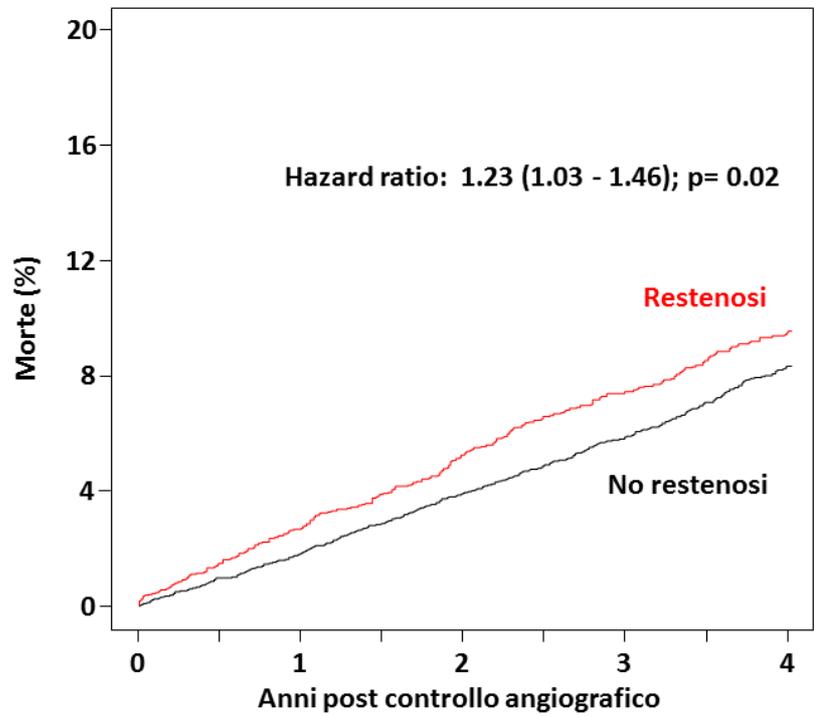


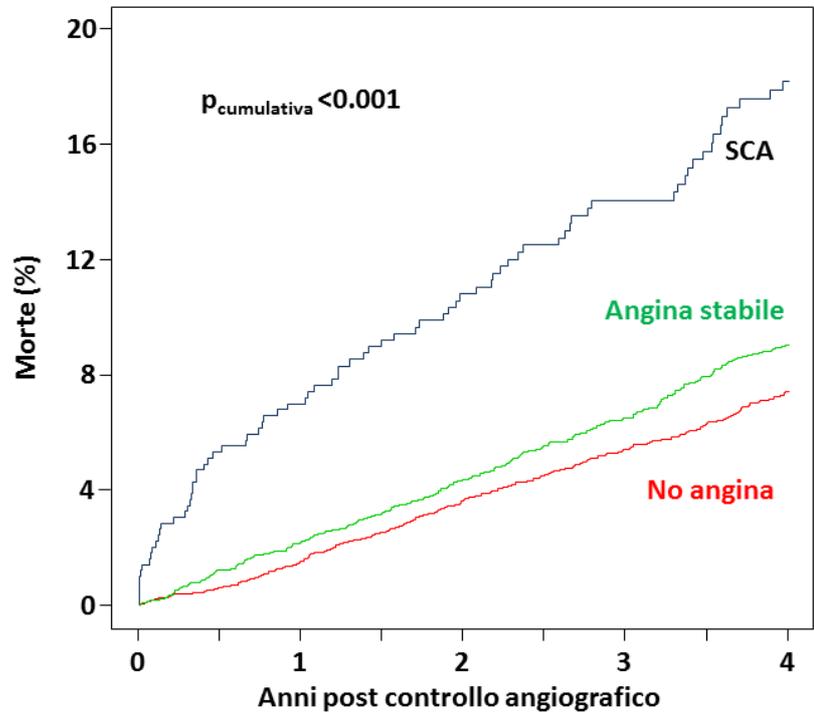
Figura 3.



Pazienti a rischio

Restenosi	2,643	2,411	2,171	1,865	1,616
No restenosi	7,361	6,512	5,835	4,785	3,821

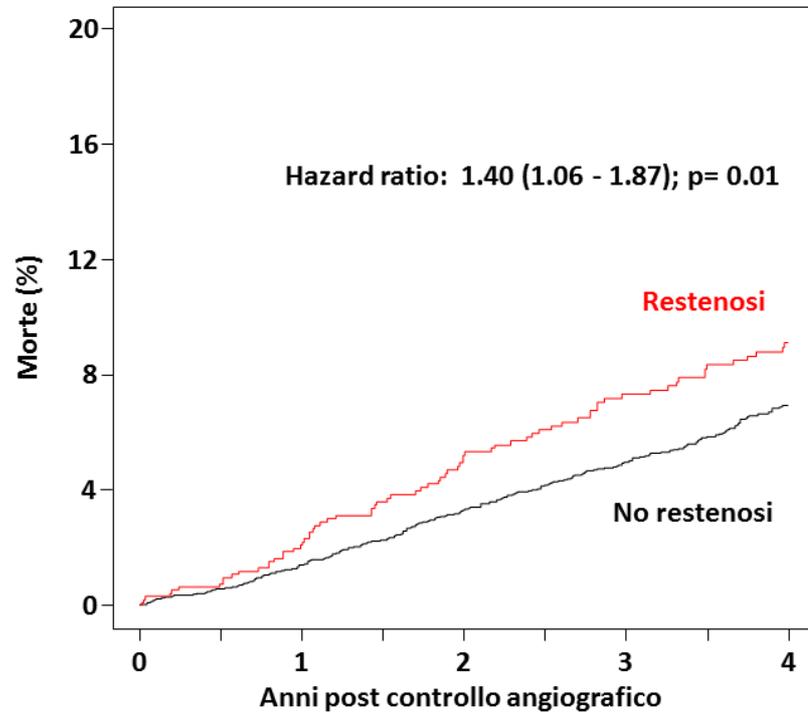
Figura 4.



Pazienti a rischio

SCA	499	433	379	320	257
Angina stabile	4,320	3,989	3,574	2,948	2,392
No angina	5,185	4,501	4,053	3,382	2,788

Figura 5.



Pazienti a rischio

Restenosi	955	855	762	658	574
No restenosi	4,230	3,649	3,291	2,724	2,214