



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MESSINA**

**DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA E SPERIMENTALE**

**DOTTORATO DI RICERCA IN “SCIENZE BIOMEDICHE CLINICHE E SPERIMENTALI”  
XXXII CICLO**

**COORDINATORE: CH.MO PROF. F. SQUADRITO**

---

**L'UTILIZZO DELLE TECNICHE DI ATERECTOMIA E  
LITOTRISSIA PER IL TRATTAMENTO DI  
LESIONI CORONARICHE CALCIFICHE:  
RISULTATI INTRAPROCEDURALI E A DISTANZA  
IN DUE CENTRI AD ALTO VOLUME**

Tesi di Dottorato del

**Dott. Giampiero VIZZARI**

Relatore/Tutor: **Ch.mo Prof. Giuseppe ORETO**

Correlatore: **Ch.mo Prof. Giuseppe ANDÒ**

**S.S.D. MED/11**

## **INDICE**

- 1. INTRODUZIONE**
  - 2. DIAGNOSI DELLE CALCIFICAZIONI CORONARICHE**
    - 2.1 TC CORONARICA**
    - 2.2 ANGIOGRAFIA CORONARICA**
    - 2.3 IMAGING INTRAVASCOLARE**
      - 2.3.1 Intravascular Ultrasound (IVUS)**
      - 2.3.2 Optical Coherence Tomography (OCT)**
  - 3. MANAGEMENT DELLE LESIONI CORONARICHE CALCIFICHE**
    - 3.1 ACCESSI, CATETERE GUIDA E GUIDE CORONARICHE**
    - 3.2 TECNICHE PROCEDURALI**
  - 4. TECNICHE BASATE SU PALLONE**
  - 5. ATRECTOMIA ROTAZIONALE**
    - 5.1 INTRODUZIONE**
    - 5.2 PRINCIPI DELL'ATERECTOMIA ROTAZIONALE**
    - 5.3 INDICAZIONI ALL'ATERECTOMIA ROTAZIONALE**
    - 5.4 PROCEDURA**
    - 5.5 CONTROINDICAZIONI**
    - 5.6 PREVENZIONE E GESTIONE DELLE COMPLICANZE**
  - 6. LASER AD ECCIMERI**
    - 6.1 PRINCIPI DELL'ANGIOPLASTICA LASER**
    - 6.2 IL SISTEMA LASER A ECCIMERI**
    - 6.3 LESIONI**
  - 7. LITOTRISSIA INTRACORONARICA**
    - 7.1 INTRODUZIONE**
    - 7.2 DATI A SUPPORTO DELL'USO DELLA LITOTRISSIA**
    - 7.3 COMPONENTI DI IVL**
    - 7.4 CONSIDERAZIONI PROCEDURALI PER IVL**
  - 8. IL NOSTRO REGISTRO**
    - 8.1 METODI**
      - 8.1.1 Disegno e popolazione di studio**
      - 8.1.2 Dettagli procedurali**
      - 8.1.3 Follow-up ed endpoint**
      - 8.1.4 Analisi statistica**
    - 8.2 RISULTATI**
      - 8.2.1 Popolazione di studio e caratteristiche di base**
      - 8.2.2 Lesioni e caratteristiche procedurali**
      - 8.2.3 Risultati intraprocedurali e intraricovero**
      - 8.2.4 Risultati clinici a medio termine**
      - 8.2.5 Sottogruppo Shockwave (7 pz.)**
    - 8.3 DISCUSSIONE**
    - 8.4 CONCLUSIONI**
- BIBLIOGRAFIA**

## 1. INTRODUZIONE

Le lesioni coronariche marcatamente calcifiche rappresentano una sfida per il cardiologo interventista in quanto comunemente associate ad un maggior “burden” di placca e a un elevato grado di complessità.[1, 2] Specifici pattern di calcificazione coronarica, come noduli calcifici e microcalcificazioni coronariche, sono risultati associati ad una maggiore instabilità e vulnerabilità di placca, con esaltata reattività piastrinica e conseguente trombogenicità del sangue.[3-5] Bourantas *et al.* hanno mostrato come l’angioplastica eseguita in coronarie marcatamente calcifiche sia associata a maggiore incidenza di infarti miocardici, a rivascolarizzazioni coronariche ripetute con minore probabilità di ricevere una rivascolarizzazione completa e ad un tasso di mortalità più elevato.[6] Come tale, questa condizione sembra rappresentare un fattore predittivo di prognosi peggiore dopo angioplastica coronarica, indipendente dalla presentazione clinica e dalla scelta degli stent impiantati.[7, 8]

Nell’analisi aggregata dei Trial Randomizzati ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) e dell’HORIZON-AMI (Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction), la PCI (percutaneous coronary intervention) eseguita nelle lesioni coronariche calcifiche di grado moderato-severo in pazienti con sindrome coronarica acuta, era associata a un rischio maggiore del 62% di trombosi di stent e al 44% di fallimento di rivascolarizzazione della lesione target.[2, 9]

Gli esiti clinici avversi osservati in pazienti con calcificazioni coronariche sono in parte correlati alle comorbilità ma anche alla maggiore complessità

tecnica della PCI, perché, in genere, le calcificazioni marcate limitano la preparazione della lesione, rendendo più difficoltoso l'avanzamento di materiali quali palloni e stent e riducendone comunque la capacità di espansione, con un conseguente risultato non ottimale dell'angioplastica e un aumentato rischio di complicanze (re-stenosi o la trombosi dello stent). Le calcificazioni aumentano anche il rischio di complicazioni procedurali acute come la perdita degli stent, la dissezione e la perforazione coronarica.[10]

I meccanismi alla base della calcificazione vascolare sono caratterizzati da un processo attivo, che riflette uno stato infiammatorio sistemico più ampio, complesso e altamente regolato che prevede l'attivazione di vie di segnalazione cellulare, inibitori circolanti, fattori genetici e ormoni.[11] Tutti i pazienti con malattie cardiovascolari hanno un certo grado di calcificazione e la prevalenza di calcio intra-coronarico negli adulti asintomatici aumenta con l'aumentare dell'età e più frequentemente negli uomini. I soggetti che più vanno incontro a calcificazione vascolare sono quelli con insufficienza renale cronica, diabete mellito di tipo II e sindrome metabolica.[12-14]

Le calcificazioni vascolari possono localizzarsi nella tunica intima (all'interno della placca aterosclerotica) o nella tunica media (all'interno dello strato muscolare liscio). L'aspetto istologico delle calcificazioni può essere amorfo (privo di architettura tissutale) o condro-osseo (con l'architettura tissutale della cartilagine o persino dell'osso). Il calcio che si deposita nella tunica media è più spesso circonferenziale a causa della sua associazione con il tessuto elastico.

I potenziali meccanismi di calcificazione vascolare sono complessi, non del tutto conosciuti e oggetto di numerosi studi. Ad oggi non esistono ancora terapie in grado di prevenire la formazione di calcificazioni vascolari; esistono, tuttavia, alcuni strumenti che facilitano e rendono possibile l'angioplastica nei vasi marcatamente calcifici, con buoni risultati.

Il “*debulking*” meccanico delle placche aterosclerotiche con aterectomia rotazionale prima del posizionamento dello stent è stato originariamente proposto come strategia di trattamento, oltre che nelle lesioni calcifiche, in situazioni quali stenosi ostiali, vasi diffusamente ateromasici ed occlusioni totali croniche (CTO). Gli studi clinici non sono riusciti a dimostrare inizialmente una riduzione di mortalità o una frequenza ridotta di nuove rivascolarizzazioni della lesione target con il “*debulking*” meccanico rispetto all'angioplastica coronarica convenzionale, limitando così l'uso di questa tecnica. Gli stent medicati (DES – *drug eluting stent*), tuttavia, hanno ridotto significativamente la restenosi (a meno del 10% nella maggior parte dei casi) e hanno quindi esteso l'indicazione ad angioplastica anche alle lesioni precedentemente non trattate. Di conseguenza, nell'ultimo decennio si è registrato un nuovo interesse per gli strumenti di modifica e preparazione della placca, che ha portato allo sviluppo di nuove tecnologie e a miglioramenti tecnici e procedurali per quelle più datate.

I registri contemporanei monocentrici mostrano esiti clinici favorevoli e un ridotto tasso di nuove rivascolarizzazioni anche con lesioni fortemente calcifiche, dopo adeguata “modifica della placca”. Ciò, unitamente all'invecchiamento demografico della popolazione, ha comportato un inevitabile aumento delle angioplastiche coronariche nelle lesioni

marcatamente calcifiche. Pertanto, sono state sviluppate tecniche specifiche di “ablazione” della placca, come l’aterectomia rotazionale, il laser ad eccimeri e la più recente litotrissia intra-coronarica, capaci con diversi meccanismi di ridurre gli effetti puramente meccanici dell'angioplastica con pallone e permettere un adeguato rilascio ed espansione degli stent medicati.[15]

## **2. DIAGNOSI DELLE CALCIFICAZIONI CORONARICHE**

La rilevazione delle calcificazioni intracoronariche è oggi possibile mediante diverse metodiche, tra cui la Tomografia Computerizzata (TC) coronarica, l'angiografia e l'imaging intracoronarico.

### **2.1 TC CORONARICA**

La TC coronarica è più sensibile dell'angiografia, consentendo la rilevazione del calcio coronarico nel 90% dei casi anziché nel 52%.<sup>[16]</sup> Utilizzata prevalentemente in casi elettivi, la TC coronarica permette la stratificazione del rischio cardiovascolare a medio-lungo termine tramite il “*calcium score*” delle arterie coronariche (quantificazione volumetrica del calcio).<sup>[17]</sup> Ad oggi, non esistono criteri chiaramente stabiliti per determinare e guidare un trattamento interventistico specifico già dalla scansione TC. È stato proposto un sistema di punteggio, l'“indice di rimodellamento delle calcificazioni” (rapporto tra l'area luminale, con l'inclusione della calcificazione, del sito più gravemente colpito rispetto all'area luminale del riferimento prossimale) per valutare quando l'aterectomia rotazionale potrebbe essere richiesta. Altri parametri come “l'*Agatston regional score*” e il “*calcium volume*” possono essere utilizzati per stimare la severità delle calcificazioni.<sup>[18]</sup> È necessario tenere presente che più sono elevati i punteggi degli score, più diventa importante una strategia di “*plaque modification*” al fine di ottenere un risultato ottimale all'angioplastica e una buona espansione dei DES.

## 2.2 ANGIOGRAFIA CORONARICA

L'angiografia è altamente specifica ma manca di sensibilità rispetto alla TC coronarica ed all'imaging intravascolare nella rilevazione del calcio intracoronarico.[19]

In uno studio cardine di Mintz *et al.* l'angiografia coronarica è stata in grado di identificare il calcio solo nel 38% dei casi e il rilevamento sembrava dipendere dal grado di calcificazione (60% per calcificazioni moderate e 85% per calcificazioni gravi). Il calcio intracoronarico non può essere quantificato o classificato alla TC, a differenza di quanto si può ottenere con l'imaging intravascolare; tuttavia sembra che il rilascio e l'espansione dello stent non siano influenzati quando le calcificazioni intracoronariche sono rilevate all'imaging intravascolare ma non all'angiografia.[20]

Le calcificazioni coronariche appaiono visibili, prima ancora di iniettare il contrasto angiografico, tipicamente come aree lineari di attenuazione dei raggi X (radioopache) che seguono il profilo dell'arteria coronaria con un movimento sincrono durante la contrazione cardiaca. La calcificazione coronarica “severa” viene definita angiograficamente quando, in assenza di mezzo di contrasto, è possibile identificare entrambi i lati della parete arteriosa durante il movimento cardiaco.[21] Durante l'iniezione di contrasto, il contenuto di calcio tende ad apparire come un'area sfocata con colorazione del contrasto disomogenea e la differenziazione dal trombo è difficile alla sola angiografia perché una grave calcificazione può apparire come un difetto di riempimento del lume, proprio come un trombo che impedisce la penetrazione del mezzo di contrasto. L'accuratezza

dell'angiografia coronarica per identificare un alto contenuto di calcio non è ottimale, specialmente nei casi di restenosi intrastent.

## **2.3 IMAGING INTRAVASCOLARE**

Le tecniche avanzate di imaging intravascolare migliorano l'identificazione di calcificazioni severe, consentendo anche una valutazione completa del carico di calcio, della distribuzione e dell'eccentricità. Questi dettagli forniscono informazioni che consentono di pianificare una strategia su misura per la preparazione della lesione e l'ottimizzazione dello stent. L'ultrasonografia intravascolare IVUS (*Intravascular ultrasound*) e la tomografia a coerenza ottica OCT (*Optical coherence tomography*) sono le 2 principali modalità di imaging intravascolare.

### **2.3.1 Intravascular Ultrasound (IVUS)**

Gli ultrasuoni hanno una risoluzione di 150-200  $\mu\text{m}$  ma non riescono a penetrare all'interno del calcio, poiché quest'ultimo ne provoca un riflesso. Una lesione marcatamente calcifica appare in genere all' IVUS come un arco iperecogeno associato ad un'ombra acustica vuota più profonda che rende invisibili ulteriori dettagli nella parete del vaso. In uno studio iniziale post-mortem, l'IVUS ha riportato una sensibilità del 90% e una specificità del 100% per l'identificazione di placche calcifiche dense o gruppi di microcalcificazioni, con una minore precisione nell'identificazione di microcalcificazioni isolate ( $<50 \mu\text{m}$ , al di sotto della risoluzione spaziale IVUS di  $100 \mu\text{m}$ ).[22] Successivi dati clinici hanno confermato la maggiore sensibilità dell'IVUS nel rilevare il calcio coronarico rispetto all'angiografia (73% dei casi contro 38%;  $p < 0,001$ ).[20]

Il calcio all'IVUS può essere quantificato basandosi sulla misurazione della circonferenza dell'arco calcifico ininterrotto (misurato in gradi) e dalla sua lunghezza, ed è classificato come “superficiale” (vicino al lume) o “profondo” (nella tunica o avventizia) con minore impatto sul lume vascolare. La presenza di calcio superficiale con una circonferenza della calcificazione ininterrotta superiore a 180°, configura una condizione di maggior rischio in quanto, maggiore è la concentricità e la lunghezza del calcio, maggiore è la probabilità di sottoespansione dello stent.[19] La Virtual Histology IVUS (VH-IVUS) è un algoritmo che consente di identificare virtualmente l'istologia dei tessuti, utilizzando un'analisi a radiofrequenza dei segnali ecografici riflessi; con questa tecnologia le calcificazioni di solito vengono visualizzate in bianco sullo schermo.[23] Tuttavia, l'utilizzo dell'IVUS per la determinazione di calcificazioni coronariche significative può essere a volte impossibile, quando le lesioni si presentano ostruenti rendendo impossibile l'attraversamento del catetere IVUS. Questa evenienza rappresenta di per sé un indice di marcata calcificazione coronarica, con conseguente programmazione mirata della procedura di PCI.

### **2.3.2 Optical Coherence Tomography (OCT)**

La tomografia a coerenza ottica è sia sensibile che specifica per la rilevazione del calcio; misura la retrodiffusione di un fascio luce, garantendo una risoluzione di circa 10–20µm. Nelle immagini OCT le calcificazioni appaiono come aree di attenuazione del fascio, con bordi luminali ed extraluminali chiaramente delineati.[24]

A causa della sua maggiore risoluzione spaziale (assiale e longitudinale), l'OCT ha il potenziale per superare molte delle limitazioni dell'IVUS offrendo una definizione e una quantificazione della placca calcifica più accurate in quanto, a differenza degli ultrasuoni, la luce penetra nel calcio e consente di valutarne la profondità, l'area e il volume, oltre alla circonferenza e alla lunghezza.[25, 26] Nonostante ciò, la sua identificazione all'immagine OCT può risultare difficile nei casi di placche non omogenee (fibro-lipidico-calcifiche) e se il deposito di calcio è profondo o coperto da un nucleo lipidico o necrotico.[27]

Nonostante queste limitazioni, l'OCT sembra essere più precisa dell'IVUS nel definire il “burden” calcifico, poiché fornisce parametri di valutazione aggiuntivi rispetto al semplice grado circonferenziale della calcificazione, come l'area, lo spessore, la lunghezza ed il volume tridimensionale del calcio.[25, 28-31] Ognuno di questi parametri ha dimostrato di poter prevedere la risposta alla dilatazione con pallone da PTCA e l'espansione dello stent.[32] In particolare, il primo sistema di score del calcio basato su OCT, è stato validato da Fujino *et al*, combinando più parametri di caratterizzazione: circonferenza della calcificazione  $>180^\circ$  (2 punti), spessore calcifico  $>0,5$  mm (1 punto) e lunghezza longitudinale della calcificazione  $>5$  mm (1 punto). [30] Un rischio significativamente più elevato di sottoespansione di stent è stato osservato nelle lesioni con punteggio di 4.

Allo stesso modo, è stato dimostrato che l'interazione tra la circonferenza e lo spessore del calcio è in grado di predire la probabilità di rompere la placca di calcio alla dilatazione con pallone, nelle lesioni calcifiche trattate

con aterectomia rotazionale. In particolare, la presenza di una lesione calcifica più sottile ( $<0,67$  mm) e una distribuzione calcifica grande e concentrica (arco  $> 227^\circ$ ) sono state associate a maggiori possibilità di “*cracking*” del calcio e di espansione ottimale dello stent.[33] La posizione del catetere per imaging (IVUS o OCT) in relazione alla placca calcifica eccentrica può anche essere utile per prevedere l'impatto di un dispositivo di aterectomia (ad es. fresa di aterectomia rotazionale).

L'imaging intravascolare svolge un ruolo fondamentale anche nella valutazione del risultato finale dello stenting e l'OCT presenta una maggiore sensibilità (rispetto all'IVUS) nel rilevare la malapposizione e/o sottoespansione dello stent e nel valutare gli effetti della post-dilatazione.[34]

### **3. MANAGEMENT DI LESIONI CORONARICHE CALCIFICHE**

#### **3.1 ACCESSI, CATETERE GUIDA E GUIDE CORONARICHE**

Nella maggior parte dei casi la PCI per lesioni calcifiche può essere eseguita sia per via arteriosa radiale che femorale. Un sito di accesso femorale può essere preferito in situazioni in cui è richiesto un catetere guida al lume maggiore di 6 French (F)(1F = 1/3 mm), specialmente se le arterie radiali sono di piccolo calibro. Lo studio di Saito *et al.* ha dimostrato che il lume dell'arteria radiale è inferiore a 7F in circa il 60% delle donne e nel 29% degli uomini.[35] In alternativa, è possibile utilizzare un catetere “sheathless”, che non richiedono un introduttore cutaneo e consentono l'utilizzo diretto di “frenchaggi” maggiori. Per l'aterectomia rotazionale con frese più grandi di 1,75 mm o quando l'anatomia coronarica è particolarmente complessa, è sempre richiesto un catetere guida più grande di 6F, come nel caso di coronarie marcatamente tortuose in cui può essere necessario un supporto maggiore.

Per quanto riguarda la scelta del filo guida, è preferibile usare guide non idrofiliche (es. Hi-Torque Balance Middleweight - Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA), poiché forniscono un migliore feedback manuale, cosa che riduce il rischio di dissezione. Tuttavia, se tali guide si rivelano inefficaci nel superare la lesione calcifica, si possono utilizzare guide idrofiliche come la Fielder FC (ASAHI Intecc, Aichi, Giappone). È consigliabile “modellare” la punta del filo guida in base alle dimensioni e alla traiettoria del vaso al fine di fornire una manovrabilità sufficiente, cosa particolarmente importante nei vasi marcatamente calcifici. Maggior supporto al filo guida può essere fornito dall'utilizzo di un palloncino sopra

la guida o da un microcatetere che a volte aiutano ad attraversare la lesione soprattutto se la lesione calcifica è occludente.[36]

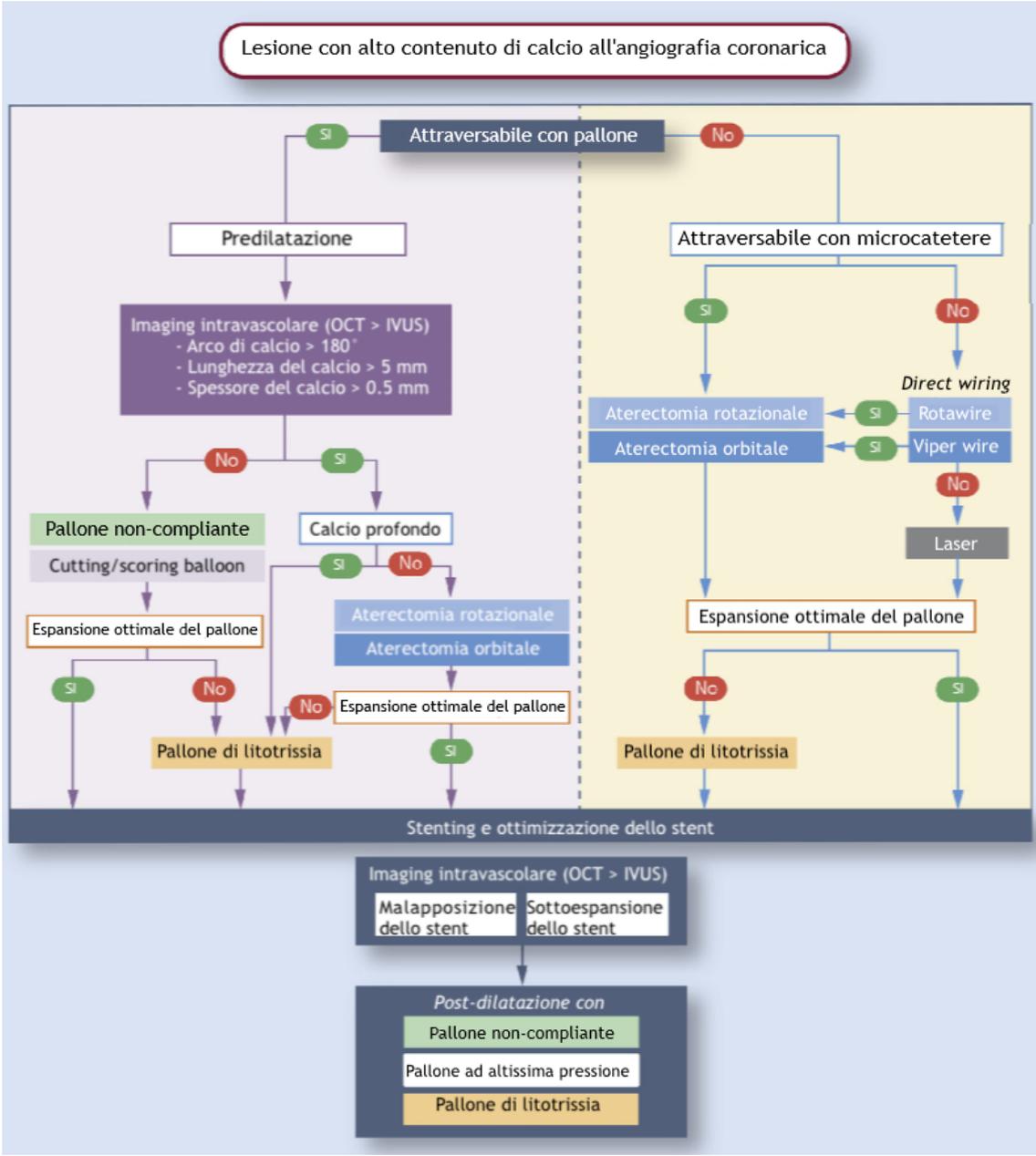
### **3.2 TECNICHE PROCEDURALI**

Le stenosi marcatamente calcifiche devono essere opportunamente “preparate” prima di posizionare e rilasciare lo stent. Nella maggior parte dei casi la difficoltà ad avanzare i materiali attraverso la lesione e l’elevato rischio di sottoespansione dello stent, rendono necessaria una “modificazione” della placca per consentirne un corretto impianto.

Le tecniche disponibili per il trattamento delle calcificazioni possono essere classificate in 2 gruppi: tecniche “ablative” e tecniche “basate su pallone”. Il primo gruppo comprende l’Aterectomia Rotazionale e il Laser ad eccimeri; queste tecniche teoricamente “ablano” il calcio promuovendo l’espansione dello stent. Le tecniche a palloncino non rimuovono il calcio ma mirano ad aumentarne l’elasticità all’interno della placca e a consentire l’espansione dello stent rompendo la componente calcifica in una o più aree (Figura 1).

IVUS e OCT hanno dimostrato che l’aterectomia agisce prevalentemente “modificando” la composizione della placca con un’azione selettiva sulla componente calcifica, creando fessure di calcio e lembi di dissezione (reperti imaging tipici) la cui presenza è associata a una maggiore espansione dello stent.[37] Molto meno frequentemente (<30%), si osserva una vera “ablazione” dei tessuti con evidenza residua di crateri o tunnel.[38, 39]

Rispetto alla predilatazione con pallone standard, l'aterectomia rotazionale ad alta velocità è associata a un maggiore successo procedurale iniziale.[40] È stato recentemente valutato se palloni specifici (“*scoring o cutting balloon*”) possano ottenere un simile successo; in 200 pazienti randomizzati alla preparazione della lesione con aterectomia rotazionale o con palloni specializzati, seguiti da impianto di stent, il successo procedurale è stato significativamente più alto con aterectomia rotazionale (98% vs 81%) mentre il tempo di angiografia significativamente più alto con palloni specializzati. Dopo nove mesi le rivascolarizzazioni della lesione target (TLR - *target lesion revascularization*), rivascolarizzazioni del vaso target (TVR - *target vessel revascularization*), trombosi dello stent e TVF (*target vessel failure*) non erano significativamente differenti.



**Figura 1 - Algoritmo di trattamento delle lesioni coronariche calcifiche**

#### **4. TECNICHE BASATE SU PALLONE**

L'utilizzo di palloncini "non complianti" come prima scelta nella predilatazione delle lesioni calcifiche si dovrebbe preferire di fronte a casi in cui l'utilizzo dell'aterectomia rotazionale non è sicuro (pazienti con bassa frazione di eiezione o restante circolazione coronarica monovasale in cui l'embolizzazione distale può avere effetti molto dannosi). Anche i pazienti con trombo visibile o dissezione prima dell'aterectomia rotazionale sono a maggior rischio di complicanze procedurali. L'aterectomia rotazionale dovrebbe essere eseguita con estrema cautela in vasi altamente tortuosi e angolati poiché in questi casi il rischio di perforazione coronarica è maggiore. Nonostante il profilo leggermente più elevato rispetto ai palloni convenzionali "semi-complianti", è preferibile usare palloni "non-complianti" con espansione più uniforme e che consentono di ottenere pressioni più elevate in modo sicuro. Ciò è particolarmente importante nelle lesioni fortemente calcifiche in cui l'espansione di un palloncino "semi-compiante" a pressioni elevate può portare a un'espansione preferenziale verso il punto di minor resistenza della placca, aumentando il rischio di rottura del vaso. Una buona preparazione della lesione può essere ottenuta con gonfiaggi multipli e prolungati con palloni "non complianti".[36]

Esistono palloni specializzati, specifici per lesioni calcifiche, che presentano o piccole lame da taglio (ad es. Flextome Cutting Balloon; Boston Scientific Corp, Natick, MA) oppure fili metallici in nitinol disposti a spirale (AngioSculpt Scoring Balloon; Spectranetics, Colorado Springs, CO). Questi device applicano una forza di espansione radiale focale, che si

traduce in un'espansione del pallone più controllata, riducendo così il barotrauma e il rischio di dissezioni e perforazioni coronariche, con un buon profilo di efficacia e sicurezza nel trattamento di lesioni coronariche complesse.[41, 42]

Nello studio osservazionale non randomizzato di *de Ribamar Costa et al.*, l'uso dell'AngioSculpt è stato associato ad una maggiore espansione dello stent e una riduzione della discrepanza tra dimensioni dello stent raggiunte e previste.[43]

Il Flextome™ Cutting Balloon (Boston Scientific, Natick, MA, USA), che incorpora tre o quattro “pale” microchirurgiche dirette radialmente sulla superficie del palloncino, crea incisioni endovascolari che si propagano con il gonfiaggio del palloncino, consentendo di ottenere un migliore guadagno di lume a pressioni più basse. Lo studio IVUS di *Okura et al.* ha dimostrato che la modifica della lesione con un “*cutting balloon*” è associata a una maggiore riduzione del “*burden*” di placca e ad un maggior guadagno di lume nelle lesioni calcifiche rispetto alla semplice angioplastica con palloncino (POBA - Plain Old Balloon Angioplasty).[44]

Tuttavia, lo studio GLOBAL non è riuscito a mostrare una superiorità di questi device per le lesioni di tipo A e B rispetto ai palloni standard e l'utilizzo dei “*cutting balloon*” è stato limitato a scenari coronarici più complessi, in particolare la restenosi intrastent e le lesioni coronariche marcatamente calcifiche.[45, 46]

Esistono palloni “non-complianti” ad altissima pressione (OPN Sys Medical, Frauenfeld, Svizzera) con una struttura a doppio strato che consente una pressione di gonfiaggio fino a 35-40 atm senza rottura.

Questa proprietà offre un'alternativa unica nel trattamento di lesioni non dilatabili e stent sottoespansi, quando altre opzioni hanno fallito. Sebbene sia possibile utilizzare un pallone ad altissima pressione sia prima che dopo l'impianto dello stent, la maggior parte delle evidenze ne conferma la sicurezza e l'efficacia nella fase di post-dilatazione, motivo per cui andrebbero considerati un'“ultima risorsa” nella preparazione delle lesioni marcatamente calcifiche.[47]

## 5. ATERECTOMIA ROTAZIONALE

### 5.1 INTRODUZIONE

Il sistema di aterectomia rotazionale Rotablator™ è lo strumento di aterectomia più utilizzato per il pretrattamento di lesioni aterosclerotiche calcifiche (Boston Scientific Corporation, Natick, Boston, MA, USA). È composto da una fresa (burr) rotante diamantata ad alta velocità che funge da superficie rotatoria abrasiva contro la placca calcifica. La burr metallica a forma ellittica è disponibile in diverse dimensioni (diametri da 1,25 a 2,5 mm) ed è montata su un albero di trasmissione avanzato (RotaLink) collegato a un motore che converte il gas compresso in energia di rotazione. La burr avanza su un filo guida da 0,009 pollici dedicato (Rotawire) progettato per massimizzarne la flessibilità. La RotaPro (Boston Scientific) recentemente introdotta ne rappresenta una versione aggiornata e semplificata, offrendo una migliore interfaccia e controlli integrati nell'advancer.

L'aterectomia rotazionale transluminale percutanea è stata sviluppata nell'era pre-stent come uno strumento interventistico progettato per ottenere migliori risultati di angioplastica per la dilatazione delle lesioni calcifiche, aterosclerotiche e diffusamente infiltrate. David Auth fu il primo a proporre un dispositivo di “*debulking*” rotazionale negli anni '80, e nel 1988 Fourier *et al* eseguirono la prima aterectomia rotazionale umana.[48] Con l'avvento dello stent e la consapevolezza che il “*burden*” di placca residuo al momento dell'impianto dello stent è direttamente proporzionale al grado di proliferazione neointimale, si è ipotizzato che il massimo *debulking* meccanico riducesse il rischio di restenosi intrastent, aumentando il

diametro luminale minimo (MLD - minimal lumen diameter) e limitando il grado di barotrauma al vaso.[49] Nonostante queste premesse, gli studi clinici non sono riusciti a dimostrare né un miglior tasso di mortalità né di rivascularizzazione della lesione target (TLR) con debulking meccanico su PCI convenzionale, limitando la diffusione iniziale di questa tecnica.[50]

L'avvento degli stent medicati (DES) ha portato a una riduzione dei tassi di restenosi intrastent (ISR) al di sotto del 10%.[51, 52] Di conseguenza, le lesioni più complesse cominciarono ad essere trattate con angioplastica (vasi tortuosi, anatomie particolari, ecc). In particolare, i vasi calcifici e tortuosi rappresentano spesso un limite all'avanzamento ed espansione dello stent. Inoltre, le lesioni calcifiche sono inclini a ridurre l'efficacia e la sicurezza a lungo termine dei DES a causa di possibili sottoespansioni, fratture del polimero, ridotto assorbimento del farmaco antiproliferativo, che possono tradursi in maggiori tassi di restenosi e trombosi intrastent.[53] Queste preoccupazioni, insieme a una maggiore incidenza di procedure complesse su lesioni calcifiche dovute all'aumento dell'età media, hanno dato nuova vita all'aterectomia rotazionale, che svolge attualmente un ruolo complementare all'angioplastica e allo stenting.

L'aterectomia rotazionale ha mostrato risultati eccellenti nel migliorare il successo procedurale ma ciò non si è tradotto in un consistente beneficio a lungo termine in termini di restenosi e principali eventi cardiaci avversi MACE (Major Adverse Cardiac Events).[54] Di conseguenza, la versione 2014 delle Linee guida ESC/EACTS (European Society of Cardiology/European Association for Cardio-Thoracic Surgery) sulla rivascularizzazione miocardica, raccomanda l'aterectomia rotazionale come

una procedura ragionevole per lesioni fibrotiche o fortemente calcifiche che potrebbero non essere attraversate da un catetere a palloncino o adeguatamente dilatate prima dell'impianto di stent (Classe IIa, C).[55] Le Linee guida del 2018 menzionano l'utilizzo dell'aterectomia rotazionale in lesioni selezionate, in particolare quelle marcatamente calcifiche, al fine di dilatare adeguatamente le lesioni prima dell'impianto dello stent.[56] Attualmente nei pazienti sottoposti ad angioplastica, l'aterectomia coronarica è utilizzata in meno del 5% dei casi, anche se è stato dimostrato che la prevalenza di calcio intracoronarico da moderato a severo nella popolazione di pazienti sottoposti a PCI è del 32%.[57] Una comparazione tra aterectomia immediata per lesioni non superabili o non dilatabili rispetto ad aterectomia staged per lesioni severamente calcifiche, ha dimostrato un minor tempo procedurale, minore utilizzo di mezzo di contrasto e tassi più bassi di dissezioni coronariche che richiedono un ulteriore stenting, quando è stata utilizzata l'aterectomia pianificata.[58]

## **5.2 PRINCIPI DELL'ATERECTOMIA ROTAZIONALE**

L'aterectomia rotazionale viene eseguita facendo avanzare una fresa (burr) metallica rotante ad alta velocità attraverso una placca calcifica. La burr è di forma ellittica ed è rivestita sulla parte frontale da particelle di diamante, che agiscono come una superficie abrasiva rotatoria. I principi del “*cutting*” differenziale e del “*displacement*” ortogonale della frizione consentono l'ablazione meccanica ad alta velocità della placca calcifica, risparmiando al contempo il tessuto adiacente.[48] Il cutting differenziale è la capacità di “ablare” un materiale risparmiando un altro materiale con

composizione del substrato diversa. Con questo meccanismo la burr rotante “abra” preferibilmente la placca aterosclerotica anelastica senza urtare la parete adiacente del vaso normale ed elastica, a differenza di quello che succede con la dilatazione di un palloncino standard, in cui vi è una rottura della placca nel punto più debole, con conseguenti dissezioni intenzionali sia della zona calcifica che di quella non calcifica. Le dissezioni si verificano meno frequentemente con l’aterectomia rotazionale (26%), rispetto all’angioplastica con palloncino dove si verifica nel 66%-73% dei casi.[59, 60] La rotazione delle burr provoca un “*displacement*” ortogonale dell’attrito. A velocità di rotazione superiori a 60000 giri al minuto (rpm), l’attrito superficiale burr-vaso viene praticamente eliminato, riducendo così la resistenza superficiale e consentendo il movimento avanti e indietro della burr attraverso il vaso malato senza ostacoli. La placca “abrasa” viene ridotta a microparticelle di 5-10 $\mu$ m di diametro: una combinazione di calcificazione granulare composta da collagene, core di placca necrotico e depositi nodulari di calcio più grandi. Queste particelle embolizzano distalmente ma sono abbastanza piccole da passare attraverso la microcircolazione coronarica e vengono infine fagocitate dal sistema reticoloendoteliale nel fegato, nella milza e nei polmoni. Per evitare la formazione di particelle più grandi è importante la corretta esecuzione della tecnica procedurale. È accertato che il grado di restenosi tardiva è direttamente proporzionale all’aumento del diametro luminale ottenuto dall’angioplastica.[61]

Attualmente l’approccio raccomandato per la modifica della placca con aterectomia è quello di cominciare con dispositivi più piccoli, poiché le

burr più grandi e le velocità più elevate hanno maggiori probabilità di causare complicazioni come perforazioni coronariche, embolizzazione distale e infarti miocardici periprocedurali.[62, 63]

### **5.3 INDICAZIONI ALL'ATERECTOMIA ROTAZIONALE**

Nell'era dello stent medicato, l'aterectomia rotazionale viene utilizzata come tecnica di “preparazione delle lesioni” marcatamente calcifiche prima dell'impianto dello stent, introducendo il concetto di “Rota-stent”.

È chiaro quindi che l'aterectomia rotazionale viene utilizzata come tecnica per migliorare i risultati procedurali e aumentare il numero di lesioni idonee per la PCI piuttosto che come tecnica per prevenire la restenosi. I DES hanno ampiamente ridotto la frequenza di restenosi post-procedura.[64] Inoltre, è stato dimostrato che l'impianto di DES in vasi tortuosi e lesioni marcatamente calcifiche può causare gravi danni alla superficie del DES.[53, 65] La sottoespansione del DES nelle lesioni calcifiche è associata ad un aumentato rischio di trombosi dello stent, ancora più frequente con l'uso di stent biorassorbibili BRS (bioresorbable scaffold), per l'elevato spessore di maglia ed ingombro luminale in caso di sottoespansione.[66, 67] Teoricamente queste limitazioni possono essere tutte superate con successo mediante un'adeguata preparazione della lesione usando l'aterectomia rotazionale prima dell'impianto del DES/BRS. L'impianto del DES post aterectomia rotazionale è stato confrontato con lo stenting di routine nelle lesioni calcifiche e complesse con un maggior successo procedurale nel primo gruppo.[40]

I dati osservazionali attuali confermano l'efficacia e la sicurezza di una strategia con aterectomia pre-DES per lesioni fortemente calcifiche, con bassi tassi di complicanze procedurali e bassa incidenza di MACE extraospedalieri.[68, 69] In sintesi, nelle lesioni non dilatabili o fortemente calcifiche, il tasso di successo procedurale dell'aterectomia rotazionale varia dall'89% al 98%.[70, 71] Tomey *et al.* hanno recentemente proposto un algoritmo per la selezione appropriata di lesioni da sottoporre ad aterectomia rotazionale che include l'esecuzione di imaging intracoronarico con IVUS o OCT per classificare ulteriormente le lesioni moderatamente calcifiche all'angiografia.[72]

Lo studio ROTAXUS ha confrontato la PCI con aterectomia prima dell'impianto del DES (paclitaxel) rispetto a PCI standard con DES, randomizzando 240 pazienti con calcificazione da moderata a grave. L'aterectomia era associata ad un aumento del guadagno del lume ma anche a una maggiore riduzione di lume intrastent a 9 mesi, con un effetto neutro sulla restenosi.[40] Non sono state osservate differenze nei risultati clinici dopo 2 anni di follow-up.[73]

Recentemente, lo studio PREPARE-CALC ha randomizzato 200 pazienti con coronaropatia gravemente calcifica in aterectomia versus angioplastica con “*cutting/scoring*” balloon.[74] L'aterectomia era superiore in termini di successo procedurale rispetto alla strategia con “*cutting/scoring balloon*” (98% contro 81%) e non era associata a un'eccessiva perdita del lume a 9 mesi.

Tuttavia, l'interpretazione di questi trial richiede una discussione perché non sono stati progettati e potenziati per endpoint clinici complessi e la

definizione della gravità della calcificazione si basava sull'angiografia e non sull'imaging intravascolare. Attraverso gli studi, l'aterectomia ha dimostrato un tasso più elevato di successo procedurale, con un tasso più basso di perdita di stent. In particolare, negli studi comparativi è stato costantemente riportato un tasso di crossover ad aterectomia rotazionale tra il 12% e il 16% nel braccio di controllo. In particolare nello studio ROTAXUS, oltre la metà delle lesioni trattate in entrambi i rami dello studio presentava solo un moderato grado di calcificazione ed è possibile che la perdita tardiva di lume osservata a 9 mesi nel gruppo dell'aterectomia potesse essere correlata all'uso di DES di prima generazione. Nessuna perdita tardiva eccessiva di lume è stata segnalata nel braccio aterectomia dello studio PREPARE-CALC, che utilizzava uno stent a rilascio di sirolimus di terza generazione con polimero riassorbibile. È anche possibile che un follow-up a 9 mesi sia troppo breve per rilevare un impatto significativo dell'aterectomia sull'efficacia finale dello stent.

#### **5.4 PROCEDURA**

Al momento della procedura a tutti i pazienti viene somministrata eparina non frazionata (ACT o activated clotting time target: 300 sec). Gli elementi fondamentali per un'aterectomia ottimale includono l'utilizzo di burr singola (o comunque il minor numero possibile) con un rapporto burr/vaso da 0.5 a 0.6, velocità di rotazione da 140000 a 180000 rpm, evitando decelerazioni superiori a 5000 rpm, avanzamento graduale della burr usando una tecnica "*pecking*" (rapido movimento di spinta avanti e indietro della burr del Rotablator, evitando di attraversare l'intera lesione

durante il passaggio iniziale ed evitando il lento movimento in avanti della burr), accompagnata da brevi corse di ablazione (<30 secondi) e una “corsa” finale di pulizia.[72]

## **5.5 CONTROINDICAZIONI**

Esistono controindicazioni all'utilizzo dell'aterectomia rotazionale. Tra queste vi sono le occlusioni non superabili da una guida coronarica, lesioni nell'ultimo vaso rimasto pervio, pazienti con funzione ventricolare sinistra compromessa, lesioni in graft di vena safena, evidenza angiografica di trombo ed evidenza angiografica di dissezione significativa. Nonostante queste controindicazioni, diversi case report mostrano la sicurezza e l'efficacia dell'aterectomia rotazionale in circostanze eccezionali come, le lesioni non dilatabili marcatamente calcifiche di graft venoso, dissezione coronarica iatrogena, infarto miocardico acuto e lesioni calcifiche del tronco comune non protetto in pazienti ritenuti non idonei per CABG (coronary artery bypass graft). In alcuni casi, le lesioni negli ultimi vasi residui e le lesioni in pazienti con bassa FE sono state trattate con successo con meticolosa preparazione del paziente e supporto emodinamico.

## **5.6 PREVENZIONE E GESTIONE DELLE COMPLICANZE**

L'aterectomia rotazionale è associata allo stesso spettro di complicanze cliniche della PCI, inclusi decessi in ospedale (0,60%), tamponamento (0,64%) e chirurgia d'emergenza (0,18%).[75] Altre complicazioni includono dissezione, perforazione, occlusione acuta del vaso, perdita del side branch e slow-flow/no-reflow. Inoltre, le complicanze specificamente

associate all'aterectomia rotazionale comprendono vasospasmo e intrappolamento delle burr. La scelta di burr di piccole dimensioni (rapporto burr/vaso  $<0,7$ ) riduce le complicanze angiografiche senza compromettere il successo procedurale, con minor elevazione degli enzimi cardiaci ed utilizzo di cateteri guida di minori dimensioni, con conseguenti minori complicanze vascolari. Lo slow-flow e il no-reflow si verificano in seguito all'embolizzazione distale. Il verificarsi di questa evenienza è una grave complicanza che può verificarsi durante la procedura. Il no-reflow porta una riduzione nella contrattilità miocardica, compromettendo la funzione ventricolare, specialmente in pazienti già affetti da insufficienza cardiaca congestizia cronica. L'embolizzazione distale della placca polverizzata, lo spasmo coronarico e l'attivazione piastrinica possono tutti contribuire alla patogenesi di questa complicanza. In caso di no-reflow possono essere iniettati boli intracoronarici singoli o ripetuti di nitroglicerina (100-200  $\mu\text{g}$ ), adenosina (100-200  $\mu\text{g}$ ), verapamil (250  $\mu\text{g}$ ) o nitroprusside (25  $\mu\text{g}$ ). L'ipotensione potenzia però lo slow-flow e, occasionalmente, può essere necessario l'utilizzo del contropulsatore aortico. La fresa rotante, interagendo con la parete del vaso può indurre l'attivazione piastrinica e la formazione di aggregati piastrinici. La riduzione della velocità porta a una riduzione significativa delle dimensioni e della quantità di piastrine attivate. È dimostrato che l'utilizzo di Abciximab riduce l'ipoperfusione transitoria osservata durante aterectomia rotazionale e infarto miocardico periprocedurale.[76] Nonostante ciò, l'uso di inibitori IIb/IIIa durante la procedura non è altissimo, essendo compreso tra lo 0 e il 45% dei casi a seconda della discrezione dell'operatore.

I nuovi inibitori piastrinici (prasugrel e ticagrelor) hanno dimostrato un profilo farmacologico e clinico superiore rispetto al clopidogrel e potrebbero essere un'alternativa più efficace nella prevenzione dell'attivazione piastrinica indotta dall'aterectomia rotazionale.[77, 78]

Un intrappolamento della burr è una complicanza molto pericolosa. Nei casi di avanzamento aggressivo attraverso lesioni molto eccentriche ed estremamente calcifiche. Se la burr passa distalmente a una lesione non completamente “ablata”, il suo recupero prossimale è limitato dall'assenza di scaglie di diamante sulla superficie posteriore, che non rende possibile l'ablazione retrograda. La burr dovrebbe ruotare durante il suo passaggio attraverso le lesioni, prevenendo decelerazioni superiori a 5000 rpm. I segnali di avvertimento di un imminente intrappolamento comprendono la mancanza di avanzamento regolare all'angiografia, la variazione del tono uditivo con variazioni di resistenza incontrate dalla burr, la sensazione tattile di resistenza all'avanzamento. Le burr intrappolate possono essere recuperate mediante angioplastica con palloncino. Se le strategie percutanee falliscono, raramente possono essere necessarie la rimozione chirurgica e il CABG.[79]

La perforazione è una delle complicazioni più temute dell'aterectomia rotazionale. Il rischio è maggiore con l'utilizzo di burr più grandi, nelle lesioni eccentriche e nei segmenti angolati. La gestione è la stessa della perforazione durante PCI convenzionale inclusa dilatazione prolungata del palloncino e impianto di stent ricoperto.

## **6 LASER AD ECCIMERI**

### **6.1 PRINCIPI DELL'ANGIOPLASTICA LASER**

L'angioplastica coronarica laser a eccimeri è stata introdotta più di due decenni fa come alternativa all'angioplastica con palloncino per il trattamento delle ostruzioni coronariche e si basa sul principio della fotoablazione della placca aterosclerotica, attraverso 3 meccanismi principali: 1) fotochimico (rompendo i legami molecolari); 2) fototermico; e 3) fotomeccanico. L'ablazione fotomeccanica si verifica quando il laser agisce su un mezzo liquido (soluzione salina, contrasto, sangue) con conseguente rilascio di bolle che espandendosi ed esplodendo pressano sulla placca. Questo effetto si amplifica particolarmente quando il laser agisce direttamente sul mezzo di contrasto.[80]

L'acronimo inglese di LASER è *“light amplification by stimulated emission of radiation”* che in italiano significa “amplificazione di luce mediante emissione stimolata di radiazione”. L'energia laser viene prodotta quando un mezzo attivo (ad es. monocloruro di Xenon o XeCl) viene eccitato dall'energia elettrica ed emette una luce coerente monocromatica. L'energia laser può essere emessa come un'onda continua o pulsata.[81] L'unico sistema laser approvato per l'applicazione coronarica è il laser ad eccimeri (CVX-300 ELCA System, Spectranetics Inc., Colorado Springs, Colorado) un sistema laser ad eccimeri pulsati che utilizza XeCl come mezzo attivo con una lunghezza d'onda di 308 nm. L'energia laser ad eccimeri ha dimostrato di “ablare” il materiale inorganico mediante meccanismi fotochimici che rompono i legami molecolari senza generare eccessivo calore.[82, 83] Il laser ha dimostrato di non avere alcuna

influenza sull' "elastic recoil" immediato rispetto alla PTCA.[84] È da sottolineare che l'erogazione di energia pulsata riduce la lesione del tessuto patologico indotta dal laser.[85]

Tuttavia, nonostante i miglioramenti tecnici e procedurali nel tempo, l'ELCA non è riuscito a mostrare risultati angiografici, procedurali o clinici migliori rispetto alla PTCA. Inoltre, con il diffondersi degli stent medicati di nuova generazione che presentano una maggiore sicurezza procedurale e tassi inferiori di restenosi o reintervento, l'applicazione del laser ad eccimeri è oggi limitata ad alcune indicazioni mirate, tra cui le lesioni calcifiche non dilatabili, le occlusioni croniche totali (con avanzamento di filo guida oltre la lesione ma impossibilità a far avanzare un palloncino), le lesioni aterosclerotiche lunghe e diffuse, la restenosi intrastent (a causa dell'eccessiva proliferazione neointimale), le lesioni ostiali o delle biforcazioni che richiedono modifiche "ablative" della placca e l'angioplastica primaria con un elevato burden trombotico (in aggiunta o alternativa ai device di trombectomia convenzionali). Pertanto, attualmente, l'obiettivo della terapia con laser è quello di facilitare un impianto ottimale dello stent.

Il trattamento delle lesioni non attraversabili e non dilatabili sembra essere la sua indicazione principe con un successo procedurale riportato del 93%.[86] Alcuni studi hanno riportato una minore efficacia del laser in caso di lesioni non superabili marcatamente calcifiche.[87] Mintz *et al.* hanno riportato evidenze sia dell'ampliamento dell'area di sezione trasversale mediante ateroablazione laser (riduzione del burden di placca), sia dell'espansione del vaso (ingrandimento della lamina elastica esterna)

ma senza una reale significativa modifica sull'arco di circonferenza calcifico.[88] Di conseguenza, il laser viene usato raramente come strategia di prima linea per le lesioni marcatamente calcifiche, ma è l'unica opzione quando il microcatetere non raggiunge la lesione o quando non è possibile utilizzare il rotablator. La fattibilità e l'efficacia della combinazione laser-aterectomia rotazionale con rotablator è stata denominata tecnica RASER.[36] Nello studio di Fernandez *et al.*, 58 casi andati incontro a “failure” del palloncino, sono stati trattati con ELCA ed aterectomia rotazionale e la percentuale di successo è stata del 91% con un solo caso di fallimento dell'ELCA ma con successo dell'aterectomia rotazionale. Ci sono state quattro complicanze legate alla procedura, due delle quali perforazioni coronariche, di queste una direttamente attribuibile all'ELCA e ha portato al decesso del paziente.[89]

Dopo che altri diversi piccoli studi osservazionali hanno documentato la fattibilità dell'ELCA nel trattamento delle lesioni coronariche stabili con percentuali di successo procedurali di circa il 90%, sono stati condotti due studi randomizzati per confrontare l'ELCA con la PTCA.[90] Nello studio multicentrico AMRO, 308 pazienti con angina stabile non hanno mostrato significative differenze nel successo angiografico (79%-80%), tuttavia con un tasso di occlusione transitoria 10 volte maggiore nel gruppo ELCA (0,7% contro 7%), e una tendenza verso un più alto tasso di restenosi (41,3% contro 51,6%) a 6 mesi, ma nessuna differenza nel guadagno netto di lume all'angiografia (0,40 mm contro 0,48 mm).[91] I pazienti con lesioni tandem, lesioni nei vasi di dimensioni <2,5 mm o lesioni dell'arteria

circonflessa sembrano avere “outcomes” significativamente inferiori con ELCA rispetto alla PTCA.[92, 93]

Lo studio ERBAC, ha confrontato, a tre bracci, PTCA con ELCA e atereotomia rotazionale in 685 pazienti con angina stabile.[94] I tassi di successo procedurali erano comparabili (77% e '80%) tra i gruppi ELCA e PTCA, così come i tassi di complicanze intraospedaliere (4,3% e 3,1%). Il “*cross-over*” periprocedurale era invece quasi tre volte superiore con ELCA (5,0% vs 15,1%). Al follow-up di 6 mesi il tasso di rivascolarizzazione del vaso target è stato significativamente più alto nel gruppo ELCA rispetto al gruppo PTCA (46,0% vs 31,9%).

In un vasto registro di 9.222 pazienti con diverse tecniche interventistiche coronariche percutanee, tra cui 500 pazienti con angioplastica laser e 4.104 pazienti con PTCA, è stata documentata una probabilità significativamente maggiore di sviluppare restenosi.[50] Poiché questi risultati non supportano l'ampio uso di ELCA ed essendo una tecnologia costosa l'applicazione dell'ELCA resta limitata a determinati sottogruppi di lesioni.

## **6.2 IL SISTEMA LASER A ECCIMERI**

Come già accennato in precedenza, attualmente l'unico sistema ELCA disponibile per l'applicazione coronarica è fornito dalla Spectranetics Corporation. La sua unità laser utilizza XeCl (monocloruro di Xenon) come mezzo attivo a una lunghezza d'onda di 308 nm e genera un'emissione di energia fino a 80 mJ / mm<sup>2</sup> con una frequenza di ripetizione massima di 40 Hz e una larghezza di impulso di 125 - 200 ns. Questa energia è chiamata fluensa. Il sistema ha un tempo di warm up di 5 minuti e richiede la

calibrazione. I cateteri laser sono disponibili come dispositivi “over-the-wire” o a scambio rapido e sono costituiti da fibre disposte in modo concentrico o eccentrico attorno al filo guida. Le dimensioni dei cateteri possono variare da 0,9 mm (compatibile con 5F) a 1,4 mm e 1,7 mm (compatibile con 7F) e 2,0 mm (compatibile con 8F). La dimensione raccomandata del catetere laser non deve superare da 0,5 a 0,6 volte il diametro del vaso. Essendo i cateteri ELCA laser a contatto, il diametro esterno massimo della punta definisce il lume massimo raggiungibile con un singolo passaggio. Le versioni eccentriche dei cateteri ELCA sono state sviluppate per aumentare le dimensioni dell'ablazione e per affrontare le lesioni coronariche eccentriche, effettuando una rotazione durante l'angiografia in modo tale da indirizzare la punta del laser verso il burden di placca bersaglio. Ulteriori sviluppi hanno portato a miglioramenti nella progettazione del catetere laser in modo da avere una distribuzione più omogenea della luce per ridurre il trauma della parete del vaso durante l'ELCA.[95] Utilizzando fibre laser più spesse, si è ridotto dello spazio morto tra le fibre nel catetere ELCA, in modo tale da poter avere una densità di energia ridotta del 70% senza perdere la capacità di attraversare o penetrare i tessuti.

### **6.3 LESIONI**

Tra i sottogruppi di lesioni aggredibili dalla tecnica laser vi sono quelle lesioni che hanno una resistenza così elevata che un palloncino di dimensioni adeguate non è in grado di espandersi completamente nonostante le alte pressioni (20 atm o più), definite lesioni “non

dilatabili”.[86, 96] Non è solo l'aspetto ablativo dell'ELCA, ma anche la creazione di bolle di vapore con una rapida espansione e implosione, che creano microfissurazioni sulla placca ostruente che permettono una completa espansione del palloncino durante la post-dilatazione. Senza tali forme di tecnologia, la PCI di lesioni non dilatabili non sarebbe possibile. Pertanto l'ELCA compete per questa indicazione con l'aterectomia rotazionale e con i cutting ballon.

Un'altra tipologia di lesioni che possono essere trattate tramite il laser sono le CTO. Anche dopo il passaggio del filo guida attraverso un'occlusione totale cronica, spesso l'angioplastica non può essere completata per l'impossibilità a far superare la lesione dal palloncino. L'ELCA in questi casi rappresenta un'opzione preziosa perché, contrariamente all'aterectomia rotazionale, il catetere può avanzare lungo fili guida standard, creare un canale attraverso l'occlusione e consentire al palloncino e/o ad uno stent di avanzare.[97] Nonostante la mancanza di dati a sostegno dell'ampio uso dell'ELCA per questa indicazione, resta comunque un'opzione preziosa per i pazienti in cui le tecniche convenzionali non sono riuscite a ricanalizzare un'occlusione totale cronica.[98]

Nella restenosi calcifica e non dilatabile intrastent sembra che il laser possa svolgere un ruolo fondamentale, specialmente quando la restenosi è una conseguenza diretta di una sottoespansione all'impianto.[99] Un recente studio OCT ha mostrato la superiorità del laser rispetto al POBA ad alta pressione nel trattamento della restenosi intrastent non dilatabile e ha confermato l'azione del laser nel rompere il calcio dietro le maglie dello stent soprattutto durante somministrazione di mezzo di contrasto, poiché

ciò aiuta a generare bolle di dimensioni maggiori che aiutano a modificare e a distruggere il calcio dietro lo stent.[100, 101]

I dati basati sull'imaging intracoronarico hanno documentato "l'ablazione" efficace del tessuto neointimale.[102] Tuttavia, i risultati angiografici clinici e procedurali acuti e a lungo termine per ELCA più PTCA non sono stati superiori alla sola strategia PTCA.

In una metanalisi di 3.012 pazienti con restenosi intrastent, 474 pazienti trattati con ELCA presentavano la più alta probabilità di sviluppare eventi cardiaci maggiori (morte, infarto del miocardio o rivascolarizzazione) al follow-up (il 34,8%).[103]

Oggi, l'ELCA è raramente utilizzato anche in caso di restenosi intrastent con un alto burden neointimale. I DES e i DEB hanno mostrato risultati angiografici e clinici superiori per il trattamento di queste lesioni rispetto alla sola PTCA. Lavori sperimentali hanno dimostrato che il laser ad eccimeri ultravioletti è in grado (a una lunghezza d'onda di 308 nm) di ridurre l'aggregazione piastrinica e la capacità di sviluppo della forza piastrinica.[104] L'ELCA è stato utilizzato per affrontare le lesioni trombotiche nei pazienti con sindromi coronariche acute.[105-107]

## **7. LITOTRISSIA INTRACORONARICA**

### **7.1 INTRODUZIONE**

La litotrissia intravascolare (nota anche come Lithotripsy o Lithoplasty®) (IVL) è una tecnica innovativa che può essere utilizzata per la preparazione delle lesioni coronariche calcifiche prima dell'impianto di stent. È l'ultima tecnologia disponibile per il trattamento delle lesioni marcatamente calcifiche e il suo funzionamento si basa sull'energia meccanica pulsatile erogata tramite emettitori miniaturizzati posizionati per la lunghezza di un pallone “semi-compiante” a scambio rapido (sistema di litoplastica coronarica Rx Shockwave, Shockwave Medical, Santa Clara, California). Questi emettitori producono onde di pressione sonora ad alta velocità che attraversano i tessuti molli e provocano un significativo “*shear stress*” per rompere selettivamente il calcio della tunica intima e media all'interno della parete del vaso. Questo effetto preferenziale sul calcio “profondo” è un grande vantaggio della litoplastica rispetto alle altre tecniche di ablazione. Il suo uso è stato descritto per la prima volta nel trattamento delle lesioni calcifiche delle arterie periferiche.[108] Successivamente, l'uso della litotrissia si è esteso al trattamento della malattia coronarica calcifica. La litotrissia crea microfratture di calcio, migliorando la compliance dei vasi e permettendo un'adeguata dilatazione delle lesioni calcifiche.

### **7.2 DATI A SUPPORTO DELL'USO DELLA LITOTRISSIA**

Attualmente 2 grandi trial stanno valutando la sicurezza e la fattibilità della litoplastica con palloncino per le lesioni marcatamente calcifiche nella malattia coronarica e periferica, rispettivamente DISRUPT CAD e

DISRUPT PAD (NCT03328949 e NCT02369848). DISRUPT PAD II, è uno studio multicentrico, prospettico, a braccio singolo, di fase 2, disegnato per dimostrare la sicurezza e le prestazioni del sistema “Shockwave Medical” nel trattamento delle lesioni femoro-poplitee calcifiche lunghe fino a 15 cm. In 95 pazienti, il 100% delle lesioni è stato trattato con la litotrissia (percentuale di successo procedurale del 100%). C'è stato un tasso di pervietà sostenuto del 77% e un tasso di rivascularizzazione a 6 mesi solo del 3%. Per quanto riguarda la sicurezza, non vi sono state complicazioni procedurali correlate come perforazioni, occlusione improvvisa, slow-flow o no-reflow, trombosi o embolizzazione distale; un paziente è andato incontro a dissezione di tipo D che ha richiesto l'impianto di stent. Lo studio DISRUPT CAD I è uno studio multicentrico, prospettico, a braccio singolo sulla litotrissia prima dell'impianto di stent in lesioni coronariche fortemente calcifiche. In questo trial sono stati arruolati 60 pazienti con lesioni marcatamente calcifiche ( $\leq 32$  mm di lunghezza) in una coronaria nativa. Il successo del dispositivo (prestazioni della litotrissia intravascolare alla lesione target) è stato del 98%, lo stenting è stato eseguito nell'86,7% dei casi, il successo clinico (stenosi residua  $<50\%$  senza MACE intraospedaliera) è stato del 95%; a 30 giorni il tasso cumulativo di MACE era del 5%. Non si sono verificati decessi cardiaci, infarti miocardici o rivascularizzazioni dei vasi target a 30 giorni. In un sotto-studio OCT su 31 pazienti, si è verificato un guadagno acuto medio di MLA (area luminale minima) di 3,7 mm.[109] Ali *et al.* hanno dimostrato, mediante OCT, che la litoplastica può fratturare la componente calcifica nel 43% dei casi con fratture multiple prodotte in  $>25\%$  dei casi. In particolare,

l'efficacia della tecnica è proporzionale al carico di calcio, con un tasso più elevato di “fratture” (77%) nei casi con un più alto grado di calcificazione. Negli studi non sono stati segnalati gravi problemi di sicurezza o complicazioni tecniche (perforazioni coronariche, dissezioni importanti, slow flow/no reflow).

Il DISRUPT CAD II è uno studio attuale post-market, prospettico multicentrico a braccio singolo dove sono stati arruolati 120 pazienti con severa malattia coronarica calcifica da trattare con litotrissia e stenting. L'outcome primario è un composito di MACE intraospedalieri (morte cardiaca, infarto del miocardio e TVR).

### **7.3 COMPONENTI DI IVL**

La litotrissia intravascolare (Shockwave Medical Inc. Fremont, CA, USA) è costituita da tre componenti principali: cateteri IVL, cavi connettore IVL e un generatore IVL. Il catetere IVL ha emettitori di litotrissia miniaturizzati racchiusi in un palloncino di angioplastica integrato montato su un sistema di scambio rapido. Questi emettitori producono energia pulsatile trasmessa attraverso la lunghezza e il diametro del palloncino montato. Il catetere ha marcatori radiopachi per guidare il posizionamento nelle coronarie. Può essere avanzato tramite un catetere guida 6F o superiore.

### **7.4 CONSIDERAZIONI PROCEDURALI PER IVL**

Come per l'angioplastica con palloncino, innanzitutto un filo guida da 0,014" deve essere posizionato distalmente alla lesione coronarica calcifica.

La preparazione del catetere IVL viene eseguita collegando un indeflator al palloncino (riempito con una miscela 1:1 di soluzione salina e contrasto). Il palloncino del catetere IVL deve quindi essere preparato in maniera simile ai palloncini coronarici convenzionali e fatto avanzare attraverso il filo guida all'interno dell'arteria coronaria. I marker radiopachi sul catetere vengono utilizzati per posizionare il catetere nella lesione coronarica bersaglio. Raggiunta la lesione, il palloncino del catetere viene gonfiato a 4 atmosfere per consentire il contatto con la parete del vaso ed ottimizzare l'erogazione di energia delle onde di impulso soniche. Il primo ciclo di trattamento è composto da un impulso al secondo per 10 secondi. Dopo ogni ciclo, il palloncino viene portato a 6 atmosfere. Questo aiuta a comprimere il calcio fratturato prima di un nuovo ciclo di trattamento. È possibile erogare un massimo di 8 cicli di trattamento per catetere IVL per ottenere un'espansione adeguata del vaso prima dell'impianto dello stent. Per lesioni più lunghe di 12 mm, il catetere deve essere riposizionato per trattare la lesione in tutta la sua lunghezza. Nelle lesioni che richiedono più di 8 cicli di trattamento, sarebbe necessario utilizzare un secondo catetere IVL. Nel raro caso in cui il catetere IVL non sia in grado di attraversare inizialmente una lesione calcifica, potrebbe essere eseguita una pre-dilatazione con palloncini per angioplastica a basso profilo o addirittura eseguire l'aterectomia rotazionale per facilitare il rilascio del catetere IVL (tecnica "Rota-Shock"). Dopo la terapia IVL, viene adottato un approccio PCI convenzionale con impianto di stent.

Essendo una tecnica basata su pallone, è facile da usare con una breve curva di apprendimento e questo, combinato con le prime evidenze di

efficacia, lo pone in primo piano tra le tecniche di trattamento delle lesioni coronariche calcifiche.

## **8. IL NOSTRO REGISTRO.**

### **8.1 METODI**

#### **8.1.1 Disegno e popolazione di studio**

Si tratta di un registro retrospettivo che ha coinvolto due centri di Cardiologia Interventistica ad alto volume procedurale (>1000 casi/anno): quello del Policlinico Universitario “G. Martino” di Messina (ME) coordinato dal Prof. Giuseppe Andò, e quello dell’Ospedale “Giovanni Paolo II” dell’ASP di Ragusa (RG) diretto dal Dott. Antonino Nicosia. Sono stati individuati in maniera retrospettiva tutti i pazienti trattati per lesioni coronariche calcifiche con metodiche di aterectomia rotazionale (tra Marzo 2016 e Maggio 2019) e di litotrissia coronarica con pallone (primo semestre 2019, epoca di introduzione della metodica).

Le lesioni coronariche severamente calcifiche sono state individuate visivamente all’angiografia, prevalentemente in fase diastolica (ridotto movimento cardiaco) e prima dell’iniezione di mezzo di contrasto, con evidenza di calcio all’interno della parete vasale in sede di stenosi, solitamente bilaterale.[20]

Le caratteristiche cliniche, angiografiche e i dettagli procedurali sono stati raccolti per tutti i pazienti e anonimizzati.

#### **8.1.2 Dettagli procedurali**

Entrambi i Centri da cui sono stati arruolati i pazienti eseguono ormai comunemente le metodiche oggetto dello Studio, secondo una strategia di “plaque modification” ormai approvata dalla comunità scientifica.[110]

Il diametro iniziale della fresa è stato determinato in base al diametro di riferimento del vaso target, utilizzando come prima scelta la fresa intermedia da 1,5 mm in buona parte dei casi, con l'obiettivo di neutralizzare la lesione target, consentendo l'avanzamento dei materiali attraverso la lesione ed un'opportuna espansione di palloni e stent.

La velocità di rotazione della fresa è stata settata tra i 150.000 ed i 170.000 giri/min, prestando attenzione ad eventuali cali di velocità durante atereotomia >5.000 giri/min.

Tutti i pazienti erano pre-trattati con Acido Acetilsalicilico, buona parte pretrattati con un secondo antiaggregante orale inibitore del recettore P2Y12, alcuni sottoposti a carico orale al termine della procedura (in base alla presentazione clinica). Durante la procedura tutti i pazienti sono stati trattati con eparina sodica (75-100 UI/Kg) in modo da mantenere un tempo di coagulazione attivata (ACT) >200 sec (250-300 sec).

La duplice terapia antiaggregante o eventuale triplice terapia antitrombotica (nei pazienti con indicazione a terapia anticoagulante orale) è stata determinata come da Linee Guida europee.[111]

### **8.1.3 Follow-up ed endpoint**

Il follow-up è stato ottenuto mediante intervista telefonica. Il successo angiografico è stato definito come assenza di stenosi residua >30% e dalla presenza di un flusso TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) di grado 3.

Gli eventi avversi cardiaci maggiori, MACE (major adverse cardiac events), sono descritti come l'insieme di morte, infarto miocardico acuto (IMA), e rivascolarizzazione del vaso target (TVR - target vessel

revascularization). Il re-infarto miocardico è stato definito come il manifestarsi di sintomi ischemici concomitanti al rialzo degli indici di necrosi miocardica e/o ad alterazioni elettro- ed ecocardiografiche. La TVR è stata definita come una nuova procedura di rivascolarizzazione, percutanea (PCI) o chirurgica (CABG) nel vaso target, mentre la rivascolarizzazione della lesione TLR (target lesion revascularization) come qualunque reintervento all'interno dello stent già impiantato durante la procedura di arruolamento, o entro i 5 mm prossimali o distali. La trombosi di stent è stata definita secondo i criteri dell'ARC (Academic Research Consortium).[112]

#### **8.1.4 Analisi statistica**

La raccolta dati è stata effettuata mediante foglio di lavoro Excel mentre l'analisi statistica è stata eseguita con SPSS Statistics 21 (IBM) e R Statistics 3.4.4 (The R Foundation for Statistical Computing). Sono state utilizzate analisi descrittive. Le variabili continue sono presentate come medie e deviazioni standard oppure come mediane e scarti interquartile (interquartile range IQR) in base alle caratteristiche. Le variabili "categoriche" sono presentate come frequenze con percentuale.

Le curve di Kaplan-Meier d'incidenza cumulativa di MACE, morte, infarto miocardico, TVR e TLR sono state costruite a partire dalla procedura indice fino all'ultimo follow-up disponibile, mediante programma R Statistics 3.4.4 (The R Foundation for Statistical Computing) e SPSS Statistics 21 (IBM).

In considerazione dell'estensione limitata della popolazione in esame, non è stato metodologicamente proponibile eseguire analisi multivariata per

valutare i predittori indipendenti di eventi avversi (modelli di proporzionalità dei rischi di Cox). Tuttavia le caratteristiche cliniche e procedurali dei pazienti andati incontro ad eventi avversi sono state descritte ed analizzate in dettaglio.

## **8.2 RISULTATI**

### **8.2.1 Popolazione di studio e caratteristiche di base**

Nel periodo di osservazione sono stati identificati 69 pazienti trattati in maniera specifica per lesioni coronariche calcifiche, di cui 62 sottoposti ad aterelettomia rotazionale (Rotablator), 5 a litotrixxia coronarica (Shockwave), isolate, e 2 pazienti sottoposti a trattamento combinato con Rotablator seguito da Shockwave (Rota-Shock), a discrezione dell'operatore in base alla severità dell'ateromasia calcifica.

La coorte di studio è rappresentata da pazienti complessi ad alto rischio, anziani (età media 72,5 anni), con elevata incidenza di Diabete Mellito (55,1%) e insufficienza renale cronica (IRC)(43,5%), già andati incontro ad Infarto Miocardico pregresso (58%) e sottoposti a PCI (46,4%). Al momento della procedura i pazienti presentavano una frazione d'eiezione mediana lievemente ridotta (50%) (Tabella 1).

### **8.2.2 Lesioni e caratteristiche procedurali**

La maggior parte dei pazienti presentava come indicazione alla rivascularizzazione una Sindrome Coronarica Acuta (53,6%) e una sottostante coronaropatia multivasale (63,8%). In tutto sono state trattate n. 73 lesioni (4 pazienti sottoposti a duplice trattamento su vasi differenti nel corso della medesima procedura), prevalentemente localizzate nell'IVA

(arteria interventricolare anteriore)(62,3%) e per la maggioranza di tipo C della classificazione AHA/ACC (87%). La misura mediana di frese Rotablator utilizzate è stata 1,5 mm, mentre diametro e lunghezza mediani degli stent impiantati (tutti medicati) sono state rispettivamente 3 mm e 52 mm; una postdilatazione con pallone non-compiante è stata eseguita nel 48% dei casi (Tabella 2).

### **8.2.3 Risultati intraprocedurali e intraricovero**

Il successo angiografico è stato ottenuto nel 97,0% dei casi, esclusi un tentativo infruttuoso (1,4%) di aterectomia rotazionale (per impossibilità ad avanzare la fresa rotante attraverso una stenosi subocclusiva massivamente calcifica) ed un episodio di slow/no-reflow (1,4%) con successivo exitus intra-ricovero del paziente. La mortalità intraospedaliera è risultata del 2,9%, unico fattore a determinare l'incidenza di MACE intraospedalieri (Tabella 3). La quantità mediana di mezzo di contrasto utilizzata è stata di 160 ml.

### **8.2.4 Risultati clinici a medio termine**

Il follow-up a medio termine è disponibile in 40 pazienti (60%). Ad un periodo di follow-up mediano di 12,5 mesi (range 2-36), l'incidenza cumulativa di MACE è stata del 17,5%, con sopravvivenza libera di eventi alla stima di Kaplan-Meier dell'84% ad un anno (95% CI 0.72-0.98) in linea con le altre casistiche pubblicate in precedenza.[113, 114] Tra circa 680 e 1100 giorni di follow-up (massimo) l'event-free survival è risultata del 60%, seppur con larghi intervalli di confidenza (IC 95%) data l'esiguità del campione.

L'exitus si è verificato nel 7,5%, mentre IMA e TVR nel 10% (coincidenti in 3 dei 4 casi). In totale 3 pazienti sono deceduti nel periodo di osservazione; due casi sono risultati di origine non cardiaca, mentre un caso (morte cardiaca) determinato da IMA con probabile trombosi di stent subacuta. Dei 4 pazienti andati incontro ad IMA, un caso è dipeso da trombosi definita, tardiva, dello stent su lesione target, trattata nuovamente con PCI (Tabella 3).

### **8.2.5 Sottogruppo Shockwave (7 pz.)**

Vista la recente introduzione della metodica nella pratica clinica, il sottogruppo di pazienti trattati con litotrissia intracoronarica era rappresentato da soli 7 pazienti. Da un punto di vista osservazionale, il sottogruppo presentava un profilo di rischio lievemente inferiore rispetto alla popolazione completa, con Diabete Mellito nel 42,9%, no IRC, pregresso IMA e PCI nel 42,9%, nonostante si presentassero alla procedura in oggetto per SCA il 71,5% dei pazienti. Un paziente è stato trattato con Shockwave su due vasi nella medesima procedura (IVA e CDx), mentre due sono stati sottoposti a trattamento combinato "Rota-shock". Tutti i pazienti sono stati trattati per lesioni su arteria Interventricolare Anteriore, uno anche su coronaria Destra (totale 8 lesioni), per il 75% di tipo C (AHA/ACC). La dimensione mediana dei palloni Shockwave era di 3 mm; lunghezza e diametro mediani degli stent utilizzati sono risultati sovrapponibili alla coorte completa presa in esame. La quantità mediana di mezzo di contrasto utilizzata per queste procedure è risultata più elevata (200 ml) rispetto alla popolazione completa.

Un solo caso di dissezione coronarica, risolta con stenting, è stato riscontrato in questo sottogruppo.

**Tabella 1: Caratteristiche di base dei pazienti, demografiche e cliniche.**

Tot. pazienti	n = 69
Età media (anni), media $\pm$ DS	72,5 $\pm$ 9,5
Sesso maschile, n. (%)	48 (69,6%)
Diabete Mellito, n. (%)	38 (55,1%)
Iperensione arteriosa, n. (%)	52 (75,4%)
Dislipidemia, n. (%)	57 (82,6%)
Fumo, n. (%)	11 (15,9%)
IRC n. (%)	30 (43,5%)
Vasculopatia periferica, n. (%)	27 (39,1%)
Infarto Miocardico pregresso, n. (%)	41 (59,4%)
Pregressa PCI, n. (%)	33 (47,8%)
Pregressa CABG, n. (%)	3 (4,3%)
Presentazione clinica:	
- Angina Stabile, n. (%)	31 (44,9%)
- Sindrome Coronarica Acuta, n. (%)	37 (53,6%)
- STEMI, n. (%)	7 (10,1%)
- NSTEMI, n. (%)	30 (43,5%)
FE VS <sub>n</sub> , %, mediana (IQR)	50 (45,0-55,0)
FE $\leq$ 35%, n. (%)	5 (7,2%)
FE 36-54%, n. (%)	35 (50,7%)
FE $\geq$ 55%, n. (%)	25 (36,2%)

*DS, deviazione standard; IRC, insufficienza renale cronica; PCI, percutaneous coronary intervention; CABG, coronary artery bypass graft; STEMI, ST elevation myocardial infarction; NSTEMI, non ST elevation myocardial infarction; FE VS<sub>n</sub>, frazione di eiezione del ventricolo sinistro; IQR, scarto interquartile.*

**Tabella 2: Caratteristiche angiografiche e procedurali (n. 69 pz.)**

Accesso radiale, n. (%)	50 (72,5%)
Accesso femorale, n. (%)	19 (27,5%)
Accesso omerale, n. (%)	1 (1,4%)
French catetere guida, mediana (IQR)	7 (6-7,5)
PCI Primaria, n. (%)	5 (7,2%)
Coronaropatia multivasale, n. (%)	44 (63,8%)
PCI multivaso unica seduta, n. (%)	18 (26,1)
Vaso target, n. (%)	
- Tronco comune	8 (11,6%)
- Arteria Interventricolare Anteriore (IVA)	43 (62,3%)
- Arteria Circonflessa	12 (17,4%)
- Coronaria Destra	21 (30,4%)
Classe lesione AHA/ACC, n. (%)	
- B2	9 (13,0%)
- C	60 (87,0%)
Biforcazioni, n. (%)	16 (23,2%)
<b>ROTABLATOR</b> , n. (%)	64 (91,3%)
<b>SHOCKWAVE</b> , n. (%)	7 (10,1%)
<b>ROTABLATOR-SHOCKWAVE</b> , n. (%)	2 (2,9%)
Tot. lesioni trattate, n.	n. 73
- Rotablator due vasi (unica seduta), n.	3 (4,3%)
- Shockwave due vasi (unica seduta), n.	1 (1,4%)
Dimensione frese Rotablator, mm, mediana (IQR)	1,5 (1,25-1,5)
Dimensione palloni Shockwave, mm, mediana (IQR)	3 (2,5-3)
Predilatazione, n. (%)	64 (92,8%)
Stent medicati, n.	133
Stent/paziente, media $\pm$ DS	1,96 $\pm$ 0,78
Diametro stent, mm, mediana (IQR)	3 (2,75-3,25)
Lunghezza totale stent, mm, mediana (IQR)	52,5 (38-68)
Postdilatazione, n. (%)	48 (69,6)
IVUS, n. (%)	7 (10,1%)
OCT, n. (%)	1 (1,4%)
Mezzo di contrasto, media $\pm$ DS	176,82 $\pm$ 73,13
IABP, n. (%)	2 (2,9%)
Impella, n. (%)	1 (1,4%)
Failure Rotablator, n. (%)	1 (1,4%)
Successo angiografico (TIMI 3), n. (%)	65 (97,0%)
Slow/No reflow, n. (%)	1 (1,4%)
Dissezione, n. (%)	3 (4,3%)

*IVUS, intravascular ultrasound; OCT, optical coherence tomography; IABP, intra-aortic balloon pump; TIMI, thrombolysis in myocardial infarction.*

**Tabella 3: Risultati immediati e a distanza (FU mediano 12,5 mesi, Range 2-36)**

<u>Eventi intraospedalieri</u>	Pazienti n. = 69
Morte, n. (%)	2 (2,9%)
Infarto miocardico n. (%)	0
TLR n. (%)	0
TVR n. (%)	0
Stroke n. (%)	0
MACE n. (%)	2 (2,9%)
<u>Eventi a distanza</u>	Follow-up n. = 40
Tempo di follow-up (mesi), mediana (range)	12,5 (2-36)
FE VS <sub>n</sub> , %, mediana (IQR)	55 (50,0-58,0)
Morte, n. (%)	3 (7,5%)
- Cardiaca, n. (%)	1 (2,5%)
- Non cardiaca, n. (%)	2 (5%)
- Sconosciuta	0
Infarto miocardico n. (%)	4 (10%)
TLR n. (%)	4 (10%)
TVR n. (%)	4 (10%)
Stroke n. (%)	2 (5%)
MACE n. (%)	7 (17,5)

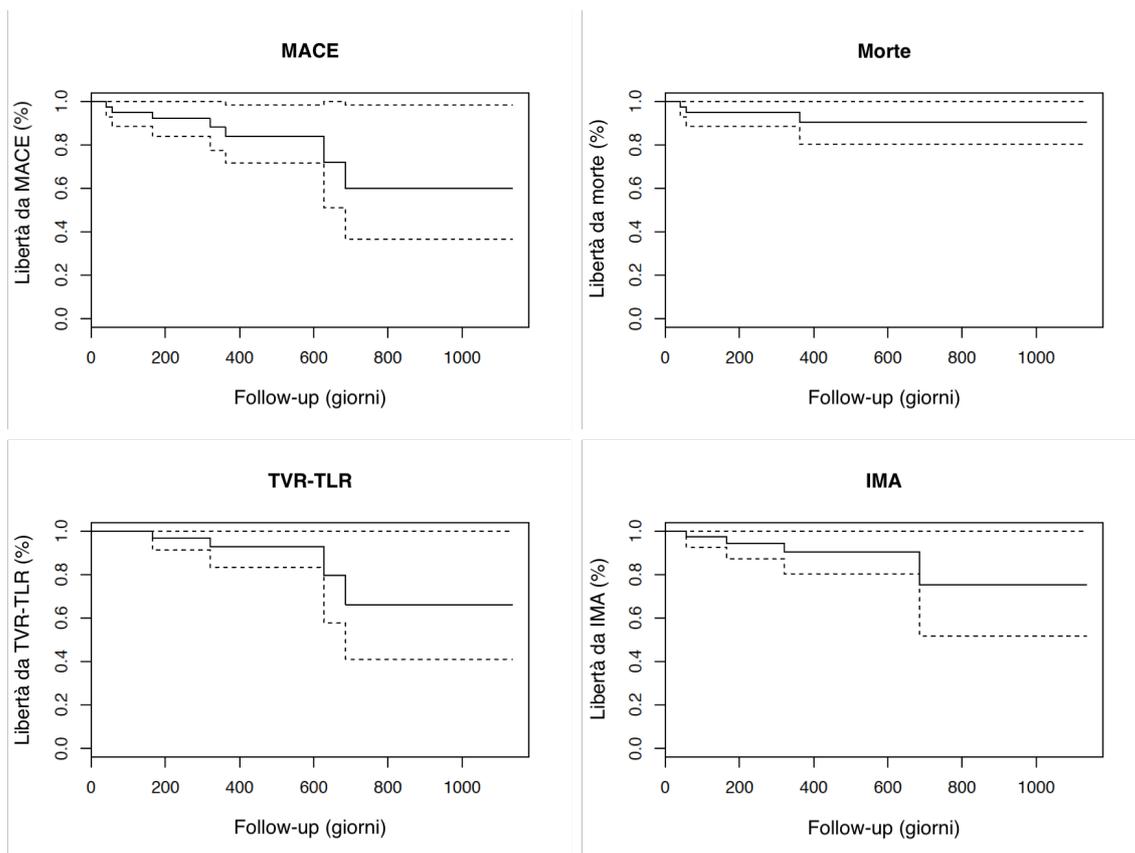
*TLR, target lesion revascularization; TVR, target vessel revascularization; MACE, major adverse cardiac events (composito di morte, infarto miocardico e TVR); FE VS<sub>n</sub>, frazione di eiezione del ventricolo sinistro.*

### **8.3 DISCUSSIONE**

Il nostro registro ha investigato la performance intraospedaliera e a medio-termine di due metodiche di trattamento delle lesioni coronariche calcifiche, correntemente utilizzate nella pratica interventistica. La nostra esperienza ha confermato una buona fattibilità, sicurezza ed efficacia delle differenti metodiche (datate e più recenti) di aterectomia rotazionale e litotrissia intracoronarica, anche in combinazione. Nonostante un elevato livello di complessità, sia clinica che anatomica coronarica, dei pazienti

presi in esame, i risultati principali hanno mostrato un elevato successo procedurale con bassissima incidenza di MACE intraricovero (2,9%), guidata esclusivamente da due decessi post-procedura in pazienti ad elevato rischio (IRC in dialisi, coronaropatia multivaso, disfunzione VS<sub>n</sub>, ecc), e un'incidenza accettabile di MACE al follow-up (mediano), lievemente inferiore rispetto ai registri pubblicati in precedenza.[113, 114] Dei tre decessi al follow-up, soltanto uno è risultato da causa cardiaca, per re-IMA da probabile trombosi subacuta di stent. Dei quattro pazienti andati incontro a re-IMA, soltanto in uno è stata evidenziata trombosi tardiva dello stent sulla lesione target, trattato con nuova PCI (TLR).

Alle curve di Kaplan-Meier per la stima della sopravvivenza, la libertà da eventi MACE al follow-up mediano di circa un anno è risultata quasi dell'85% (con buoni intervalli di confidenza), mentre le stime successive sono risultate poco attendibili (ampio I.C.) per l'esiguità del campione residuo (Figura 2).

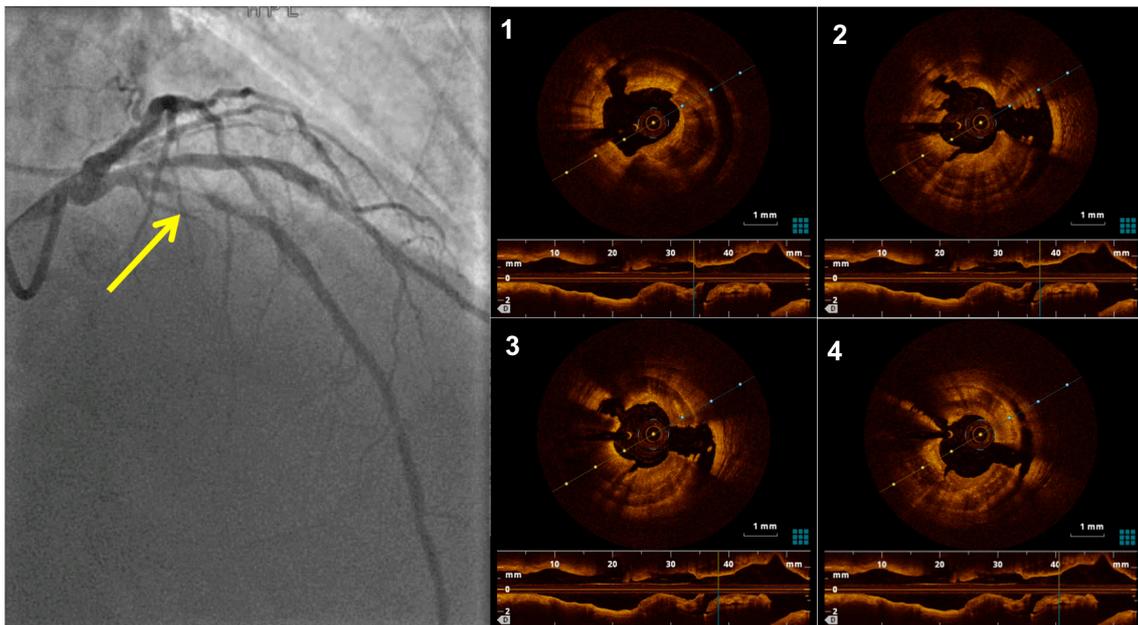


**Figura 2 – Curve di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da MACE, morte, TVR-TLR e IMA.**

Nel sottogruppo (esiguo) di pazienti sottoposti a trattamento con Shockwave, questo device ha mostrato un'ottima performance procedurale, con assenza di eventi avversi e/o complicanze significative; un singolo caso di modesta dissezione coronarica post-PTCA è stato riportato, immediatamente risolto con stenting. Nessun evento avverso è stato riportato al follow-up, anche in considerazione del breve periodo di osservazione medio (5 mesi) dovuto alla recente introduzione del device di litotrissia coronarica nella pratica interventistica. La maggior quantità di mezzo di contrasto iodato utilizzato in media in questi pazienti è da tenere

in considerazione, per quanto potrebbe dipendere dalla curva di apprendimento necessaria ad introdurre la metodica nella pratica quotidiana.

Due pazienti sono stati sottoposti a trattamento combinato della medesima lesione con aterectomia rotazionale (con frese da 1,5 mm) seguita da litotrissia coronarica (Rota-Shock), entrambi guidati da imaging (1 caso IVUS, 1 caso OCT), con eccellenti risultati procedurali e clinici al follow-up (Figura 3). Questa tecnica è stata descritta in letteratura da diversi casi clinici, nell'approccio a lesioni marcatamente calcifiche, per poter garantire l'avanzamento del pallone da litotrissia (più efficace sul calcio profondo in parete vasale) mediante un "debulking" iniziale con fresa rotante.[115]



**Figura 3 – OCT eseguita in seguito a trattamento combinato con Rotablator e Shockwave per marcata calcificazione concentrica dell'arteria Interventricolare Anteriore prossimale. Confermata la profonda fratturazione del calcio è stato possibile procedere ad impianto di uno stent medicato con buona espansione.**

## **8.4 CONCLUSIONI**

I pazienti con coronaropatia calcifica rappresentano una categoria ad elevatissimo rischio di outcome avverso, sia intraprocedurale che a distanza. La necessità di poter garantire un trattamento “mirato” e allo stesso tempo “differenziato” in base alle caratteristiche anatomiche (coronariche) del singolo paziente rientra tra le priorità attuali della comunità scientifica.

L'aterectomia rotazionale con “Rotablator” ha ormai dimostrato la sua efficacia nel migliorare il successo procedurale per il trattamento di lesioni calcifiche, tuttavia, l'avvento di nuove tecnologie (es. Litotrissia intracoronarica “Shockwave”, DES di nuova generazione), l'applicazione di tecniche e materiali da PCI “complesse” (es. CTO) a questo tipo di procedure e l'esperienza sempre maggiore degli operatori nella pratica contemporanea, hanno ulteriormente contribuito a migliorare i risultati a distanza di questo trattamento.

Entrambe queste metodiche, utilizzate in due centri ad alto volume procedurale e con buona esperienza tecnica, in una popolazione di pazienti ad elevato rischio clinico-procedurale, hanno dimostrato un buon profilo di sicurezza ed efficacia con buoni risultati intraospedalieri e a distanza.

## **BIBLIOGRAFIA**

- [1] Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA*. 2004;291:210-5.
- [2] Genereux P, Madhavan MV, Mintz GS, Maehara A, Palmerini T, Lasalle L, et al. Ischemic outcomes after coronary 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 ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) TRIALS. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1845-54.
- [3] Mintz GS. Intravascular imaging of coronary calcification and its clinical implications. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8:461-71.
- [4] Chirumamilla AP, Maehara A, Mintz GS, Mehran R, Kanwal S, Weisz G, et al. High platelet reactivity on clopidogrel therapy correlates with increased coronary atherosclerosis and calcification: a volumetric intravascular ultrasound study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5:540-9.
- [5] Borissoff JI, Joosen IA, Versteyleen MO, Spronk HM, ten Cate H, Hofstra L. Accelerated in vivo thrombin formation independently predicts the presence and severity of CT angiographic coronary atherosclerosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5:1201-10.
- [6] Bourantas CV, Zhang YJ, Garg S, Iqbal J, Valgimigli M, Windecker S, et al. Prognostic implications of coronary calcification in patients with obstructive coronary artery disease treated by percutaneous coronary

intervention: a patient-level pooled analysis of 7 contemporary stent trials. *Heart*. 2014;100:1158-64.

[7] Genereux P, Redfors B, Witzenbichler B, Arsenault MP, Weisz G, Stuckey TD, et al. Two-year outcomes after percutaneous coronary intervention of calcified lesions with drug-eluting stents. *Int J Cardiol*. 2017;231:61-7.

[8] Huisman J, van der Heijden LC, Kok MM, Danse PW, Jessurun GA, Stoel MG, et al. Impact of severe lesion calcification on clinical outcome of patients with stable angina, treated with newer generation permanent polymer-coated drug-eluting stents: A patient-level pooled analysis from TWENTE and DUTCH PEERS (TWENTE II). *Am Heart J*. 2016;175:121-9.

[9] 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.

[10] Brilakis ES, Best PJ, Elesber AA, Barsness GW, Lennon RJ, Holmes DR, Jr., et al. Incidence, retrieval methods, and outcomes of stent loss during percutaneous coronary intervention: a large single-center experience. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2005;66:333-40.

[11] Leopold JA. Vascular calcification: Mechanisms of vascular smooth muscle cell calcification. *Trends Cardiovasc Med*. 2015;25:267-74.

[12] Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST, Weinstein SR, Mosler TP, Tseng PH, et al. Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1860-70.

- [13] Moe SM, Chen NX. Pathophysiology of vascular calcification in chronic kidney disease. *Circ Res.* 2004;95:560-7.
- [14] Shao JS, Cheng SL, Sadhu J, Towler DA. Inflammation and the osteogenic regulation of vascular calcification: a review and perspective. *Hypertension.* 2010;55:579-92.
- [15] 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.
- [16] Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Jr., Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15:827-32.
- [17] Neves PO, Andrade J, Moncao H. Coronary artery calcium score: current status. *Radiol Bras.* 2017;50:182-9.
- [18] Yu M, Li Y, Li W, Lu Z, Wei M, Zhang J. Calcification Remodeling Index Characterized by Cardiac CT as a Novel Parameter to Predict the Use of Rotational Atherectomy for Coronary Intervention of Lesions with Moderate to Severe Calcification. *Korean J Radiol.* 2017;18:753-62.
- [19] Wang X, Matsumura M, Mintz GS, Lee T, Zhang W, Cao Y, et al. In Vivo Calcium Detection by Comparing Optical Coherence Tomography, Intravascular Ultrasound, and Angiography. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017;10:869-79.
- [20] Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Chuang YC, et al. Patterns of calcification in coronary artery disease. A statistical

analysis of intravascular ultrasound and coronary angiography in 1155 lesions. *Circulation*. 1995;91:1959-65.

[21] Onuma Y, Tanimoto S, Ruygrok P, Neuzner J, Piek JJ, Seth A, et al. Efficacy of everolimus eluting stent implantation in patients with calcified coronary culprit lesions: two-year angiographic and three-year clinical results from the SPIRIT II study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010;76:634-42.

[22] Friedrich GJ, Moes NY, Muhlberger VA, Gabl C, Mikuz G, Hausmann D, et al. Detection of intralumenal calcium by intracoronary ultrasound depends on the histologic pattern. *Am Heart J*. 1994;128:435-41.

[23] Konig A, Klauss V. Virtual histology. *Heart*. 2007;93:977-82.

[24] Tearney GJ, Regar E, Akasaka T, Adriaenssens T, Barlis P, Bezerra HG, et al. Consensus standards for acquisition, measurement, and reporting of intravascular optical coherence tomography studies: a report from the International Working Group for Intravascular Optical Coherence Tomography Standardization and Validation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1058-72.

[25] Mehanna E, Bezerra HG, Prabhu D, Brandt E, Chamie D, Yamamoto H, et al. Volumetric characterization of human coronary calcification by frequency-domain optical coherence tomography. *Circ J*. 2013;77:2334-40.

[26] Yabushita H, Bouma BE, Houser SL, Aretz HT, Jang IK, Schlendorf KH, et al. Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography. *Circulation*. 2002;106:1640-5.

- [27] Sharma SK, Vengrenyuk Y, Kini AS. IVUS, OCT, and Coronary Artery Calcification: Is There a Bone of Contention? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10:880-2.
- [28] Kobayashi Y, Okura H, Kume T, Yamada R, Kobayashi Y, Fukuhara K, et al. Impact of target lesion coronary calcification on stent expansion. *Circ J*. 2014;78:2209-14.
- [29] Kume T, Okura H, Kawamoto T, Yamada R, Miyamoto Y, Hayashida A, et al. Assessment of the coronary calcification by optical coherence tomography. *EuroIntervention*. 2011;6:768-72.
- [30] Fujino A, Mintz GS, Matsumura M, Lee T, Kim SY, Hoshino M, et al. A new optical coherence tomography-based calcium scoring system to predict stent underexpansion. *EuroIntervention*. 2018;13:e2182-e9.
- [31] Krishnamoorthy P, Vengrenyuk Y, Ueda H, Yoshimura T, Pena J, Motoyama S, et al. Three-dimensional volumetric assessment of coronary artery calcification in patients with stable coronary artery disease by OCT. *EuroIntervention*. 2017;13:312-9.
- [32] Raber L, Mintz GS, Koskinas KC, Johnson TW, Holm NR, Onuma Y, 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.
- [33] Maejima N, Hibi K, Saka K, Akiyama E, Konishi M, Endo M, 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.

- [34] Gudmundsdottir I, Adamson P, Gray C, Spratt JC, Behan MW, Henriksen P, et al. Optical coherence tomography versus intravascular ultrasound to evaluate stent implantation in patients with calcific coronary artery disease. *Open Heart*. 2015;2:e000225.
- [35] Saito S, Ikei H, Hosokawa G, Tanaka S. Influence of the ratio between radial artery inner diameter and sheath outer diameter on radial artery flow after transradial coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv*. 1999;46:173-8.
- [36] Costopoulos C, Naganuma T, Colombo A. Tools and techniques clinical: percutaneous intervention of calcific coronary lesions. *EuroIntervention*. 2014;9:1124-6.
- [37] Okamoto N, Ueda H, Bhatheja S, Vengrenyuk Y, Aquino M, Rabiei S, et al. Procedural and one-year outcomes of patients treated with orbital and rotational atherectomy with mechanistic insights from optical coherence tomography. *EuroIntervention*. 2019;14:1760-7.
- [38] Sotomi Y, Cavalcante R, Shlofmitz RA, Suwannasom P, Tateishi H, Tenekecioglu E, et al. Quantification by optical coherence tomography imaging of the ablation volume obtained with the Orbital Atherectomy System in calcified coronary lesions. *EuroIntervention*. 2016;12:1126-34.
- [39] Kini AS, Vengrenyuk Y, Pena J, Motoyama S, Feig JE, Meelu OA, 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.
- [40] Abdel-Wahab M, Richardt G, Joachim Buttner H, Toelg R, Geist V, Meinertz T, et al. High-speed rotational atherectomy before paclitaxel-

eluting stent implantation in complex calcified coronary lesions: the randomized ROTAXUS (Rotational Atherectomy Prior to Taxus Stent Treatment for Complex Native Coronary Artery Disease) trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6:10-9.

[41] Fonseca A, Costa Jde R, Jr., Abizaid A, Feres F, Abizaid AS, Costa R, 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.

[42] Redfors B, Maehara A, Witzenbichler B, Weisz G, Stuckey TD, Henry TD, et al. Outcomes After Successful Percutaneous Coronary Intervention of Calcified Lesions Using Rotational Atherectomy, Cutting-Balloon Angioplasty, or Balloon-Only Angioplasty Before Drug-Eluting Stent Implantation. *J Invasive Cardiol.* 2017;29:378-86.

[43] de Ribamar Costa J, Jr., Mintz GS, Carlier SG, Mehran R, Teirstein P, Sano K, et al. Nonrandomized comparison of coronary stenting under intravascular ultrasound guidance of direct stenting without predilation versus conventional predilation with a semi-compliant balloon versus predilation with a new scoring balloon. *Am J Cardiol.* 2007;100:812-7.

[44] Okura H, Hayase M, Shimodozono S, Kobayashi T, Sano K, Matsushita T, et al. Mechanisms of acute lumen gain following cutting balloon angioplasty in calcified and noncalcified lesions: an intravascular ultrasound study. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2002;57:429-36.

[45] Mauri L, Bonan R, Weiner BH, Legrand V, Bassand JP, Popma JJ, 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.

[46] Karvouni E, Stankovic G, Albiero R, Takagi T, Corvaja N, Vaghetti M, et al. Cutting balloon angioplasty for treatment of calcified coronary lesions. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2001;54:473-81.

[47] Secco GG, Ghione M, Mattesini A, Dall'Ara G, Ghilencea L, Kilickesmez K, et al. Very high-pressure dilatation for undilatable coronary lesions: indications and results with a new dedicated balloon. *EuroIntervention.* 2016;12:359-65.

[48] Cavusoglu E, Kini AS, Marmur JD, Sharma SK. Current status of rotational atherectomy. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2004;62:485-98.

[49] Prati F, Di Mario C, Moussa I, Reimers B, Mallus MT, Parma A, et al. In-stent neointimal proliferation correlates with the amount of residual plaque burden outside the stent: an intravascular ultrasound study. *Circulation.* 1999;99:1011-4.

[50] Bittl JA, Chew DP, Topol EJ, Kong DF, Califf RM. Meta-analysis of randomized trials of percutaneous transluminal coronary angioplasty versus atherectomy, cutting balloon atherotomy, or laser angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:936-42.

[51] Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2004;350:221-31.

[52] Machado C, Raposo L, Dores H, Leal S, Campante Teles R, de Araujo Goncalves P, et al. Second-generation versus first-generation drug-eluting

stents for the treatment of patients with acute coronary syndromes and obstructive coronary artery disease. *Coron Artery Dis.* 2014;25:208-14.

[53] Kuriyama N, Kobayashi Y, Yamaguchi M, Shibata Y. Usefulness of rotational atherectomy in preventing polymer damage of everolimus-eluting stent in calcified coronary artery. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4:588-9.

[54] Chiang MH, Lee WL, Tsao CR, Chang WC, Su CS, Liu TJ, et al. The use and clinical outcomes of rotablation in challenging cases in the drug-eluting stent era. *J Chin Med Assoc.* 2013;76:71-7.

[55] Authors/Task Force m, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.* 2014;35:2541-619.

[56] Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40:87-165.

[57] Arora S, Panaich SS, Patel N, Patel NJ, Savani C, Patel SV, et al. Coronary Atherectomy in the United States (from a Nationwide Inpatient Sample). *Am J Cardiol.* 2016;117:555-62.

[58] Allali A, Abdel-Wahab M, Sulimov DS, Jose J, Geist V, Kassner G, et al. Comparison of Bailout and Planned Rotational Atherectomy for Heavily

Calcified Coronary Lesions: A Single-Center Experience. *J Interv Cardiol.* 2017;30:124-33.

[59] Kovach JA, Mintz GS, Pichard AD, Kent KM, Popma JJ, Satler LF, et al. Sequential intravascular ultrasound characterization of the mechanisms of rotational atherectomy and adjunct balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22:1024-32.

[60] Eltchaninoff H, Cribier A, Koning R, Chan C, Sicard V, Tan A, et al. Angioscopic evaluation of rotational atherectomy followed by additional balloon angioplasty versus balloon angioplasty alone in coronary artery disease: a prospective, randomized study. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:888-93.

[61] Kuntz RE, Gibson CM, Nobuyoshi M, Baim DS. Generalized model of restenosis after conventional balloon angioplasty, stenting and directional atherectomy. *J Am Coll Cardiol.* 1993;21:15-25.

[62] Safian RD, Feldman T, Muller DW, Mason D, Schreiber T, Haik B, et al. Coronary angioplasty and Rotablator atherectomy trial (CARAT): immediate and late results of a prospective multicenter randomized trial. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2001;53:213-20.

[63] Barbato E, Carrie D, Dardas P, Fajadet J, Gaul G, Haude M, et al. European expert consensus on rotational atherectomy. *EuroIntervention.* 2015;11:30-6.

[64] Moussa I, Ellis SG, Jones M, Kereiakes DJ, McMartin D, Rutherford B, et al. Impact of coronary culprit lesion calcium in patients undergoing paclitaxel-eluting stent implantation (a TAXUS-IV sub study). *Am J Cardiol.* 2005;96:1242-7.

- [65] 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.
- [66] Fujii K, Carlier SG, Mintz GS, Yang YM, Moussa I, Weisz G, et al. Stent underexpansion and residual reference segment stenosis are related to stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:995-8.
- [67] Basavarajaiah S, Naganuma T, Latib A, Colombo A. Can bioabsorbable scaffolds be used in calcified lesions? *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014;84:48-52.
- [68] Mezilis N, Dardas P, Ninios V, Tsikaderis D. Rotablation in the drug eluting era: immediate and long-term results from a single center experience. *J Interv Cardiol.* 2010;23:249-53.
- [69] Seca L, Cacao R, Silva J, Mota P, Costa M, Leitao Marques A. [Rotational atherectomy in the drug-eluting stent era: a recent single-center experience]. *Rev Port Cardiol.* 2012;31:1-6.
- [70] Kiesz RS, Rozek MM, Ebersole DG, Mego DM, Chang CW, Chilton RL. Novel approach to rotational atherectomy results in low restenosis rates in long, calcified lesions: long-term results of the San Antonio Rotablator Study (SARS). *Catheter Cardiovasc Interv.* 1999;48:48-53.
- [71] MacIsaac AI, Bass TA, Buchbinder M, Cowley MJ, Leon MB, Warth DC, et al. High speed rotational atherectomy: outcome in calcified and noncalcified coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26:731-6.

- [72] Tomey MI, Kini AS, Sharma SK. Current status of rotational atherectomy. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7:345-53.
- [73] de Waha S, Allali A, Buttner HJ, Toelg R, Geist V, Neumann FJ, et al. Rotational atherectomy before paclitaxel-eluting stent implantation in complex calcified coronary lesions: Two-year clinical outcome of the randomized ROTAXUS trial. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016;87:691-700.
- [74] Abdel-Wahab M, Toelg R, Byrne RA, Geist V, El-Mawardy M, Allali A, et al. High-Speed Rotational Atherectomy Versus Modified Balloons Prior to Drug-Eluting Stent Implantation in Severely Calcified Coronary Lesions. *Circ Cardiovasc Interv.* 2018;11:e007415.
- [75] Sakakura K, Inohara T, Kohsaka S, Amano T, Uemura S, Ishii H, et al. Incidence and Determinants of Complications in Rotational Atherectomy: Insights From the National Clinical Data (J-PCI Registry). *Circ Cardiovasc Interv.* 2016;9.
- [76] Koch KC, vom Dahl J, Kleinhans E, Klues HG, Radke PW, Ninnemann S, et al. Influence of a platelet GPIIb/IIIa receptor antagonist on myocardial hypoperfusion during rotational atherectomy as assessed by myocardial Tc-99m sestamibi scintigraphy. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:998-1004.
- [77] Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;361:1045-57.

- [78] Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001-15.
- [79] 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.
- [80] Goldberg SL, Colombo A, Akiyama T. Stent Under-Expansion Refractory to Balloon Dilatation: A Novel Solution with Excimer Laser. *J Invasive Cardiol*. 1998;10:269-73.
- [81] Deckelbaum LI, Isner JM, Donaldson RF, Laliberte SM, Clarke RH, Salem DN. Use of pulsed energy delivery to minimize tissue injury resulting from carbon dioxide laser irradiation of cardiovascular tissues. *J Am Coll Cardiol*. 1986;7:898-908.
- [82] Grundfest WS, Litvack F, Forrester JS, Goldenberg T, Swan HJ, Morgenstern L, et al. Laser ablation of human atherosclerotic plaque without adjacent tissue injury. *J Am Coll Cardiol*. 1985;5:929-33.
- [83] Isner JM, Donaldson RF, Deckelbaum LI, Clarke RH, Laliberte SM, Ucci AA, et al. The excimer laser: gross, light microscopic and ultrastructural analysis of potential advantages for use in laser therapy of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 1985;6:1102-9.
- [84] Strikwerda S, van Swijndregt EM, Melkert R, Serruys PW. Quantitative angiographic comparison of elastic recoil after coronary excimer laser-assisted balloon angioplasty and balloon angioplasty alone. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:378-86.

- [85] Deckelbaum LI, Isner JM, Donaldson RF, Clarke RH, Laliberte S, Aharon AS, et al. Reduction of laser-induced pathologic tissue injury using pulsed energy delivery. *Am J Cardiol*. 1985;56:662-7.
- [86] Bilodeau L, Fretz EB, Taeymans Y, Koolen J, Taylor K, Hilton DJ. Novel use of a high-energy excimer laser catheter for calcified and complex coronary artery lesions. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2004;62:155-61.
- [87] Bittl JA. Clinical results with excimer laser coronary angioplasty. *Semin Interv Cardiol*. 1996;1:129-34.
- [88] Mintz GS, Kovach JA, Javier SP, Pichard AD, Kent KM, Popma JJ, et al. Mechanisms of lumen enlargement after excimer laser coronary angioplasty. An intravascular ultrasound study. *Circulation*. 1995;92:3408-14.
- [89] Fernandez JP, Hobson AR, McKenzie D, Shah N, Sinha MK, Wells TA, et al. Beyond the balloon: excimer coronary laser atherectomy used alone or in combination with rotational atherectomy in the treatment of chronic total occlusions, non-crossable and non-expandable coronary lesions. *EuroIntervention*. 2013;9:243-50.
- [90] Strikwerda S, Montauban van Swijndregt E, Foley DP, Boersma E, Umans VA, Melkert R, et al. Immediate and late outcome of excimer laser and balloon coronary angioplasty: a quantitative angiographic comparison based on matched lesions. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:939-46.
- [91] Appelman YE, Piek JJ, Strikwerda S, Tijssen JG, de Feyter PJ, David GK, et al. Randomised trial of excimer laser angioplasty versus balloon

angioplasty for treatment of obstructive coronary artery disease. *Lancet*. 1996;347:79-84.

[92] Appelman YE, Piek JJ, Redekop WK, de Feyter PJ, Koolen JJ, David GK, et al. Clinical events following excimer laser angioplasty or balloon angioplasty for complex coronary lesions: subanalysis of a randomised trial. *Heart*. 1998;79:34-8.

[93] Appelman YE, Piek JJ, van der Wall EE, Redekop WK, van Royen EA, Fioretti PM, et al. Evaluation of the long-term functional outcome assessed by myocardial perfusion scintigraphy following excimer laser angioplasty compared to balloon angioplasty in longer coronary lesions. *Int J Card Imaging*. 2000;16:267-77.

[94] Reifart N, Vandormael M, Krajcar M, Gohring S, Preusler W, Schwarz F, et al. Randomized comparison of angioplasty of complex coronary lesions at a single center. Excimer Laser, Rotational Atherectomy, and Balloon Angioplasty Comparison (ERBAC) Study. *Circulation*. 1997;96:91-8.

[95] Gijssbers GH, Hamburger JN, Serruys PW. Homogeneous light distribution to reduce vessel trauma during excimer laser angioplasty. *Semin Interv Cardiol*. 1996;1:143-8.

[96] Ahmed WH, al-Anazi MM, Bittl JA. Excimer laser-facilitated angioplasty for undilatable coronary narrowings. *Am J Cardiol*. 1996;78:1045-6.

[97] Gruberg L, Mehran R, Dangas G, Hong MK, Mintz GS, Kornowski R, et al. Effect of plaque debulking and stenting on short- and long-term

outcomes after revascularization of chronic total occlusions. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:151-6.

[98] Shen ZJ, Garcia-Garcia HM, Schultz C, van der Ent M, Serruys PW. Crossing of a calcified "balloon uncrossable" coronary chronic total occlusion facilitated by a laser catheter: a case report and review recent four years' experience at the Thoraxcenter. *Int J Cardiol.* 2010;145:251-4.

[99] Latib A, Takagi K, Chizzola G, Tobis J, Ambrosini V, Niccoli G, et al. Excimer Laser LEsion modification to expand non-dilatable stents: the ELLEMENT registry. *Cardiovasc Revasc Med.* 2014;15:8-12.

[100] Lee T, Shlofmitz RA, Song L, Tsiamtsiouris T, Pappas T, Madrid A, et al. The effectiveness of excimer laser angioplasty to treat coronary in-stent restenosis with peri-stent calcium as assessed by optical coherence tomography. *EuroIntervention.* 2019;15:e279-e88.

[101] Veerasamy M, Gamal AS, Jabbar A, Ahmed JM, Egred M. Excimer Laser With and Without Contrast for the Management of Under-Expanded Stents. *J Invasive Cardiol.* 2017;29:364-9.

[102] Mehran R, Dangas G, Mintz GS, Waksman R, Abizaid A, Satler LF, et al. Treatment of in-stent restenosis with excimer laser coronary angioplasty versus rotational atherectomy: comparative mechanisms and results. *Circulation.* 2000;101:2484-9.

[103] Radke PW, Kaiser A, Frost C, Sigwart U. Outcome after treatment of coronary in-stent restenosis; results from a systematic review using meta-analysis techniques. *Eur Heart J.* 2003;24:266-73.

- [104] Topaz O, Morris C, Minisi AJ, Mohanty PK, Carr M. Enhancement of t-PA Induced Fibrinolysis with Laser Energy: In-Vitro Observations. *Lasers Med Sci.* 1999;14:123-8.
- [105] Topaz O, Ebersole D, Das T, Alderman EL, Madyoon H, Vora K, et al. Excimer laser angioplasty in acute myocardial infarction (the CARMEL multicenter trial). *Am J Cardiol.* 2004;93:694-701.
- [106] Dorr M, Vogelgesang D, Hummel A, Staudt A, Robinson DM, Felix SB, et al. Excimer laser thrombus elimination for prevention of distal embolization and no-reflow in patients with acute ST elevation myocardial infarction: results from the randomized LaserAMI study. *Int J Cardiol.* 2007;116:20-6.
- [107] Ambrosini V, Cioppa A, Salemme L, Tesorio T, Sorropago G, Popusoi G, et al. Excimer laser in acute myocardial infarction: single centre experience on 66 patients. *Int J Cardiol.* 2008;127:98-102.
- [108] Brodmann M, Werner M, Brinton TJ, Illindala U, Lansky A, Jaff MR, et al. Safety and Performance of Lithoplasty for Treatment of Calcified Peripheral Artery Lesions. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:908-10.
- [109] Ali ZA, Brinton TJ, Hill JM, Maehara A, Matsumura M, Karimi Galougahi K, et al. Optical Coherence Tomography Characterization of Coronary Lithoplasty for Treatment of Calcified Lesions: First Description. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017;10:897-906.
- [110] de Belder AJ. Rotational atherectomy: re-emergence of an old technique. *Heart.* 2018;104:440-8.
- [111] Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary

artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2018;39:213-60.

[112] Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation.* 2007;115:2344-51.

[113] Abdel-Wahab M, Baev R, Dieker P, Kassner G, Khattab AA, Toelg R, 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.

[114] Kawamoto H, Latib A, Ruparelia N, Ielasi A, D'Ascenzo F, Pennacchi M, et al. In-hospital and midterm clinical outcomes of rotational atherectomy followed by stent implantation: the ROTATE multicentre registry. *EuroIntervention.* 2016;12:1448-56.

[115] 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.* 2018.