

Medicina vascolare: il futuro prossimo

Francesco De Sensi, Luca De Siati, Francesco Cosentino

Riassunto. Negli ultimi vent'anni il progredire delle conoscenze nell'ambito della medicina vascolare ha posto le basi per lo sviluppo di nuove strategie le cui potenzialità ed attuali benefici garantiscono un impiego clinico sempre maggiore nel prossimo futuro. Alcuni aspetti di questo processo evolutivo, processo che sta rivoluzionando il nostro modo di considerare la patogenesi, la stratificazione prognostica e il trattamento della malattia vascolare aterosclerotica sono: 1) la disfunzione endoteliale; 2) le cellule staminali e il loro utilizzo terapeutico nella malattia cardiovascolare; 3) la rivascolarizzazione carotidea mediante impianto di stent.

Parole chiave. Cellule progenitrici endoteliali, cellule staminali, disfunzione endoteliale, endoarterectomia, ictus, malattia cardiovascolare, stent carotideo, stress ossidativo.

Summary. *Vascular medicine: the near future.*

During the last 20 years new insights on the pathophysiology of vascular diseases has led to the development of new therapeutic strategies. Their potential benefits are being increasingly appreciated by clinicians today, providing a solid background for a growing use in the near future. In this review we focus our attention on three different issues: endothelial dysfunction as a prognostic marker of cardiovascular events, stem cells and their therapeutic role, and percutaneous carotid stenting as an alternative promising treatment of carotid stenosis.

Key words. Cardiovascular disease, carotid stenting, endoarterectomy, endothelial dysfunction, oxidative stress, progenitor endothelial cells, stem cells, stroke.

Introduzione

È sempre molto difficile parlare di progresso in medicina, ma si può comunque affermare che qualsiasi avanzamento nella comprensione dei meccanismi fisiopatologici, qualsiasi nuova metodica di diagnosi e di stratificazione prognostica o terapia che ha un rapporto costo/beneficio favorevole per il paziente rappresenta un significativo passo in avanti della scienza medica.

① **La disfunzione endoteliale**, momento patogenetico essenziale per lo sviluppo e la progressione del processo aterosclerotico, negli anni più

recenti sta emergendo come potente e indipendente fattore predittivo di eventi cardiovascolari maggiori.

② Un altro argomento chiave, radicato nel presente ma con potenzialità molto promettenti nel prossimo futuro, sono **le cellule staminali e il loro impiego terapeutico nella malattia cardiovascolare**.

③ L'ultimo argomento su cui si focalizzerà la nostra attenzione è la **rivascolarizzazione carotidea** mediante impianto di stent, concentrando la discussione sulle evidenze attuali che permettono una sempre più precisa caratterizzazione delle indicazioni per l'utilizzo di questa strategia di trattamento nella pratica clinica.

Negli ultimi vent'anni il progredire delle conoscenze nell'ambito della medicina vascolare ha posto le basi per lo sviluppo di nuove strategie, le cui potenzialità ed attuali benefici garantiscono un utilizzo clinico sempre maggiore nel prossimo futuro. Dovendo scegliere alcuni aspetti di questo processo, abbiamo ritenuto opportuno discutere tre argomenti che, in un certo senso, stanno rivoluzionando il nostro modo di considerare la patogenesi, la stratificazione prognostica e il trattamento della malattia vascolare aterosclerotica: la disfunzione endoteliale, le cellule staminali e il loro utilizzo terapeutico nelle cardiovasculopatie, la rivascolarizzazione carotidea mediante impianto di stent.

L'endotelio come biomarcatore di malattia vascolare

Le scoperte degli ultimi due decenni hanno dimostrato che l'endotelio è molto di più di una barriera semipermeabile posta tra il sangue e i tessuti e ci hanno permesso di comprendere alcuni meccanismi fondamentali di fisiopatologia vascolare. Le cellule endoteliali contribuiscono alla omeostasi cardiovascolare regolando la fluidità del sangue e il calibro dei vasi al sempre mutevole ambiente emodinamico e ormonale. L'endotelio è in grado di esercitare queste funzioni principalmente attraverso un equilibrio dinamico nella produzione di sostanze biologicamente attive che includono fattori pro e anticoagulanti, mitogeni e antiproliferativi, molecole che modulano il tono della sottostante muscolatura liscia e partecipano ai processi di angiogenesi, rimodellamento tessutale e infiammazione.

In numerosi stati patologici la mirabile flessibilità funzionale di questo tessuto viene compromessa. L'attivazione delle cellule endoteliali da parte di *noxae* patogene comporta infatti la perdita dell'equilibrio esistente tra queste sostanze di segno opposto; e l'attività dei fattori vasocostrittori, proaggreganti e promitogeni prende il sopravvento. Quindi l'endotelio si trasforma da garante dell'integrità di parete in altrettanto valido mediatore della malattia cardiovascolare.

Una serie di studi longitudinali ha dimostrato come **la disfunzione endoteliale può rappresentare un potente fattore predittivo di eventi cardiovascolari**. Suwaidi e coll.¹ hanno valutato l'outcome di 157 pazienti con malattia coronarica in relazione alla severità della disfunzione endoteliale, valutata come risposta vasodilatatoria all'infusione di acetilcolina intracoronarica. In un follow-up medio di 2,3 anni, i pazienti con severa compromissione della funzione endoteliale hanno presentato un aumento statisticamente significativo della incidenza di eventi cardiovascolari maggiori, rispetto ai soggetti con funzione endoteliale conservata o lievemente compromessa. Risultati simili sono stati ottenuti da Shachinger e coll.² che hanno verificato in 147 pazienti con malattia coronarica che gli eventi cardiovascolari – follow-up medio di 7,7 anni – correlavano in modo significativo con la presenza di disfunzione endoteliale nel circolo coronarico.

Prendendo spunto da queste osservazioni sul ruolo della funzione endoteliale delle coronarie, altri studi hanno confermato come anche a livello periferico tale valutazione è in grado di predire eventi cardiovascolari. La presenza di una normale vasoreattività dell'arteria brachiale, valutata mediante FMD (flow mediated dilation), si associa ad assenza di coronaropatia e ad una buona tolleranza dello sforzo fisico³. In pazienti sottoposti a coronarografia per dolore toracico la

presenza di una ridotta funzione endoteliale periferica aumenta il rischio di eventi cardiovascolari futuri e la necessità di procedure di rivascularizzazione⁴. L'entità della vasodilatazione endotelio-dipendente ha un valore predittivo indipendente sugli eventi cardiovascolari, a breve e a lungo termine, in pazienti sottoposti a chirurgia vascolare⁵. Nel microcircolo dell'avambraccio di 281 pazienti con malattia coronarica, la vasodilatazione all'acetilcolina e l'effetto della vitamina C antiossidante sono risultati fattori predittivi indipendenti di eventi cardiovascolari, indicando come lo stress ossidativo possa contribuire in maniera significativa alla disfunzione endoteliale⁶. Inoltre, si è dimostrata una correlazione significativa tra funzione endoteliale ed eventi cerebrovascolari. In 503 pazienti nei quali l'angiografia coronarica aveva escluso una malattia aterosclerotica significativa, la presenza di disfunzione endoteliale si associava ad un numero di eventi cerebrovascolari superiore a quello del gruppo con normale risposta endoteliale⁷. Infine, anche nei pazienti con arteriopatia obliterante degli arti inferiori, la vasodilatazione endotelio-dipendente dell'arteria brachiale, valutata mediante FMD, rappresenta un marker predittivo indipendente di eventi⁸.

È comunque necessario sottolineare che tutti questi studi indicano l'importanza prognostica della disfunzione endoteliale nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare. Il suo significato predittivo nei pazienti a basso rischio è stato però dimostrato nel microcircolo di pazienti ipertesi essenziali⁹. L'utilità clinica dello studio della funzione endoteliale può inoltre essere supportata dall'osservazione che un miglioramento della stessa, in risposta ad interventi terapeutici, può identificare un gruppo di pazienti che hanno una migliore prognosi cardiovascolare. Modena e coll.¹⁰ hanno studiato 400 donne in post-menopausa con ipertensione e ridotta funzione endoteliale (valutata mediante FMD dell'arteria brachiale). Dopo 6 mesi di trattamento antiipertensivo ottimale, la reattività brachiale rimaneva ridotta in 150 pazienti mentre migliorava (FMD >10%) nelle restanti 250 pazienti. Nelle pazienti in cui la funzione endoteliale non era migliorata con il trattamento si è osservato un aumento di incidenza degli eventi cardiovascolari.

Nel 2005 è stata pubblicata un'analisi multi-variata della maggior parte degli studi eseguiti per valutare l'associazione tra funzione endoteliale ed eventi cardiovascolari, analisi che ha incluso 2500 pazienti¹¹. L'analisi ha dimostrato che una disfunzione dell'endotelio ha un potere predittivo sugli eventi cardiovascolari molto forte, indipendentemente dal circolo studiato (coronarico o periferico). Inoltre gli eventi cardiovascolari possono presentarsi in distretti anche lontani da quello in cui è stata dimostrata una alterazione funzionale dell'endotelio (figura 1 a pagina seguente). Tutto ciò sottolinea la natura sistemica della disfunzione endoteliale.

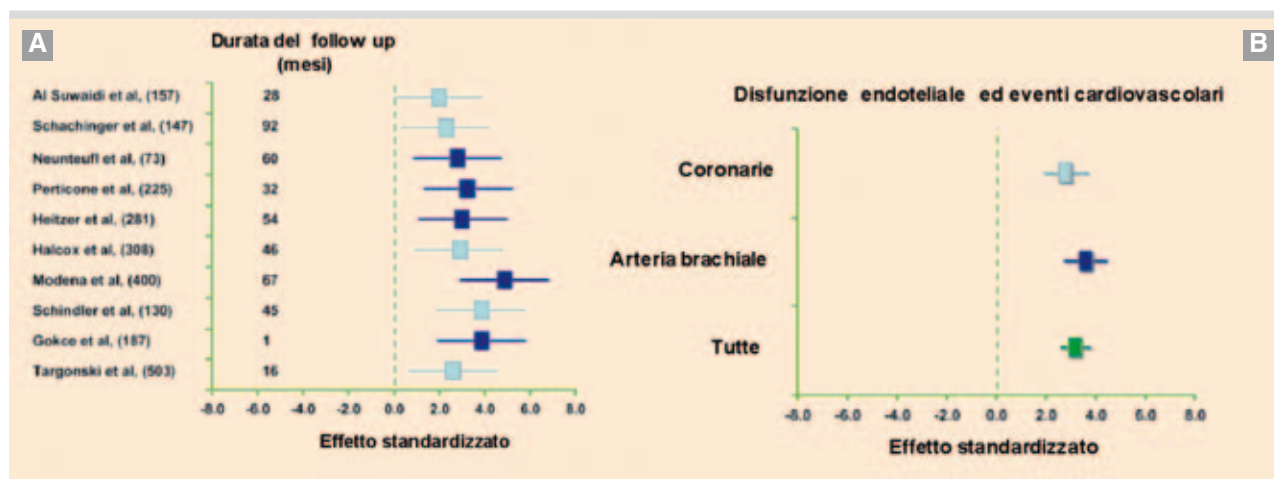


Figura 1. Analisi multivariata degli studi che riportano l'associazione tra funzione endoteliale ed eventi cardiovascolari.

A. Elenco degli studi e numero dei pazienti arruolati.

B. Analisi combinata degli studi basata sulla sede di valutazione della funzione endoteliale. Adattata da Lerman, Zeiher¹¹

Per concludere, evidenze sempre più convincenti suggeriscono che l'endotelio svolge un ruolo cruciale nella regolazione del tono vascolare, mitogenesi e infiammazione. Inoltre sta emergendo che la disfunzione endoteliale è strettamente correlata agli eventi cardiovascolari. Tuttavia, mancano, ad oggi, studi prospettici e longitudinali che dimostrino come un miglioramento della funzione endoteliale si associ ad una riduzione degli eventi. Ciononostante, le evidenze di cui oggi disponiamo indicano che la valutazione della funzione endoteliale rappresenterà uno strumento diagnostico molto valido per la stratificazione dei pazienti a rischio.

Le cellule staminali e il loro utilizzo terapeutico nella malattia cardiovascolare

Le cellule staminali sono caratterizzate dalla capacità di auto-rinnovamento, di trasformazione in cellule progenitrici "dedicate" e differenziazione in una progenie specializzata.

La programmazione di una strategia d'intervento con cellule staminali in ambito cardiovascolare deve fronteggiare almeno due tipi di problemi: quali cellule usare e quali devono essere le modalità di rilascio per garantire che tali cellule raggiungano l'organo bersaglio. Concettualmente esiste tutta una varietà di popolazioni di cellule staminali che potrebbero venire utilizzate, ciascuna con il suo profilo di vantaggi, limiti e problemi a livello pratico. L'obiettivo di una strategia di produzione e rilascio di cellule staminali è il trasferimento di un numero sufficiente di cellule in modo da raggiungere la massima concentrazione nella regione d'interesse.

La tabella 1 (a pagina seguente) mostra i principali tipi cellulari fino ad oggi maggiormente caratterizzati e impiegati nel campo della sperimentazione clinica e di laboratorio nell'ambito delle scienze cardiovascolari.

Le cellule staminali principalmente sperimentate e utilizzate nel campo vascolare sono le **cellule progenitrici endoteliali (EPC)**.

È noto oramai che la disfunzione endoteliale costituisce il principale fattore responsabile dello sviluppo e della progressione della malattia aterosclerotica. La perdita della funzione e dell'integrità endoteliale mette in moto una cascata di eventi che portano all'aterosclerosi o alla restenosi dopo una rivascolarizzazione percutanea¹². Considerato ciò, negli ultimi anni l'attenzione si è rivolta verso lo sviluppo di strategie che promuovono un recupero endoteliale rapido. Diversi studi sia nell'uomo che in vari modelli animali¹³ hanno suggerito che le cellule endoteliali progenitrici circolanti che originano nel midollo osseo hanno un ruolo significativo nella neovascolarizzazione endogena dei tessuti ischemici¹⁴ e nell'accelerare la riendotelizzazione di vasi sottoposti ad insulto meccanico o ad impianto di graft protesici. È opportuno però sottolineare che studi recenti hanno dimostrato che l'età e i fattori di rischio per malattie cardiovascolari riducono la disponibilità delle EPC e diminuiscono la loro funzione, limitando così la loro utilità terapeutica in determinate popolazioni di pazienti¹⁶.

Oggi numerose sono le evidenze sul potenziale profilo terapeutico delle cellule progenitrici endoteliali nel campo della cardiopatia ischemica e delle arteriopatie periferiche.

Una neovascolarizzazione indotta da cellule staminali è stata dimostrata attraverso l'iniezione diretta di EPC purificate nella regione ischemica¹⁷ o attraverso la mobilitazione di tali cellule indotta da diverse citochine e chemochine come VEGF (fattore di crescita endoteliale) e G-CSF (fattore stimolante colonie di granulociti).

Tabella 1. - Potenziali cellule donatrici in medicina vascolare: caratteristiche principali, vantaggi e limitazioni.							
Tipo cellulare	Sorgente delle cellule	Possibile espansione ex-vivo	Capacità di transdifferenziazione in		Effetti paracrini	Risultati dei dati clinici	
			Cardiomiociti	Cellule vasali		Sicurezza	Efficacia
Mioblasti scheletrici	Biopsia del muscolo scheletrico	Sì	No	No	Incerti	Incerta	Sì
Cellule di midollo osseo non frazionate	Midollo osseo	No	Probabilmente No	Probabilmente Sì	Sì	Sì	Sì
Cellule progenitrici endoteliali	Midollo osseo, Sangue periferico	Sì	Incerte	Sì	Sì	Sì	No
Cellule staminali mesenchimali	Midollo osseo, altri tessuti mesenchimali	Sì	Sì	Incerta	Sì	Non determinata	Non determinata
Cellule staminali e progenitrici residenti	Biopsia muscolo cardiaco	Sì	Sì	Sì	Incerti	Non determinata	Non determinata
Cellule staminali embrionali	Linee cellulari allogene e autologhe	Sì	Sì	Sì	Incerti	Non determinata	Non determinata

Adattata da Kay et al.¹⁵

Kocher et al.¹⁸ hanno dimostrato che l'infusione di cellule umane CD34+ (marker di EPC) in animali con infarto miocardico porta ad una marcata angiogenesi nella regione peri-infartuale, con successiva diminuzione dell'apoptosi, ridotta fibrosi interstiziale e recupero della funzione ventricolare. Altri autori hanno dimostrato che l'impianto di cellule mononucleate di midollo nel miocardio ischemico è in grado di generare lo sviluppo di circoli collaterali e migliorare la funzione regionale probabilmente attraverso il reclutamento di angioblasti, ligandi angiogenici e citochine¹⁹.

È interessante notare che le cellule staminali trapiantate non vengono incorporate in nuovi capillari, bensì contribuiscono alla formazione di nuovi vasi secerndo citochine proangiogenetiche²⁰. Tale osservazione suggerisce che un effetto paracrino è probabilmente il più importante meccanismo che contribuisce alla neovascolarizzazione mediata dalle EPC.

Recentemente è stato dimostrato che la mobilitazione di EPC endogene può essere favorita dal trattamento con statine, che aumenta l'angiogenesi dei tessuti ischemici²¹ (tabella 2 alla pagina di fronte). Orlic et al.²² hanno dimostrato che la mobilitazione di cellule dal midollo osseo attraverso il G-CSF e l-SCF porta ad una riduzione della mortalità post-infartuale e ad un recupero funzionale in animali con infarto miocardico, che si associa a neoangiogenesi nel miocardio infartuato.

Sulla base di questi risultati sperimentali diversi trial clinici d'intervento sono stati intrapresi per verificare quanto tale terapia cellulare sia realizzabile e sicura in pazienti affetti da sindrome coronarica acuta. Gli autori di questi studi hanno sostenuto la necessità di eseguire subito una sperimentazione nel-

l'uomo per quantizzare il potenziale beneficio clinico ottenibile con questa terapia. Sono stati inclusi pazienti con infarto sottoposti ad angioplastica coronarica e ad impianto di stent in cui le cellule staminali sono state infuse per via intracoronarica.

La sperimentazione clinica di più largo respiro ad oggi eseguita è lo studio BOOST²³ in cui 60 pazienti trattati con PCI (Percutaneous Coronary Intervention) primaria per sindrome coronarica acuta con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) sono stati randomizzati in un gruppo di controllo ricevente la terapia medica ottimale post-IMA, e in un gruppo sottoposto a doppia infusione intracoronarica di cellule di midollo osseo autologhe, rispettivamente 4 e 8 giorni dopo la PCI. L'end-point primario dello studio (frazione d'eiezione del ventricolo sinistro a sei mesi determinata mediante RMN) aumentava significativamente del 6,7% nel secondo gruppo rispetto allo 0,7% di aumento osservato nel gruppo trattato con terapia medica standard. A 18 mesi tale differenza tra i due gruppi non risultava essere statisticamente significativa²⁴.

Sulla stessa linea è stato ideato il trial multicentrico TOPCARE-AMI²⁵ in cui 59 pazienti con IMA sono stati randomizzati a ricevere cellule progenitrici circolanti o cellule di midollo osseo per via intracoronarica. L'applicazione delle cellule progenitrici ha determinato un significativo incremento della frazione d'eiezione e una riduzione delle dimensioni ventricolari sinistre telesistoliche in entrambi i gruppi di trattamento. Si può dunque affermare che i due approcci cellulari hanno un profilo di sicurezza e di effetti favorevole tale da garantire uno sviluppo rapido di nuove sperimentazioni cliniche eseguite su campioni più significativi di pazienti.

Tabella 2. - *Fattori che modificano la disponibilità delle cellule progenitrici endoteliali.*

Fattori	Effetti sulle EPC
Fisiologici	
Chemochine SCF-1, G-CSF, GM-CSF SDF-1	reclutamento, mobilizzazione mobilizzazione, differenziazione
Citochine/Fattori di crescita FGF, VEGF, PIGF Angiopoietina, PDGF	differenziazione mobilizzazione, replicazione
Ormoni Eritropoietina Estrogeni	mobilizzazione mobilizzazione, differenziazione
Molecole segnale NO, Akt	mobilizzazione, migrazione, homing
Farmacologici	
3-HMG-CoA inibitori PPAR- γ agonisti	mobilizzazione, differenziazione mobilizzazione
Fisici	
Esercizio Ipossia	mobilizzazione mobilizzazione, homing
Patologici	
Coronaropatia IMA Ischemia arti periferici	mobilizzazione, homing mobilizzazione, homing mobilizzazione, homing

Adattata da Dzau et al.²⁶

La tabella 3 riassume i principali trial d'intervento pubblicati fino ad ora sulla sperimentazione clinica delle cellule staminali.

Il trattamento con EPC autologhe può essere anche utilizzato per promuovere la rapida ri-endotelizzazione e il recupero della normale omeostasi di altri distretti circolatori che hanno subito insulti meccanici durante procedure di rivascolarizzazione (impianto di graft protesici, stent). In questo campo le evidenze sono numerose; alcuni gruppi stanno concentrando la loro attenzione nell'homing di EPC su stent metallici per la prevenzione della restenosi intrastent²⁷. Questo porterebbe ad una nuova generazione di stent rispetto a quelli medicati, quotidianamente in uso nei laboratori di emodinamica.

Tabella 3. - *Trial clinici sulla terapia cellulare in pazienti con infarto miocardico acuto.* MNC= cellule mononucleari (derivate da midollo osseo), CPC= cellule progenitrici circolanti, MSC= cellule mesenchimali (derivate da midollo osseo), IC= intracoronarico, FE= frazione d'eiezione del ventricolo sinistro, VTDVSn= volume telediastolico del ventricolo sinistro). (Adattata da Wollert et al.³⁶)

Studio	N. di pazienti	Tipi cellulari utilizzati	Rilascio	Risultati	
				Miglioramenti	Nessun cambiamento
Strauer et al. ³¹	10 trattati 10 controlli	MNC	IC	Cinesi regionale Perfusione area infartuata ↓	FE globale VTDVSn
TOPCARE-AMI ¹⁶	29 MNC 30 CPC 11 controlli	MNC CPC	IC	Cinesi regionale, FE globale, ↓ area infartuata flusso coronarico	VTDVSn
Fernandez-Aviles et al. ³²	20 trattati 13 controlli	MNC	IC	Cinesi regionale FE globale	VTDVSn
Kueth et al. ³³	5 trattati	MNC	IC		Cinesi regionale FE globale
BOOST ¹⁴	30 trattati 30 controlli	NC	IC	Cinesi regionale FE globale ↓ area infartuata VTDVSn	
Chen et al. ³⁴	34 trattati 35 controlli	MSC	IC	Cinesi regionale FE globale ↓ area infartuata VTDVSn	
Vanderheyden et al. ³⁵	12 trattati 10 controlli	CD133+	IC	Cinesi regionale FE globale Perfusione	

Così come nella cardiopatia ischemica, anche in questo settore viene sperimentata la mobilitazione di EPC attraverso l'utilizzo di fattori stimolanti. Bhattacharya e coll²⁸ hanno riportato che la mobilitazione di stem cell dal midollo osseo attraverso G-CSF esogeno aumenta la riendotelizzazione e la pervietà di graft protesici di piccolo calibro. Altri autori hanno dimostrato che la terapia con statine²⁹ ed estrogeni³⁰ aumenta il numero di EPC e riduce l'iperplasia neointimale in modelli animali di danno vascolare, presumibilmente stimolando l'attività della NO sintasi endoteliale.



La terapia con cellule staminali è attualmente ancora in divenire e non sono pochi i problemi che ne limitano l'esecuzione nella pratica clinica (espansione *in vitro* delle EPC, sicurezza nella loro somministrazione, riattivazione di cellule neoplastiche quiescenti durante la loro mobilitazione con fattori di crescita, probabile stimolazione di iperplasia intinale). Vi sono tuttavia le premesse per lo sviluppo di protocolli sicuri ed efficaci volti ad un loro utilizzo quotidiano nella pratica clinica.

La rivascolarizzazione carotidea percutanea

Nei paesi occidentali l'ictus cerebrale è la terza causa di morte dopo la cardiopatia ischemica e le neoplasie, ed è la più comune causa di disabilità permanente³⁷. Questa patologia neurologica colpisce circa lo 0,2% della popolazione ogni anno. L'incidenza della mortalità associata ad ictus si raddoppierà nei prossimi trent'anni.

La stenosi dell'arteria carotide interna è responsabile del 10-20% di tutti gli accidenti cerebrovascolari (ictus e attacchi ischemici transitori).

L'impianto di uno stent carotideo (SC) sta emergendo come una potenziale strategia alternativa di rivascolarizzazione rispetto alla endoarterectomia carotidea (EC) nei pazienti con stenosi dell'arteria.

Diversi trial clinici randomizzati hanno stabilito la superiorità della EC rispetto al trattamento farmacologico nella prevenzione di eventi neurologici in pazienti con stenosi carotidea di grado severo. Studi clinici d'intervento come il NASCET, lo ECST³⁹ o il Veterans Administration Cooperative Study⁴⁰ hanno dimostrato come la chirurgia sia indicata per gli individui con stenosi sintomatica $\geq 70\%$ ed in minor misura in quelli con una stenosi tra il 50 e il 70%. Nei pazienti asintomatici la chirurgia è stata associata con una piccola ma significativa riduzione dell'incidenza di ictus in presenza di una stenosi $\geq 60\%$ ⁴¹.

A questo riguardo le linee guida dell'American Heart Association indicano la EC come la strategia più adatta per tutti i pazienti sintomatici con una stenosi della carotide interna $\geq 50\%$ e per quelli asintomatici con una stenosi $\geq 60\%$ ⁴².



Per gli individui con un rischio chirurgico aumentato, la EC è considerata una terapia accettabile per stenosi $\geq 75\%$. Risulta chiaro quindi che ancora si discute sulla possibilità di intervenire in pazienti asintomatici con grado di stenosi elevato per l'aumentato rischio operatorio di complicanze periprocedurali e la riduzione solo modesta del rischio assoluto di accidente cerebrovascolare⁴³.

Per quanto riguarda la selezione dei pazienti ai fini della prognosi post-endoarterectomia, viene riconosciuto un ruolo importante alla concomitante presenza di comorbidità diverse.

Le caratteristiche che determinano un rischio elevato nei pazienti che vanno incontro ad intervento di endoarterectomia sono scompenso cardiaco congestizio (classe NYHA III/IV), frazione di eiezione del ventricolo sinistro $< 30\%$, angina instabile, occlusione della carotide controlaterale, infarto miocardico recente e precedente endoarterectomia con restenosi ricorrente.

La rivascolarizzazione percutanea carotidea mediante angioplastica con palloncino è stata praticata per la prima volta nei primi anni 80. L'avvento degli stent a metà degli anni 90 ha consentito una maggiore protezione contro le dissezioni e ha ridotto il tasso di restenosi. Sebbene non vi siano al momento studi prospettici di comparazione, **la procedura di stenting carotideo (SC) è stata uniformemente riconosciuta come superiore rispetto all'angioplastica** (tabella 4, alla pagina di fronte). Inoltre l'introduzione di dispositivi di protezione contro l'embolizzazione distale negli ultimi cinque anni ha reso la SC una procedura più sicura.

Lo studio CAVATAS⁴⁴ ha confrontato EC *vs* angioplastica carotidea in pazienti a rischio basso o moderato per intervento chirurgico. Sono stati randomizzati a EC o angioplastica un totale di 504 pazienti con stenosi carotidea sintomatica. L'incidenza di ictus è risultata sovrapponibile nei due gruppi.

Lo studio SAPPHIRE⁴⁵ è il primo a paragonare EC *vs* SC eseguita con dispositivo di protezione. Tale studio ha selezionato pazienti ad alto rischio per chirurgia con stenosi $\geq 50\%$ sintomatiche o $\geq 80\%$ asintomatiche. Sui 334 pazienti randomizzati si sono verificati eventi avversi maggiori nel 12,2% dei pazienti trattati con SC e nel 20,1% dei pazienti trattati con EC. Inoltre, la necessità di ripetere una procedura di rivascolarizzazione è stata più bassa nel gruppo SC. Alla luce di questi brillanti risultati, lo SC con mezzi di protezione è stato ritenuto appropriato nelle stenosi carotidee $\geq 70\%$ ad alto rischio chirurgico, essendo questo uguale – se non superiore – all'intervento chirurgico.



Sono attualmente in corso una serie di trial clinici i cui risultati chiariranno meglio le indicazioni e le controindicazioni della terapia interventistica che è sicuramente candidata a diventare il trattamento d'elezione delle stenosi del distretto carotideo.

Tabella 4. - Studi clinici di confronto tra stenting carotideo e endoarterectomia carotidea.

Acronimo	Titolo	Dettagli
CREST	The Carotid Revascularization Endarterectomy <i>versus</i> Stenting Trial	Trial clinico controllato randomizzato multicentrico per confrontare SC <i>versus</i> EC in pazienti con elevato grado di stenosi carotidea sintomatici. Effettuato in USA.
ICSS (CAVATAS II)	The International Carotid Stenting Study	Trial clinico controllato randomizzato multicentrico per confrontare SC <i>versus</i> EC in pazienti con elevato grado di stenosi carotidea sintomatici. Effettuato in UK.
SPACE	Stent-Protected Percutaneous Angioplasty of the Carotid <i>versus</i> Endarterectomy	Trial clinico controllato randomizzato multicentrico per confrontare SC <i>versus</i> EC in pazienti con elevato grado di stenosi carotidea sintomatici. Effettuato in Germania.
EVA-S3	Endarterectomy <i>versus</i> Angioplasty in patients with severe symptomatic carotid stenosis	Trial clinico controllato randomizzato multicentrico per confrontare SC <i>versus</i> EC in pazienti con elevato grado di stenosi carotidea sintomatici. Effettuato in Francia.
SAPPHIRE	Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy	Trial clinico controllato randomizzato per confrontare SC <i>versus</i> EC in pazienti ad elevato rischio operatorio.
CARESS	Carotid Revascularization with Endarterectomy or Stenting System	Registro che include i pazienti esclusi dal CREST ed i pazienti asintomatici. Dati che devono essere confrontati con i diversi registri della EC effettuata nello stesso ospedale dove si svolge lo studio.
SECURITY	Registry Study to evaluate the neuro-shield bare wire cerebral protection system and x-act stent in patients at high-risk for carotid endarterectomy	Registro degli stenting carotidei protetti con sistemi di anti-embolizzazione in pazienti ad elevato rischio operatorio.
ARCHER	ACCULINK for Revascularization of Carotids in High-risk patients	Registro degli stenting carotidei in pazienti ad elevato rischio operatorio.

Bibliografia

1. Suwaidi J, Hamsaki S, Higano S, et al. Long-term follow up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000; 101: 948-54.
2. Schachinger V, Britten M, Zehier A. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000; 101: 1899-906.
3. Kuvin J, Patel R, Sliney K, et al. Peripheral vascular endothelial function testing as a non invasive indicator of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1843-9.
4. Neunteufl T, Heher S, Katzenschlager R, et al. Long term prognostic value of flow mediated dilation in the brachial artery of patients with chest pain. *Am J Cardiol* 2000; 86: 207-10.
5. Gokce N, Keaney J, Hunter L, et al. Risk stratification for postoperative cardiovascular events via non-invasive assessment of endothelial function. *Circulation* 2002; 105: 1567-72.
6. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, et al. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001; 104: 2673-8.
7. Targonski V, Bonetti O, Pumper M, et al. Coronary endothelial dysfunction is associated with an increased risk of cerebrovascular events. *Circulation* 2003; 107: 2805.
8. Brevetti G, Silvestro A, Schiano V, et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk prediction in peripheral arterial disease. *Circulation* 2003; 108: 2093-8.
9. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 2001; 104: 191-6.
10. Modena M, Bonetti L, Coppi F, et al. Prognostic role of reversible dysfunction in hypertensive postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 505-10.
11. Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function: cardiac events. *Circulation* 2005; 111: 363-8.
12. Cosentino F. L'endotelio. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore 1999.
13. Kong D, Melo LG, Gnechchi M, et al. Cytokine-induced mobilization of circulating endothelial progenitor cells enhances repair of injured arteries. *Circulation* 2004; 110: 2039-46.
14. Raffi S, Lyden D. Therapeutic stem and progenitor cell transplantation for organ vascularization and regeneration. *Nat Med* 2003; 9: 702-12.
15. Wollert KC, Drexler H. Cell-based therapy for heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2006; 21: 234-9.
16. Werner N, Nickenig G. Influence of cardiovascular risk factors on endothelial progenitor cells: limitations for therapy? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 257-66. Epub 2005 Dec 1.
17. Kawamoto A, Gwon H-C, Iwaguro H, et al. Therapeutic potential of ex-vivo expanded endothelial progenitor cells for myocardial ischemia. *Circulation* 2001; 103: 634-7.

18. Kocher AA, Schuster MD, Szabolcs MJ, et al. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. *Nat Med* 2001; 7: 430-6.
19. Kamihata H, Matsubara H, Nishiue T, et al. Implantation of bone marrow mononuclear cells into ischemic myocardium enhances collateral perfusion and regional function via side supply of angioblasts, angiogenic ligands, and cytokines. *Circulation* 2001; 104: 1046-52.
20. Iba O, Matsubara H, Nozawa Y, Fujiyama S, et al. Angiogenesis by implantation of peripheral blood mononuclear cells and platelets into ischemic limbs. *Circulation* 2002; 106: 2019-25.
21. Skaletz-Rorowski A, Walsh K. Statin therapy and angiogenesis. *Curr Opin in Lipid* 2003; 14: 599-603.
22. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Limana F, Jakoniuk I, Quaini F, et al. Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 10344-9.
23. Wollert KC, Meyer GP, Lotz J, et al. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial. *Lancet* 2004; 364: 141-8.
24. Meyer GP, Wollert KC, Lotz J, Steffens J, Lippolt P, et al. Intracoronary bone marrow cell transfer after myocardial infarction [Eighteen months' follow up data from the randomized, controlled BOOST (Bone marrow transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration) trial]. *Circulation* 2006; 113: 1287-94.
25. Assmus B, Schachinger V, Teupe C, et al. Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation* 2002; 106: 3009-17.
26. Dzau VJ, Gnechi M, Pachori AS, et al. Therapeutic potential of endothelial progenitor cells in cardiovascular disease. *Hypertension* 2005; 46: 7-18.
27. Shi Q, Bhattacharya V, Hong-De Wu M, et al. Utilizing granulocyte colony-stimulating factor to enhance vascular graft endothelialization from circulating blood cells. *Ann Vasc Surg* 2002; 16: 314-20.
28. Bhattacharya V, Shi Q, Ishida A, et al. Administration of granulocyte colony-stimulating factors enhances endothelialization and microvessel formation in small caliber synthetic vascular grafts. *J Vasc Surg* 2000; 32: 116-23.
29. Spyridopoulos I, Haendeler J, Urbich C, Brummendorf TH, Oh H, et al. Statins enhance migratory capacity by upregulation of the telomere repeat-binding factor TRF2 in endothelial progenitor cells. *Circulation* 2004; 110: 3136-42.
30. Iwakura A, Luedemann C, Hanley A, Kearney M, et al. Estrogen-mediated, endothelial nitric oxide synthase-dependent mobilization of bone marrow-derived endothelial progenitor cells contributes to reendothelialization after arterial injury. *Circulation* 2003; 108: 3115-21.
31. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, Kosterling M, et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation* 2002; 106: 1913-8.
32. Fernandez-Aviles F, San Roman JA, Garcia-Frade J, Fernandez ME, et al. Experimental and clinical regenerative capability of human bone marrow cells after myocardial infarction. *Circ Res* 2004; 95: 742-8.
33. Kuethe F, Richartz BM, Sayer HG, et al. Lack of regeneration of myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans with large anterior myocardial infarctions. *Int J Cardiol* 2004; 97: 123-7.
34. Chen SL, Fang WW, Ye F, Liu YH, et al. Effect on left ventricular function of intracoronary transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cell in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004; 94: 92-5.
35. Vanderheyden M, Mansour S, Vandekerckhove B, et al. Selected intracoronary CD133+ bone marrow cells promote cardiac regeneration after acute myocardial infarction. *Circulation* 2004; 110 (suppl III): 324-5.
36. Wollert KC, Drexler H. Clinical applications of stem cells for the heart. *Circ Res* 2005; 96: 151-63.
37. Heart Disease and Stroke Statistics-2006 Update. Dallas: American Heart Association 2006.
38. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Collaborators. *N Engl J Med* 1991; 325: 445-53.
39. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialist (ECST) Collaborative Group. *Lancet* 1991; 337: 1235-43.
40. Mayberg MR, Wilson E, Yatsu F, et al. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. *JAMA* 1991; 266: 3289-94.
41. Rothwell PM, Goldstein LB. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis: asymptomatic carotid surgery trial. *Stroke* 2004; 35: 2425-7.
42. CMS decision memo for carotid artery stenting. Disponible al sito <http://www.cms.hhs.gov/mcd/view-decisionmemo.asp?id=157>.
43. Casanova Study Group. Carotid surgery versus medical therapy in asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 1991; 22: 1229-35.
44. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the carotid and vertebral artery transluminal angioplasty study (CAVATAS): a randomized trial. *Lancet* 2001; 357: 1729-37.
45. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004; 351: 1493-501; Ouriel K. SAPHIRE pivotal study. Available at: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/briefing/4033b1.htm>. Accessed November 15, 2005.

Indirizzo per la corrispondenza:
 Prof. Francesco Cosentino
 Università La Sapienza
 II Facoltà di Medicina
 Ospedale S. Andrea
 Divisione di Cardiologia
 Via Grottarossa, 1035
 00189 Roma
 E-mail: f_cosentino@hotmail.com