

ATEROSCLEROSI FEMORO-POPLITEA: I DES MIGLIORANO L'OUTCOME?

A. Micari, R. Nerla, F. Castriota, A. Cremonesi

GVM Care and Research
Maria Cecilia Hospital, Cotignola, Ravenna.

Abstract

L'angioplastica percutanea è un trattamento mini-invasivo ben riconosciuto ed accettato come valida alternativa per il trattamento della patologia aterosclerotica delle arterie femorali e poplitee. L'uso di palloni e stent di nitinol si è dimostrato poco efficace nel prevenire la restenosi a breve e medio termine. I devices a rilascio di Paclitaxel, Drug Eluting Balloon e Drug Eluting Stent, hanno raggiunto risultati molto soddisfacenti nel ridurre la restenosi e la necessità di nuova rivascolarizzazione del vaso trattato. L'eluizione di farmaco nella media dell'arteria permette di ridurre in modo significativo la proliferazione mio-intimale che è alla base del fenomeno della restenosi. Un robusto programma clinico, che comprende trials randomizzati e registri sia sponsorizzati che investigator driven, ha mostrato, ad un anno, pervietà significativamente più alte rispetto alle tecnologie precedenti e il perdurare dei risultati a tre e cinque anni. Studi di costo-efficacia ne hanno altresì dimostrato il valore economico, determinato dalla drastica riduzione delle nuove rivascolarizzazioni del vaso trattato. I risultati ad oggi in nostro possesso sono sufficienti per dire che i DEB e DES si pongono come prima scelta nel trattamento dell'arteriopatia dei claudicanti e che ulteriori studi sono necessari per espandere l'indicazione ad altri scenari clinici (ad es. ischemia critica d'arto).

L'angioplastica percutanea è un trattamento mini-invasivo ben riconosciuto ed accettato come valida alternativa per il trattamento della patologia aterosclerotica delle arterie femorali e poplitee¹⁻³.

I dispositivi ad eluizione di Paclitaxel hanno dimostrato di essere sicuri ed efficaci in numerosi trial randomizzati⁴⁻⁶. In modo più specifico si tratta di

palloni a rilascio di farmaco conosciuti come DEB (Drug Eluting Balloon) e di stent a rilascio di farmaco, noti come DES (Drug Eluting Stent).

Tali devices hanno migliorato di molto la prognosi dei pazienti con patologia ostruttiva del distretto femoro popliteo e i risultati dell'angioplastica percutanea. A fronte di una percentuale di successo procedurale di rivascolarizzazione molto alta (superiore al 90%) l'angioplastica ha storicamente pagato un caro prezzo in termini di restenosi a breve e medio termine. In numerosi studi la percentuale di restenosi raggiunge il 50% ad un anno⁷. Il motivo di questi risultati deludenti e non accettabili sta nel fatto che l'arteria femorale superficiale ha delle caratteristiche peculiari che la rendono unica. Essa è sottoposta allo stesso tempo a forze differenti e spesso contrastanti di torsione, compressione, allungamento, flessione ed estensione che la sollecitano di continuo favorendo lo stress di parete, che incrementa la proliferazione neo intimale che è alla base della restenosi. Molto si è discusso se la sola angioplastica di pallone potesse essere sufficiente o se fosse superiore e/o necessario lo stenting per tutti i pazienti. Fino a prima dell'avvento dei devices medicati, in verità, né pallone né stent non medicato hanno fornito risultati convincenti, specialmente nelle lesioni lunghe e in quelle che coinvolgono anche la poplitea. Il processo biologico e fisiopatologico che si crea dopo aver eseguito la rivascolarizzazione ed il barotrauma causato dalla dilatazione del pallone con o senza stent, si esplicano nei 6-12 mesi successivi. L'attivazione piastrinica e leucocitaria, in primo luogo, poi seguita dalla proliferazione delle cellule muscolari lisce e dalla deposizione di matrice intercellulare, sono alla base del fenomeno della restenosi. I dispositivi a rilascio di farmaco agiscono su questa cascata della proliferazione mio-intimale. Rilasciando un citotossico, il Paclitaxel, nell'arteria inibiscono il processo, determinando apoptosi delle cellule. La concentrazione del farmaco si mantiene elevata e sufficiente per oltre 180 giorni, in modo da fornire l'efficacia prolungata. Allo stesso tempo, le dosi di Paclitaxel, che è un farmaco citotossico usato nella terapia antitumorale, appartenente alla famiglia dei Taxani, è in concentrazione tale da non determinare nessun effetto sistemico e come tale il profilo di sicurezza del dispositivo è comprovato.

Numerosi studi sia sui DEB^{8,9} che sui DES^{10,11} hanno dimostrato risultati a breve e medio termine molto soddisfacenti e significativamente migliori di quelli del pallone semplice e dello stent non medicato.

Tre differenti DEBs hanno mostrato pervietà dell'angioplastica femorale ad un anno di circa il 90% con necessità di reintervento che va dal 2.4%, dimostrato nello studio InPact SFA al 6.4% dello studio ILLUMINATE al 12.3% dello studio Levant 2. Tali dati sono stati significativamente superiori a quelli dei pazienti del braccio di confronto, trattati con pallone semplice ad un anno, e si sono mantenuti tali anche a due e tre anni, dimostrando il mantenimento del risultato nel medio termine. Questi tre studi hanno valutato la sicurezza e l'efficacia nelle lesioni cosiddette semplici (TASC A e B). Ulteriori studi, come l'SFA LONG, hanno testato la capacità di questo pallone nelle lesioni superiori a 15 cm di lunghezza. In una popolazione di 105 pazienti con una lunghezza media della lesione superiore a 25 cm l'InPact Admiral ha dimostrato, a due anni, una pervietà del 70.4% e una freedom da ripetuta rivascolarizzazione dell'84.7%, confermando che anche nelle lesioni più complesse questa nuova tecnologia ottiene dei risultati soddisfacenti e durevoli almeno a medio

termine. Una delle limitazioni dei palloni medicati è la mancanza di scaffolding. Le arterie femorali degli arteriopatici sono spesso calcifiche e il calcio rappresenta da un lato una barriera all'eluizione del farmaco, dall'altro richiede spesso un supporto per non subire il recoil meccanico a breve termine. Per questo motivo l'avvento degli stent medicati ha aperto una possibilità di trattamento importante per l'arteriopatia periferica. Idealmente, essi concentrano in un dispositivo le capacità di scaffolding tipiche dello stent con efficacia biologica dell'eluizione di farmaco.

Dopo i contrastanti dati dagli studi SCIROCCO 1 e SCIROCCO 2^{12,13}, che hanno ottenuto risultati confortanti il primo e negativi il secondo, due DES di seconda generazione hanno fornito risultati convincenti. Lo Zilver Trial è uno studio randomizzato tra DES Zilver PTX e stent metallico e ha dimostrato ad un anno, e sino a 5 anni, netta superiorità del primo rispetto allo stent nudo in termini di pervietà e di necessità di rivascolarizzazione. Lo stent Eluvia è un altro stent medicato più recente e tecnologicamente avanzato. Questo stent è ricoperto, a differenza dello Zilver PTX, da un polimero su cui è distribuito il Paclitaxel. Questo polimero ha la capacità di eluire il farmaco in modo progressivo così da mantenere una concentrazione nel vaso per almeno 180 giorni. Il primo studio¹² apparso, il MAJESTIC, ha mostrato ad un anno una pervietà del 96.4%. A due anni la necessità di rivascolarizzazione è stata necessaria solo nel 7.5% dei pazienti. Questi dati, associati ad un profilo di sicurezza elevatissimo hanno aperto nuovi orizzonti nella cura dell'arteriopatia delle arterie femorali e poplitee. Il mantenimento della pervietà è certamente molto importante nell'affermare la validità e l'efficacia di un device così come lo è la necessità di rivascolarizzazione, che certamente è molto più rilevante sul piano clinico. Accanto a questi outcomes di efficacia sono stati individuati anche degli indici funzionali. La capacità di marcia, il miglioramento della classe Rutherford, e il Walking Impairment Questionnaire sono stati valutati in tutti questi studi. È stato dimostrato, in modo univoco, che ai diversi follow-up per ottenere la capacità di marcia ottenuta coi palloni e stent medicati, le tecnologie tradizionali richiedono circa il 45% in più di necessità di rivascolarizzazione. Il miglioramento della qualità di vita in questi pazienti che giungono alle cure mediche per la limitazione funzionale da cui sono affetti è cruciale, tanto più se si considera che i claudicanti sono mediamente pazienti relativamente giovani, tra i 60 e i 70 anni, e che hanno un'aspettativa di vita simile alla popolazione generale.

L'aspettativa di questi pazienti è di riottenere la restitutio della capacità di camminare e il mantenimento del risultato nel tempo.

I risultati sinora ottenuti nel programma clinico sono incoraggianti e la durata di questi risultati è molto soddisfacente. Una delle critiche è l'elevato costo di tali dispositivi rispetto a palloni e stent nudi. Numerosi studi hanno dimostrato il rapporto costo-efficacia dei dispositivi medicati. A fronte del maggiore costo diretto immediato del pallone e dello stent medicato, la riduzione della necessità di rivascolarizzazione (che è un costo molto elevato) rende il rapporto costo-efficacia a favore dell'uso di DEB e DES. Questi dati sono a favore della riduzione della spesa pubblica se l'adozione di questi dispositivi si diffondesse alla maggioranza dei pazienti affetti da steno-occlusione della femorale superficiale e della poplitea.

Ad oggi, il robusto programma clinico dei DES e DEB è un esempio di

Evidence Based Medicine che dovrebbe guidare gli operatori alla miglior scelta del device da usare in pazienti affetti da arteropatia del distretto femoro-popliteo. Sono necessari ulteriori studi per estendere l'indicazione ad un uso ancora più ampio e a diverse condizioni cliniche (ad es. Ischemia critica d'arto).

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, Bell J, Bradbury AW, Forbes JF, et al.* By-pass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (basil): Multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:1925-34
- 2) *Biondi-Zoccai G, Sangiorgi G, Modena MG.* Devices for infrainguinal endovascular therapy: Menu a la carte or table d'hote? *J Endovasc Ther* 2011; 18:638-641
- 3) *Sangiorgi G, Lauria G, Airoidi F, Godino C, Politi L, Colombo A, et al.* Retrograde popliteal access as bail-out strategy for challenging occlusions of the superficial femoral artery: A multicenter registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012; 79:1188-93
- 4) *Werk M, Langner S, Reinkensmeier B, Boettcher HF, Tepe G, Dietz U, et al.* Inhibition of restenosis in femoropopliteal arteries: Paclitaxel-coated versus uncoated balloon: Femoral Paclitaxel randomized pilot trial. *Circulation* 2008; 118:1358-65
- 5) *Tepe G, Zeller T, Albrecht T, Heller S, Schwarzwald U, Beregi JP, et al.* Local delivery of paclitaxel to inhibit restenosis during angioplasty of the leg. *N Engl J Med* 2008; 358:689-699
- 6) *Micari A, Cioppa A, Vadala G, Stabile E, Castriota F, Pantaleo P, et al.* A new paclitaxel-eluting balloon for angioplasty of femoropopliteal obstructions: Acute and midterm results. *Euro Intervention* 2011; 7 Suppl K:K77-82
- 7) *Armstrong EJ, Saeed H, Alvandi B, Singh S, Singh GD, Yeo KK, et al.* Nitinol self-expanding stents vs Balloon angioplasty for very long femoropopliteal lesions. *J Endovasc Ther* 2014; 21:34-43
- 8) *Laird JR, Schneider PA, Tepe G, et al.* Durability of treatment effect using a drug-coated balloon for femoropopliteal lesions: 24-month results of IN.PACT SFA. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66:2329-38
- 9) *Rosenfield K, Jaff MR, White CJ, et al.* Trial of a Paclitaxel-coated balloon for femoropopliteal artery disease. *N Engl J Med* 2015; 373:145-53
- 10) *Müller-Hülsbeck S, Keirse K, Zeller T, Schroë H, Diaz-Cartelle J.* Twelve-Month Results From the MAJESTIC Trial of the Eluvia Paclitaxel-Eluting Stent for Treatment of Obstructive Femoropopliteal Disease. *J Endovasc Ther* 2016 Oct; 23(5):701-7
- 11) *Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, et al. Zilver PTX Investigators.* Durable Clinical Effectiveness With Paclitaxel-Eluting Stents in the Femoropopliteal Artery: 5-Year Results of the Zilver PTX Randomized Trial. *Circulation* 2016 Apr 12; 133(15):1472-83
- 12) *Duda SH, Bosiers M, Lammer J, Scheinert D, Zeller T, Oliva V, et al.* Drug-eluting and bare nitinol stents for the treatment of atherosclerotic lesions in the superficial femoral artery: long-term results from the SIROCCO trial. *J Endovasc Ther* 2006 Dec; 13(6):701-10
- 13) *Duda SH, Bosiers M, Lammer J, Scheinert D, Zeller T, Tielbeek A, et al.* Sirolimus-eluting versus bare nitinol stent for obstructive superficial femoral artery disease: the SIROCCO II trial. *J Vasc Interv Radiol* 2005 Mar; 16(3):331-8