

LO STUDIO SYNTAX HA COMPIUTO DUE ANNI. QUALI PAZIENTI CON MALATTIA MULTIVASALE O DEL TRONCO COMUNE VANNO INDIRIZZATI AL BY-PASS?

V. Magni, A. Colombo

Istituto Scientifico San Raffaele, Milano.

A tutt'oggi le linee guida internazionali ritengono il by-pass aorto-coronario (CABG) il trattamento di scelta in pazienti con malattia multivasale e/o del tronco comune non protetto (TC) ¹.

Il "Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery" (SYNTAX) è uno studio prospettico, randomizzato, condotto in 85 centri in 17 differenti nazioni in Europa e negli Stati Uniti, che ha valutato CABG versus angioplastica coronarica (PCI) con impianto di stent medicati nei suddetti pazienti ². Il disegno dello studio è illustrato in dettaglio nella figura 1.

Metodi

Dal marzo 2005 all'aprile 2007, 1800 pazienti con malattia coronarica trivasale e/o coinvolgente il TC non protetto sono stati randomizzati 1:1 a CABG (n = 897) versus PCI con impianto di stent a rilascio di paclitaxel (Taxus, Boston Scientific, Natick, MA, USA; n = 903). Un'équipe multidisciplinare, composta da cardiologi interventisti e cardiocirurghi, aveva il compito di valutare l'eleggibilità allo studio dei pazienti in base alla possibilità di ottenere una rivascolarizzazione per quanto possibile completa con entrambe le metodiche. La caratteristica unica dello studio SYNTAX era che l'équipe composta da un cardiocirurgo e da un cardiologo interventista valutava se il paziente con la sua specifica anatomia coronarica poteva essere trattato nella maniera ottimale sia con l'angioplastica (PCI) che con il by-pass. In caso affermativo il paziente veniva randomizzato a una delle due tecniche di rivascolarizzazione. I pazienti che non potevano essere rivascolarizzati in maniera ottimale con PCI venivano inseriti in un registro chirurgico (Registro CABG) mentre i pazienti considerati a rischio troppo elevato per il by-pass venivano

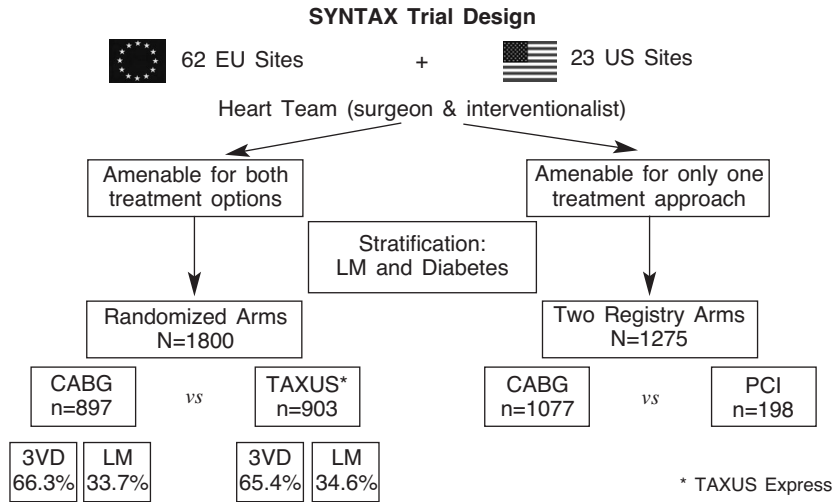


Fig. 1. Disegno dello studio SYNTAX. CABG: By-pass aortocoronarico; PCI: angioplastica coronarica; 3VD: Malattia trivasale; LM: tronco comune.

inseriti in un registro PCI. Nei pazienti sottoposti a PCI la doppia terapia antiaggregante era prescritta sulla base delle direttive fornite per l'utilizzo dello stent Taxus Express/Liberté ed in base alla pratica locale. Ne consegue che le tienopiridine sono state prescritte per 12 mesi nel 71.1% dei casi, mentre la terapia con Cardioaspirina è stata consigliata a tempo indeterminato.

Endpoint primario di questo studio era la non inferiorità della PCI nell'endpoint composito: morte, accidenti cerebrovascolari (CVA), infarto miocardico (MI) e/o necessità di ripetute rivascolarizzazioni (eventi cardiaci e cardiovascolari avversi maggiori [MACCE]) a 12 mesi di follow-up.

Un elemento innovativo di questo studio era l'obiettivo di definire con un'accuratezza specifica per gli interventi di PCI il livello di estensione della malattia trivasale: non tutti i pazienti con malattia trivasale possono essere considerati simili (Fig. 2). Per effettuare tale suddivisione all'interno del gruppo dei pazienti con malattia trivasale, è stato sviluppato lo score SYNTAX. Tale valore numerico intende dare un punteggio che rispecchia la complessità tecnica nell'esecuzione di PCI con l'obiettivo di effettuare una rivascolarizzazione completa (Fig. 3).

Risultati

I risultati a 12 mesi, pubblicati da P. Serruys nel New England Journal of Medicine (marzo 2009) hanno riportato l'assenza di differenze statisticamente significative in termini di MACCE intraospedalieri tra i due gruppi in studio (0.9% nel gruppo di pazienti trattati con CABG e 0.3% nel braccio PCI, P = 0.13) ². A 12 mesi di follow-up l'incidenza di MACCE è invece risultata inferiore nel gruppo di pazienti sottoposti a CABG rispetto al gruppo PCI (12.4% versus 17.8% rispettivamente, P = 0.002). Tale differenza va princi-

palmente attribuita alla maggiore incidenza riscontrata nel gruppo PCI di ripetute rivascularizzazioni (13.5% versus 5.9% rispettivamente, $P < 0.001$). Al contrario, è stata osservata un'incidenza significativamente maggiore a 12 mesi di CVA nel braccio CABG (2.2% versus 0.6% rispettivamente, $P = 0.003$).

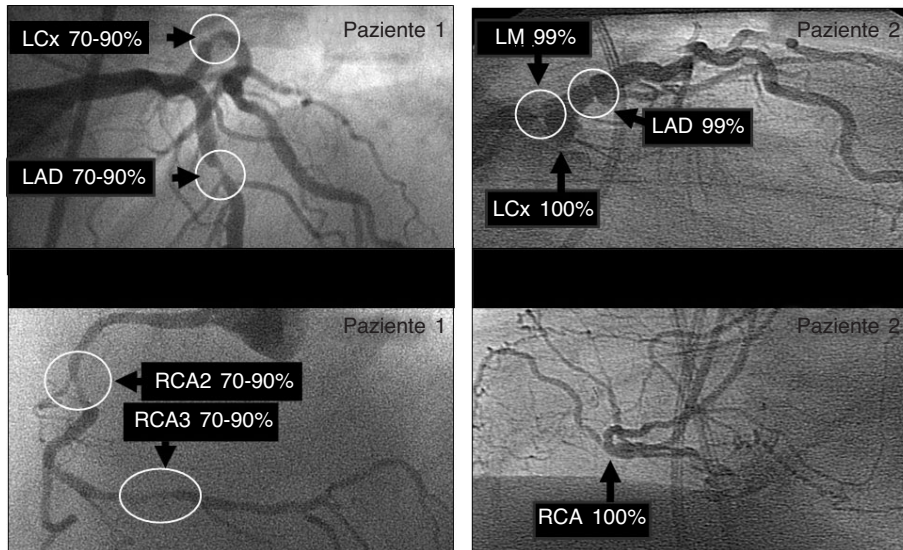


Fig. 2. Esempio di due pazienti con malattia trivasale e diversi livelli di complessità per rivascularizzazione percutanea. Una semplice categorizzazione come trivasale non riesce a catturare queste differenze che vengono bene evidenziate dai due SYNTAX score.

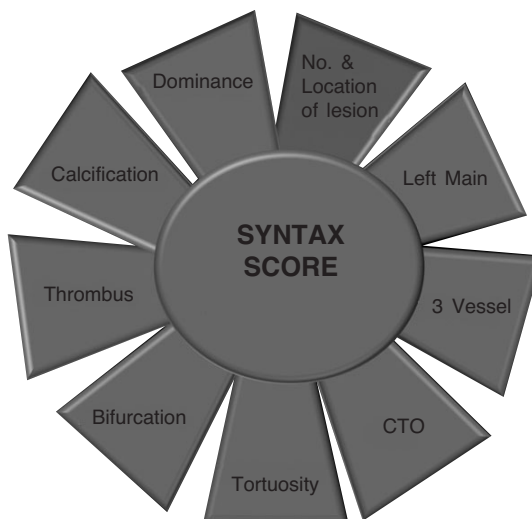


Fig. 3. Il SYNTAX score tiene conto di tutti i parametri sopra elencati per definire il livello di complessità.

Da sottolineare inoltre che l'incidenza a 12 mesi di occlusione sintomatica dei grafts è stata del 3.4% e la trombosi intra-stent definita e/o probabile è risultata del 3.3% ($P = 0.89$).

Analizzando le caratteristiche basali dei pazienti è stata riscontrata una notevole interazione tra SYNTAX score ed outcome in quanto, a 12 mesi di follow-up, è stata osservata una simile incidenza di MACCE tra i due gruppi in studio nei pazienti con SYNTAX score basso (0-22) ed intermedio (23-32), mentre è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa in favore del trattamento chirurgico nei pazienti con SYNTAX score elevato (≥ 33).

Analisi di sottogruppi

L'incidenza di MACCE a 12 mesi nei pazienti con malattia del TC è risultata simile per i due gruppi in studio ed in questo sottogruppo di pazienti è stato soddisfatto l'end-point primario di non inferiorità (13.7% nei pazienti nel gruppo trattato con CABG verso 15.8%, nei pazienti trattati con PCI; $P = 0.44$). Inoltre, sebbene l'incidenza di ripetute rivascolarizzazioni sia risultata maggiore nei pazienti trattati con angioplastica (11.8%, verso 6.5% per il gruppo CABG; $P = 0.02$), è stata riscontrata un'incidenza significativamente maggiore di CVA nel gruppo sottoposto a chirurgia (2.7%, verso 0.3%; $P = 0.01$).

A causa dell'assenza di un adeguato potere statistico, in tale sottogruppo di pazienti, questi risultati debbono essere considerati solo come "hypothesis generating".

Risultati a 2 anni

Al congresso dell'European Society of Cardiology (ESC), tenutosi a Barcellona nel settembre 2009 P. Kappetein, dell'Erasmus University Medical Center (Rotterdam, The Netherlands), ha presentato, nella sessione dedicata ai 'Late Breaking Trials', i risultati a 2 anni dello studio SYNTAX³. A 2 anni, l'incidenza di MACCE è risultata ancora significativamente superiore nei pazienti trattati con PCI, ed ancora, il motivo principale era la maggior incidenza di nuove rivascolarizzazioni in questo gruppo, nonostante fosse calata l'incidenza rispetto al follow-up a 12 mesi. A 2 anni sono state confermate anche le differenze in termini di MACCE per i tre diversi livelli di SYNTAX score (Fig. 4). L'outcome composito di morte, MI, e CVA si è confermato sovrapponibile nei due gruppi in studio (Tab. I). Per i pazienti trattati con PCI gli eventi avversi aumentavano in maniera abbastanza netta nel sottogruppo con SYNTAX score superiore a 33 (Tab. II).

Alcune differenze sono emerse durante il secondo anno di follow-up. In primo luogo, mentre nel primo anno vi era un'incidenza di CVA significativamente superiore nei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione chirurgica, questa disparità non persiste nel secondo anno; infatti, il rischio maggiore di CVA cade entro i primi 30 giorni dall'intervento di CABG. Inoltre, a 2 anni si è registrata una riduzione, anche se il trend persiste, nel vantaggio del CABG in termini di ripetute rivascolarizzazioni. In ultimo, l'incidenza di infarto miocardi-

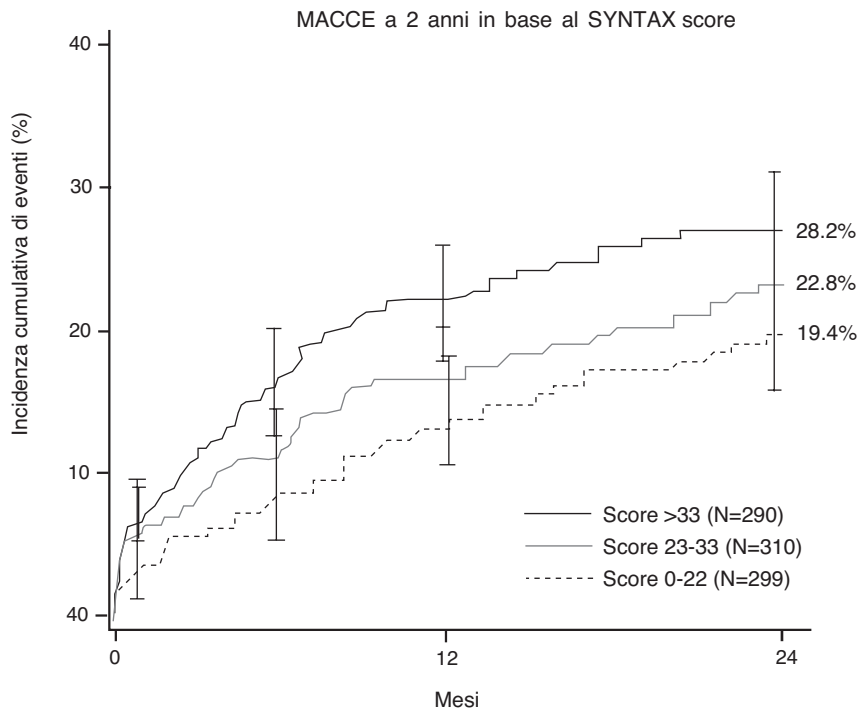


Fig. 4. Eventi avversi a 2 anni nei tre gruppi con diversi SYNTAX score.

Tabella I - Risultati a 2 anni di follow-up.

	CABG (n = 897)	PCI (n = 903)	P
MACCE	16.3%	23.4%	< 0.001
Morte, CVA, MI	9.6%	10.8%	0.44
Morte	4.9%	6.2%	0.24
CVA	2.8%	1.4%	0.03
MI	3.3%	5.9%	0.01
Nuove rivascularizzazioni	8.6%	17.4%	< 0.001

Tabella II - Eventi avversi a 2 anni in base al SYNTAX score nei pazienti trattati con PCI.

SCORE	0-22	22-33	>33
Morte	3.4%	5.9%	9.4%
Infarto	3.8%	6.2%	7.7%
Rivascularizzazione	16.1%	15.7%	20.5%

co, sovrapponibile tra i due gruppi nel primo anno, ha registrato un aumento nei pazienti trattati con PCI tra il primo ed il secondo anno. In tabella III sono paragonati i risultati ad 1 e 2 anni di follow-up.

Al TransCatheter Therapeutics (TCT) 2009, San Francisco, CA, Marie Claude Morice ha mostrato i risultati a 2 anni nel sottogruppo di pazienti con malattia del TC ⁴. L'incidenza di MACCE tra questi pazienti si è dimostrata simile tra i due gruppi in studio (19.3% nel gruppo CABG vs 22.9% nel gruppo PCI; P = 0.27). Anche l'incidenza di morte (6.2% nel gruppo CABG vs 5.6% nel braccio PCI; P = 0.77) e di MI (4.1% vs 5.5% rispettivamente, P = 0.45) non hanno mostrato differenze significative fra i due gruppi. Ancora una volta è stata riscontrata una maggiore incidenza di CVA nel gruppo CABG (3.7% vs 0.9% rispettivamente, P = 0.01) ed un'aumentata incidenza di re-intervento per il gruppo Taxus (10.4% nel gruppo CABG vs 17.3% nel gruppo Taxus, P = 0.01). La figura 5 illustra i principali outcomes a 2 anni nei due gruppi in studio. Anche in questo sottogruppo di pazienti con malattia del TC non protetto l'angioplastica con impianto di stent Taxus è una sicura alternativa al CABG quando il SYNTAX score è inferiore a 33, dato presente in ben 2/3 dei pazienti randomizzati.

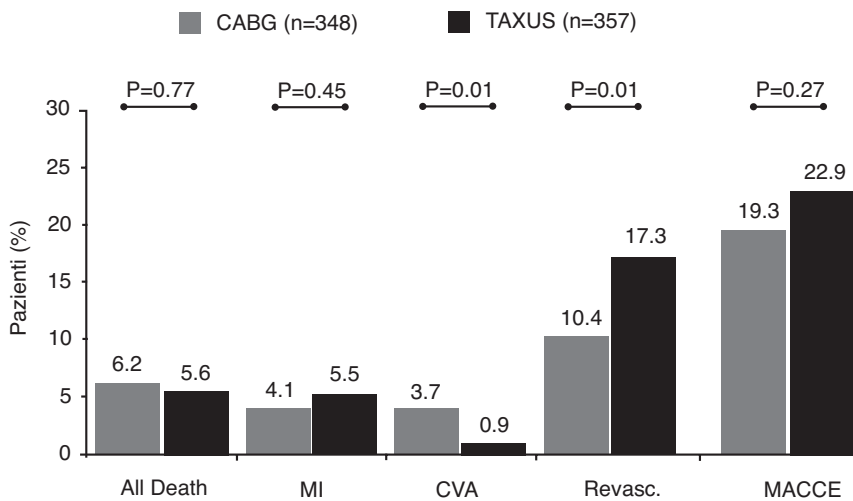


Fig. 5. Eventi avversi (MACCE) a 2 anni nel sottogruppo tronco comune.

Tabella III - Risultati ad 1 versus 2 anni di follow-up.

	12 mesi		P	24 mesi		P
	CABG	PCI		CABG	PCI	
CVA	2.2%	0.6%	0.003	0.6%	0.7%	0.82
MI	3.3%	4.8%	0.11	0.1%	1.2%	0.008
Nuove rivascolarizz.	5.9%	13.5%	< 0.001	3.7%	5.6%	0.06

Altresì, nel sottogruppo con elevato SYNTAX score (≥ 33), l'incidenza a 2 anni di MACCE nel gruppo PCI è risultata statisticamente maggiore che nel gruppo CABG (17.8% vs 29.7% nel braccio PCI; $P = 0.02$; Fig. 6).

M.C. Morice inoltre ha mostrato i risultati di un sottostudio del SYNTAX: il SYNTAX Le Mans 4, disegnato per paragonare gli outcome angiografici a 15 mesi nei pazienti con malattia del TC non protetto trattati con le due metodiche in studio. L'endpoint primario era costituito dall'incidenza di pervietà dello stent Taxus (stenosi $\geq 50\%$ del diametro) nel gruppo PCI versus incidenza di occlusione/stenosi dei grafts ($\geq 50\%$) nel gruppo CABG. Al follow-up angiografico a 15 mesi sono stati analizzati 114 pazienti nel gruppo CABG vs 149 nel gruppo Taxus: l'incidenza di occlusione/stenosi è risultata del 16% per graft con un 10% di grafts totalmente occlusi ed un 6% di grafts con stenosi $\geq 50\%$ e del 27% per paziente nel gruppo CABG, mentre l'incidenza di ristenosi intrastent $\geq 50\%$ dell'8% nel gruppo PCI. Analizzando il gruppo trattato con PCI, la ristenosi nel sottogruppo di pazienti con stenosi ostiale e/o del corpo del TC era solo del 2%.

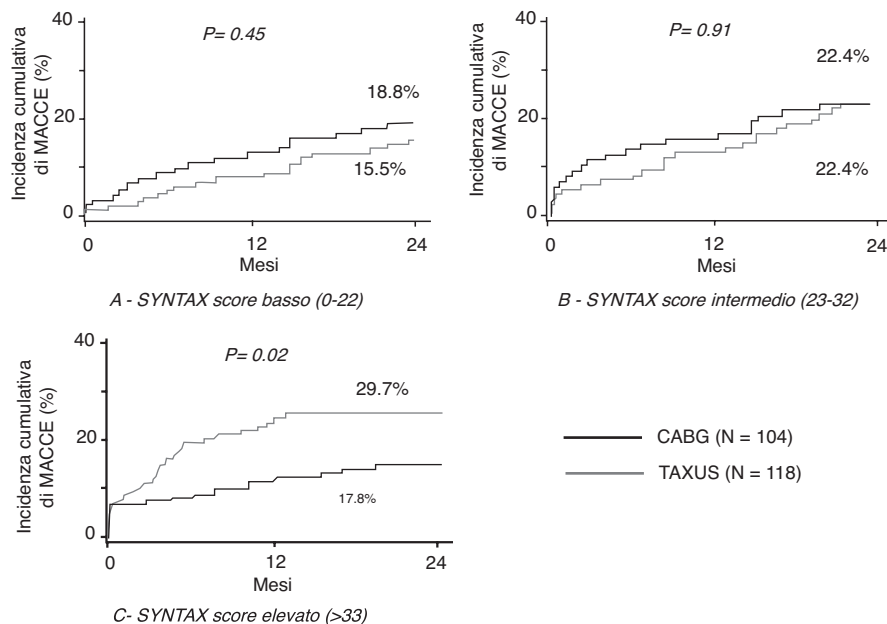


Fig. 6. MACCE a 2 anni in base al SYNTAX score nel sottogruppo tronco comune.

Quali pazienti con malattia multivasale o del tronco comune vanno indirizzati al by-pass, quali al trattamento percutaneo?

Citando l'intervento per Hearthwire di P. Teirsten (Scripps Clinic, La Jolla, CA) "l'utilizzo dello studio SYNTAX per invocare il CABG come 'standard of care' per i pazienti con coronaropatia trivasale e/o coinvolgimento del TC è un caso di cattiva interpretazione di buoni dati". Lo studio SYNTAX

mostra che devono essere eseguiti 14 interventi di CABG per prevenire una ripetuta rivascolarizzazione percutanea con la controparte di un rischio 4 volte superiore di ictus cerebri ad 1 anno. Questa argomentazione diviene ancora più efficace considerando il sottogruppo di pazienti con malattia del TC non protetto, dove occorrerebbero 19 CABG per prevenire una sola nuova rivascolarizzazione.

Il sottostudio SYNTAX Le Mans ha ulteriormente dimostrato che i risultati per quanto riguarda l'angioplastica con impianto di stent Taxus sono ottimi in caso di SYNTAX score bassi (0-22) ed intermedi (23-32) mentre i pazienti con score > 33 hanno un piccolo vantaggio se trattati con CABG in termini di morte e nuove rivascolarizzazioni.

Alla luce di quanto riportato possiamo trarre le seguenti conclusioni:

1. Pazienti con SYNTAX score elevato (>33; malattia trivale, diffusa) hanno migliori risultati in termini di MACCE con la rivascolarizzazione chirurgica. Anche se lo studio SYNTAX non era stato concepito per entrare nel dettaglio dei sottogruppi con diverso SYNTAX score, è abbastanza evidente che per pazienti con SYNTAX score superiore a 33 si ha un più alto rischio di eventi avversi non solo in termini di necessità di rivascolarizzazione ma anche in termini di maggiore incidenza di infarto miocardico e morte. Tali differenze vengono ulteriormente amplificate nei pazienti affetti da diabete mellito.
2. Pazienti con malattia del singolo TC o di TC ed un altro vaso epicardico possono beneficiare egualmente sia dalla rivascolarizzazione chirurgica che dal trattamento percutaneo, considerando un maggior rischio di eventi avversi cerebrovascolari se sottoposti a CABG e una maggior probabilità di rivascolarizzazioni in caso di angioplastica.

A prescindere dai risultati dello studio SYNTAX vanno naturalmente fatte alcune considerazioni: pazienti che non possono assumere terapia con doppio antiaggregante a lungo termine vanno sicuramente indirizzati verso una rivascolarizzazione di tipo chirurgico. In questa categoria, a nostro parere, occorre inserire diverse tipologie di pazienti (Tab. IV):

- a) pazienti allergici a tienopiridine;
- b) pazienti in attesa di intervento chirurgico;
- c) pazienti a rischio di sanguinamenti maggiori;
- d) pazienti poco complianti alla terapia farmacologica.

Tabella IV - Indicazioni pratiche sulla tipologia di rivascolarizzazione.

	CABG	PCI
TC ostiale / corpo		✓
TC distale	✓	✓
TC + 1 V	✓	✓
Malattia diffusa, 3VD	✓	
Scarsa compliance	✓	
Allergia a tienopiridine e/o ASA	✓	
Pazienti in TAO	✓	
Pazienti in attesa di altra chirurgia elettiva	✓	
Alto rischio per CABG		✓

Conclusioni

Lo studio SYNTAX ha fornito utili indicazioni pratiche, evidenziando quali pazienti traggono pari beneficio (a 2 anni) dalla rivascularizzazione miocardica percutanea e chirurgica. In particolare, i pazienti con malattia del tronco comune o trivasali con SYNTAX score basso od intermedio possono essere indirizzati ad una rivascularizzazione percutanea, mentre pazienti con quadro coronarografico di malattia diffusa, lesioni multiple, calcificazioni estese (SYNTAX score superiore a 33) hanno migliori risultati con il trattamento chirurgico.

Anche se tale studio non aveva il potere statistico per dare delle risposte circa il trattamento del tronco comune, i risultati a due anni nei pazienti con SYNTAX score basso ed intermedio sembrano suggerire che l'angioplastica può essere una valida alternativa anche in questi pazienti che tradizionalmente sono stati considerati adatti al solo trattamento chirurgico.

I pazienti arruolati nello studio SYNTAX saranno seguiti fino a 5 anni dalla procedura indice, fornendoci ulteriori indicazioni per quanto riguarda la durata dei due trattamenti.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Smith SC, Jr., Feldman TE, Hirshfeld JW, Jr., Jacobs AK, Kern MJ, King SB, 3rd, Morrison DA, O'Neill WW, Schaff HV, Whitlow PL, Williams DO, Antman EM, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B.* ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation* Jan 3 2006; 113(1):156-175
- 2) *Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, Stahle E, Feldman TE, van den Brand M, Bass EJ, Van Dyck N, Leadley K, Dawkins KD, Mohr FW.* Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *The New England Journal of Medicine.* Mar 5 2009; 360(10):961-972
- 3) *Kappetein AP.* *The 2-year Outcomes of the SYNTAX Trial.* ESC Congress 2009. Available at: <http://www.tctmd.com/show.aspx?id=80690>. Accessed 3rd November, 2009
- 4) *Morice MC.* Contemporary Indications for Left Main Stenting: New Insights From SYNTAX. TCT 2009 Conference, San Francisco, CA, USA. Available at: <http://www.tctmd.com/txshow.aspx?tid=938648&id=81242&trid=938634>. Accessed 2nd October, 2009