

CORRISPONDENZA

Come estendere l'indicazione di una tecnica senza confrontarla con la terapia accreditata del migliore rapporto rischi/benefici: il caso dello *stenting* carotideo non raffrontato alla terapia medica nel trial CREST

A proposito dello studio CREST¹ egregiamente commentato da Cao e Castriota² nel numero di aprile 2011 del *Giornale Italiano di Cardiologia*, suscita perplessità il riscontro di una foltissima rappresentanza di pazienti con stenosi carotidea asintomatica (1181 pazienti senza storia di disturbi neurologici focali pari al 47% del totale) arruolati nello studio per essere avviati o ad angioplastica con *stenting* (CAS) o ad endoarterectomia carotidea (CEA). Infatti, la mancata inclusione di un braccio assegnato a terapia esclusivamente medica (antipertensivi, statine e antiaggreganti) potrebbe avere nuociuto alla plausibilità e correttezza metodologica dello studio CREST. Quindi la critica riportata nel commento di Castriota, secondo la quale l'aver arruolato una casistica composta per il 47% di asintomatici a relativamente basso rischio di ictus ischemico avrebbe impedito di cogliere la precedentemente dimostrata superiorità del trattamento chirurgico rispetto a quello endovascolare³, potrebbe essere convertita *tout court* in una sconfessione dell'intero impianto metodologico dello studio CREST, motivata dall'esclusione inopinata e inesplicabile della terapia alla quale fino a prova contraria è da riconoscersi oggi la maggiore efficacia, nel caso dei pazienti senza storia di sintomi neurovascolari, ovvero la terapia medica aggressiva con antipertensivi, antidiuretici e antiaggreganti piastrinici, con l'aggiunta nei diabetici di terapia ipoglicemizzante idonea, modulata sulla base dei livelli di emoglobina glicosilata.

Ancora, l'attribuzione di un valore di lesione *culprit* ad una stenosi carotidea omolaterale al territorio cerebrale sede dell'insulto ischemico può essere considerata come ipotesi plausibile e la prevenzione secondaria attuata con l'ausilio di CEA o CAS può analogamente essere equiparata ad incognita che vale la pena di affrontare, sulla base di una ponderazione scrupolosa del rapporto rischi-benefici; invece, nella categoria dei 1181 pazienti CREST con stenosi carotidea asintomatica, appare arbitraria l'adozione in prevenzione primaria di tecniche gravate anche in mani esperte da una probabilità a 30 giorni di eventi gravi periprocedurali (ictus, infarto miocardico acuto, morte) stimata pari al 4-5%¹, quando è noto che con terapia esclusivamente farmacologica il rischio di ictus ischemico a 2 anni non raggiunge l'1%⁴. Tra gli studi che corroborano questo punto di vista c'è quello recente di Marquardt et al.⁵, uno studio di coorte prospettico *nested* che su un totale di 101 pazienti asintomatici con stenosi carotidea $\geq 50\%$, lasciati in terapia esclusivamente medica – con impiego di statine (tutti, indipendentemente dai livelli di colesterolemia), antiaggreganti piastrinici (aspirina e/o clopidogrel) e antipertensivi (in caso di valori pressori $>130/80$ mmHg) – e seguiti per un follow-up medio di 3 anni, attesta un outcome eccellente: i rischi di ictus ischemico e di attacchi ischemici transitori ipsilaterali alla carotide sede di stenosi sono risultati di appena lo 0.34% e 1.78% per anno, rispettivamente! Questi e altri riscontri hanno portato all'inferenza⁶ che tanto il CAS che la CEA dovrebbero essere considerati inappropriati nei pazienti con stenosi carotidea asintomatica, o quanto meno riservati a situazioni eccezionali. Un ulteriore punto da rimarcare, infine, potrebbe essere il seguente: mentre nella patogenesi degli eventi ischemici cardia-

ci (angina instabile, infarto miocardico acuto) l'eventualità di un'ischemia miocardica da embolizzazione distale di placca ulcerata del circolo coronarico epicardico non è abitualmente considerata, viceversa, nel caso delle placche carotidee, viene usualmente enfatizzata una loro responsabilità nella genesi di episodi ischemici cerebrali attraverso un ruolo – il più delle volte preteso piuttosto che ecograficamente dimostrato – di sorgenti di gittate emboliche fibrino-piastriniche piuttosto che con meccanismo di ostruzione emodinamica "critica". Inoltre, mentre per lo studio della riserva di flusso coronarico i test abbondano e vengono eseguiti di routine, i test che sono stati proposti per saggiare la riserva vasodilatatoria cerebrale non vengono in realtà quasi mai adottati nella routine diagnostica e prognostica dei pazienti con stenosi carotidea asintomatica⁷. Forse sarebbe il caso di interessarsi di più della possibilità che in presenza di cadute pressorie (da causa aritmica, in particolare) condizionanti fenomeni transitori di ipoperfusione cerebrale globale, soprattutto nei pazienti anziani con deterioramento della capacità di autoregolazione delle resistenze dei piccoli vasi cerebrali, una stenosi carotidea dell'ordine del 50-70% sia in grado di propiziare una caduta critica di flusso e di ossigenazione a livello di distretto cortico-cerebrale vulnerabile, perché servito da letto diffusamente aterosclerotico.

In quest'ottica di valorizzazione preminente del momento patogenetico emodinamico piuttosto che carotido-embolico crediamo che si orienteranno le valutazioni future e i conseguenti approcci terapeutici. Intanto resta l'incognita delle lesioni cerebrali ischemiche asintomatiche (silenti) di nuova insorgenza, diagnosticate con risonanza magnetica cerebrale a diffusione effettuata subito dopo le procedure di rivascularizzazione con CAS. Tali lesioni sarebbero dovute a mobilitazione periprocedurale di minuscoli frammenti di placche in grado di eludere i filtri per neuroprotezione pure molto sofisticati e specifici per la profilassi dell'embolia perioperatoria durante procedure di CAS. Episodici report attinenti a questo problema, constatato anche nei *team* che usano routinariamente sistemi di protezione cerebrale di avanzata concezione, sono segnalati in letteratura⁸⁻¹⁰ e stanno alimentando una serrata polemica vertente sulla congruità del rapporto rischi-benefici delle procedure di CAS eseguite su placche *soft* con elevato potenziale di microdisseminazione embolica perioperatoria.

Renato De Vecchis¹, Antonio Ciccarelli², Carmelina Ariano²

¹Servizio di Cardiologia, Presidio Sanitario Intermedio "Elena d'Aosta", Napoli

²Servizio di Neuroriabilitazione, Clinica "S. Maria del Pozzo", Somma Vesuviana (NA)

BIBLIOGRAFIA

1. Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, et al.; CREST Investigators. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010;363:11-23.
2. Cao P, De Rango P, Castriota F. Lo studio CREST. *G Ital Cardiol* 2011;12:235-9.
3. Ederle J, Dobson J, Featherstone RL, et al.; International Carotid Stenting Study Investigators. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:985-97.

CORRISPONDENZA

4. Spence JD. Asymptomatic carotid stenosis: mainly a medical condition. *Vascular* 2010;18:123-9.
5. Marquardt L, Geraghty OC, Mehta Z, Rothwell PM. Low risk of ipsilateral stroke in patients with asymptomatic carotid stenosis on best medical treatment: a prospective, population-based study. *Stroke* 2010;41:e11-7.
6. Spence JD. Is there a role for revascularisation in asymptomatic carotid stenosis? No. *BMJ* 2010;341:c4900.
7. Silvestrini M, Vernieri F, Pasqualetti P, et al. Impaired cerebral vasoreactivity and risk of stroke in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 2000;283:2122-7.
8. Kastrup A, Nägele T, Gröschel K, et al. Incidence of new brain lesions after carotid stenting with and without cerebral protection. *Stroke* 2006;37:2312-6.
9. Hammer FD, Lacroix V, Duprez T, et al. Cerebral microembolization after protected carotid artery stenting in surgical high-risk patients: results of a 2-year prospective study. *J Vasc Surg* 2005;42:847-53.
10. Bonati LH, Jongen LM, Haller S, et al.; ICSS-MRI Study Group. New ischaemic brain lesions on MRI after stenting or endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a substudy of the International Carotid Stenting Study (ICSS). *Lancet Neurol* 2010;9:353-62.