

Trattamento della malattia coronarica calcifica: stato dell'arte

Giuseppe Venuti, Carmelo Castellana, Giulio Piedimonte, Luigi Ferrarotto, Corrado Tamburino, Alessio La Manna

U.O. Cardiologia, C.A.S.T., A.O.U. "Policlinico G. Rodolico-S. Marco", Università degli Studi, Catania

Coronary artery calcification enhances percutaneous treatment complexity, increasing the likelihood of procedural failure and complications and affecting acute and long-term outcomes. In order to deal with such lesions, several devices and technologies, including balloons, atherectomy and intravascular lithotripsy, have been developed. The combination of the aforementioned technologies and the guidance of intracoronary imaging can help skilled interventional cardiologists in achieving better acute and long-term results in this setting. The purpose of the present review is to provide an appraisal of the devices dedicated to the treatment of calcified lesions, including the description of components and function and how to integrate them into a practical, standardized approach.

Key words. Atherectomy; Coronary artery calcification; Devices; Intravascular lithotripsy.

G Ital Cardiol 2020;21(11 Suppl 1):48S-57S

INTRODUZIONE

Il trattamento delle lesioni calcifiche rappresenta ancora una sfida per i cardiologi interventisti. Calcificazioni di grado moderato-severo si riscontrano mediamente nel 18-26% dei pazienti sottoposti a coronarografia e la loro presenza è correlata ad età avanzata, ipertensione arteriosa, diabete e insufficienza renale cronica¹.

La presenza di calcio aumenta la complessità del trattamento percutaneo della malattia coronarica, complicando la preparazione della lesione e il posizionamento dello stent e limitandone anche la piena espansione. Inoltre, nell'era degli stent medicati c'è da tenere presente il danno che il polimero può subire a causa della frizione esercitata tra lo stent e il calcio prossimale alla lesione target² e l'ostacolo al rilascio e alla diffusione del farmaco³. La malattia coronarica calcifica, quindi, rimane ancora una possibile causa di sottoespansione e malapposizione dello stent, che sono a loro volta correlati a trombosi, ristenosi intra-stent (ISR) e rivascolarizzazione del vaso target⁴.

Sia la preparazione ottimale della lesione che la meticolosa ottimizzazione del risultato sono due punti chiave nella gestione delle lesioni calcifiche. Altro punto chiave è rappresentato dall'utilizzo routinario dell'imaging (ecografia intravascolare [IVUS] e tomografia a coerenza ottica [OCT]). Oggi, per far fronte a questa necessità, sono disponibili diversi dispositivi dedicati.

VALUTAZIONE INVASIVA MULTIMODALE DELLA PLACCA CALCIFICA

Nonostante una buona specificità, l'angiografia detiene una bassa sensibilità nel valutare il calcio e la sua accuratezza è strettamente dipendente dal grado di calcificazione⁵. Possiamo distinguere calcificazioni coronariche di grado lieve, moderato o severo. La calcificazione moderata è definita come depositi radio-opachi evidenziati durante il ciclo cardiaco e prima dell'iniezione di contrasto. Diversamente, la calcificazione severa è descritta come un'area lineare che segue bilateralmente l'ipotetica silhouette del vaso, notata ad immagine ferma⁶.

L'imaging coronarico permette di ottenere informazioni dettagliate riguardo la sua distribuzione, localizzazione, estensione e spessore. All'IVUS, la placca calcifica appare come un'area eco-lucente dotata di ombra acustica posteriore. Il calcio entra in diagnosi differenziale con il tessuto fibroso, in quanto anch'esso, quando ben compatto, risulta eco-denso/eco-lucente con annessa ombreggiatura posteriore. Però, caratteristica peculiare del calcio è la presenza di riverberi, ossia archi concentrici riprodotti con distanza riproducibile e creati dall'oscillazione degli ultrasuoni tra il trasduttore ed il calcio stesso⁵. L'IVUS permette di valutare l'estensione (in termini di quadranti occupati) e la lunghezza (se disponibile il pullback automatizzato) degli archi di calcio. L'arco di calcio che si estende oltre i 180° è correlato ad un maggiore coefficiente di eccentricità dello stent e ad una sua ridotta espansione. Qualitativamente, l'analisi IVUS, grazie anche ad un maggior potere di penetrazione rispetto all'OCT, è più accurata riguardo la distribuzione e la localizzazione del calcio (superficiale o profondo), sebbene sia incapace di valutarne a pieno lo spessore^{1,5}.

Nell'immagine OCT il calcio è definito come area povera di segnale (scura) o eterogenea con margini netti e ben delineati. Parametri OCT-esclusivi come il calcolo dello spessore, dell'area e del volume del calcio aiutano nel predire la risposta alla pre-dilatazione e alla conseguente espansione dello

© 2020 Il Pensiero Scientifico Editore
Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr. Alessio La Manna U.O. Cardiologia, Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare e Trapianti, Comparto 8, C.A.S.T., P.O. G. Rodolico, A.O.U. "Policlinico-Vittorio Emanuele", Via Santa Sofia 78, 95123 Catania
e-mail: lamanna.cardio@gmail.com

stent⁷. In particolare, la presenza di archi di calcio >270° con uno spessore >670 µm diminuisce la probabilità di una preparazione della lesione efficace⁸. L'OCT, inoltre, ha una maggiore sensibilità nell'analisi di area luminale minima, lunghezza della lesione, diametri di riferimento e zone di atterraggio dello stent (Figura 1).

UN ALGORITMO PRATICO PER IL TRATTAMENTO DELLE LESIONI CALCIFICHE

L'uso di palloni non complianti (NC) rappresenta comunemente il primo step nella preparazione delle lesioni calcifiche⁹. In caso di lesioni indilatabili ai palloni NC convenzionali, sono oggi disponibili numerosi dispositivi, che vanno dai palloni dedicati all'aterectomia coronarica. I dispositivi in oggetto includono: super high-pressure OPN NC balloon, cutting balloon

(CB), scoring balloon (SB), Chocolate balloon, l'aterectomia rotazionale (RA), l'aterectomia orbitale (OA), l'aterectomia laser (ELCA) e la litotrixxia intravascolare (IVL). Queste tecnologie, grazie ai loro meccanismi d'azione peculiari, modificano la placca creando fratture nel calcio o ablando frazioni di tessuto, alterando pertanto la compliance della lesione, in modo da favorire la piena espansione e apposizione dello stent (Figura 2). L'efficacia dei palloni dedicati e dell'aterectomia è però limitata da calcificazioni profonde, spesse o a distribuzione eccentrica, scenari nei quali la litotrixxia si è dimostrata efficace (Figura 3).

Il trattamento delle lesioni calcifiche differisce in base alla classificazione di seguito proposta (Figure 4 e 5): 1) presenza di calcificazione lieve o moderato-severa all'angiografia; 2) lesioni *de novo* vs lesioni intra-stent; e 3) lesioni crossabili vs incrossabili. Così come il tipo di lesione, anche l'imaging (OCT>IVUS) ha un peso indiscutibile nella gestione della pro-

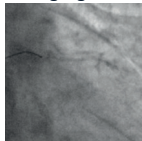
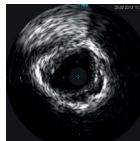
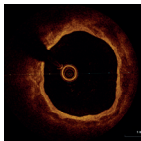
	Angiografia	IVUS	OCT
			
Distribuzione	+	+++	++++
Localizzazione	+	+++	+++
Quantificazione	+	+++	++++
Arco di calcio	-	+++	++++
Lunghezza	-	+	++++
Spessore	-	-	++++

Figura 1. Accuratezza nella caratterizzazione del calcio mediante angiografia e imaging coronarico. IVUS, ecografia intravascolare; OCT, tomografia a coerenza ottica.

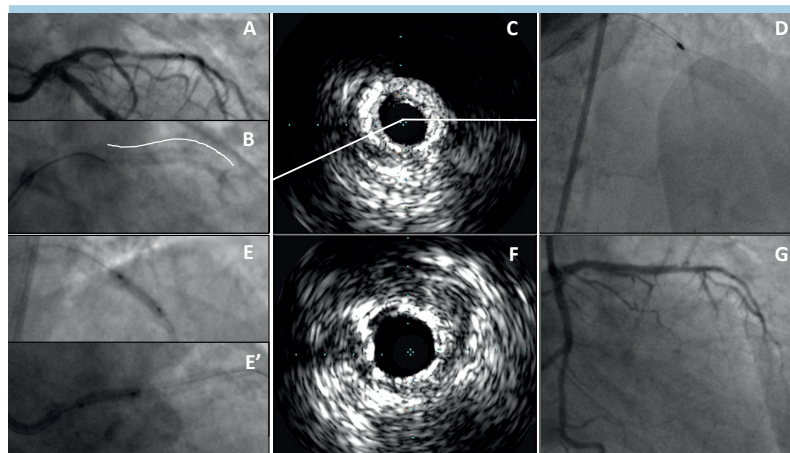


Figura 2. Malattia severamente calcifica dell'arteria interventricolare condizionante stenosi critica al tratto medio (A,B); All'ecografia intravascolare conferma dell'elevato grado di calcificazione ed evidenza di arco di calcio >180° (C). La terapia con Rotablator (fresa da 1.50 mm) (D) risulta efficace come dimostrato dalla piena espansione dei palloni (E,E'). Risultato angiografico finale (G) con valutazione finale all'ecografia intravascolare (F).

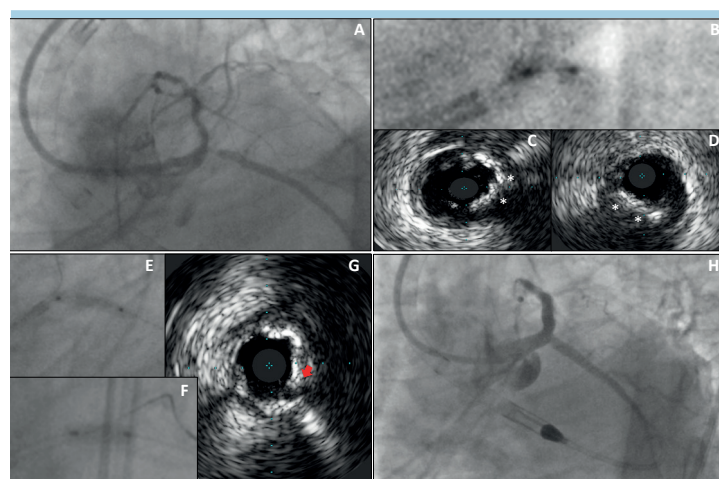


Figura 3. Stenosi coinvolgente la biforcazione tronco comune-arteria interventricolare-arteria circonflessa (A); “dog-boning effect” (B) all'utilizzo di palloni non complianti; evidenza di placca calcifica all'ecografia intravascolare (C,D, asterischi); efficace terapia con litotrissia (E) seguita da pallone non complianti (F), con conseguente frattura del calcio (G, freccia); buon risultato finale (H).

cedura. Difatti è ampiamente associato come, se paragonato alla sola angiografia, l'uso dell'imaging come guida all'angioplastica coronarica migliora i risultati clinici^{7,10}. In questo particolare contesto, oltre che guidare l'ottimizzazione dello stent, l'imaging ha un ruolo chiave nell'appropriatezza della selezione del dispositivo da usare.

In caso di lesione *de novo* con calcificazione di grado lieve all'angiografia, la pre-dilatazione con palloni semi-complianti o NC potrebbe essere sufficiente nel preparare la lesione, in caso contrario è indicato l'utilizzo dell'imaging per meglio caratterizzare la lesione e procedere nella scelta trattamento più efficace. Se già l'angiografia evidenzia la presenza di calcificazione coronarica di grado moderato-severo, consigliamo

l'utilizzo dell'imaging come primo step procedurale. In caso di lesione complessa all'imaging (arco di calcio occupante oltre i 180° della circonferenza vasale, esteso per più di 5 mm, con uno spessore >5 mm associato o meno a depositi profondi di calcio) raccomandiamo l'utilizzo in prima battuta della litotrissia ed eventualmente, in caso di risultato subottimale, previo controllo con imaging, della terapia con RA o OA⁶ (Figura 2); diversamente la placca calcifica dovrebbe essere aggredita in primis con palloni NC ed eventualmente con palloni dedicati (OPN, SB, CB, Chocolate balloon) o litotrissia (Figura 4).

In caso di difficile “crossing” dei palloni, una possibile soluzione può essere quella di aumentare il supporto dell'intero sistema nei seguenti modi: 1) aumentare il “frenaggio” del

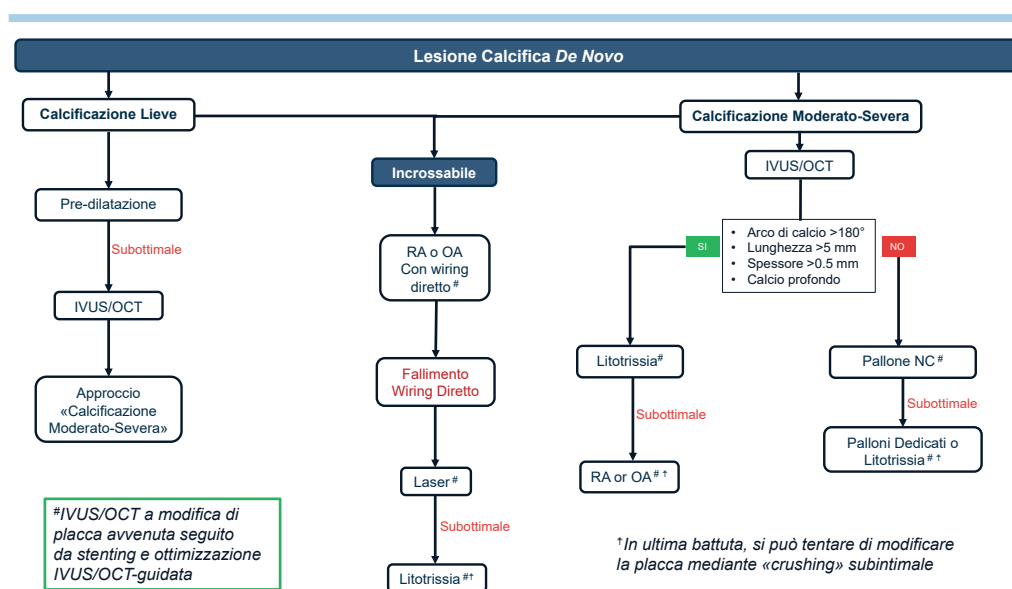


Figura 4. Algoritmo proposto per la gestione delle lesioni calcifiche *de novo*.

IVUS, ecografia intravascolare; NC, non complianti; OA, aterectomia orbitale; OCT, tomografia a coerenza ottica; RA, aterectomia rotazionale.

catetere guida o sostituirlo con un altro di curva differente (di norma questa operazione è consigliata solo se la posizione della guida coronarica può essere preservata o facilmente riguadagnata); 2) "buddy-wire technique"; 3) "anchoring technique" distale¹¹ o nel ramo collaterale¹²; 4) utilizzo di uno o due "guide-extension catheters" ("mother-daughter" o "mother-daughter-granddaughter technique")¹³. Se la lesione calcifica *de novo*, oltre che indilatabile, si dimostra incrossabile anche a palloni di basso profilo e microcateteri, non resta che tentare di crossare la lesione direttamente con le guide dedicate per RA e OA; in caso di fallimento, l'ELCA rimane la sola opzione in questo contesto, tenendo presente come sia correlata ad un maggior rischio di dissezioni e perforazioni (Figura 4).

Nel trattamento delle ISR calcifiche, se la preparazione con pallone NC risulta subottimale, si consiglia di ricorrere all'imaging. Difatti l'imaging (OCT>IVUS) permette di individuare la causa della ristenosi. Se c'è evidenza di neoaterosclerosi calcifica, secondo la nostra esperienza, l'utilizzo di palloni dedicati e della litotrixis è la strategia da percorrere (Figura 5). In caso invece di ISR determinata da sottoespansione dello stent per la presenza di placca calcifica sottostante, la litotrixis rappresenta il trattamento al quale ricorriamo abitualmente. È bene specificare che, nonostante risultati incoraggianti della litotrixis in termini di efficacia e sicurezza, l'utilizzo della litotrixis per l'ISR è attualmente "off-label". Da non dimenticare la terapia con ELCA, che rappresenta uno strumento valido ed efficace in questo scenario, in quanto l'energia emessa dal catetere laser attraversa in sicurezza le maglie metalliche dello stent senza comprometterne l'integrità. Diversamente, l'RA è sconsigliata in caso di ISR a causa di un maggiore rischio di complicanze e, per questo, rappresenta l'ultima opzione di trattamento (Figura 6).

In ultima battuta, operatori esperti nelle tecniche di "dissection and re-entry", sebbene il rischio di perforazione sia relativamente alto, possono tentare di modificare la lesione attraverso crossing subintimale con tecnica "knuckle wire" seguito da "crushing" della placca, mediante pallone. Fondamentale è mantenere la guida nel vero lume distale per assicurarne la pervietà anche in caso di ematoma subintimale.

PALLONI DEDICATI (Figura 7)

Super high-pressure OPN NC balloon

Il pallone OPN (SIS Medical AG, Winterthur, Svizzera) è un pallone NC che, grazie alla sua tecnologia "dual layer", garantisce un'espansione quanto più uniforme anche ad altissime pressioni ("rated burst pressure": 35 atm), minimizzando il rischio di danno vasale. Il suo utilizzo è incoraggiato particolarmente nell'ottimizzazione dello stent, anche se vi si può ricorrere per la preparazione della lesione¹⁴⁻¹⁷. Uno studio "real-world" ne ha esaltato caratteristiche e sicurezza, testando con favore il dispositivo fino a 50 atm¹⁶. L'OPN è disponibile in diverse misure, che variano da 1.5 a 4.5 mm con intervalli di 0.5 mm. Il pallone ha un "crossing profile" favorevole (0.028" per il pallone da 2.0 mm) se paragonato a SB e CB, tuttavia il suo riutilizzo può risultare quantomeno difficoltoso a causa dell'incremento di rigidità e volume ad ogni ciclo^{16,17}.

Scoring balloon

L'Angioscupt™ (Philips, Amsterdam, Olanda) è un pallone SC circondato da spirali di nitinolo, disponibile in misure varianti da 2.0 a 3.5 mm con intervalli di 0.5 mm. È dotato di maggiore flessibilità e migliore "crossing profile" (0.036" per palloni da 2.0 mm) rispetto al CB. Con il gonfiaggio, la forza radiale viene applicata direttamente sulle spirali, che, scivolando e ruotando lungo la superficie del pallone, lacerano e incidono la placca. Inoltre, la presenza delle spirali assicura il "grip" necessario affinché il pallone non scivoli, facendo sì che l'espansione sia controllata; questo contribuisce a minimizzare il barotrauma e a ridurre il rischio di perforazione e dissezione. L'Angioscupt è un'opzione efficace e sicura per il trattamento di vari scenari complessi, incluse le lesioni calcifiche¹⁸⁻²⁰.

Cutting balloon

Il CB, (Wolverine™ Boston Scientific, Marlborough, MA, USA) è un pallone NC armato di 3 (per i palloni da 2.0 fino a 3.25 mm di diametro) o 4 (da 3.5 a 4.0 mm di diametro) aterotomi disposti longitudinalmente e in parallelo lungo la superficie del pallone, che ne attribuiscono rigidità e un "crossing pro-

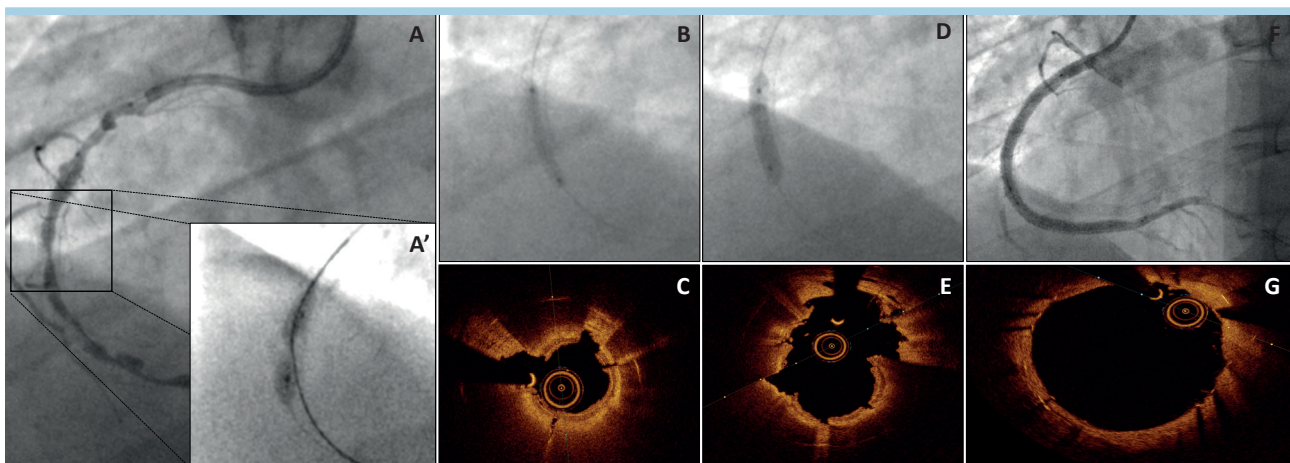


Figura 5. Lesione intra-stent severamente calcifica e indilatabile al tratto medio della coronaria destra (A,A'). (B) La litotrixis si dimostra efficace (chiare rime di frattura presenti alla tomografia a coerenza ottica, C) permettendo la completa espansione del pallone non compliant (D) con conseguente amplificazione delle rime di frattura e guadagno luminale (E). Buon risultato angiografico finale (F) con stent ben apposto e ben espanso (G).

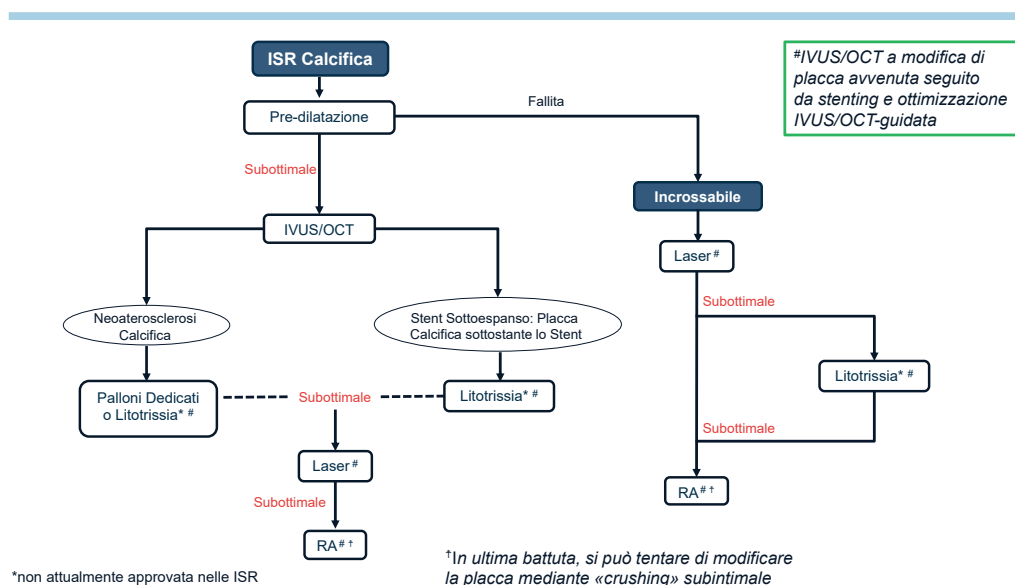


Figura 6. Algoritmo proposto per la gestione delle restenosi intra-stent (ISR) calcifiche. IVUS, ecografia intravascolare; NC, non compliant; OCT, tomografia a coerenza ottica; RA, aterectomia rotazionale.

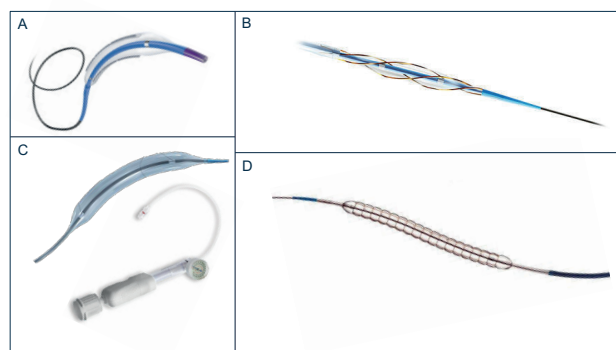


Figura 7. Palloni dedicati. (A) Wolverine (Boston Scientific, Natick, MA, USA) cutting balloon; (B) Angiosculpt (Philips, Amsterdam, Olanda) scoring balloon; (C) super high-pressure OPN non-compliant balloon (SIS Medical AG, Winterthur, Svizzera); (D) Chocolate XD® (Teleflex, Wayne, PA, USA) PTC balloon catheter.

file" poco favorevole (0.041-0.046"). Mediante l'espansione lenta e graduale, le microlame si ancorano alla placca, permettendo così al pallone, anche a basse pressioni, di esercitare la sua azione, creando fratture profonde. Si suggerisce di sottodimensionare il diametro del "cutting" di 0.5 mm rispetto al diametro di riferimento del vaso, al fine di minimizzare il rischio di perforazioni che attualmente rappresenta il vero limite al suo utilizzo. Il CB ha dimostrato di essere maggiormente efficace dei palloni convenzionali in scenari complessi, quali lesioni calcifiche *de novo* e ISR²¹⁻²³.

Chocolate balloon

Il Chocolate XD® PTC Balloon (Teleflex, Wayne, PA, USA) è un pallone caratterizzato da una impalcatura coercitiva in nitrato che ne determina il profilo peculiare a "cuscini" e "scanalature". Il dispositivo, disponibile in una larga gamma di

misure (2.0-3.5 mm, con intervalli di 0.5 mm), esercita la sua azione sulla placca senza incidere o lacerarla ma mediante la sua struttura "a cuscini" e "scanalature". I "cuscini" favoriscono l'espansione uniforme e controllata del pallone, mentre le "scanalature" minimizzano il barotrauma.

ATERECTOMIA (Figura 8)

Aterectomia rotazionale

Il principio sul quale si basa la tecnologia è quello del "differential cutting", per cui una fresa rotazionale rimuove selettivamente tessuto anelastico (calcio), non intaccando il tessuto elastico circostante.

Studi osservazionali supportano l'RA come alternativa ai palloni convenzionali per la preparazione delle lesioni calcifiche o resistenti, sebbene ancora non vi siano studi randomizzati che dimostrino il beneficio a lungo termine del suo utilizzo routinario²⁴⁻³².

Il concetto iniziale di "plaque debulking", sotteso ad una strategia particolarmente aggressiva nei confronti della lesione calcifica, nel tempo è stato gradualmente sostituito dal più conservativo principio della "plaque modification". Tale strategia suggerisce come l'utilizzo di frese di più piccolo calibro, con conseguente riduzione della dimensione dei cateteri guida e l'utilizzo dell'accesso radiale, non compromettono l'efficacia del trattamento e, in aggiunta, ne riducono le complicanze^{33,34}. Ulteriori accorgimenti per massimizzare la sicurezza e il successo procedurale sono l'utilizzo della tecnica "pecking motion" (picchiatura cadenzata) e la limitazione della durata delle corse³⁰.

Le indicazioni che giustificano l'utilizzo dell'RA sono: lesioni *de novo* indilatabili o presunte tali che presentino le sopra-citate caratteristiche all'imaging e lesioni *de novo* incrossabili. Utile è anche il suo utilizzo nel contesto delle lesioni ostiali, biforcazioni e occlusioni croniche totali³⁵⁻³⁹. Diversamente, l'RA non è normalmente raccomandata in caso di stenosi di bypass

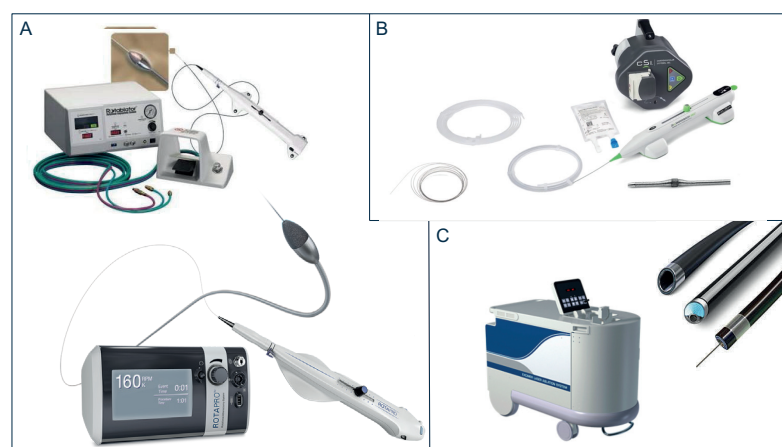


Figura 8. (A) Rotablator e Rotapro (Boston Scientific, Natick, MA, USA); (B) Diamondback 360® Coronary System (Cardiovascular Systems Inc., St. Paul, MN, USA); (C) CVX-300 (Philips, Amsterdam, Olanda) Excimer Laser System.

venosi e ISR⁴⁰. Un registro di 200 pazienti ha però suggerito come il trattamento con RA seguito da pallone medicato, possa essere fattibile ed efficace in caso di ISR severamente calcifiche che necessitano di “debulking” approfondito⁴¹.

Ulteriori relative controindicazioni sono: dissezioni estese del vaso target; lesioni trombotiche, per l’elevato rischio di embolizzazione all’avanzare della fresa; tortuosità; flusso distale ridotto, al fine di evitare di favorire un peggioramento della disfunzione del microcircolo a causa dell’embolizzazione del particolato frutto dell’azione ablativa dell’RA.

La terapia con Rotablator® (Boston Scientific, Natick, MA, USA) consiste quindi nell’avanzamento di una fresa rotazionale lungo una guida coronarica 0.09” dedicata (Rotawire). La fresa, di forma ovalare e ricoperta solo nella metà distale da microscopici frammenti di diamante, è disponibile in 8 diametri che vanno da 1.25 a 2.5 mm con intervalli variabili. Questa è connessa, mediante uno “shaft” coperto di Teflon, all’“advancer” dove si localizza la manopola per il controllo della fresa. L’ “advancer” è a sua volta collegato alla console che, mediante una turbina, permette il movimento rotazionale di tutto lo “shaft”. L’operatore comanda l’inizio della terapia mediante un sistema a pedali che incorpora, oltre il pedale di accensione, anche il bottone per l’attivazione della modalità Dynaglide. Recentemente la Boston Scientific ha lanciato sul mercato il nuovo sistema Rotapro che, a differenza del Rotablator, presenta tutti i comandi integrati sull’“advancer”, con la conseguente perdita del pedale. Questo rappresenta un notevole vantaggio per gli operatori in termini di facilità e comodità d’uso.

Un’oculata selezione dell’accesso vascolare è fondamentale, sia per assicurare l’adeguato supporto, sia per ridurre al minimo il rischio di complicanze vascolari. Nel caso di anatomie non complesse, che richiedono il trattamento con frese di diametro fino a 1.75 mm compatibili quindi con cateteri guida 6Fr, l’accesso radiale è ormai diventato quello di scelta^{42,43}. Nel caso si dovesse ricorrere a frese da 2.00-2.15 mm 7Fr compatibili, l’accesso radiale è ancora perseguibile con l’ausilio degli introduttori Glidesheats (Slender®, Terumo, Tokyo, Giappone) o di cateteri “sheathless”.

Nella scelta della fresa, si consiglia di mantenere un rapporto tra il diametro da adottare e il diametro di riferimento del vaso compreso tra 0.4 e 0.6 (Tabella 1)^{33,34,39,44}.

Escludendo le lesioni incrossabili a microcateteri, contesto nel quale il “wiring” diretto della Rotawire è la *conditio sine qua non* per l’RA, la pratica comune è quella di guadagnare la distalità del vaso con un filo guida “workhorse” e successivamente scambiarlo con la Rotawire mediante ausilio di microcatetere e “trapping technique”. Lo step procedurale successivo sarà dunque quello di avanzare la fresa fino e non oltre la prossimità della lesione target (posizione di sicurezza) in modalità Dynaglide (60 000-90 000 rpm). A questo punto l’operatore disattiverà la modalità Dynaglide e passerà in modalità trattamento (velocità di rotazione raccomandata 135 000-180 000 rpm). Pertanto, la fresa verrà avanzata in “pecking motion”. Ciascuna corsa di trattamento (10-15s) deve essere intervallata da una pausa di circa 30s, al fine di prevenire il surriscaldamento del sistema e ridurre il rischio di ischemia e “slow/no flow”. L’intera procedura viene eseguita sotto infusione continua di soluzione salina eparinizzata. A riduzione di placca avvenuta, la fresa guadagnerà la distalità della lesione target in modo fluido e senza resistenza in entrambe le direzioni (“polishing run”). Successivamente il

Tabella 1. Calibro della fresa raccomandato secondo il diametro di riferimento del vaso con associato catetere guida compatibile³⁹.

Calibro fresa (mm)	Diametro di riferimento (mm)	Diametro minimo del catetere guida (Fr)
1.25	2.5	5
1.5	3.0	6
1.75	3.5	6
2.0	4.0	7
2.15	4.3	7
2.25	4.5	8

sistema verrà ritirato in modalità Dynaglide per procedere all'angioplastica^{39,44}.

Le complicanze più comunemente associate alla terapia con RA sono l'intrappolamento della fresa, "slow/no flow", dissezioni e perforazioni^{30,40}.

L'intrappolamento della fresa (0.5-1% dei casi⁴⁵) è causato dal suo sovradimensionamento ("burr oversizing"), decelerazioni improvvise (>5000 rpm), da manovre di spinta piuttosto che di "pecking motion", velocità di rotazione inadeguata e arresto della fresa nel contesto della lesione. In caso di intrappolamento, la prima strategia adottabile è quella di tirare manualmente il sistema⁴⁵. Le alternative suggerite sono: 1) mobilizzare la fresa mediante un pallone gonfiato prossimalmente ad essa⁴⁶; 2) "deep intubation" in prossimità della fresa per poi tirare lo "shaft" cercando di mantenere il catetere guida/catetere "child-in-mother" in posizione, facendo leva su di esso⁴⁷; 3) "tracking" subintimale e rientro distale seguito da dilatazione con pallone per mobilizzare la fresa⁴⁸; 4) cardiocirurgia.

"Slow flow" e "no flow" (0.0-2.6% dei casi³⁹) sono causati dall'embolizzazione distale del particolato derivante dall'ablazione dei tessuti, sommata al rilascio di mediatori ad azione protrombotica e vasospastica. All'insorgenza di questo fenomeno è consigliabile interrompere la terapia con RA e somministrare vasodilatatori (nitrati, adenosina, verapamil o nitroprussiato). L'incidenza di questo fenomeno è limitata dalla continua infusione di soluzione salina nel sistema, da un'ottimale terapia antitrombotica e dall'esperienza dell'operatore.

La dissezione e la perforazione (1.7-5.9% dei casi) sono anch'esse temibili complicanze dell'RA che necessitano di gestione e trattamento repentini in quanto possono essere causa di ischemia e infarto miocardico acuto, instabilità emodinamica e tamponamento cardiaco³⁹.

Aterectomia orbitale

Si basa sul funzionamento del Diamondback 360® Coronary System (Cardiovascular Systems Inc., St. Paul, MN, USA) che consiste nel movimento di una corona eccentrica e diamantata nella sua interezza, montata all'estremità di uno "shaft" a sua volta collegato con una console pneumatica. Come per l'RA, il principio che sottende l'azione dell'OA è il "differential cutting". La corona, avanzando lungo una guida dedicata (ViperWire 0.012", 0.014" alla punta) agisce sul tessuto seguendo un moto orbitale e sfruttando la forza centrifuga, rimanendo in contatto solo con un lato del vaso, mantenendo quindi continua la perfusione e favorendo l'allontanamento delle microparticelle derivate dall'abrasione della placca. La corona esercita la sua azione in modo bi-direzionale (avanti e indietro). Un lubrificante dedicato (ViperSlide®) è infuso continuamente nel sistema per ridurre la frizione e il surriscaldamento.

La corona, sebbene disponibile solo in 1.25 mm (6Fr compatibile), riesce a trattare efficacemente anche vasi di elevato diametro variandone velocità di rotazione (bassa [80000 rpm] per vasi medio-piccoli e alta [120000 rpm] per vasi medio-grandi) e il ritmo di avanzamento (più basso è il ritmo, più larga è la traiettoria e viceversa). Comunque, è consigliato di avanzare la fresa 1-3 mm al secondo. La lunghezza delle corse di trattamento non dovrebbe superare i 30s, intervallati da pause di uguale durata⁴⁹.

L'utilizzo dell'OA è raccomandato per il trattamento di lesioni calcifiche *de novo* e sconsigliato in caso di ISR, bypass, presenza di dissezioni maggiori e lesioni trombotiche³⁰.

I trial ORBIT I e II hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza della tecnologia, riportandone dati incoraggianti in termini di successo e complicanze procedurali e risultati a lungo termine, questi ultimi poi confermati da registri "real-world"⁴⁹. Ulteriori studi comprensivi di analisi OCT hanno comparato l'efficacia dell'OA vs RA nella preparazione della lesione, sottolineando il vantaggio dell'OA specie in vasi di grosso calibro⁵⁰ e le modifiche di placca più profonde⁵¹. Tuttavia, non esistono studi randomizzati di RA vs OA.

Mentre il sistema risulta già disponibile negli Stati Uniti, la sua commercializzazione in Europa è imminente.

Laser

L'ELCA agisce sulla placca mediante l'emissione di energia ad ultravioletti (lunghezza d'onda 308 nm). L'energia emessa del catetere-laser abla i tessuti mediante tre differenti meccanismi: 1) fotochimico, rottura dei legami carbonio-carbonio dei tessuti; 2) fototermico, innalzamento della temperatura intracellulare che favorisce la rottura della membrana cellulare; 3) fotomeccanico, genesi di bolle di vapore che, esplodendo, alterano la placca. Il sistema laser CVX-300 (Philips, Amsterdam, Olanda) emette energia pulsatile ad alta potenza che penetra fino a 30-50 µm e vaporizza sottili sezioni di tessuto senza causare danni collaterali significativi. Il sistema consiste in un generatore e un catetere-laser "monorail" dedicato compatibile con le guide coronarie 0.014" convenzionali. I cateteri sono disponibili in 0.9, 1.4, 1.7 e 2.0 mm, compatibili rispettivamente con cateteri guida da 5, 6, 7 e 8Fr. La scelta del catetere segue il rapporto catetere/diametro di riferimento del vaso 0.5/0.6¹.

Attualmente l'uso dell'ELCA è limitato a lesioni incrossabili e indilatabili, sebbene associato ad un rischio relativamente elevato di dissezione e perforazione del vaso nelle lesioni *de novo*. Rappresenta invece un'alternativa validissima in caso di ISR⁶. Comunque, il grado di calcificazione sembra impattare negativamente sull'efficacia della terapia con ELCA.

Litotriassia intravascolare

La tecnologia insita nel sistema Shockwave C² Medical Rx Lithotripsy (Shockwave Medical, Inc.; Santa Clara, CA, USA) trasforma energia elettrica in energia meccanica che viene emessa sottoforma di onde meccaniche ad alta velocità (Figura 9). Esso è costituito da tre componenti: pallone, cavi connettori e generatore di energia.

Tramite due trasduttori radiopachi integrati, il pallone rilascia onde soniche circonferenziali e ad andamento pulsatile, capaci di fratturare il calcio superficiale e profondo minimizzando il danno del tessuto circostante. I frammenti di calcio che ne derivano non embolizzano distalmente ma, contrariamente a quanto accade durante il trattamento con aterectomia, rimangono *in situ*^{52,53}.

Il pallone da IVL è un pallone SC, "monorail", di lunghezza standardizzata (12 mm), disponibile in più misure (2.5-4.0, con intervalli di 0.25 mm), con un "crossing profile" tra 0.043" e 0.046" e compatibile con cateteri guida 6Fr e guide 0.014" standard. La sua preparazione è simile a quella dei palloni convenzionali, sebbene si debba fare particolare attenzione affinché il sistema sia privo d'aria residua; l'"indeflator" deve essere riempito di mezzo di contrasto e soluzione salina



Figura 9. Intravascular Lithotripsy Coronary System (Shockwave Medical, Inc.; Santa Clara, CA, USA).

con rapporto 1:1. Successivamente si connette lo “shaft” al generatore di energia mediante il cavo connettore. Il “sizing” del pallone è condizionato dal diametro di riferimento del vaso (rapporto 1:1) al fine di garantire una corretta apposizione e rilascio efficace della terapia. Una volta posizionato, il pallone verrà gonfiato alla pressione subnomiale di 4 atm e apposto alla parete vasale, solo a questo punto verrà dato il via alla terapia mediante un pulsante localizzato sul cavo connettore. Per ogni ciclo di trattamento il pallone può rilasciare fino a 10 impulsi di energia, per un massimo di 8 cicli (80 impulsi in totale). Per lesioni calcifiche più lunghe di 12 mm e che richiedono trattamento con IVL, il pallone deve essere riposizionato per il corretto rilascio delle onde sonore lungo tutta l'estensione della lesione.

L'IVL è attualmente approvata solo per il trattamento delle lesioni calcifiche *de novo* ed ogni uso al di fuori di questa indicazione è da considerarsi “off-label”. Difatti, i trial Disrupt CAD I e II hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza della tecnologia Shockwave solo nella suddetta popolazione in termini di un'adeguata preparazione della lesione e guadagno lumenale in assenza di complicanze procedurali significative ed eventi maggiori durante la degenza ospedaliera. L'incidenza

degli eventi cardiovascolari avversi maggiori (morte da causa cardiaca, infarto miocardico e rivascolarizzazione del vaso target) a 30 giorni è risultata del 5% e 7.6% per il Disrupt CAD I e II, rispettivamente^{54,55}.

Dalla messa in commercio del dispositivo, l'esperienza “real-world” ha visto l'IVL confrontarsi efficacemente con scenari complessi (sindrome coronarica acuta, angioplastica percutanea del tronco comune, occlusioni croniche totali e ISR) senza riportare complicanze significative, avanzando quindi ipotesi sulle sue future applicazioni^{19,53,56-61}. Al momento, la letteratura riporta un unico caso di perforazione coronarica che ha richiesto il trattamento con stent camiciato⁶².

L'evidente facilità d'uso e la sicurezza dell'IVL fa sì che non richieda un training specifico.

CONCLUSIONI

Il trattamento percutaneo della malattia calcifica rimane, ancora oggi, di elevata complessità, impattando sul successo procedurale e sui risultati a lungo termine. L'utilizzo dell'imaging invasivo, applicato ad algoritmi procedurali standardizzati, assiste tutte le fasi della procedura ed aiuta il cardiologo interventista a raggiungere in sicurezza il miglior risultato possibile. Nuovi dispositivi divenuti recentemente disponibili sul mercato, come l'IVL e l'AO, possono contribuire al miglioramento del risultato procedurale e potenzialmente di quello a lungo termine.

RIASSUNTO

La presenza di calcio nel contesto della malattia coronarica aumenta la complessità del suo trattamento per via percutanea, impattando sul successo procedurale e sui risultati a breve e a lungo termine. Dispositivi dedicati come palloni specializzati, aterectomia e litotrixis intravascolare, in combinazione con l'imaging coronarico, vengono in aiuto ai cardiologi interventisti per far fronte a questo scenario. La presente rassegna vuole offrire un'analisi pratica delle tecnologie oggi disponibili per il trattamento delle lesioni calcifiche e delle modalità di integrazione nel contesto di un approccio interventistico standardizzato.

Parole chiave. Aterectomia; Dispositivi; Lesioni coronariche calcifiche; Litotrixis intravascolare.

BIBLIOGRAFIA

1. Dini CS, Nardi G, Ristalli F, Mattesini A, Hamiti B, Di Mario C. Contemporary approach to heavily calcified coronary lesions. *Interv Cardiol Rev* 2019;14:154-63.
2. Wiemer M, Butz T, Schmidt W, Schmitz KP, Horstkotte D, Langer C. Scanning electron microscopic analysis of different drug eluting stents after failed implantation: from nearly undamaged to major damaged polymers. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;75:905-11.
3. Tzafiri AR, Garcia-Polite F, Zani B, et al. Calcified plaque modification alters local drug delivery in the treatment of peripheral atherosclerosis. *J Control Release* 2017;264:203-10.
4. G  n  reux P, Madhavan MV, Mintz GS, et al. Ischemic outcomes after cor-

- onary intervention of calcified vessels in acute coronary syndromes. Pooled analysis from the HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) and ACUTY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trials. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1845-54.
5. Mintz GS. Intravascular imaging of coronary calcification and its clinical implications. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;8:461-71.
6. De Maria GL, Scarsini R, Banning AP. Management of calcific coronary artery lesions: is it time to change our interventional therapeutic approach? *JACC Cardiovasc Interv* 2019;12:1465-78.
7. R  ber L, Mintz GS, Koskinas KC, et al. Clinical use of intracoronary imaging.

- Part 1: guidance and optimization of coronary interventions. An expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. *EuroIntervention* 2018;14:656-77.
8. Maejima N, Hibi K, Saka K, et al. Relationship between thickness of calcium on optical coherence tomography and crack formation after balloon dilatation in calcified plaque requiring rotational atherectomy. *Circ J* 2016;80:1413-9.
9. Venuti G, D'Agosta G, Tamburino C, La Manna A. Coronary lithotripsy for failed rotational atherectomy, cutting balloon, scoring balloon, and ultra-high-pressure non-compliant balloon. *Catheter Cardiovasc Interv* 2019;94:E111-5.
10. Buccheri S, Franchina G, Romano S, et al. Clinical outcomes following in-

travascular imaging-guided versus coronary angiography-guided percutaneous coronary intervention with stent implantation: a systematic review and Bayesian network meta-analysis of 31 studies and 17,882 patients. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:2488-98.

11. Mahmood A, Banerjee S, Brilakis ES. Applications of the distal anchoring technique in coronary and peripheral interventions. *J Invasive Cardiol* 2011;23:291-4.

12. Hirokami M, Saito S, Muto H. Anchoring technique to improve guiding catheter support in coronary angioplasty of chronic total occlusions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006;67:366-71.

13. Finn MT, Green P, Nicholson W, et al. Mother-daughter-granddaughter double guideliner technique for delivering stents past multiple extreme angulations. *Circ Cardiovasc Interv* 2016;9:e003961.

14. Raja Y, Routledge HC, Doshi SN. A noncompliant, high pressure balloon to manage undilatable coronary lesions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;75:1067-73.

15. Secco GG, Ghione M, Mattesini A, et al. Very high-pressure dilatation for undilatable coronary lesions: indications and results with a new dedicated balloon. *EuroIntervention* 2016;12:359-65.

16. Secco GG, Buettner A, Parisi R, et al. Clinical experience with very high-pressure dilatation for resistant coronary lesions. *Cardiovasc Revasc Med* 2019;20:1083-7.

17. Felekos I, Karamasis G V, Pavlidis AN. When everything else fails: high-pressure balloon for undilatable lesions. *Cardiovasc Revasc Med* 2018;19(3 Pt A):306-13.

18. Fonseca A, de Costa JR, Abizaid A, et al. Intravascular ultrasound assessment of the novel AngioSculpt scoring balloon catheter for the treatment of complex coronary lesions. *J Invasive Cardiol* 2008;20:21-7.

19. Otsuka Y, Koyama T, Imoto Y, et al. Prolonged inflation technique using a scoring balloon for severe calcified lesion: creep phenomenon. *Int Heart J* 2017;58:982-7.

20. Kawase Y, Saito N, Watanabe S, et al. Utility of a scoring balloon for a severely calcified lesion: bench test and finite element analysis. *Cardiovasc Interv Ther* 2014;29:134-9.

21. Mauri L, Bonan R, Weiner BH, et al. Cutting balloon angioplasty for the prevention of restenosis: results of the Cutting Balloon Global Randomized Trial. *Am J Cardiol* 2002;90:1079-83.

22. Karvouni E, Stankovic G, Albiero R, et al. Cutting balloon angioplasty for treatment of calcified coronary lesions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;54:473-81.

23. Okura H, Hayase M, Shimodono S, et al. Mechanisms of acute lumen gain following cutting balloon angioplasty in calcified and noncalcified lesions: an intra-

vascular ultrasound study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002;57:429-36.

24. Abdel-Wahab M, Baev R, Dieker P, et al. Long-term clinical outcome of rotational atherectomy followed by drug-eluting stent implantation in complex calcified coronary lesions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013;81:285-91.

25. Benezet J, Díaz de la Llera LS, Cubero JM, Villa M, Fernández-Quero M, Sánchez-González Á. Drug-eluting stents following rotational atherectomy for heavily calcified coronary lesions: long-term clinical outcomes. *J Invasive Cardiol* 2011;23:28-32.

26. Rathore S, Matsuo H, Terashima M, et al. Rotational atherectomy for fibro-calcific coronary artery disease in drug eluting stent era: procedural outcomes and angiographic follow-up results. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;75:919-27.

27. Vaquerizo B, Serra A, Miranda F, et al. Aggressive plaque modification with rotational atherectomy and/or cutting balloon before drug-eluting stent implantation for the treatment of calcified coronary lesions. *J Interv Cardiol* 2010;23:240-8.

28. Furuichi S, Sangiorgi GM, Godino C, et al. Rotational atherectomy followed by drug-eluting stent implantation in calcified coronary lesions. *EuroIntervention* 2009;5:370-4.

29. Clavijo LC, Steinberg DH, Torguson R, et al. Sirolimus-eluting stents and calcified coronary lesions: clinical outcomes of patients treated with and without rotational atherectomy. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006;68:873-8.

30. Barbato E, Shlofmitz E, Milkas A, Shlofmitz R, Azzalini L, Colombo A. State of the art: evolving concepts in the treatment of heavily calcified and undilatable coronary stenoses – from debulking to plaque modification, a 40-year-long journey. *EuroIntervention* 2017;13:696-705.

31. Abdel-Wahab M, Richardt G, Joachim Büttner H, et al. High-speed rotational atherectomy before paclitaxel-eluting stent implantation in complex calcified coronary lesions: the randomized ROTAX-US (Rotational Atherectomy Prior to Taxus Stent Treatment for Complex Native Coronary Artery Disease) trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:10-9.

32. Abdel-Wahab M, Toelg R, Byrne RA, et al. High-speed rotational atherectomy versus modified balloons prior to drug-eluting stent implantation in severely calcified coronary lesions: the randomized prepare-CALC trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2018;11:e007415.

33. Whitlow PL, Bass TA, Kipperman RM, et al. Results of the study to determine rotablator and transluminal angioplasty strategy (STRATAS). *Am J Cardiol* 2001;87:699-705.

34. Safian RD, Feldman T, Muller DWM, et al. Coronary Angioplasty and Rotabla-

tor Atherectomy Trial (CARAT): immediate and late results of a prospective multicenter randomized trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;53:213-20.

35. Karvouni E, Di Mario C, Nishida T, et al. Directional atherectomy prior to stenting in bifurcation lesions: a matched comparison study with stenting alone. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;53:12-20.

36. Tsuchikane E, Aizawa T, Tamai H, et al. Pre-drug-eluting stent debulking of bifurcated coronary lesions. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1941-5.

37. Nageh T, Kulkarni NM, Thomas MR. High-speed rotational atherectomy in the treatment of bifurcation-type coronary lesions. *Cardiology* 2001;95:198-205.

38. Ito H, Piel S, Das P, et al. Long-term outcomes of plaque debulking with rotational atherectomy in side-branch ostial lesions to treat bifurcation coronary disease. *J Invasive Cardiol* 2009;21:598-601.

39. Sharma SK, Tomey MI, Teirstein PS, et al. North American expert review of rotational atherectomy. *Circ Cardiovasc Interv* 2019;12:e007448.

40. Gupta T, Weinreich M, Greenberg M, Colombo A, Latib A. Rotational atherectomy: a contemporary appraisal. *Interv Cardiol* 2019;14:182-9.

41. Hachinohe D, Kashima Y, Hirata K, et al. Treatment for in-stent restenosis requiring rotational atherectomy. *J Interv Cardiol* 2018;31:747-54.

42. Kotowycz MA, Khan SQ, Freixa X, et al. Rotational atherectomy through the radial artery is associated with similar procedural success when compared with the transfemoral route. *Coron Artery Dis* 2015;26:254-8.

43. Watt J, Oldroyd KG. Radial versus femoral approach for high-speed rotational atherectomy. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;74:550-4.

44. Barbato E, Carrié D, Dardas P, et al. European expert consensus on rotational atherectomy. *EuroIntervention* 2015;11:30-6.

45. Sulimov DS, Abdel-Wahab M, Toelg R, Kassner G, Geist V, Richardt G. Stuck rotablator: the nightmare of rotational atherectomy. *EuroIntervention* 2013;9:251-8.

46. Sakakura K, Ako J, Momomura SI. Successful removal of an entrapped rotablation burr by extracting drive shaft sheath followed by balloon dilatation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011;78:567-70.

47. Cunningham M, Egred M. GuideLiner, a child-in-a-mother catheter for successful retrieval of an entrapped rotablator burr. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012;79:271-3.

48. Tanaka Y, Saito S. Successful retrieval of a firmly stuck rotablator burr by using a modified STAR technique. *Catheter Cardiovasc Interv* 2016;87:749-56.

49. Shlofmitz E, Jeremias A, Shlofmitz

- R, Ali ZA. Lesion preparation with orbital atherectomy. *Interv Cardiol* 2019;14:169-73.
50. Yamamoto MH, Maehara A, Karimi Galougahi K, et al. Mechanisms of orbital versus rotational atherectomy plaque modification in severely calcified lesions assessed by optical coherence tomography. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:2584-6.
51. Kini AS, Vengrenyuk Y, Pena J, et al. Optical coherence tomography assessment of the mechanistic effects of rotational and orbital atherectomy in severely calcified coronary lesions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015;86:1024-32.
52. Ali ZA, Brinton TJ, Hill JM, et al. Optical coherence tomography characterization of coronary lithoplasty for treatment of calcified lesions: first description. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10:897-906.
53. La Manna A, D'Agosta G, Venuti G, Tamburino C. Cracking the plaque with coronary lithotripsy: mechanistic insights from optical coherence tomography. *J Invasive Cardiol* 2020;32:E14.
54. Brinton TJ, Ali ZA, Hill JM, et al. Feasibility of shockwave coronary intravascular lithotripsy for the treatment of calcified coronary stenoses. *Circulation* 2019;139:834-6.
55. Ali ZA, Nef H, Escaned J, et al. Safety and effectiveness of coronary intravascular lithotripsy for treatment of severely calcified coronary stenoses: the Disrupt CAD II Study. *Circ Cardiovasc Interv* 2019;12:e008434.
56. Wong B, El-Jack S, Khan A, et al. Treatment of heavily calcified unprotected left main disease with lithotripsy: the first case series. *J Invasive Cardiol* 2019;31:E143-7.
57. Wong B, El-Jack S, Newcombe R, et al. Shockwave intravascular lithotripsy of calcified coronary lesions in ST-elevation myocardial infarction: first-in-man experience. *J Invasive Cardiol* 2019;31:E73-5.
58. Aksoy A, Salazar C, Becher MU, et al. Intravascular lithotripsy in calcified coronary lesions: a prospective, observational, multicenter registry. *Circ Cardiovasc Interv* 2019;12:e008154.
59. Yeoh J, Hill J, Spratt JC. Intravascular lithotripsy assisted chronic total occlusion revascularization with reverse controlled antegrade retrograde tracking. *Catheter Cardiovasc Interv* 2019;93:1295-7.
60. Alawami M, Thirunavukarasu S, Ahmed J, El-Omar M. Intravascular lithotripsy to treat an underexpanded coronary stent: 4-month angiographic and OCT follow-up. *Catheter Cardiovasc Interv* 2020 Jan 20. doi: 10.1002/ccd.28738 [Epub ahead of print].
61. Chen G, Zrenner B, Pyxaras SA. Combined rotational atherectomy and intravascular lithotripsy for the treatment of severely calcified in-stent neoatherosclerosis: a mini-review. *Cardiovasc Revasc Med* 2019;20:819-21.
62. Simsek C, Vos J, IJsselmuiden A, et al. Coronary artery perforation after shock-wave intravascular lithotripsy. *JACC Case Rep* 2020;2:247-9.